

NOVEMBER 2005
XI. JAHRGANG

D 13882 F
ISSN 0947-0875

4.05

Perspektiven der Hirnforschung

Neuro *forum*

Organ der Neurowissenschaftlichen Gesellschaft



NEUROWISSENSCHAFTLICHE
GESELLSCHAFT



Molekulare Ursachen der Parkinson Krankheit

Stammzellbasierte Rekonstruktion des dopaminergen Projektionssystems

Stammzellbasierte Therapieansätze bei der Parkinson Krankheit



Blick für die Elektrophysiologie

Ideales Mikroskop für patch-clamp Experimente und Intravitalmikroskopie



Bedienerfreundlich

Alles, was man beim Experiment am Mikroskop bedienen muss liegt griffgünstig vorne:
Leuchtfeldblende, beidseitiger Fokus, Objektivwechsler, Kondensator. „Smooth“ click-stops unterdrücken jede Vibration.

Elektrisch rauschfrei

Auch die neue NIR-Durchlichtbeleuchtung hat ihre elektrische Einheit getrennt vom Stativ. Über Faser gelangt das Licht ins Mikroskop.



Schlank, stabil und ausbaufähig

Das stabile Stativ kommt in der super-schlanken „i“-Form, sodass jede Menge Platz im Probenraum für Manipulatoren, Pipetten und Badkammer und Tischkonstruktionen vorhanden ist. Für höhere Proben (Ganztiere) kann das Stativ verlängert werden.

Optik vom Feinsten

Zum Beispiel:

NEU: Für einfachstes Einstellen „Übersicht-Detail-Vergrößerung“ 5,6x bis 64x mit einem Objektiv: Das „LWD“ 16x/0,8, Arbeitsabstand 3 mm macht besonders Anfängern einfach, Pipetten exakt zu platzieren.

NEU: Einmaliges Wasserobjektiv Apo 100x/N.A. 1,1, Arbeitsabstand 2,5 mm, mit optischer Tiefenkorrektur.

NEU: Erweiterte NIR DIC Korrektur (850 nm)

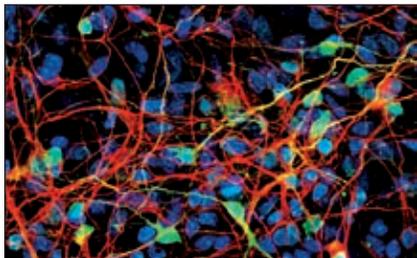


Nikon GmbH, Mikroskope
Tiefenbroicher Weg 25
40472 Düsseldorf

Tel.: 0211 94 14 214

Fax: 0211 94 14 322

e-mail: mikroskope.messtechnik@nikon.de



Zum Titelbild: Humane Langzeitkulturen aus dem fetalen ZNS können sich in eine Reihe von spezifischen neuronalen Phänotypen differenzieren, u.a. zu GABAergen (Projektionsneurone, siehe S. 125)



**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:
Prof. Dr. Niels Birbaumer, Tübingen

*Verhaltensneurowissenschaften
(kommissarisch):*
Prof. Dr. Uwe Homberg, Marburg

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 111

HAUPTARTIKEL

Jörg B. Schulz 112
Molekulare Ursachen der Parkinson Krankheit

Guido Nikkhah 120
Stammzellbasierte Rekonstruktion des dopaminergen Projektionssystems:
Von der Molekularbiologie zur klinischen Anwendung beim Morbus Parkinson

KOMMENTAR

Wolfgang H. Oertel
Stammzellbasierte Therapieansätze bei der Parkinson Krankheit

ARTIKEL DES QUARTALS

Sakaba, T., Stein, A., Jahn, R. und Neher, E. 128
Distinct kinetic changes in neurotransmitter release after SNARE protein cleavage

FORSCHUNGSFÖRDERUNG

**Karla Eggert, Horst Baas, Günther Deuschl, Richard Dodel,
Sonja Franke, Thomas Gasser, Thomas Klockgether, Heinz Reichmann,
Claudia Trenkwalder, Ullrich Wuellner und Wolfgang H. Oertel** 130
Das Kompetenznetz Parkinson

NACHRUF

Kurt Harald Backus 134

STELLENMARKT 134/139

NACHRICHTEN AUS DER NEUROWISSENSCHAFTLICHEN GESELLSCHAFT

Kursprogramm 2006 135
Preis der Association for the Scientific Study of Consciousness (ASSC) 137
Communicator-Preis 2006 für die beste Darstellung von
Wissenschaft in der Öffentlichkeit 137
Heineken Preis für Kognitive Wissenschaften 137
Stipendien für das Forum of European Neuroscience – FENS 2006 in Wien 141
Lehrerfortbildung 139

BÜCHER

Der gitterlose Käfig – Wie das Gehirn die Realität erschafft 141

AUSBlick/IMPRESSUM 142



Molekulare Ursachen der Parkinson Krankheit

Jörg B. Schulz

Zusammenfassung

Die Parkinson Erkrankung ist eine progressive neurodegenerative Bewegungsstörung, die im Wesentlichen durch den Verlust dopaminergener Neurone in der Substantia Nigra hervorgerufen wird. Zwar die Ätiologie und Pathogenese der Erkrankung bisher nur unvollständig aufgeklärt, jedoch hat die Identifizierung von verantwortlichen Genen, die mit monogen vererbten Formen der Erkrankung assoziiert sind, zu einem sprunghaften Wissenszuwachs über die molekulare Pathogenese der Parkinsonerkrankung geführt. Genetische, molekularbiologische und biochemische Untersuchungsergebnisse deuten darauf hin, dass eine Störung des Ubiquitin-Proteasomen-Systems, die Akkumulation unlöslicher Proteine, eine mitochondriale Dysfunktion und oxidativer Stress wesentliche Faktoren in der Pathogenese sporadischer und familiärer Formen der Parkinsonerkrankung sind.

Abstract

Molecular causes of Parkinson's Disease

Parkinson's disease is a progressively neurodegenerative movement disorder that is principally caused by a loss of dopaminergic neurons in the substantia nigra. Although neither the etiology nor the pathogenesis of this disease is fully understood, identification of the genes responsible for monogenetic forms of the disease has dramatically increased our knowledge of the molecular pathogenesis of Parkinson's disease. The results of genetic, molecular biological and biochemical research suggest that the main pathogenetic factors behind the sporadic and inherited forms of Parkinson's disease are a disturbance in the ubiquitin/proteasome system, an accumulation of insoluble proteins, mitochondrial dysfunction and oxidative stress.

Einleitung und Fragestellung

Das Parkinsonsyndrom ist klinisch charakterisiert durch die Kardinalsymptome Akinese, muskuläre Rigidität und Ruhetremor. Zusätzlich treten häufig Störungen der Körperhaltung und der Haltungsreflexe auf. Die Parkinson Krankheit muss von symptomatischen (sekundären) Parkinsonsyndromen mit bekannter Ätiologie und von Parkinsonsyndromen im Rahmen anderer neurodegenerativer Erkrankungen, insbesondere der Multisystematrophie (MSA), der progressiven supranukleären Paralyse (PSP), der kortikobasalen Degeneration und der Demenz vom Lewy-Körper Typ (DLB) abgegrenzt werden.

kundären) Parkinsonsyndromen mit bekannter Ätiologie und von Parkinsonsyndromen im Rahmen anderer neurodegenerativer Erkrankungen, insbesondere der Multisystematrophie (MSA), der progressiven supranukleären Paralyse (PSP), der kortikobasalen Degeneration und der Demenz vom Lewy-Körper Typ (DLB) abgegrenzt werden.

Die Parkinson Krankheit ist eine stetig progrediente neurodegenerative Erkrankung. Die Prävalenz beträgt ca. 1-2 % bei den über 65-Jährigen in Europa. Die wesentlichen motorischen Symptome resultieren aus einem massiven und selektiven Verlust dopaminergener Zellen in der *Substantia nigra pars compacta* (SNpc). Pathognomonisches neuropathologisches Kennzeichen ist das Auftreten intrazytoplasmatischer eosinophiler Einschlusskörper (Lewy-Körper) in überlebenden nigralen Zellen. Aggregiertes, konformationsgeändertes, unlösliches α -Synuklein ist wesentlicher Bestandteil dieser Lewy-Körper. Insbesondere durch Arbeiten von Braak und Mitarbeitern wurde gezeigt, dass die pathologischen Veränderungen nicht auf die *Substantia nigra* begrenzt sind. Vielmehr treten sie zunächst in der *Medulla oblongata* auf, breiten sich dann über den Hirnstamm, das Mittelhirn und den *Bulbus olfactorius* zunächst in mesokortikale Areale (*Hippocampus*) aus und greifen dann auf neokortikale Areale über (Braak et al. 2003). Diese Ausbreitung pathologischer Veränderungen erklärt auch das zusätzliche Auftreten autonomer, kognitiver und psychiatrischer Symptome bei vielen Patienten im Erkrankungsverlauf.

Die bei der Parkinson Krankheit vorwiegend betroffenen SNpc Neurone projizieren zum Striatum. Als Folge ihrer Degeneration entsteht im Striatum ein Mangel des Neurotransmitters Dopamin. Klinisch wird ein Parkinsonsyndrom manifest, wenn etwa 50% der dopaminergen Neurone der *Substantia nigra* untergegangen sind, bzw. der striatale Dopamingehalt um 70-80% vermindert ist. Auch bei normaler Alterung kommt es zum Verlust nigraler Neurone und zur Reduktion des striatalen Dopamingehalts, jedoch ohne dass die für

Tab. 1: Genetik der Parkinsonsyndrome

Lokus	Chromosomale Lokalisation	Gen Produkt	Vererbungs-Modus	Lewy Körper Pathologie	Spezielle klinische Symptome
PARK 1,4	4q21-23	α -Synuklein	AD	Ja	Demenz, häufig DLB Charakteristika
PARK 2	6q25.2-27	Parkin	AR	Nein	früher Beginn, L-Dopa-induzierte Dyskinesien, Besserung nach Schlaf, Fuß-Dystonien
PARK 3	2p13	?	AD, IP	Ja	Demenz
PARK 5	4p14	UCH-L1	AD	Unbekannt	nicht beschrieben
PARK 6	1q35-36	PINK-1	AR	Unbekannt	früher Beginn, Tremor dominant
PARK 7	1q36	DJ-1	AR	Unbekannt	früher Beginn, Dystonie, psychische Auffälligkeiten
PARK 8	12cen	LRRK2/Dardarin	AD	Ja, aber auch Tau-Pathologie	Tremor dominant, später Beginn, gutes Ansprechen auf L-Dopa
PARK 10	1p32	?	?	Unbekannt	klassisch
PARK 11	2q36-q37	?	?	Unbekannt	Klassisch

AD=autosomal-dominant; AR=autosomal-rezessiv; IP=inkomplette Penetranz; DLB=Demenz vom Lewy Körper Typ

das Auftreten eines Parkinsonsyndroms kritische Schwelle erreicht wird.

Die Parkinson Krankheit wurde lange Zeit als prototypische nicht genetische Erkrankung klassifiziert. Epidemiologische Untersuchungen und Zwillingsstudien weisen jedoch auf genetische Faktoren hin. In den letzten neun Jahren wurden bei den insgesamt seltenen Formen der Erkrankung mit Mendelscher Vererbung (autosomal-dominant oder autosomal-rezessiv) krankheitsverursachende Loci und Gene identifiziert (Tabelle 1). Die aufgrund dieser Kenntnisse durchgeführten molekularen Untersuchungen haben zu einem dramatischen Erkenntnisgewinn über die Pathogenese nicht nur der familiären sondern auch der sporadischen Formen der Parkinson Krankheit geführt und neue wissenschaftliche Gebiete erschlossen.

Genetische Formen der Parkinson Krankheit

Monogen vererbte und sporadische Formen der Parkinson Krankheit zeigen eine große Übereinstimmung der klinischen Symptome und der pathologischen Charakteristika, insbesondere der Parkinson-Symptome und der nigrostriatalen Degeneration, aber auch einige Besonderheiten (Tabelle 1). Die bis heute nachgewiesenen Mutationen lassen sich nur schwerlich mit der Dysfunktion eines biochemischen Weges erklären, mehr aber unser Verständnis über spezifische molekulare Ursachen, die zu einer Degeneration dopaminergener Neurone führen (Abbildung 1).

α -Synuklein (OMIM 163890; PARK1; PARK4). Das erste Gen für hereditäre Formen der Parkinson Krankheit wurde auf das Chromosom 4q21-q23 einer italienischstämmigen, amerikanischen Familie lokalisiert [PARK1] und eine A53T-Punktmutation in dieser und drei weiteren griechischen Familien im α -Synuklein Gen nachgewiesen (Polymeropoulos et al. 1997). Nachfolgend wurden weitere Punktmutationen in einer deutschen (A30P) und einer spanischen (E46K) Familie identifiziert (Krüger et al. 1998; Zarranz et al. 2004). Die Bedeutung von α -Synuklein für die Entstehung der Parkinson Krankheit wurde weiter durch den Nachweis einer Triplikation der Genregion [PARK4], die das α -Synuklein Gen enthält, und zu einer gesteigerten Expression von α -Synuklein führt, unterstrichen (Singleton et al. 2003). Ferner weisen Untersuchungen bei sporadischen Parkinson Patienten auf eine genetische Variabilität der α -Synuklein Promoter-Region hin. Bei Haplotypen mit

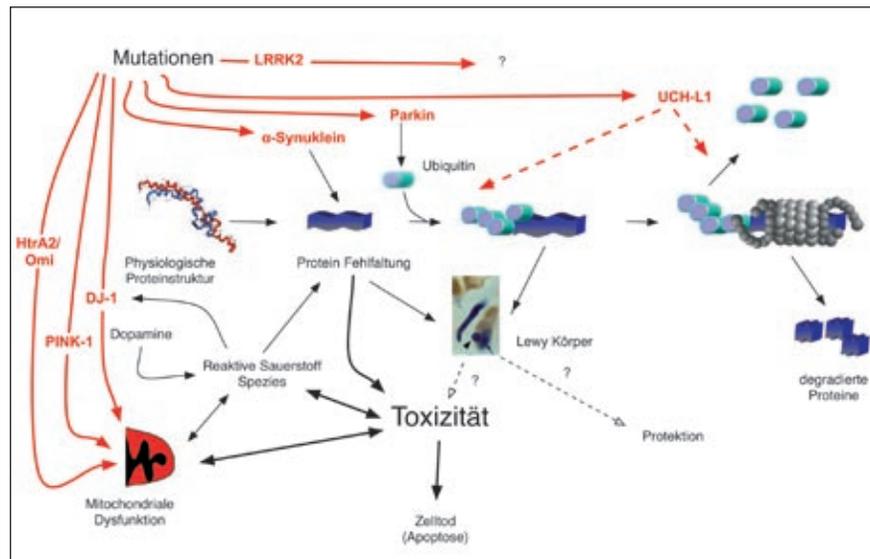


Abb. 1: Bedeutung des Ubiquitin-Proteasomen-Systems und Auswirkungen Parkinson-assoziiierter Mutationen.

Proteine unterliegen der ständigen Erneuerung, die einer Degradation von Proteinen und ihrer Neubildung bedarf. Der wichtigste Abbauweg ist der Ubiquitin-Proteasomen-Degradationsweg. Gealterte, abgenutzte oder konformationsgeänderte Proteine werden mit Ubiquitin markiert. Dies ist ein mehrstufiger Prozess. Der letzte Schritt wird durch eine Ubiquitin-E3-Ligase vermittelt. Es gibt zahlreiche Ubiquitin-E3-Ligasen, die eine hohe Substratspezifität aufweisen. Eine dieser Ligasen ist Parkin. Zwar sind mehrere Substrate für Parkin experimentell nachgewiesen worden, die Bedeutung dieser Substrate für die Pathogenese der Parkinson Krankheit ist aber ungewiss. Rezessive Mutation im Parkin-Gen führen zu einem Funktionsverlust und zu einer verminderten Ubiquitinierung der spezifischen Substrate. Nach der Degradation des Proteins wird die Polyubiquitinkette mit Hilfe der UCH-L1 wieder in Mono-Ubiquitin überführt, das dann für eine erneute Ubiquitinierung von Proteinen wieder zur Verfügung steht. Ob α -Synuklein selbst durch Parkin (wie vereinfacht in dem Schema dargestellt) oder durch eine andere E3-Ligase ubiquitiniert wird, ist umstritten und nach derzeitiger Datenlage eher unwahrscheinlich. Eine verstärkte Expression von α -Synuklein (Gentriplikation) oder eine Konformationsänderung in Folge von Punktmutationen oder oxidativem Stress führen zur Ablagerung unlöslicher Proteine, wenn die Kapazität des Ubiquitin-Proteasomen-Systems erschöpft oder krankheitsbedingt reduziert ist. Mutationen im Parkin-, DJ-1 und PINK-1-Gen beeinflussen vermutlich die mitochondriale Funktion. Die zelluläre Bedeutung von Mutationen im LRRK-2-Gen ist bisher nicht bekannt.

gesteigerter α -Synuklein Expression erhöht sich die Wahrscheinlichkeit, eine Parkinson Erkrankung zu entwickeln (Holzmann et al. 2003; Pals et al. 2004).

Die physiologische Funktion von α -Synuklein ist bis heute nicht eindeutig geklärt. α -Synuklein wird im gesamten ZNS exprimiert und ist angereichert in Membranen und vesikulären Strukturen (Kahle et al. 2002). Jüngste Studien zeigen, dass α -Synuklein spezifisch mit *lipid rafts* interagiert und diese Assoziation für die synaptische Lokalisation benötigt wird (Fortin et al. 2004). α -Synuklein scheint eine wichtige Rolle bei der Regulation der synaptischen Vesikelgröße und der Speicherung von Dopamin zu spielen und beeinflusst die Funktion des Dopamin-Transporters (Murphy et al. 2000).

α -Synuklein besitzt in seiner physiologischen Form keine ausgeprägte bzw. vorgegebene Tertiärstruktur, kann aber in Abhängigkeit von der Umgebung oder als Folge krankheitsassoziierter Punktmutationen deutliche Konformationsänderungen eingehen. Neben dem löslichen, ungefalteten Zustand kann α -Synuklein monomere und oligomere Formen einnehmen oder amyloidogene Filamente bilden (Caughey und Lansbury 2003). Diese fibrillären Formen sind wesentlicher struktureller Bestandteil der Lewy-Körper, die charakteristisch für die Pathologie der Parkinson Krankheit und anderer Synukleinopathien, z.B. der MSA und der DLB, sind (Spillantini et al. 1998). Im Vergleich zu Wildtyp α -Synuklein führen die mutanten A30P und A53T Proteine zu einer gesteigerten Selbstaggregation und zur Ausbildung von oligomeren und fibrillären

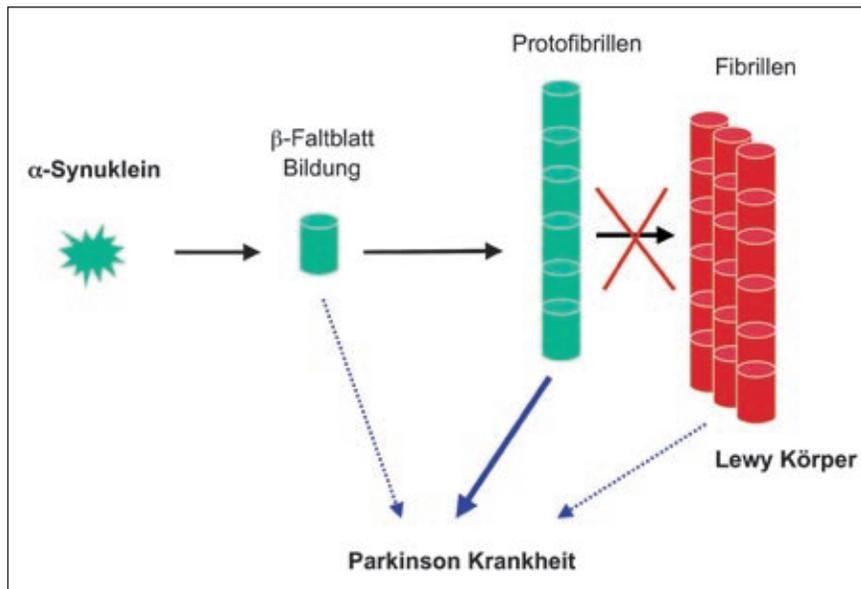


Abb. 2: Konformationsänderungen: Protofibrillen, Fibrillen und Lewy-Körper. Durch Mutation, Umwelteinflüsse oder oxidativen Stress nimmt das nativ ungefaltete α -Synuklein eine β -Faltblattstruktur an, bildet Protofibrillen, die zu Fibrillen aggregieren, sich intrazellulär im Zytosol ablagern und so Lewy-Körper bilden. Es ist unklar, welcher Aggregatzustand toxisch wirkt und zum Zelluntergang führt. Viele Daten sprechen dafür, dass nicht die Aggregate selbst, sondern die Vorstufen, insbesondere die Protofibrillen toxisch sind. Nach dieser These wirken Lewy-Körper als Entgiftungsort sogar protektiv, solange die Kapazität ausreicht („Müllhalde“).

Zuständen in vitro (Conway et al. 1998). α -Synuklein Oligomere sind die Vorstufen für Aggregate höherer Ordnungszustände, z.B. amyloidähnliche Fibrillen, die in unlöslichem Zustand in den filamentösen Strukturen der Lewy-Körper Lewy-Neuriten gefunden werden. Es ist bis heute umstritten, ob diese Fibrillen selbst oder ihre Vorstufen, sogenannte Protofibrillen, die pathogene Zytotoxizität vermitteln (Caughey und Lansbury 2003). Nach dieser Theorie hätte die Ablagerung von Fibrillen in Lewy-Körpern die Funktion einer „Müllhalde“ und wären neuroprotektiv, so lange ihre Aufnahmekapazität ausreicht (Abbildung 2). Die Katecholamine, insbesondere Dopamin, reagieren mit α -Synuklein, bilden kovalente Bindungen, stabilisieren so den Zustand der Protofibrillen und verlangsamen die Konvertierung zu Fibrillen (Conway et al. 2001). Dieses ist eine Erklärungsmöglichkeit für die spezifische Vulnerabilität dopaminergener Neurone.

Die Hypothese zytotoxischer Protofibrillen wird zusätzlich gestützt durch den Bericht motorischer Auffälligkeiten und einem Verlust dopaminergener Terminalen in [A53T] α -Synuklein transgenen Mäusen, die nicht fibrilläre α -Synuklein Inklusionen aufweisen (Masliah et al. 2000). [A30P] α -Synuklein transgene Mäuse bilden Protofibrillen, zeigen jedoch keine Degeneration des nigrostriatalen Systems (Kahle et al. 2000; Lee

et al. 2002). Daher scheint – zumindest in Mäusen – die Ausbildung von Protofibrillen nicht hinreichend für die Induktion der Neurotoxizität zu sein. In bitransgenen Mäusen, die humanes α -Synuklein und Amyloid-Vorläuferprotein forciert exprimieren, fördert die vermehrte Bildung von β -Amyloid die Bildung fibrillärer α -Synuklein positiver Inklusionen (Masliah et al. 2001). Dieses führt auch zu einer verstärkten α -Synuklein assoziierten Pathologie und Verhaltensauffälligkeiten. Zum heutigen Zeitpunkt ist der genaue Beitrag von α -Synuklein Protofibrillen und Inklusionen zur Pathologie der Parkinson Krankheit nicht bis ins Detail verstanden, vermutlich tragen aber beide Konformationen zur Pathogenese bei.

Wie die Aggregation von Wildtyp α -Synuklein bei Patienten mit sporadischer Parkinson Krankheit induziert wird, ist nur unzureichend verstanden. Experimentell induzieren mehrere Faktoren die Bildung von α -Synuklein Aggregaten oder Fibrillen. Dazu zählen die chronische Inhibition des Komplex I der mitochondrialen Elektronentransportkette durch Rotenon und 1-Methyl-4-Phenyl-1,2,3,6-Tetrahydropyridin (MPTP) (Betarbet et al. 2000; Fornai et al. 2005), andere Formen des oxidativen oder nitrosativen Stresses (Ischiropoulos und Beckman 2003), die Inhibition proteasomaler Funktion (McNaught et al. 2004) und Interaktionen mit Tau oder

Amyloid (Masliah et al. 2001; Giasson et al. 2003). Posttranslationale Modifikationen von α -Synuklein in Form selektiver Ubiquitinierung und Phosphorylierung tragen zusätzlich zur Aggregat- und Fibrillenbildung und zur Toxizität von α -Synuklein bei (Hasegawa et al. 2002; Chen und Feany 2005).

Therapeutisch führen Ansätze, die auf eine Verminderung der α -Synuklein Aggregatbildung abzielen, zur Protektion. Die lentiviral-vermittelte Überexpression des nicht-amyloidogenen Proteins β -Synuklein reduziert die Fibrillenbildung und von α -Synuklein in transgenen Mäusen (Hashimoto et al. 2004). In *Drosophila* schützt die transgene Überexpression des Hitze-Schock-Proteins (HSP)70 vor der Toxizität von α -Synuklein Überexpression und verhindert das Absterben dopaminergener Zellen (Auluck et al. 2002). HSP70 verhindert die Fibrillenbildung von α -Synuklein, in dem es mit praefibrillären Aggregatzuständen interagiert (Dedmon et al. 2005).

Trotz überzeugender Evidenz, dass die Protofibrillen- und/oder Fibrillenbildung von α -Synuklein von entscheidender Bedeutung für die Pathogenese der meisten Formen der Parkinson Krankheit ist, bleiben bis heute die exakten Mechanismen der Toxizität für dopaminergere Neurone ungeklärt. Aggregiertes α -Synuklein ist resistenter gegenüber der Degradation durch das Ubiquitin-Proteasomen-System und hemmt die proteolytische Aktivität des Proteasoms (Lindersson et al. 2004). Die Überexpression von α -Synuklein sensibilisiert kultivierte Zellen für die durch Inhibition des Proteasoms induzierte Fibrillenbildung und Toxizität (Petrucci et al. 2002; Rideout et al. 2004). In der Ratte führt die systemische Applikation eines Proteasom-Inhibitors zur Ausbildung von Lewy-Körper ähnlichen Aggregaten in dopaminergenen Neuronen der SNpc und zur progressiven Degeneration des nigrostriatalen Systems (McNaught et al. 2004). Somit scheinen sowohl der reduzierte Abbau des α -Synuklein als auch die direkte Inhibition des Proteasoms für die Pathogenese verantwortlich. Neben dem Ubiquitin-Proteasomen-System wird zur Degradation von α -Synuklein auch der Lysosomen/Autophagie Weg verwendet, der durch die A30P und A53T Mutationen blockiert wird (Cuervo et al. 2004).

Dopaminergere Neurone zeigen eine spezifische Vulnerabilität für α -Synuklein vermittelte Toxizität. Als Ursachen werden die Notwendigkeit von Dopamin bei der Generierung reaktiver Sauerstoffspezies (Xu et al. 2002), eine gesteigerte Aktivität des Dopamintransporters mit konsekutiv erhöhten intrazellulären Dopaminkonzentrationen, die Apoptose induzieren (Lee et

al. 2001), und eine Stabilisierung der Protofibrillen (Conway et al. 2001) diskutiert.

Parkin (OMIM 602544, PARK2). Im Gegensatz zur autosomal-dominanten Vererbung bei Familien mit α -Synuklein Mutationen handelt es sich bei Familien mit Parkin-Mutationen um einen autosomal-rezessiven Vererbungsmodus. Im Gegensatz zur dominanten Vererbung, bei der in der Regel von einem toxischen Funktionsgewinn infolge der Mutation ausgegangen wird, handelt es sich bei rezessiver Vererbung meist um einen Funktionsverlust des betroffenen Gens. Allerdings gibt es Hinweise für eine Segregation der Erkrankung innerhalb von einigen Familien, die nicht mit einer rezessiven Vererbung vereinbar ist (Pramstaller et al. 2005). Einige Befunde deuten darauf hin, dass eine Haploinsuffizienz, dominant-negative Effekte oder zusätzliche toxische Einflüsse auch bei Patienten mit heterozygoten Parkin-Mutationen zur Ausbildung der Parkinson Krankheit führen können (Farrer et al. 2001; Pramstaller et al. 2005). Mutationen im Parkin Gen werden bei 50% der Parkinson Patienten mit frühem Erkrankungsbeginn gefunden, wenn es Hinweise für eine Vererbung gibt, bzw. in 10% aller früh beginnenden Erkrankungsfälle (Lücking et al. 2000). Es wurden bis heute zahlreiche Mutationen beschrieben, die von Punktmutationen, Deletionen einzelner Nukleotide oder größeren DNA Abschnitten bis zu genomischen Multiplikationen reichen. Patienten mit einer homozygoten Mutation des Parkin-Gens zeigen in der Regel neuropathologisch keine Lewy-Körper, während diese bei heterozygoten Mutationsträgern berichtet wurden (Pramstaller et al. 2005).

Parkin ist eine Ubiquitin E3-Ligase (Shimura et al. 2000). E3-Ligasen sind Bestandteil eines komplexen zellulären Prozesses, der kovalent Ubiquitin an Proteine bindet. Die Ubiquitinierung resultiert aus sukzessiven Reaktionen der Ubiquitin aktivierenden (E1), konjugierenden (E2) und ligierenden (E3) Enzyme. Weitere Zyklen verlängern das Ubiquitin durch weitere Ubiquitinmoleküle, so dass Polyubiquitin-Ketten entstehen. Die so markierten Proteine werden vom 26S-Proteasom erkannt, dem Proteasom zugeführt und degradiert. E3-Ligasen weisen eine hohe Substratspezifität auf. Parkin interagiert mit den E2-Enzymen UbcH7 und UbcH8 (Shimura et al. 2000). Die Interaktion mit einem Komplex bestehend aus HSP70 und CHIP erhöht die E3-Ligase Aktivität und deren protektive Wirkung (Imai et al. 2002). Mutationen führen zu einem Funktionsverlust der Parkin-vermittelten E3-Ligase-Aktivität. Daraus wurde die Hypothese abgeleitet, dass es zu einer unzureichenden Degradation der Parkinsubstrate und ihrer Akkumulation kommt. Zwar wurden zahlreiche Parkinsubstrate identifiziert, bis heute bleibt aber offen, welche dieser Substrate bei fehlender Degradierung und konsekutiver Akkumulation tatsächlich zur Dysfunktion und zum Absterben dopaminerger Zellen führen. Am meisten Aufsehen hat die Identifizierung einer seltenen o-glykosylierten Form von α -Synuklein als Parkin-Substrat hervorgerufen (Shimura et al. 2001). Die Bedeutung dieses Befundes ist jedoch umstritten. Wäre α -Synuklein tatsächlich ein Substrat von Parkin, müsste die Toxizität bei Überexpression von α -Synuklein in der Abwesenheit von Parkin zunehmen. α -Synuklein transgene Mäuse, die mit Parkin defizienten Mäusen verkreuzt wurden, zeigen jedoch keine gesteigerte Toxizität (R. von Coelln und T. Dawson, persönliche Mitteilung). Allerdings soll die Virus vermittelte Überexpression von Wildtyp-Parkin die Ausbildung von α -Synuklein-positiven Aggregaten reduzieren (Lo Bianco et al. 2004).

Einige der identifizierten Substrate erzeugen bei zellulärer forcierter Expression selbst Aggregatzustände. Dies gilt insbesondere für Synphilin-1, das sowohl mit α -Synuklein als auch mit Parkin interagiert (Krüger 2004). Die zelluläre Überexpression von α -

Synuklein und Synphilin-1 führt zur Bildung unlöslicher, Lewy-Körper ähnlicher Inklusionen (Engelender et al. 1999). Die besondere Bedeutung von Synphilin-1 wird durch die Identifizierung einer R621C-Punktmutation bei 2 Patienten mit anamnestisch sporadischer Parkinson Krankheit hervor gehoben (Marx et al. 2003). Die Überexpression von [R621C]Synphilin-1 reduzierte im Vergleich zur Überexpression des Wildtyps die Zahl positiver Aggregate nach Inhibition des Proteasoms, sensibilisierte aber die Zellen gegenüber Staurosporin-induzierter Toxizität. In Analogie zu den α -Synuklein-Aggregaten deuten diese Befunde auf eine protektive Rolle der Synphilin-1-Aggregate und eine erhöhte Toxizität des mutanten Synphilin-1 hin (Marx et al. 2003).

Da die meisten Befunde für einen Funktionsverlust von Parkin als Krankheitsursache bei Patienten mit homozygoten Parkinmutationen sprechen, wurden zahlreiche Parkin defiziente Mausmodelle etabliert, die jedoch keine Parkinson ähnliche Veränderungen bezüglich Phänotyp oder Pathologie aufwiesen (Goldberg et al. 2003; Itier et al. 2003). In einer dritten Mauslinie waren die noradrenergen Neurone des Locus coeruleus, nicht aber die dopaminergen Neurone der SNpc reduziert (von Coelln et al. 2004). Bisher konnte für keines der putativen Parkin-Substrate in diesen Mäusen eine Akkumulation nachgewiesen werden, was an der Authentizität der Substrate zweifeln lässt oder auf redundante Abbauewege hinweist. Dagegen wurden bei der Proteomanalyse von Gewebe des Mittelhirns reduzierte Konzentrationen mehrerer Proteine, die zur mitochondrialen oxidativen Phosphorylierung und zum Schutz vor oxidativem Stress beitragen, nachgewiesen (Palacino et al. 2004). Diese Befunde waren



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
Web: www.finescience.com

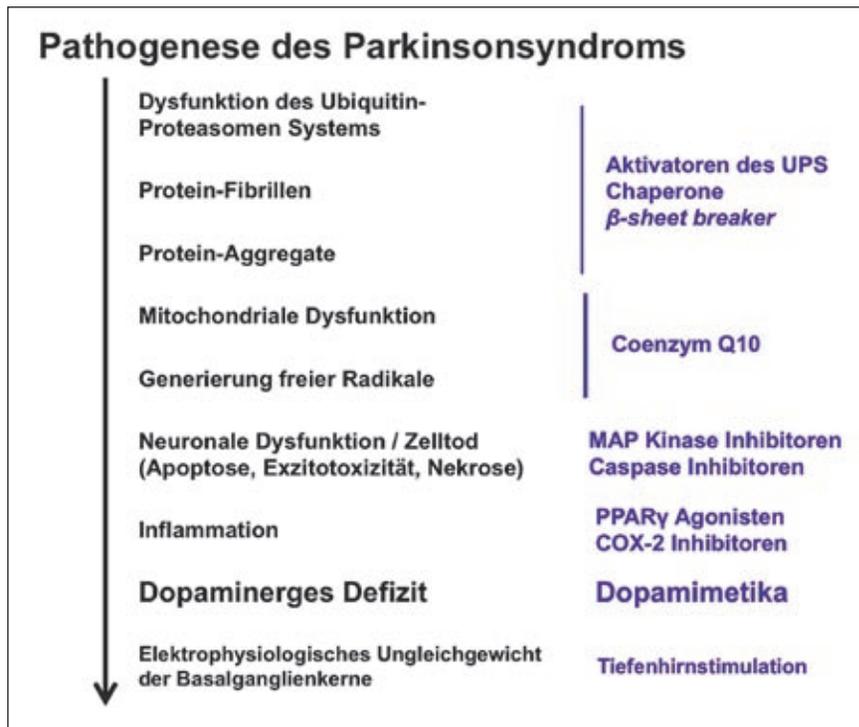


Abb. 3: Pathogenese des Parkinsonsyndroms. Hypothetische zeitliche und kausale Abfolge von Störungen, die zu den klinischen Symptomen der Parkinson Krankheit führen. Bis heute sind nur die Therapien mit Dopamimetika (L-Dopa oder Dopamin-Agonisten) oder die Tiefenhirnstimulation etablierte Therapien. Darüber hinaus sind in der rechten Spalte experimentelle Therapien genannt, die die zum Tod dopaminerger Neurone führende Kaskade unterbinden, also neuroprotektiv wirken (COX-2, Zykloxygenase-2; PPAR γ , Peroxisomen Proliferator aktivierter Rezeptor γ).

begleitet von einem altersabhängigen Funktionsverlust der mitochondrialen Atemkette und einem Anstieg der oxidativen Schädigung. Eine Parkin Defizienz in *Drosophila* führt zu einer reduzierten Lebensspanne, motorischen Defiziten und männlicher Sterilität (Greene et al. 2003; Pesah et al. 2004). Allerdings sind die motorischen Defizite nicht auf den Verlust dopaminerger Neurone, sondern auf eine mitochondriale Pathologie in Muskelzellen zurückzuführen. Warum in beiden Tiermodellen kein Verlust dopaminerger Neurone beobachtet wird, ist derzeit nicht verstanden. Möglicherweise sind die Zeiträume zu kurz, als dass sich eine Pathologie entwickelt, es bestehen in diesen Spezies intrinsische Protektionsmechanismen, oder die menschliche Substantia nigra weist besondere Vulnerabilitätsfaktoren auf (Moore et al. 2005a).

Die Expression von Parkin wirkt in mehreren Modellen protektiv, insbesondere in solchen, die zu einer Mitochondrien abhängigen Apoptose führen (Darios et al. 2003). *In vitro* schützt die Überexpression von Parkin gegenüber Toxizität, induziert durch Dopamin (Jiang et al. 2004), exzitotoxischer Kainat

Läsion (Staropoli et al. 2003), Inhibition des Proteasoms und Überexpression von α -Synuklein (Petrucci et al. 2002). Ebenso führt die Überexpression von Parkin in *Drosophila* zu einer deutlichen Reduktion α -Synuklein-positiver Lewy-Körper-ähnlicher Inklusionen (Haywood und Staveley 2004).

UCH-L1 (OMIM 191342, PARK5). In einer deutschstämmigen Familie wurde eine heterozygote Punktmutation (I93M) im Ubiquitin-C-terminale-Hydrolase (UCH)-L1 Gen identifiziert und als ursächlich für die Entstehung des Parkinsonsyndroms betrachtet (Leroy et al. 1998). Allerdings wies der elterliche Mutationsträger keine klinischen Symptome auf, so dass entweder eine inkomplette Penetranz vorliegt oder die Mutation nicht für die Entstehung der Erkrankung verantwortlich ist. Da bis heute keine weitere Familie mit dieser Mutation identifiziert wurde, ist die Bedeutung dieses Gens für die Parkinson Krankheit umstritten. Allerdings wurden protektive Effekte für den S18Y-Polymorphismus beschrieben (Maragano et al. 2004).

UCH-L1 gehört zur Familie ubiquitinierender Enzyme, die durch Hydrolyse polymerer

Ubiquitinketten wieder freies Ubiquitin generieren. Die I93M UCH-L1 Mutation vermindert *in vitro* die hydrolytische Aktivität. Mäuse mit einem Verlust der UCH-L1 Aktivität zeigen jedoch keinen parkinsonähnlichen Phänotyp, sondern eine axonale Dystrophie (Saigoh et al. 1999). Ein Verlust der UCH-L1 hydrolytischen Aktivität, die durch die I93M Mutation hervorgerufen wird, könnte die Effizienz des Ubiquitin-Proteasomsystems beeinflussen, da die Verfügbarkeit freien Ubiquitins eingeschränkt ist.

Als zusätzliche Funktion von UCH-L1 wurde eine Ubiquitin-Protein-Ligasefunktion beschrieben, die die Aggregation von α -Synuklein fördert (Liu et al. 2002). Diese UCH-L1 Ligaseaktivität ist durch den S18Y Polymorphismus reduziert, während der Polymorphismus die Ubiquitin-Hydrolaseaktivität nicht beeinflusst. Daher könnten sowohl die Ubiquitin-Ligase, als auch Hydrolaseaktivität von UCH-L1 eine bedeutende Rolle im Ubiquitin-Proteasomensystem spielen und für die Pathogenese der Parkinsonerkrankung relevant sein.

PINK1 (OMIM 608309, PARK6). In mehreren Familien wurden bei autosomal-rezessivem Erbgang Mutationen im Gen der PTEN-induced putative kinase (PINK)1 beschrieben (Valente et al. 2004). Diese Mutationen sind seltener als die Mutationen im Parkin-Gen. PINK1 besitzt eine mitochondriale Importsequenz am N-terminalen Ende und eine Serin/Threonin-Kinase Domäne. Überexprimiertes PINK1 ist in kultivierten Zellen in Mitochondrien lokalisiert. Die Kinaseaktivität von PINK1 wurde *in vitro* biochemisch bestätigt, allerdings führen einige Mutationen in PINK1, z.B. die G309D Mutation, nur zu einer geringen Reduktion der Kinaseaktivität (Beilina et al. 2005). Andere Mutationen beeinflussen die Stabilität des Proteins. Der Funktionsverlust der Kinaseaktivität wurde bisher nicht eindeutig mit neuronaler Dysfunktion assoziiert. Allerdings sind die meisten Mutationen in der Nähe der Kinase-Domäne lokalisiert. Die Überexpression von PINK1 schützt vor mitochondrialer Dysfunktion und Apoptose, die durch proteasomale Inhibition induziert wird (Valente et al. 2004).

Der Verlust der Kinaseaktivität könnte die mitochondriale Funktion beeinflussen. Es wurde die Hypothese aufgestellt, dass PINK1 bei zellulärem Stress durch Phosphorylierung mitochondrialer Proteine eine mitochondriale Dysfunktion verhindert (Valente et al., 2004). Ein Verlust dieser Phosphorylierungsfunktion mitochondrialer Proteine könnte dann zur mitochondrialen Dysfunktion bei PINK1-Defizienz führen. Auch wenn der Nachweis eines solchen Mechanismus noch aussteht, ist

es durch Identifizierung der PINK1 Mutationen erstmals gelungen, auch genetisch einen primären mitochondrialen Defekt nachzuweisen. Biochemisch deuten viele Befunde auf eine mitochondriale Dysfunktion in der Pathogenese der Parkinsonerkrankung hin (siehe unten). Daher könnten weitere Kenntnisse über die Effekte eines PINK1 Verlustes große Bedeutung für das Verständnis auch der sporadischen Parkinsonformen haben.

DJ-1 (OMIM 602533, PARK7). Punktmutationen und -deletionen wurden bei Patienten mit rezessivem Parkinsonsyndrom im DJ-1-Gen nachgewiesen (Bonifati et al. 2003). Diese Mutationen treten bei früh beginnendem Parkinsonsyndrom auf, sind jedoch auch hier selten. DJ-1 wird zwar nicht in den Lewy-Körpern sporadischer Parkinson Patienten nachgewiesen, jedoch werden in den Gehirnen dieser Patienten deutlich erhöhte Spiegel unlöslicher DJ-1 Formen gefunden. Wesentliche Funktionen von DJ-1 liegen in einer antioxidativen und einer Chaperon-Funktion. Überexpression von DJ-1 schützt vor oxidativem Stress, während die Defizienz die Sensitivität gegenüber oxidativem Stress erhöht (Taira et al. 2004). Oxidativer Stress fördert auch die Interaktion von DJ-1 und Parkin in Zellkultur (Moore et al. 2005b). DJ-1 detoxifiziert Wasserstoffperoxid durch eigene Oxidation und ist daher möglicherweise ein direkter Fänger freier Radikaler (Taira et al. 2004). DJ-1 vermittelt auch Schutz gegenüber proteosomaler Inhibition und Stress des endoplasmatischen Retikulums. Die häufige L166P Mutation reduziert die neuroprotektiven Eigenschaften von DJ-1, destabilisiert das Protein, führt zum Verlust der Dimerisierung und fördert den Abbau durch das Proteasom (Miller et al. 2003; Olzmann et al. 2004).

Ferner wurde eine redox-sensitive Chaperonfunktion für DJ-1 beschrieben (Canet-Aviles et al. 2004; Shendelman et al. 2004). Im Gegensatz zur Expression der L166-P Mutation inhibiert die Expression von Wildtyp DJ-1 *in vitro* die Bildung löslicher α -Synuklein Protofibrillen und die Bildung Kongorot-positiver reifer Fibrillen. In murinen Neuroblastomzellen verhindert die Expression von DJ-1 die Bildung α -Synuklein positiver intrazytoplasmatischer Einschlüsse.

DJ-1-defiziente Mäuse zeigen eine normale Zahl Tyrosinhydroxylase-positiver (dopaminerg) Neurone in der SNpc (Goldberg et al. 2005). Jedoch ergaben sich Hinweise für eine Störung D2-rezeptorvermittelter Funktionen. DJ-1-defiziente Mäuse zeigen eine erhöhte Sensitivität gegenüber MPTP (Kim et al. 2005).

LRRK2 (OMIM 607060, PARK8). In Familien mit autosomal-dominantem Erbgang wurden Punktmutationen im *leucine-rich repeat kinase* (LRRK2) Gen nachgewiesen (Zimprich et al. 2004). In einer zweiten Publikation, die jedoch nicht das Exon1 berücksichtigt und deshalb zu einer anderen Nukleotidzählung gelangt, wurde dieses Gen Dardarin genannt (Paisan-Ruiz et al. 2004). Bis heute wurden mehrere Punktmutationen in verschiedenen funktionellen Domänen, einschließlich einer katalytischen Domäne mit Tyrosinkinasefunktion, nachgewiesen (Brice 2005). Die Patienten der Familien mit autosomal-dominantem Erbgang zeigen ein typisches Parkinsonsyndrom mit Erkrankungsbeginn zwischen dem 35. und 78. Lebensjahr und den Kardinalsymptomen Rigidität, Bradykinese und Tremor sowie ein gutes Ansprechen auf dopaminetische Therapie. Autopsien zeigen eine Degeneration dopaminerg Neurone in der *Substantia nigra*, darüber hinaus aber eine erstaunliche Variabilität der Befunde: Einige Patienten zeigen α -Synuklein positive Lewy-Körper im Hirnstamm, andere eine deutlich weiter ausgedehnte Lewy-Körper-Pathologie, wiederum andere eine Tau-Pathologie, die an eine PSP erinnert (Zimprich et al. 2004).

Nach ersten klinisch-genetischen Untersuchungen werden LRRK2 Mutationen in bis zu 20% aller Patienten mit autosomal-

dominantem Erbgang und in bis zu 2-5% aller Patienten, die mit einem sporadischen Parkinsonsyndrom diagnostiziert werden, gefunden. Damit sind diese Mutationen deutlich häufiger als Mutationen im α -Synuklein Gen. Ob die Überexpression von mutantem LRRK2 im Sinne eines toxischen Funktionsgewinns ebenfalls zur Ausbildung α -Synuklein positiver Aggregate führt, ist Gegenstand von Untersuchungen, aber bisher ungeklärt. Ebenso bietet der Verlust oder die Modifikation der Tyrosinkinasefunktion Anlass für Spekulationen bezüglich der Pathogenese, die von Zellüberlebensfunktionen bis zur Phosphorylierung struktureller Proteine, z.B. von Tau und α -Synuklein, reichen.

Gemeinsame biochemische Wege der Pathogenese von Parkinsonsyndromen

Mitochondriale Dysfunktion und oxidativer Stress. Bereits vor der Identifizierung von krankheitsverursachenden Genmutationen wurden mitochondriale Dysfunktionen oxidativer Stress bei der Pathogenese der Parkinson Erkrankung in den Vordergrund gestellt. Ein Vermindern des Komplexes I der mitochondrialen Elektronentransportkette wurde wiederholt in der *Substantia nigra* von Parkinson Patienten nachgewiesen (Schulz und Beal 1994). Ferner wurde mehrfach über oxidative Schäden von Lipiden, Proteinen und DNA bei sporadischen Parkinson Patienten berichtet (Jenner 2003). Bereits bei Frühformen der Parkinsonerkrankung findet sich ein reduzierter Gehalt des antioxidativen Glutathions (Dexter et al. 1994). In Modellsystemen führt die Inhibition des Komplex I durch MPTP oder

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



Microdissection Instruments
Forceps, Tweezers, Scissors and many more

Mouse Vessel Cannulation Kit

Kit includes:
Vessel Cannulation Forceps
Vannas Scissors
Fine Serrated Scissors
Dumont #5 Tweezers
Aim Retractor
MicroFil 28 ga.

NEW!

Order Number
501895

Vessel Cannulation Forceps
0.5mm diameter

World Precision Instruments
Email: wpide@wpi-europe.com Tel. +49 30 6188845



Pestizide, wie Rotenon und Paraquat, zu einer Degeneration des nigrostriatalen Systems. MPTP wurde als Beiprodukt bei der synthetischen Opiatsynthese entdeckt, als Drogenabhängige Anfang der 1980er Jahre ein Parkinsonsyndrom entwickelten (Langston et al. 1983). Die Selektivität der MPTP-Toxizität wird mit der Metabolisierung zu 1-Methyl-4-Phenyl-Pyridinium (MPP⁺) erklärt, das dann selektiv von dopaminergen Neuronen über den Dopamintransporter aufgenommen wird. Die chronische und systemische Komplex-I-Inhibition mit MPTP oder Rotenon führt zur nigrostriatalen dopaminergen Degeneration und zur Ausbildung Lewy-Körper-ähnlicher intraneuronaler Filamente (Betarbet et al. 2000; Fornai et al. 2005). Da Rotenon im Gegensatz zu MPTP nicht selektiv von dopaminergen Neuronen aufgenommen wird, unterstreichen diese Befunde, dass dopaminerge Neurone besonders vulnerabel gegenüber der Komplex-I-Inhibition sind.

Aufgrund dieser biochemischen und tierexperimentellen Befunde stellt sich die Frage, wie die mit monogen vererbten Formen der Parkinsonerkrankung assoziierten Genprodukte mit mitochondrialer Dysfunktion, die bei den sporadischen Formen beobachtet wird, verbunden sind. Wie bereits ausgeführt, führt die chronische Inhibition des Komplex I *in vivo* zu Lewy-Körper-ähnlichen α -Synuklein positiven Inklusionen (Betarbet et al. 2000; Fornai et al. 2005). Ferner sind α -Synuklein-defiziente Mäuse resistent gegenüber den neurotoxischen Effekten von MPTP (Dauer et al. 2002; Fornai et al. 2005). Diese Daten implizieren, dass α -Synuklein für die durch Komplex-I-Inhibition ausgelösten pathogenetischen Effekte notwendig ist. Wie bereits berichtet, zeigen auch Parkinson defiziente Mäuse in Proteomanalysen Auffälligkeiten in der Expression von Proteinen der mitochondrialen Atmungskette (Palacino et al. 2004). Auch DJ-1 besitzt möglicherweise eine entscheidende mitochondriale Funktion, da insbesondere nach Komplex-I-Inhibition die mitochondriale Lokalisation von DJ-1 deutlich zunimmt (Cané-Aviles et al. 2004). Mit der Identifizierung von PINK1, einer putativen mitochondrialen Kinase, ist es erstmals gelungen, einen Gendefekt direkt mit mitochondrialer Funktion bei der Parkinson Erkrankung zu verbinden. Zusätzlich schützt PINK1 vor mitochondrialer Dysfunktion nach proteosomaler Inhibition (Valente et al. 2004).

Die nukleär kodierte Serin-Protease high temperature requirement (Htr)A2/Omi trägt an ihrem N-terminus eine mitochondriale Importsequenz und wird in Mitochondrien zur aktiven Form prozessiert. Nach Apoptose-Stimulus wird sie aus Mitochondrien

frei gesetzt und wirkt dort durch Inhibition und Degradierung Apoptose inhibierender Proteine pro-apoptotisch. Die mitochondriale Proteasefunktion ist aber offensichtlich essentiell. Eine Deletion von HtrA2/Omi führt in der Maus zu einer striatalen Degeneration, zur Ausbildung eines Parkinson-Phänotyps und zu einer auf 4 Wochen reduzierten Lebensspanne (Martins et al. 2004). In einer Population von 518 Parkinson Patienten aber keiner Kontrollperson identifizierten wir 4 Patienten mit einer G399S Mutation im HtrA2/Omi Gen. Ferner fanden wir einen mit Parkinson Erkrankung assoziierten A141S Polymorphismus. Beide Mutationen haben Einfluss auf die Stimulierbarkeit der Proteaseaktivität. Die forcierte Expression der G399S Mutation führte in der Zellkultur zu einer mitochondrialen Dysfunktion, mitochondrialen morphologischen Änderungen und zu einer erhöhten Vulnerabilität gegenüber zellulärem Stress (Strauss et al. 2005).

Inflammation. Prospektive epidemiologische Studien zeigen, dass die Einnahme nicht steroidaler anti-inflammatorischer Substanzen zu einer Reduktion des Neuauftretens von Parkinson Erkrankungen führt (Chen et al. 2003). Makrophagen-/Mikrogliaaktivierung als zellmorphologisches Korrelat der Neuroinflammation wurde sowohl in Autopsien von Parkinson (McGeer et al. 1988) und MPTP-intoxikierten Patienten nachgewiesen (Langston et al. 1999), als auch im Parkinson-Mausmodell der MPTP-Toxizität (Dehmer et al. 2000; Dehmer et al. 2004) nachgewiesen. Neben diesen deutlichen Hinweisen auf die Beteiligung zellulärer Protagonisten der unspezifischen Immunantwort in der Entstehung der Parkinson Erkrankung wurde auch über den Nachweis von zytotoxischen CD8-positiven T-Zellen in der *Substantia nigra* von Parkinson Patienten (McGeer et al. 1987) bzw. von CD4- und CD8-positiven T-Zellen bei MPTP-behandelten Mäusen (Kurkowska-Jastrzebska et al. 1999) sowie von ihrem therapeutischen Einfluss im MPTP-Mausmodell (Benner et al. 2004) berichtet. Anders als bei der Alzheimer Erkrankung, wo aktivierte Mikroglia an der Phagozytose von extrazellulärem Amyloid beteiligt ist, bleibt deren funktionelle Bedeutung für die Entstehung bzw. den Verlauf der Parkinson Erkrankung weitgehend unklar. Dies gilt insbesondere auch für die Beziehung zwischen zellulärer Aggregatlast von α -Synuklein, neuronalem Zelltod und zellulärer Neuroimmunologie.

Zelltodmechanismen. Mit Zelltodmechanismen im engeren Sinne sind die Prozesse angesprochen, die die Exekution des Zelltods vermitteln, aber nicht notwendigerweise die neuronale Dysfunktion induzieren. In den letzten Jahren wurde Apoptose als wesent-

licher Zelltodmechanismus diskutiert. Zwar wird der Nachweis typischer morphologischer Apoptoseveränderungen in den dopaminergen Neuronen von Parkinson Patienten kontrovers diskutiert, biochemische Befunde einer Aktivierung von Caspasen sprechen aber eindeutig für diesen Zelltodmechanismus (Hartmann et al. 2000). Die Apoptose wird entweder extrinsisch durch Aktivierung des Todesrezeptor-Wegs oder intrinsisch durch Freisetzung proapoptotischer Moleküle aus den Mitochondrien (Zytochrom c, Apoptose-induzierender Faktor (AIF), Smac/Diablo, HtrA2/Omi) induziert. Für die Apoptose von Neuronen ist der intrinsische Weg entscheidend. Zwar exprimieren auch Neuronen den CD95/Fas-Rezeptor, dennoch sind sie aber in der Regel resistent gegenüber der Applikation agonistischer Liganden (Beier et al. 2005). Für diese Resistenz scheint *Lifeguard* (NMP35) verantwortlich zu sein, ein Protein, das mit CD95/Fas interagiert und die apoptotische Signaltransduktion blockiert (Somia et al. 1999; Beier et al. 2005). Die Expression von *Lifeguard* wird durch Phosphatidylinositol 3-Kinase (PI3-Kinase) und Proteinkinase B/Akt reguliert. Unter Bedingungen einer reduzierten PI3-Kinase- und Akt-Aktivität wäre auch eine Aktivierung des extrinsischen Wegs denkbar.

Experimentell verhindert die Inhibition der Caspasen zwar das Absterben der Zellsomata, führt aber häufig nicht zur vollen funktionellen Restauration, da der Verlust der Neuriten nicht vermieden wird (Eberhardt et al. 2000). Erst die zusätzliche Expression von Wachstumsfaktoren (Eberhardt et al. 2000) oder die Inhibition der Apoptose-Initiierung vor der Freisetzung proapoptotischer Faktoren aus den Mitochondrien, z.B. durch Inhibition der c-jun N-terminalen Kinase (JNK) (Xia et al. 2001), führt zur Protektion und funktionellen Restauration.

Störung des Ubiquitin-Proteasomen-Systems. Mit der Identifizierung (1) Ubiquitin-positiver und (2) α -Synuklein-positiver intrazytoplasmatischer Einschlüsse, (3) der aggregationsfördernden Wirkung von mutiertem α -Synuklein, (4) Parkin als Ubiquitin E3 Ligase und (5) UCH-L1 als Ubiquitin Hydrolase, ist das Ubiquitin-Proteasomen System in den Mittelpunkt des Interesses gerückt. Dieses gilt nicht nur für die familiären Formen, sondern insbesondere auch für die sporadischen Parkinson Patienten. Neuronale, α -Synuklein-positive Einschlüsse finden sich bei allen Patienten mit sporadischem Parkinsonsyndrom. Die proteasomale Aktivität ist in der *Substantia nigra* von Parkinson Patienten reduziert (McNaught et al. 2001). Die systemische, intraperitoneale Applikation eines natürlich vorkommenden

Proteasom-Inhibitoren, Epoxomizin, oder eines synthetischen Proteasom-Inhibitors führt in der Ratte zu einer fortschreitenden und selektiven nigrostriatalen Degeneration, zur Entwicklung Lewy-Körper-ähnlicher Aggregate und zu Parkinson ähnlichen Verhaltensänderungen, die auf eine dopaminetische Therapie ansprechen (McNaught et al. 2004). Es wird kontrovers diskutiert, ob die Inhibition der proteasomalen Funktion der Ausbildung von Aggregaten vorausgeht, oder ob die Ausbildung von Aggregaten die proteasomale Funktion inhibiert.

Experimentelle Ansätze bestehen in einer Stärkung des Ubiquitin-Proteasomen-Systems und in der Induktion von Chaperonen, die die Ausbildung unlöslicher Proteine verhindern oder diese wieder in ihre normale Konformation überführen. Da das Proteasom aus zahlreichen Untereinheiten, die sowohl die Spezifität als auch die Enzymaktivitäten beeinflussen, aufgebaut ist, ist die Entwicklung spezifischer Ansätze zur Steigerung der Proteasomenfunktion schwierig. Chaperone lassen sich entweder induzieren, z.B. durch Geldanamycin, oder durch viralen Gentransfer im Gehirn lokal exprimieren. Die Expression des Hitze-Schock-Protein (HSP)70 verhindert die Fibrillenbildung von α -Synuklein *in vitro* (Klucken et al. 2004; Dedmon et al. 2005) und α -Synuklein und MPTP Toxizität *in vivo* (Auluck et al. 2002; Dong et al. 2005). Weitere therapeutische Therapien bestehen in der Vakzinierung gegen α -Synuklein. Obwohl α -Synuklein intrazellulär lokalisiert ist, soll die aktive und passive Immunisierung gegen α -Synuklein die α -Synuklein Aggregat-Last reduzieren (Masliah et al. 2005).

Literatur

- Bonifati, V., Rizzu, P., van Baren, M.J., Schaap, O., Breedveld, G.J., Krieger, E., Dekker, M.C., Squitieri, F., Ibanez, P., Joosse, M., van Dongen, J.W., Vanacore, N., van Swieten, J.C., Brice, A., Meco, G., van Duijn, C.M., Oostra, B.A. und Heutink, P. (2003): Mutations in the DJ-1 gene associated with autosomal recessive early-onset parkinsonism. *Science* 299: 256-259.
- Caughey, B. und Lansbury, P.T. (2003): Protofibrils, pores, fibrils, and neurodegeneration: separating the responsible protein aggregates from the innocent bystanders. *Annu Rev Neurosci* 26: 267-298.
- Conway, K.A., Rochet, J.C., Bieganski, R.M. und Lansbury, P.T. Jr. (2001): Kinetic stability of the alpha-synuclein protofibril by a dopamine-alpha-synuclein adduct. *Science* 294: 1346-1349.
- Fornai, F., Schluter, O.M., Lenzi, P., Gesi, M., Ruffoli, R., Ferrucci, M., Lazzeri, G., Busceti, C.L., Pontarelli, F., Battaglia, G., Pellegrini, A., Nicoletti, F., Ruggieri, S., Paparelli, A. und Sudhof, T.C. (2005): Parkinson-like syndrome induced by continuous MPTP infusion: Convergent roles of the ubiquitin-proteasome system and {alpha}-synuclein. *Proc Natl Acad Sci USA* 102: 3413-3418.
- Masliah, E., Rockenstein, E., Adame, A., Alford, M., Crews, L., Hashimoto, M., Seubert, P., Lee, M., Goldstein, J., Chilcote, T., Games, D. und Schenk, D. (2005): Effects of alpha-synuclein immunization in a mouse model of Parkinson's disease. *Neuron* 46: 857-868.
- McNaught, K.S., Perl, D.P., Brownell, A.L. und Olanow, C.W. (2004): Systemic exposure to proteasome inhibitors causes a progressive model of Parkinson's disease. *Ann Neurol* 56: 149-162.
- Moore, D.J., West, A.B., Dawson, V.L. und Dawson, T.M. (2005a): Molecular pathophysiology of Parkinson's disease. *Annu Rev Neurosci* 28: 57-87.
- Petrucelli, L., O'Farrell, C., Lockhart, P.J., Baptista, M., Kehoe, K., Vink, L., Choi, P., Wolozin, B., Farrer, M., Hardy, J. und Cookson, M.R. (2002): Parkin protects against the toxicity associated with mutant alpha-synuclein: proteasome dysfunction selectively affects catecholaminergic neurons. *Neuron* 36: 1007-1019.
- Polymeropoulos, M.H., Lavedan, C., Leroy, E., Ide, S.E., Dehejia, A., Dutra, A., Pike, B., Root, H., Rubenstein, J., Boyer, R., Stenroos, E.S., Chandrasekharappa, S., Athanassiadou, A., Papapetropoulos, T., Johnson, W.G., Lazzarini, A.M., Duvoisin, R.C., Di Iorio, G., Golbe, L.I. und Nussbaum, R.L. (1997): Mutation in the alpha-synuclein gene identified in families with Parkinson's disease. *Science* 276: 2045-2047.
- Shimura, H., Hattori, N., Kubo, S., Mizuno, Y., Asakawa, S., Minooshima, S., Shimizu, N., Iwai, K., Chiba, T., Tanaka, K. und Suzuki, T. (2000): Familial Parkinson disease gene product, parkin, is a ubiquitin-protein ligase. *Nat Genet* 25: 302-305.
- Singleton, A.B., Farrer, M., Johnson, J., Singleton, A., Hague, S., Kachergus, J., Hulihan, M., Peuralinna, T., Dutra, A., Nussbaum, R., Lincoln, S., Crawley, A., Hanson, M., Maraganore, D., Adler, C., Cookson, M.R., Muenter, M., Baptista, M., Miller, D., Blancato, J., Hardy, J. und Gwinn-Hardy, K. (2003): alpha-Synuclein locus triplication causes Parkinson's disease. *Science* 302: 841.
- Strauss KM, Martins LM, Plun-Favreau H, Marx FP, Kautzmann S, Berg D, Gasser T, Wszolek Z, Muller T, Bornemann A, Wolburg H, Downward J, Riess O, Schulz JB, Kruger R (2005): Loss of function mutations in the gene encoding Omi/HtrA2 in Parkinson's disease. *Hum Mol Genet* 14:2099-2111.
- Valente, E.M., Abou-Sleiman, P.M., Caputo, V., Muqit, M.M., Harvey, K., Gispert, S., Ali, Z., Del Turco, D., Bentivoglio, A.R., Healy, D.G., Albanese, A., Nussbaum, R., Gonzalez-Maldonado, R., Deller, T., Salvi, S., Cortelli, P., Gilks, W.P., Latchman, D.S., Harvey, R.J., Dallapiccola, B., Auburger, G. und Wood, N.W. (2004): Hereditary early-onset Parkinson's disease caused by mutations in PINK1. *Science* 304: 1158-1160.
- von Coelln, R., Thomas, B., Savitt, J.M., Lim, K.L., Sasaki, M., Hess, E.J., Dawson, V.L. und Dawson, T.M. (2004): Loss of locus coeruleus neurons and reduced startle in parkin null mice. *Proc Natl Acad Sci USA* 101: 10744-10749.
- Zimprich, A., Biskup, S., Leitner, P., Lichtner, P., Farrer, M., Lincoln, S., Kachergus, J., Hulihan, M., Uitti, R.J., Calne, D.B., Stoessl, A.J., Pfeiffer, R.F., Patenge, N., Carbajal, I.C., Vieregge, P., Asmus, F., Muller-Myhsok, B., Dickson, D.W., Meitinger, T., Strom, T.M., Wszolek, Z.K. und Gasser, T. (2004): Mutations in LRRK2 cause autosomal-dominant parkinsonism with pleomorphic pathology. *Neuron* 44:601-607.

Eine ausführliche Literaturliste kann beim Autor angefordert werden.

Danksagung

Unsere Arbeiten werden gefördert durch das DFG-Forschungszentrum „Molekularphysiologie des Gehirns“ (CMPB) und das BMBF (Nationales Genomforschungsprojekt (NGFN2) und Netzwerk für hereditäre Bewegungsstörungen (GeNeMove)).

Kurzbiographie

Jörg B. Schulz: geboren 1964; 1984-1991 Studium der Humanmedizin an der Universität zu Köln; 1991 Promotion am Institut für Neuroanatomie in Köln; 1991 – 1993 Arzt im Praktikum und wissenschaftlicher Assistent an der Neurologischen Klinik der Universität Tübingen. 1993 – 1995 Post-doc an der Harvard Medical School und dem Massachusetts General Hospital in Boston. 1995 – 1999 wissenschaftlicher Assistent an der Neurologischen und Psychiatrischen Universitätsklinik Tübingen; 1998 – 2004 Leiter der AG Neurodegeneration der Klinik für Allgemeine Neurologie und des Hertie-Instituts für Klinische Hirnforschung in Tübingen; 1999 Habilitation für Neurologie; 1999 – 2004 Oberarzt an der Klinik für Allgemeine Neurologie in Tübingen. Seit 2003 Sprecher des deutschen Netzwerks für hereditäre Bewegungsstörungen (GeNeMove), seit 2004 Universitätsprofessor und Direktor der Abteilung für Neurodegeneration und Neurorestaurationsforschung, DFG-Forschungszentrum „Molekularphysiologie des Gehirns“ und Zentrum für Neurologische Medizin, Universität Göttingen.

Korrespondenzadresse

Prof. Dr. Jörg B. Schulz
Abteilung Neurodegeneration und Neurorestaurationsforschung
DFG-Forschungszentrum Molekularphysiologie des Gehirns (CMPB)
Zentrum für Neurologische Medizin
Universität Göttingen
Waldweg 33, D-37073 Göttingen
Tel./Fax: +49(0)551 3913 540/541
e-mail: jschulz4@gwdg.de



Stammzellbasierte Rekonstruktion des dopaminergen Projektionsystems: Von der Molekularbiologie zur klinischen Anwendung beim Morbus Parkinson

Guido Nikkhah

Zusammenfassung

Aktuelle Fortschritte in der Neuro- und Stammzellbiologie haben zu einem tieferen Verständnis für die Mechanismen der neuronalen De- und Regeneration sowie zu neuartigen restaurativen Therapieansätzen für neurodegenerative Erkrankungen, wie dem Morbus Parkinson geführt. Das zugrunde liegende Konzept beim Morbus Parkinson ist der Ersatz der degenerierten dopaminergen Neurone durch die Implantation neuronaler Vorläufer- oder Stammzellen, die die Steuerung von sensomotorischen Bewegungsabläufen, zumindest teilweise, wiederherstellen sollen. Bisherige Studien in Nagetier- und Primatenmodellen der Parkinson'schen Erkrankung haben gezeigt, dass intrastriale dopaminerge Transplantate das denervierte Striatum reinnervieren und läsionsinduzierte Verhaltensdefizite wiederherstellen können. In klinischen Transplantationsstudien gelang der Nachweis überlebender dopaminergischer Nervenzellen mit Hilfe der funktionellen Bildgebung und in post mortem-Studien bei Parkinsonpatienten. Anhand der klinischen Bewertungsskalen wurden signifikante Langzeitverbesserungen erreicht, es traten aber auch unerwartete Nebenwirkungen, wie z.B. sog. „OFF-Phasen“-Dyskinesien auf. Die zukünftige wissenschaftliche und klinische Forschung in diesem spannenden Gebiet der Neuroregeneration fordert deshalb einen intensiven und konstruktiven Diskurs zwischen den grundlagenorientierten Wissenschaftlern und den Klinikern. Vorrangige Ziele sind die Etablierung unbegrenzter dopaminergischer Zellressourcen aus adulten und / oder embryonalen Stammzellen, die Optimierung der Implantationsmethoden und die Aufklärung der Transplantat-Empfänger-Interaktionen.

Abstract

Progress in neuro- and stem cell biology has led to a better understanding of the mechanisms involved in neurodegeneration and –regeneration as well as to the development of novel restorative therapeutic strategies for neurodegenerative diseases like Parkinson's disease (PD). The underlying restorative concept in PD is the replacement of the degenerated dopaminergic neurons by the implantation of neuronal progenitor or stem cells. These grafted cells should restore disease-induced losses of basal ganglia modulation of sensorimotor and other behaviour. Previous studies in animal models of PD have convincingly demonstrated that intrastriatal grafts of dopaminergic neural progenitor cells can reinnervate the striatum and restore, at least partly, lesion-induced behavioural deficits. In clinical transplantation studies with PD patients it could be shown that grafted dopaminergic neurons can survive, as assessed by functional imaging and post-mortem immunohistochemical analysis. These dopaminergic grafts induced significant clinical improvements as measured by different clinical rating scales and self judgement of the patients. However, unwanted side-effects such as “off-phase dyskinesias” were also observed. The further scientific and clinical progress in this exciting field of neuroregeneration will depend on an intensive and constructive discussion between basic and clinical scientists. Primarily goals will be the development of unlimited dopaminergic cell resources derived from adult and / or embryonic stem cells, the optimisation of the implantation methods and a better understanding of graft-host interactions.

Key words: neural transplantation; dopaminergic progenitor cells; animal models of PD; nigrostriatal pathway; sensorimotor behaviour

Einleitung

Neurodegenerative Erkrankungen wie der M. Parkinson, M. Huntington und M. Alzheimer führen zu einem progredienten Untergang von spezifischen, d.h. dopaminergen, GABAergen und cholinergen Neuronen. Dies führt zu einem substantiellen Abbau der sensomotorischen und kognitiven Funktionen und damit zu einem progressiven Verlust an Lebensqualität. Während die Früherkennung durch funktionelle Bildgebung (M. Parkinson) und genetische Screeninguntersuchungen (M. Huntington) Fortschritte verzeichnen, gibt es nach wie vor einen großen Bedarf an langfristig wirksamen, effektiven und sicheren Behandlungsstrategien. Aufbauend auf den Erkenntnissen und aktuellen Fortschritten in den Bereichen der restaurativen Neurobiologie und Neurochirurgie haben sich folgende Ansatzpunkte entwickelt: 1. Neuroprotektion, z.B. durch den Einsatz von neurotrophen Substanzen wie GDNF oder CNTF, 2. Modulation der Basalganglienfunktion, z.B. durch die Tiefe Hirnstimulation beim M. Parkinson und 3. Biologische Rekonstruktion der zerstörten Neuronenpopulation, z.B. durch die Transplantation neuronaler Vorläufer- oder Stammzellen beim M. Parkinson und M. Huntington.

Aus diesem Zusammenhang wollen wir für die folgenden Betrachtungen das Hauptaugenmerk auf die Chancen und Grenzen der Entwicklung einer stammzellbasierten Rekonstruktion des dopaminergen Projektionsystems als Grundlage für eine restaurative Therapie beim M. Parkinson richten. Dabei werden uns eine Reihe faszinierender neurobiologischer Fragestellungen ebenso beschäftigen wie der derzeitige Stand und die Perspektive, die Erkenntnisse der neurobiologischen Grundlagenforschung in klinische Therapiekonzepte zu transferieren.

Es ergeht uns dabei ähnlich wie dem Restaurator einer zerstörten alten Kathedrale. Dieser muss sich nicht nur darum kümmern, die richtigen Steine für den Wiederaufbau zu finden, sondern intensiv nach alten Bauplänen und Zeichnungen recherchieren und Auskünfte über Struktur und Funktion der verschiedenen Bereiche aus allen möglichen und unmöglichen Quellen gewinnen. Er muss die ganze Zeit im Auge behalten, wie die noch erhaltenen Überreste der alten Kathedrale mit den neu hinzuzufügenden Strukturen auf möglichst harmonische Art und Weise verbunden werden können. Die Dresdner Frauenkirche ist ein aktuelles Beispiel für so eine eindrucksvolle und exzellente restaurative Architekturleistung in Deutschland.

Welche Fragen und Aufgaben stellen sich uns bei der anatomischen und funktionellen



2003). Zusätzlich traten in den transplantierten Patienten teilweise deutliche sog. „OFF-Phasen“-Dyskinesien auf. Dies hat auch die Kritik an dem verfrühten Start der Doppelblind-Studie bestätigt. Es war ein Zeitpunkt, an dem viele essentielle Fragen zur Neurotransplantation wissenschaftlich noch nicht geklärt waren (Brundin et al. 2001; Nikkhah 2001; Winkler et al. 2005). Diese müssen in der nahen Zukunft erst experimentell und in kleinen offenen klinischen Studien beantwortet werden, bevor wieder an einen breiteren Einsatz der Neurotransplantation bei Parkinsonpatienten gedacht werden kann. Dies entspricht auch den Empfehlungen des europäischen Netzwerkes „NECTAR“ (Network of European CNS Transplantation and Restoration), in dem sich über 40 europäische Arbeitsgruppen organisiert haben und zur Verbesserung von Standardmethoden zur klinischen Evaluation der transplantierten

et al. 1983). In der letzten Zeit gibt es eine Reihe von viel versprechenden Weiterentwicklungen und neuen Ansätzen. Wir haben eine Mikrotransplantationstechnik entwickelt (Nikkhah et al. 1994c; Nikkhah et al. 2000), die es erlaubt, dopaminerge Einzelsuspensionen in nahezu jede Zielregion unter dem Einsatz von Glaskapillaren (Außendurchmesser von 50 – 70 µm) als multiple Mikroimplantate (0.2 – 1 µl) zu injizieren. Dadurch konnte zum einen das Implantationstrauma erheblich reduziert und die Effizienz, Reproduzierbarkeit und Zuverlässigkeit bei der Implantation dopaminergere Zellsuspensionen im Vergleich zur „Makrotransplantationstechnik“ erheblich verbessert werden, und dies sowohl bei frischen (Nikkhah et al. 1994b; Nikkhah et al. 1994c) als auch hibernierten Zellsuspensionsimplantaten (Nikkhah et al. 1995c), s.a. Abbildung 3.

kritischen Punkten deutlich voneinander ab. Zum Beispiel wird das VM-Gewebe zunächst bis zu 4 Wochen in der Kultur gehalten und anschließend als sog. „noodles“ auf transfrontalem Zugangsweg implantiert (Freed et al. 2001), während andere Arbeitsgruppen das VM-Gewebe spätestens nach 24 - 48 h als frische Zellsuspension entlang der präcoronaren Trajektorie implantierten (aktuelle Übersicht s. a. (Lindvall und Björklund 2004)).

Es gibt außerdem vermehrt Hinweise darauf, dass das durch die Implantation verursachte Trauma eine verspätet einsetzende Immunreaktion auf allogene dopaminerge Transplantate auslösen kann, die zu einer verzögerten Abstoßung und damit zu einem Funktionsverlust führen kann, wie dies in experimentellen (Brandis et al. 1998) und klinischen Studien beobachtet wurde (Winkler et al. 2005). Hierin wird eine wichtige Aufgabe für zukünftigen Studien liegen, optimierte mittel- und langfristige Schemata für eine sichere Immunsuppression zu entwickeln, die ein Transplantatüberleben und damit eine stabile funktionelle Integration der implantierten dopaminergen Neurone in das neuronale Netzwerk des Empfängerhirns erlauben.



Abb. 2: Halbschematische Darstellung des Tiermodells der Parkinson'schen Erkrankung (A), die erzeugt wird durch eine unilaterale Injektion von 6-Hydroxydopamin und zu einem vollständigen Verlust der dopaminergen Innervation innerhalb einer Hemisphäre führt bei vollständigem Erhalt der kontralateralen Seite. Dies führt zu entsprechenden einseitigen kontralateralen Defiziten der sensomotorischen Reaktionen. (B) Bei der intrastriatalen Transplantation wird das fetale ventrale Mittelhirn mikrochirurgisch disseziert und dann enzymatisch und mechanisch zu einer Zellsuspension weiter verarbeitet und anschließend stereotaktisch in die entsprechende Zielregion implantiert.

Patienten (CAPIT: (Langston et al. 1992); CAPSIT: (Defer et al. 1999)) und zum Umgang mit fetalem Gewebe (Boer 1994) beigetragen haben. Welche wissenschaftlichen Aspekte der Rekonstruktion des dopaminergen Systems dabei besonders im Vordergrund stehen, soll in den folgenden Abschnitten dargestellt werden.

Transplantationsprotokoll

Von Anfang an gab es beim methodischen Vorgehen der Neurotransplantation sowohl experimentell als auch klinisch unterschiedliche Ansätze. Zuerst wurde die Implantation von ganzen Anteilen der embryonalen Substantia nigra in ausgestanzte Kavitäten favorisiert, dann kamen die Verwendung einer Zellsuspension und die stereotaktische Transplantationstechnik hinzu (Björklund

Parallel dazu hat die Mikrotransplantation zu einer Steigerung der restaurativen Kapazität der fetalen dopaminergen Transplantate geführt. Zum ersten Mal konnte eine funktionelle Erholung in komplexen sensomotorischen Funktionen im Tiermodell erzielt werden, wie z.B. im Schreit- und Gleichgewichtsverhalten (Olsson et al. 1995; Winkler et al. 1999) und im gezielten Vorderpfoten greifen (Nikkhah et al. 2001; Nikkhah et al. 1993).

Weitere Fortschritte für ein besseres Überleben der dopaminergen Transplantate brachten der experimentelle Einsatz von Lazaroiden (Hagell und Brundin 2001), FGF-2 (Timmer et al. 2004) und GDNF (Sortwell 2003). Nach über 20-jähriger experimenteller Forschungsaktivität auf diesem Gebiet weichen die derzeit verwendeten klinischen Transplantationsprotokolle immer noch an

Ektoper versus homotoper Implantationsort

Die Frage nach dem „richtigen“ Ort für die Implantation der dopaminergen Zellen ist ebenfalls noch nicht vollständig beantwortet. Ist der physiologische Ursprungsort die Substantia nigra (homotop), wohin alle regulären afferenten und efferenten synaptischen Konnektionen verlaufen, oder ist das Corpus striatum (ektop) der richtige Implantationsort, wo sich die dopaminergen Axone terminal verzweigen und die synaptischen Kontakte für die dopaminerge Neurotransmission bestehen? Die ektopen, d.h. nicht organotypische und damit ortsfremde Implantationsstelle im C. striatum hat sich in den ersten Studien als der wirksamste Ort erwiesen. Das endogene Dopamin wird dort zu großen Anteilen über das terminale Axonnetzwerk freigesetzt und moduliert die Funktion der nachgeschalteten Basalganglien zum Teil über fördernde Dopamin-1 (D1)-Rezeptoren der direkten Schleife und zum anderen Teil über inhibierende D2-Rezeptoren der indirekten Schleife (Lang und Lozano 1998; Schmidt 2000). Mit der „Makrotransplantationstechnik“ war es gelungen, die dopaminerge Neurotransmission direkt an den striatalen GABAergen Projektionsneuronen durch die ektopen intrastriatale Implantation der dopaminergen Neurone zu restaurieren. Homotop implan-

tierte allogene dopaminerge Neurone zeigen im adulten Wirtsgehirn kein Aussprossen der Axone in Richtung Striatum und ein sehr schlechtes Überleben (Björklund et al. 1983). Das änderte sich mit Einführung der Mikrotransplantationstechnik (Nikkhah et al. 1994c; Nikkhah et al. 2000), die zum einen zu einer wesentlich besseren Überlebensrate der intranigral implantierten Neurone und zum zweiten zu einer deutlich besseren Migration und regionalen Integration führte, wie in Abbildung 4 dargestellt (Nikkhah et al. 1994a; Winkler et al. 1999).

Damit konnten funktionelle Verhaltensverbesserungen im Dopaminagonisten induzierten Rotationstest mit rein intranigralen dopaminergen Transplantaten erzielt werden, was auf eine wichtige Funktion der intranigralen dopaminergen Neurotransmission im Rahmen der Modulation des Informationsflusses durch die Basalganglien hinweist. Darüber hinaus konnten wir zeigen, dass auch GABA selbst als inhibitorischer Neurotransmitter durch die intranigrale Implantation embryonaler striataler Progenitorzellen die läsionsinduzierte Überaktivität der nigralen GABAergen Projektionsneurone reduzieren und dadurch eine signifikante Verbesserung in spezifischen Verhaltens-tests erzielen kann (Winkler et al. 1999). Die weitere Analyse der Neuropeptidexpression in den Basalganglien zeigte eine hochinteressante differentielle Regulierung der 6-OHDA-bedingten Veränderung in der korrespondierenden mRNA-Expression für Preproenkephalin, Proprotachykinin, D2-Rezeptor und GAD67 durch intranigrale, intrastriale und kombiniert intranigrale und intrastriale Transplantate (Winkler et al. 2003). Diese Befunde unterstützen die Hypothese, dass für eine vollständige Restauration des dopaminergen Projektionssystems auch extrastriale Zielregionen reinnerviert werden müssen, um eine Normalisierung der umfangreichen modulierenden Funktion der dopaminergen Neurotransmission zu erreichen. Dies bedeutet am Beispiel unserer Kathedrale, dass nur die vollständige Wiederherstellung aller Wände, Zwischenböden und der Dachkonstruktion die ursprünglich vorgesehenen Aufgaben- und Funktionsbereiche gewährleistet.

Anders stellt sich das restaurative Potential dopaminergem Transplantate während der ontogenetischen Entwicklungsperiode des dopaminergen Projektionssystems dar. Intranigrale dopaminerge Mikrotransplantate führen bis zum 12. postnatalen Entwicklungstag (P12) in der Ratte zu einer kompletten organotypischen Rekonstruktion der nigrostriatalen Projektionsbahnen (Abbildung 4) und damit verbunden zu einer Erholung

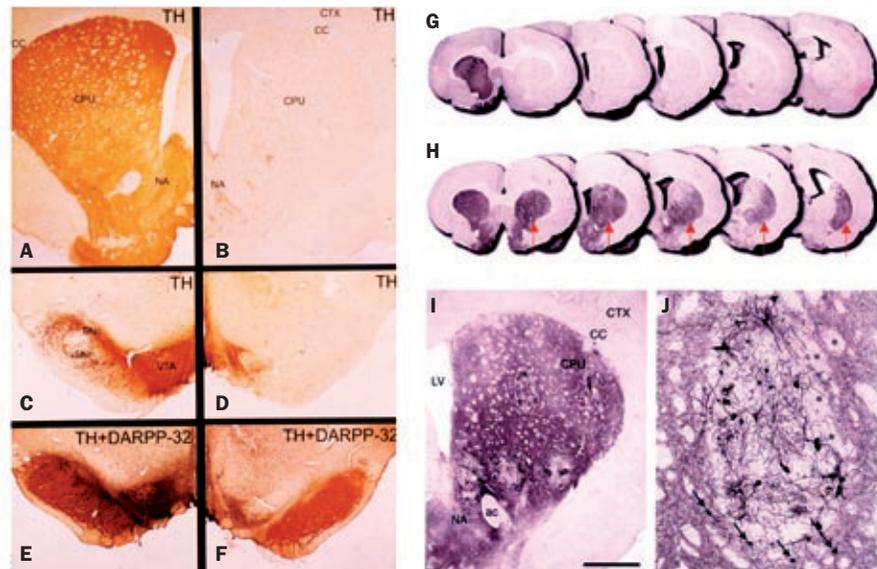


Abb. 3: Immunhistologische Darstellung bei einem Tier nach unilateraler 6-OHDA-Läsion in coronarer Schnittführung sowohl durch das Striatum (A, B) als auch durch die Substantia nigra (C-F). Auf der gesunden Seite (A, C, E) sind die TH-gefärbten dopaminergen Neurone im Mittelhirn (C, E) und ihr terminales Innervationsgebiet im Striatum (A) zu erkennen. Auf der lädierten Seite zeigt sich der vollständige Verlust der dopaminergen Neurone im Bereich der SNc und im Striatum und der weitgehende Verlust in der VTA. Interessanterweise führt dies nicht zu einer morphologischen Veränderung in der nah benachbarten und DARPP-32-positiven SNr (rot-braun). In den Abbildungen E und F ist das TH nickelintensiviert und schwarz dargestellt, in den übrigen Abbildungen ist das TH DAB und deshalb rot-braun abgebildet. (G-J) Coronare Schnitte eines erwachsenen Rattengehirns nach einseitiger 6-OHDA-Läsion (G) und Mikrotransplantation dopaminergem Mittelhirnneurone (H-J). Die multiplen intrastriatalen dopaminergem Mikrotransplantate führen zu einer fast vollständigen Reinnervation entlang der gesamten rostro-caudalen Achse des Striatums (rote Pfeile). Die mikroskopischen Vergrößerungen von I und J zeigen eine gute Integration der transplantierten dopaminergem Neurone in das Striatum sowie einige transplantierte TH-positive Zellen, die in das umgebende Empfängerneuropil migriert sind (J, kleine schwarze Pfeile). Balken: 900 µm (Modifiziert nach Winkler et al., 1999).

sowohl des Dopaminagonisten induzierten Rotationsverhaltens wie des komplexen sensomotorischen Spontanverhaltens, wie z.B. beim Vorderpfotengreifverhalten (Nikkhah et al. 1995a; Nikkhah et al. 1995b; Bentlage et al. 1999). Daraus kann gefolgert werden, dass die implantierten dopaminergem Neurone grundsätzlich die Fähigkeit des gerichteten langen axonalen Wachstums besitzen und dass diese rekonstruktive Plastizität vor allem von dem richtigen Umgebungsmilieu des Empfängers abhängt. Diese Fähigkeit zum gerichteten axonalen Wachstum konnte in Studien mit xenotransplantierten humanen dopaminergem Neuronen und mit sog. Bridgegrafts bestätigt werden (Björklund et al. 1994; Winkler et al. 2000). Dieses Modell eröffnet die Perspektive, die fördernden und / oder inhibierenden Faktoren, die für das Axonwachstum verantwortlich sind, näher zu charakterisieren, um diese gezielt im adulten CNS einsetzen zu können (s. a. Tatagiba et al. 1997).

Empfängerspezifische Faktoren

Aus den vielen Transplantat-Empfänger-Interaktionen möchte ich zwei Beispiele herausgreifen, die verdeutlichen, wie entscheidend der Einfluss des Empfängergehirns auf das Transplantatüberleben und seine funktionelle Kapazität sein kann. Das Ausmaß der dopaminergem Denervation bei der Parkinson'schen Erkrankung schreitet langsam aber progredient voran und kann im Tiermodell in den unterschiedlichen Phasen abgebildet werden. Dabei entspricht das „klassische“ MFB-Läsionsmodell dem Endstadium der Erkrankung mit vollständigem Verlust der dopaminergem Neurone. Demgegenüber kann das Früh- und Mittelstadium mit terminalen intrastriatalen 6-OHDA-Läsionen imitiert werden, die zu einem verzögerten und partiellen, lokal umschriebenen Verlust der dopaminergem striatalen Innervation führen (Kirik et al. 1998). Interessanterweise belegen unsere

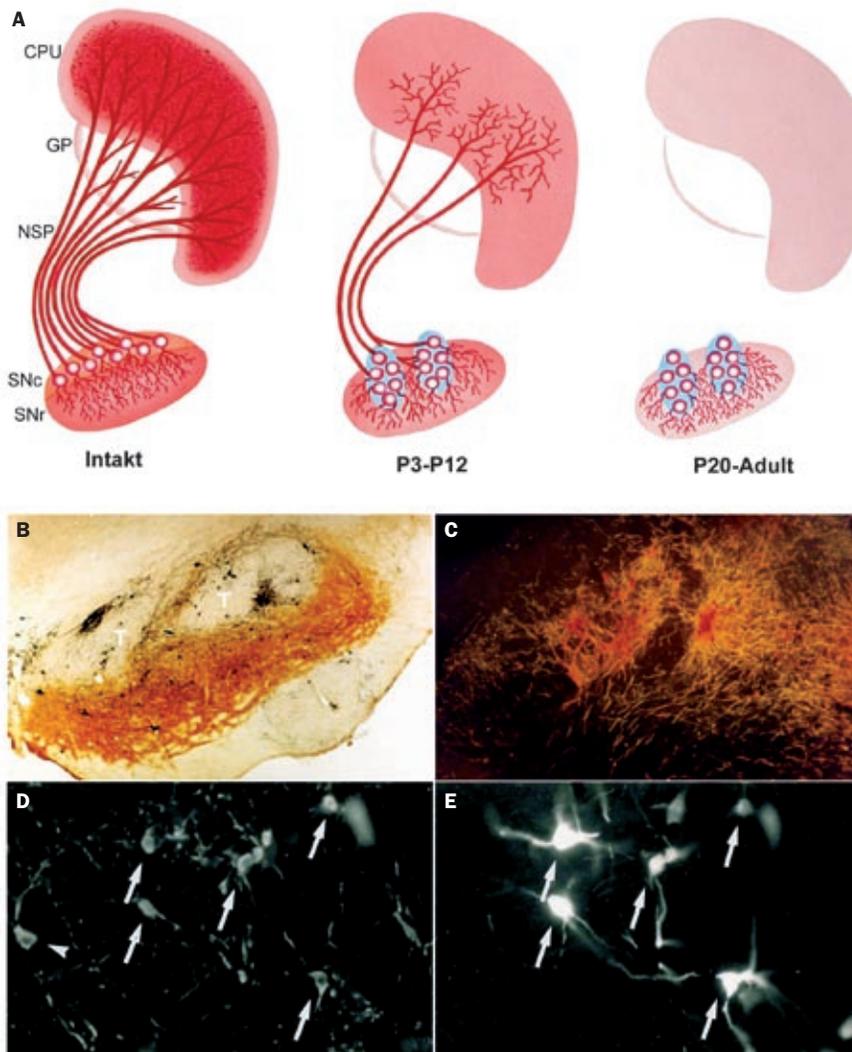


Abb. 4: Das axonale Faserwachstum homotoper intrastriataler dopaminerges Transplantate ist abhängig vom Alter des Empfängergehirns. (A) Das physiologische nigrostriatale Projektionssystem weist eine starke dendritische Innervation innerhalb der SNr und eine starke terminale Innervation der axonalen Projektionen (NSP) innerhalb des Striatums (CPu) auf. Im postnatalen Empfängergehirn (postnataler Tag 3 bis 12, P3 bis P12) können die Axone der implantierten dopaminergen Neurone noch das Striatum erreichen und dort zu einer partiellen Reinnervation führen. In älteren Empfängergehirnen (nach P20) kommt es lediglich zu einer lokalen Reinnervation innerhalb der Substantia nigra aber nicht mehr zu einem gerichteten Aussprossen der langen axonalen Projektionen (siehe auch B). (C) zeigt ein Dunkel-feldmikroskopbild eines intrastriatalen dopaminerges Transplantates in P3 alte Ratten. Drei Monate nach der Implantation wurde eine retrograde intra-striatale Fluorogoldmarkierung (FG) durchgeführt und es zeigen sich viele TH-positive Neurone innerhalb der intrastriatalen Transplantate doppelmarkiert mit FG als Hinweis für eine Rekonnektion mit dem Striatum (lange Pfeile). Nur wenige Zellen sind nicht doppelmarkiert (Pfeilspitze) (Modifiziert nach Nikkhah et al., 1994a, 1995a und Winkler et al., 2000, Zeichnung: D. Stowasser).

Studienergebnisse eine interhemisphärische funktionelle Kopplung der beiden nigrostriatalen Projektionssysteme, da im Falle einer unilateralen intra-striatalen 6-OHDA-Läsion noch kompensatorische funktionelle Kapazitäten bestehen, die nach bilateralen 6-OHDA-Läsionen wegfallen und zu deutlich stärkeren Verhaltensdefiziten führen, z.B. im

Vorderpfotengreiftest (Roedter et al. 2001). Darüber hinaus verschlechtert eine dopaminerge Restinnervation im Empfängergewebe signifikant das Überleben der transplantierten dopaminergen Neurone gegenüber der vollständigen MFB-Läsion (Roedter et al. 2000; Kirik et al. 2001), während die funktionelle transplantatinduzierte Verbesserung

der sensomotorischen Funktionen sowohl von dem Zusammenspiel mit einem noch partiell vorhandenen endogenen dopaminergen System profitieren (Kirik et al. 2001) als auch negativ beeinträchtigt werden kann (Roedter et al. 2000).

Ein zweiter interessanter Aspekt zur Transplantat-Empfänger-Interaktion ist der Einfluss der endogenen hemisphärischen Dominanz / Lateralisation, z.B. die Präferenz der Händigkeit im Vorderpfotengreifverhalten, auf die restaurative Kapazität der dopaminergen Transplantate (Nikkhah et al. 2001). Die Ergebnisse im 6-OHDA-Läsionsmodell belegen, dass bei Tieren mit fehlender Ausprägung einer hemisphärischen Lateralisation im Vorderpfotengreifverhalten die größten transplantatinduzierten Verhaltensverbesserungen auftreten, gefolgt von Tieren, die dopaminerge Transplantate in die dominante Hemisphäre erhalten haben. Transplantate ipsilateral zur präferenten Vorderpfote, d.h. in die nicht dominante Hemisphäre, zeigen nur minimale Effekte auf die läsionsinduzierten Verhaltensdefizite der kontralateralen Vorderpfote. Interessanterweise zeigten sich diese Effekte nur beim Vorderpfoten-Greifverhalten, aber nicht in den anderen Verhaltenstests, wie z.B. im Schritt-, Gleichgewichts- und Orientierungsverhalten. Diese Befunde unterstreichen die Bedeutung der funktionellen Architektur komplexer sensomotorischer Verhaltensweisen und der dopaminergen Neurotransmission für die restaurative Plastizität dopaminerges Transplantate im Tiermodell und möglicherweise auch beim klinischen Einsatz für Parkinsonpatienten.

Dopaminerge Stammzelle

Die „Bausteine“ der Restauration sind in den letzten Jahren zum Hauptthema bei der Entwicklung regenerativer und restaurativer Therapieansätze avanciert. Dies liegt unter anderem daran, dass die direkte Verwendung embryonalen Gewebes eine Reihe von ethischen, praktischen und sicherheitsbedingten Bedenken aufgeworfen hat. Diese haben zu wesentlichen Einschränkungen der Neuro-Transplantationsmethode vor allem für einen breiteren klinischen Einsatz geführt. Andererseits haben die rasanten Fortschritte in der Entwicklungsneurobiologie zu einer wahren Explosion von wissenschaftlichen Arbeiten über neuronale Stammzellen geführt. Ambitioniertes Ziel für die mögliche therapeutische Anwendung ist ein „unerschöpfliches Reservoir“ neuronaler Stammzellen zu schaffen, aus denen dopaminerge und andere

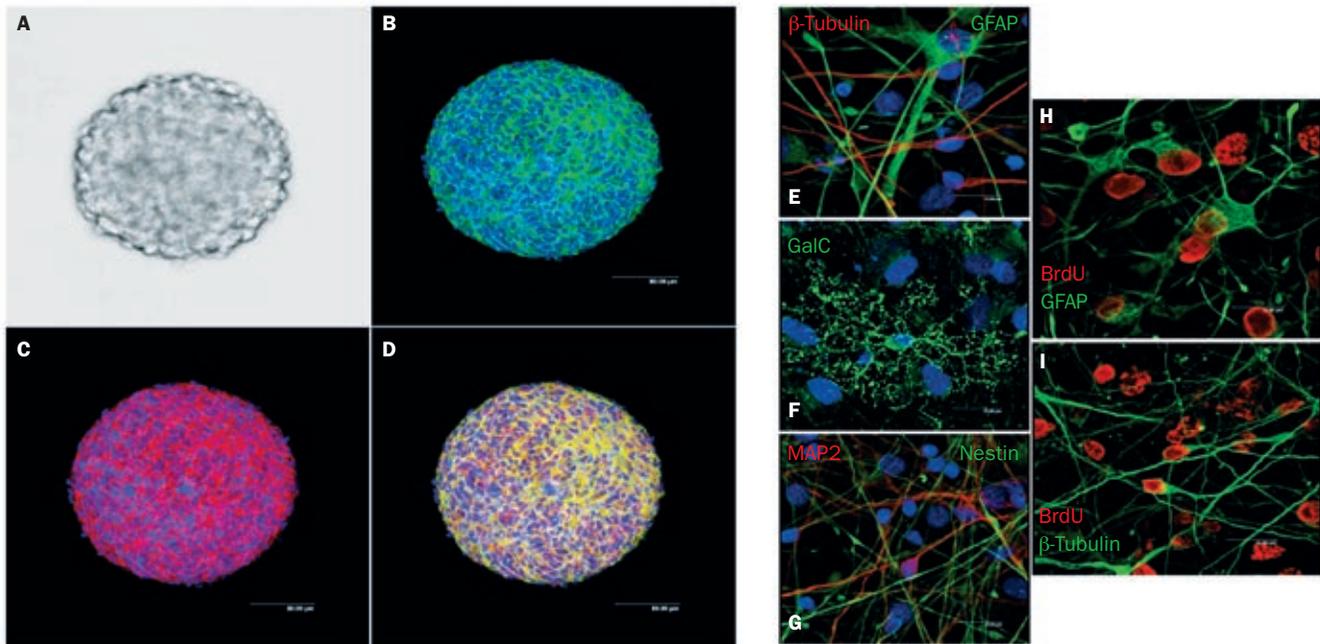


Abb. 5: Humane neuronale Stammzellen lassen sich aus dem fetalen Gehirn in einem frei flottierenden Zellkultursystem unter Zugabe von EGF und FGF-2 kultivieren und formen dabei sog. Neurospheroiden (A). Langzeitkulturen exprimieren Nestin (B), einem Marker für neuroepitheliale Vorläuferzellen, kolokalisiert mit MAP2 (C), einem Marker für differenzierte Neurone (Überlappung von B und C in D). Nach der Differenzierung der Langzeitkulturen humaner neuronaler Vorläuferzellen in einem adhärenen Zellkultursystem finden sich alle wesentlichen Zelltypen des zentralen Nervensystems (E-G). Undifferenzierte und differenzierte neuronale Zellen (Nestin, β -Tubulin, MAP2), Astrozyten (GFAP) und Oligodendrozyten (Gal-C). Interessanterweise lassen sich unter diesen Zellkulturbedingungen sowohl gliale (H, GFAP) als auch neuronale Vorläuferzellen (I, β -Tubulin) proliferieren, was durch die Inkorporation des Proliferationsmarkers BrdU nachgewiesen werden konnte (Modifiziert nach Maciaczyk et al., in preparation).

spezifische Zelltypen gewonnen und für die Transplantation eingesetzt werden können (Gage 2000; Björklund et al. 2003; Levy et al. 2004).

Es gibt mindestens vier verschiedene Typen von Stammzellen, die zu neuronalen Vorläuferzellen differenzieren können: neuronale Stammzellen, nicht-neuronale pluripotente mesenchymale Stammzellen (z.B. aus dem Knochenmark oder von Hautzellen), embryonale Stammzellen (ES) und parthenogenetische Stammzellen (durch Kerntransfer erzeugt). Welche dieser Zelltypen ist möglicherweise geeignet, dopaminerge Neurone für die Entwicklung einer Transplantationstherapie zu liefern? Der Maßstab richtet sich nach wie vor nach dem „goldenen Standard“ der Transplantationsergebnisse mit fetalen mesencephalen Neuronen sowohl aus dem Tiermodell als aus den bisherigen klinischen Studien mit Parkinsonpatienten. Daraus lassen sich eine Reihe von Kriterien ableiten, die von den potentiellen dopaminergen Stammzellen erfüllt werden müssen: 1. Die Stammzellen sollten Dopamin kontrolliert freisetzen, wiederaufnehmen und metabolisieren und den molekularen, morphologischen und elektrophysiologischen Eigenschaften der

endogenen dopaminergen Neurone der Substantia nigra sehr nahe kommen, 2. es sollte eine synaptische und funktionelle Integration der implantierten dopaminergen Stammzellen in ausreichende Areale des zu reinnervierenden Striatums erreicht werden, 3. die Stammzellen müssen eine restaurative Kapazität im Tiermodell auf klinisch relevante Symptome besitzen und 4. gewährleisten, dass mindestens 100.000 der implantierten Stammzellen zu dopaminergen Neuronen pro humanem Striatum differenzieren und überleben.

Neuronale Stammzellen können aus dem embryonalen, fetalen und adulten Gehirn gewonnen werden. Sie können in der Zellkultur durch die Zugabe von Mitogenen wie dem epidermal growth factor (EGF) und basic fibroblast growth factor (bFGF oder FGF-2) über viele Monate proliferieren und unter geeigneten Bedingungen zu Neuronen und Glia differenziert werden (Abbildung 5 und 6).

1998 gelang die kontrollierte Induktion dopaminergen Neurone zum ersten Mal aus einer Subpopulation expandierter Stammzellen aus dem ventralen Mittelhirn von E12-Rattenfeten (Studer et al. 1998). Ähnliche Ergebnisse wurden in der Folge

für Stammzellen aus der Maus (Wagner et al. 1999) und dem Menschen (Storch et al. 2001) berichtet und sind in Abbildung 6 dargestellt.

Dabei spielen eine gewebsspezifische „niedrigere“ Sauerstoffkonzentration (5%), eine angehobene Ascorbinsäurekonzentration und die zusätzliche Transfektion mit Nurr-1 eine fördernde Rolle (Lindvall et al. 2004). Die bisher eindrucksvollsten Ergebnisse konnten mit embryonalen Stammzellen aus der Maus erzielt werden, in denen durch die Überexpression mit Nurr-1 und gleichzeitige Stimulation mit Sonic hedgehog (Shh) und FGF8 die Rate der dopaminergen Neurone in der Zellkultur bis auf einen Anteil von 78% gesteigert werden konnte (Kim et al. 2002). Elektrophysiologisch und nach Transplantation im 6-OHDA-Läsionsmodell der Ratte zeigten die Maus-ES-Zellen vergleichbare Eigenschaften der endogenen dopaminergen Neurone der Substantia nigra. Vor kurzem ist es zwei Arbeitsgruppen gelungen, dopaminerge Neurone aus humanen ES-Zellen unter Einsatz eines speziellen Zellkulturprotokolls zu differenzieren (Perrier et al. 2004; Yan et al. 2005). Deren restaurative Kapazität im Tiermodell bleibt allerdings noch ungeklärt. Ein weiteres Fragezeichen bleibt hinter der

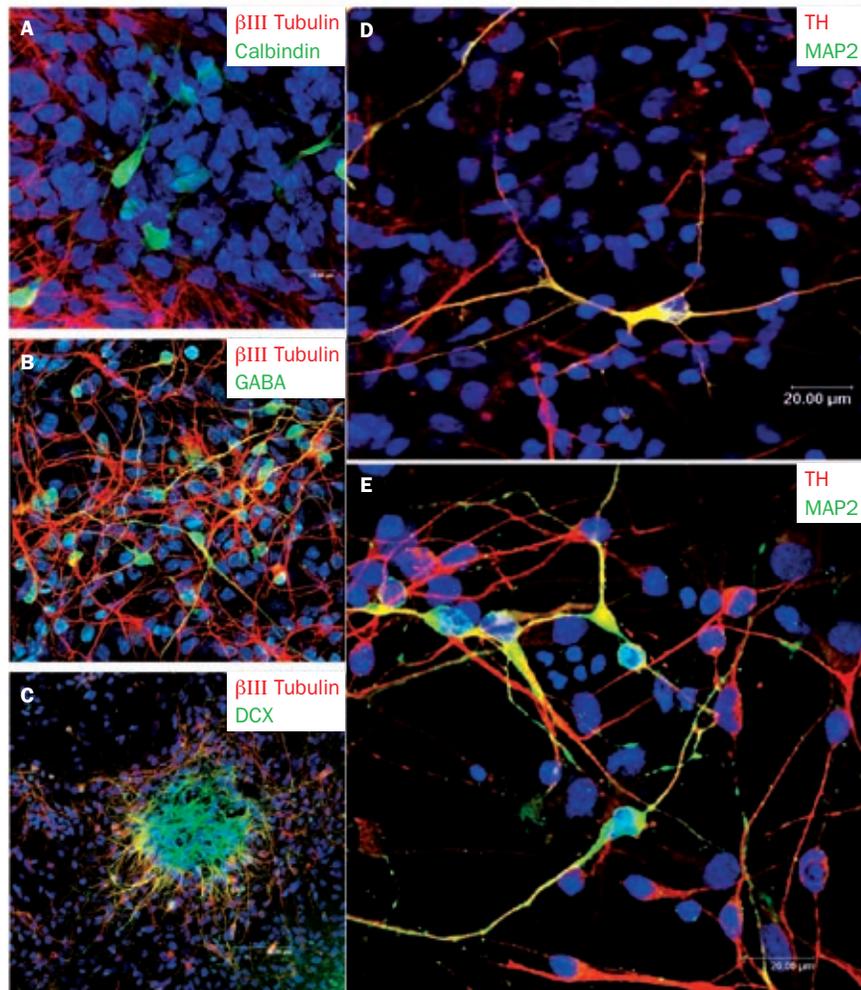


Abb. 6: Humane Langzeitkulturen aus dem fetalen ZNS können sich in eine Reihe von spezifischen neuronalen Phänotypen differenzieren, u.a. zu Calbindin-positiven (Interneurone, A), GABAergen (Projektionsneurone, B), Doublecortin-positiven (migrierende Neuroblasten, C) Zellen. Unter spezifischen Zellkulturbedingungen und Stimulation mit verschiedenen neurotrophen Faktoren kommt es auch zu einer erhöhten Differenzierung von dopaminergen TH-positiven Neuronen (D und E) (Modifiziert nach Maciaczyk et al., in preparation).

Gefahr, dass sich aus ES-Zellen Teratome (Tumore) entwickeln können, wie dies im Tiermodell in bis zu 20 % beobachtet wurde (Björklund et al. 2002). Es gibt Hinweise dafür, dass diese Tendenz steigt (Erdö et al. 2003), wenn die ES-Zellen in die gleiche Spezies transplantiert werden, aus der sie gewonnen wurden und somit dieses Risiko durch Studien zur Xenotransplantation (z.B. Human zu Ratte) nicht vollständig evaluiert werden kann. Eine große Herausforderung wird neben den wissenschaftlichen Aspekten in den ethischen Rahmenbedingungen liegen, unter denen die humanen ES-Zellen experimentell und klinisch zum Einsatz kommen können. Hier zeichnen sich bereits deutliche Unterschiede in den Einschränkungen zum therapeutischen Klonen der ES-Zellen nicht nur zwischen den Kulturgemeinschaften

Amerikas, Asiens und Europas sondern auch innerhalb der europäischen Partner ab (z.B. England und Deutschland). Aufgrund des großen wissenschaftlichen und klinischen Potentials der humanen ES-Zellen sollten hier bald international geltende Richtlinien eine zu große Wettbewerbsverzerrung vermeiden helfen.

Inwieweit mesenchymale und andere adulte Stammzellen „funktionierende“ dopaminerge Neurone bilden können, ist bislang weitgehend ungeklärt, aber aufgrund der Möglichkeit einer direkten Autotransplantation von höchstem Interesse (Levy et al. 2004). Zu den bisherigen Nachteilen von adulten Stammzellen gegenüber den embryonalen zählen, dass sie schwerer zu isolieren und in vitro zu züchten sind, dass sie genetisch effektiv nur durch viralen

Gentransfer modifiziert werden können, der zu variablen Überexpressionsraten, Insertions-Mutagenese und Tumorentstehung führen kann, und dass adulte Stammzellen ein deutlich eingeschränktes Differenzierungspotential besitzen. Ebenso liegt die Rekrutierung endogener restaurativer Ressourcen nach dem Motto „Hirn, reparier dich selbst“ noch in weiter wissenschaftlicher Ferne. Allerdings gibt es bereits eine Reihe von Hinweisen darauf, dass sich im adulten Gehirn an verschiedenen Orten, wie z.B. der Subventrikularzone, dem Hippocampus und entlang des sog. rostralen Migrationsstromes zum olfaktorischen Bulbus neuronale Stammzellen befinden, die durch eine gezielte Stimulation möglicherweise für endogene restaurative Prozesse therapeutisch genutzt werden können (Gage 2004).

Ausblick

Wenn wir nun zusammenfassen und fragen: Wie weit sind wir vorangeschritten mit der zellbasierten und organotypischen Rekonstruktion des dopaminergen Projektionssystems und was bleibt zu tun? Nach der Publikation der zwei klinischen Doppelblind-Studien entstand zunächst eine große Enttäuschung darüber, ob der Zelltransplantationsansatz für die Parkinson'sche Krankheit nicht in eine wissenschaftliche Sackgasse geraten sei. Ich denke nicht, denn, was die sorgfältige Evaluation der Patientenstudien gezeigt hat, spricht im Gegenteil von dem Beweis des „Proof-of-Principle“ (Brundin et al. 2001; Winkler et al. 2005) und nährt die Hoffnung, dass sich die restaurative Zellersatzstrategie unterstützt durch die rasanten Fortschritte in der Stammzellforschung zu einer wirkungsvollen und sicheren klinischen Therapie für Patienten mit der Parkinson'schen und anderen neurologischen Erkrankungen entwickeln kann. Nur liegt die Umsetzung dieses hohen Ziels noch nicht direkt vor uns und wir müssen mit Geduld und großer Sorgfalt die Baupläne des dopaminergen Systems richtig studieren, dessen Funktionsweisen besser verstehen lernen und, last but not least, die richtigen Bausteine finden.

Literatur

- Nikkhah G, Falkenstein G, Rosenthal C (2001): Restorative plasticity of dopamine neuronal transplants depends on the degree of hemispheric dominance. *J Neurosci* 21: 6252-6263.
- Perrier AL, Tabar V, Barberi T, Rubio ME, Bruses J, Topf N, Harrison NL, Studer L (2004): Derivation of midbrain dopamine neurons from human embryonic stem cells. *Proc Natl Acad Sci U S A* 101: 12543-12548.

Winkler C, Kirik D, Björklund A (2005): Cell transplantation in Parkinson's disease: how can we make it work? *Trends Neurosci* 28: 86-92.

Eine ausführliche Literaturliste kann beim Autor angefordert werden.

Danksagung

Ich möchte diese Arbeit meinem verehrten akademischen Lehrer und Mentor Prof. Andreas Oksche zu seinem 79. Geburtstag (geb. 27.07.1926) widmen. Er hat mich durch seinen Enthusiasmus für die Neuroanatomie und Neurobiologie entscheidend geprägt und mit seinem Rat und seinen Visionen bis heute begeistert und motiviert. Danken möchte ich den Mitarbeitern meiner AG „Neurotransplantation“ (Hannover) und „Molekulare Neurochirurgie“ (Freiburg), die über die vergangenen Jahre wesentlich zu der wissenschaftlichen Arbeit beigetragen haben und Wolfgang Driever, Claudia Grothe, Alexander Klein und Christian Winkler für die redaktionelle und Manuela Schätzle für die sekretarielle Unterstützung. Die Originalarbeiten wurden gefördert durch die DFG, den DAAD und die Kommission der Albert-Ludwigs-Universität Freiburg.

Kurzbiographie

Guido Nikkhah: geboren 1961. 1984-1990 Studium der Medizin und Promotion an der Justus-Liebig-Universität Gießen sowie am National Hospital of Nervous Disease, Queens Square, London, England; Stipendiat der Studienstiftung des deutschen Volkes. 1991-1993 Forschungsaufenthalt am Department of Medical Cell Research, Lund, Schweden (Prof. A. Björklund). 1994 PhD in Neurobiologie. 1997 Facharzt und Habilitation für Neurochirurgie (Nordstadt Krankenhaus, Hannover, Prof. M. Samii). Seit 2001 Leitender Oberarzt und Stellvertreter Ärztlicher Direktor der Abteilung Stereotaktische Neurochirurgie (Prof. C. Ostertag) und Leiter der Arbeitsgruppe „Molekulare Neurochirurgie“ im Neurozentrum, Albert-Ludwigs-Universität in Freiburg.

Korrespondenzadresse

Prof. Dr. med. Guido Nikkhah
 Abt. Stereotaktische Neurochirurgie
 Neurozentrum
 Universitätsklinikum Freiburg
 Breisacher Str. 64
 D-79106 Freiburg
 Tel.: +49 (0) 761 270 5069
 Fax: +49 (0) 761 270 5021
 e-mail: guido.nikkhah@uniklinik-freiburg.de

Stammzellbasierte Therapieansätze bei der Parkinson Krankheit

Wolfgang H. Oertel

Zellbasierte Therapieansätze bei neurodegenerativen Erkrankungen sind Gegenstand intensiver Forschung. Im Falle der Parkinson Krankheit war lange Zeit der Ersatz der verlorenen dopaminergen Nervenzellen in der Substantia nigra, Pars compacta durch Transplantation von Vorläuferzellen dopaminergener Neurone aus der fetalen Anlage des ventralen Mittelhirns im Zentrum des Interesses (Lindvall et al. 2004). Zahlreiche sorgfältige Arbeiten erbrachten den Proof-of-Principle-Nachweis, dass Transplantate von dopaminergen Zellen bei der Parkinson Krankheit langfristig überleben können, die Dopamin-Freisetzung im Striatum anheben, ja im Einzelfall normalisieren und motorische Symptome der Erkrankung teilweise verbessern können. Eine ausführliche Übersicht der Ergebnisse dieser Studien wird in dieser Ausgabe von Prof. Nikkhah gegeben. Leider haben zwei doppelblinde, randomisierte, Sham-kontrollierte Studien in den USA aber gezeigt, dass die Transplantation von fetalen mesenzephalen Vorläuferzellen nur begrenzt überzeugende klinische Ergebnisse bringt. Nicht alle Patienten profitierten durchschlagend von der Transplantation und mehrere Patienten entwickelten Nebenwirkungen im Sinne von schweren Dyskinesien. Dies zeigt, dass die Transplantations-Methodik noch deutlicher Verbesserungen bedarf, wenn diese Methode jemals Einzug in die klinische Routine finden sollte.

Mittlerweile zeichnet sich die Perspektive ab, die fetalen Zellen durch Stammzellbasierte Zellen ersetzen zu können. Dies scheint ein großes Problem der Zelltransplantation zu lösen, nämlich die zeitgerechte Verfügbarkeit einer hinreichenden Menge an Zellen. Allerdings gilt es zu beweisen, dass diese Zellen, wenn transplantiert, bessere klinische Ergebnisse erzielen lassen als die fetalen Mittelhirn-Vorläuferzellen, die ja sozusagen von Natur aus für diese Aufgabe vorprogrammiert sind. Außerdem bringt dieser Ansatz neue Risiken wie etwa die der Bildung von Neoplasien mit sich. Und schließlich wird auch damit maximal die dopaminerge Komponente der Parkinson Krankheit therapiert, die ja auch der modernen Pharmakotherapie gut zugänglich ist. Neue Dopamin-Agonisten, neue Formen der Administration (Slow-Release-Pflaster, Jejunal-L-Dopa-Pumpe),

nicht dopaminetische Medikamente wie AMPA-Rezeptorantagonisten, Cannabinoid-Rezeptoragonisten und -antagonisten, Adenosin-2 Rezeptorantagonisten und andere werden die Möglichkeiten der modernen symptomatischen Parkinson-Pharmakotherapie erweitern. Außerdem konnte sich die Tiefen-Hirn-Stimulation in den vergangenen 10 Jahren zu einer etablierten Methode mit hervorragenden symptomatischen Therapieerfolgen bei komplizierter Pharmakotherapie im fortgeschrittenen Stadium etablieren.

Für die Therapie und damit die Lebensqualität der Patienten treten im Langzeitverlauf mittlerweile andere Faktoren in den Vordergrund: Aufgrund der zunehmend erfolgreichen Therapie der motorischen Symptome treten nichtmotorische Symptome in vielfältiger Ausprägung und Kombination auf, die bei der Parkinson Krankheit in Folge der Degeneration nicht-dopaminergener Neurone auftreten (Braak et al. 2004). Hierzu zählen Haltungsinstabilität, Depression, kognitive Leistungseinschränkungen bis zur Demenz, verbunden mit Dopaminetika-unabhängigen Psychosen (im Falle der Demenz vom Lewy-Körper Typ) oder Dopaminetika-induzierte Psychosen.

Durch den Transplantationsansatz von Dopamin herstellenden Neuronen bleiben diese neuen therapeutischen Herausforderungen unbeachtet – ebenso wie die bisher weitgehend am Dopamin-Ersatz orientierte Pharmakotherapie hier ihre Grenzen findet. Alles in allem hat die Transplantation dopaminergener Zellen bei der Parkinson Krankheit aus heutiger Perspektive viele Probleme zu überwinden und sich an einer hoch gelegenen Messlatte bewerten zu lassen, bevor eine klinische Anwendung erwogen werden könnte. Es ist auch davon auszugehen, dass die Zulassungsbehörden in den Vereinigten Staaten (FDA und EMEA) aktive Vergleichsstudien fordern werden zwischen einem Therapieansatz durch Transplantation von Stammzell-basierten Dopamin-Zellen (es handelt sich immerhin um eine zerebrale Operation mit den entsprechenden Risiken) und einem zugelassenen Medikament, der Tiefen-Hirn-Stimulation oder L-Dopa herstellenden neonatalen Retina-Pigmentzellen. Dies soll in keiner Weise die hervorragende Leistung schmälern, die auf dem Bereich der Zell-basierten Therapieforschung



für Neurodegenerative Erkrankungen in den letzten Dekaden erfolgt ist und die in der Zukunft weiterentwickelt werden wird. Wir verdanken dieser Forschung in der Tat tiefe Einblicke in die Biologie der dopaminergen Nervenzellen in ihrer Entwicklung und im ausgereiften Stadium als auch über die Verschaltung der Basalganglien im Nagetier und im Primaten.

Von ganz anderer Seite sind mittlerweile neue Zellbasierte Therapieansätze bei der Parkinson Krankheit in den Fokus des Interesses gerückt. Seit wenigen Jahren ist bekannt, dass das adulte Säugetiergehirn endogene Stammzellen besitzt, die bis ins hohe Alter neue Nerven- und Gliazellen produzieren können. Die Biologie dieser endogenen Stammzellen ist erst in Ansätzen bekannt. Allerdings lässt der Nachweis der Existenz dieser adulten neuralen Stammzellen auch beim Menschen die Möglichkeit erkennen, gezielten nicht-invasiven Zellersatz bei neurodegenerativen Erkrankungen durch Manipulation dieser Gehirn-eigenen Zellen zu erreichen (Höglinger et al. 2004). Dies

ist sicherlich ein Fernziel, dessen Erreichen alles andere als sicher ist, die zellbiologische Basis ist aber erwiesenermaßen auch beim Menschen angelegt. Weiterhin konnten jüngste Arbeiten zeigen, dass Mikroglia-Zellen mit Ursprung aus hämatopoietischen Stammzellen des Knochenmarks das Gehirn infiltrieren und sich präferentiell in geschädigten Gehirnarealen anzusiedeln. Die Gen-technische Manipulation dieser hämatopoietischen Stammzellen bietet ebenfalls Perspektiven für eine Zell-basierte Therapie neurodegenerativer Erkrankungen wie des Morbus Parkinson (Priller et al. 2001). Wir gehen davon aus, dass wir uns auf eine Dekade mit spannenden und vielleicht auch klinisch relevanten Forschungsergebnissen freuen dürfen.

Literatur

Braak H, Ghebremedhin E, Rub U, Bratzke H, Del Tredici K. (2004): Stages in the development of Parkinson's disease-related pathology. *Cell Tissue Res.* 318:121-34.

Hoglinger GU, Rizk P, Muriel MP, Duyckaerts C, Oertel WH, Caille I, Hirsch EC. Dopamine depletion impairs precursor cell proliferation in Parkinson disease. *Nat Neurosci.* 2004;7:726-35.

Lindvall O, Kokaia Z, Martinez-Serrano A. Stem cell therapy for human neurodegenerative disorders-how to make it work. *Nat Med.* 2004;10 Suppl:S42-50.

Priller J, Flugel A, Wehner T, Boentert M, Haas CA, Prinz M, Fernandez-Klett F, Prass K, Bechmann I, de Boer BA, Frotscher M, Kreutzberg GW, Persons DA, Dirnagl U. Targeting gene-modified hematopoietic cells to the central nervous system: use of green fluorescent protein uncovers microglial engraftment. *Nat Med.* 2001;7:1356-61.

Korrespondenzadresse

Prof. Dr. Wolfgang H. Oertel

Universität Marburg, Neurologie

Rudolf-Bultmann-Str. 8

35033 Marburg

Tel.: 06421 286 6279, Fax: 06421 286 8955

e-mail: oertelw@med.uni-marburg.de

ARTIKEL DES QUARTALS

Vorgestellt von Jens Rettig, Physiologisches Institut, Universität des Saarlandes, 66421 Homburg/Saar

Distinct kinetic changes in neurotransmitter release after SNARE protein cleavage

Sakaba, T., Stein, A., Jahn, R. und Neher, E.

Erschienen in *Science* 2005 July 15, 309(5733):491-4

Botulinumtoxine aus dem anaeroben Bakterium *Clostridium botulinum* gehören zu den stärksten, natürlichen Giften. Diese Zink-abhängigen Proteasen existieren in 8 Typklassen (A, B, C1, C2, D, E, F und G) und führen mit Ausnahme des BoNT Typ A zu einem vollständigen Verlust der Vesikelfreisetzung aus synaptischen Nervenendigungen. Klinisch manifestiert sich die Botulismus-Erkrankung durch Seh-, Sprach- Schluck- und Atemstörungen; un- behandelt kann die Erkrankung zum Tode

führen. Andererseits werden BoNT Typ A oder Typ B auch als Medikamente zur Behandlung von Dystonien verwendet, und BoNT Typ A-Injektionen werden in der plastischen Chirurgie als äußerst effizientes Anti-Faltenmittel genutzt. Der elementare Wirkmechanismus der Botulinumtoxine wurde im letzten Jahrzehnt weitestgehend aufgeklärt. Diese spalten spezifisch Proteine des sogenannten SNARE-Komplexes, bestehend aus dem Vesikelprotein Synaptobrevin und den Plasmamembranproteinen Syntaxin



Erwin Neher, Reinhard Jahn und Alexander Stein

und SNAP-25. Da der SNARE-Komplex essentiell für die Annäherung des Vesikels an die Plasmamembran ist, können die Vesikel nach Spaltung der SNARE-Proteine nicht mehr mit der Membran fusionieren und somit auch nicht ihren Neurotransmitter ausschütten.

Wie kann die Gabe eines Toxins einerseits lebensbedrohliche, andererseits therapeutische Wirkung haben? Was können wir aus der unterschiedlichen Wirkung der Toxine über die synaptische Transmission lernen? An diesen Fragen setzt die Arbeit der Max-Planck Arbeitsgruppen von Reinhard Jahn und Erwin Neher, die in einer Juli-Ausgabe von *Science* erschien, an. Die Autoren machten sich dabei die gute, experimentelle Zugänglichkeit der Held'schen Synapse

im auditorischen Hirnstamm zunutze, um verschiedene Typen von Botulinumtoxinen direkt über die Patch-Pipette in die Präsynapse einzubringen. Applikation von BoNT Typ C1, welches Syntaxin spaltet, führte in zeitabhängiger Weise zu einem vollständigen Verlust der Neurotransmitterfreisetzung. Ein ähnliches Resultat erhielten die Autoren nach Applikation von Tetanustoxin, welches Synaptobrevin spaltet und zum Wundstarrkrampf führt. Interessanterweise war bei BoNT Typ C1 der Zeitverlauf der verbleibenden Freisetzung im frühen Stadium der Toxinwirkung unverändert zu dem in Kontrollzellen. Dies lässt auf eine einfache ‚Alles-oder-Nichts‘ Wirkung des Toxins schließen, wobei das Nervengift ein Vesikel entweder komplett inaktiviert oder aber (noch) unbeschadet lässt.

Eine völlig andere Situation stellte sich nach Applikation von BoNT Typ A, welches SNAP-25 spaltet, dar. Wurde die Sekretion durch Generierung von zehn Aktionspotentialen stimuliert, zeigten die postsynaptischen Ströme bei unvollständiger Wirkung des Toxins eine ausgeprägte Faszilitierung. Im späteren Verlauf führte dieser Stimulus zu keinerlei Sekretion, jedoch konnte die Freisetzung durch Gabe einer langanhaltenden Stimulation induziert werden. Dieser Befund ließ bereits auf eine Verschiebung der Ca^{++} -Abhängigkeit zu höheren Werten schließen, und die Autoren konnten dies in sehr eleganten Photolyse-Experimenten, in denen die Ca^{++} -Konzentration auf verschiedene Werte eingestellt wurde, überzeugend verifizieren. Mit diesen Experimenten lässt sich nun auch die eingangs gestellte Frage nach den unterschiedlichen Wirkmechanismen beantworten. BoNT Typ A verschiebt lediglich die Freisetzung der Vesikel zu höheren Ca^{++} -Werten, d.h. bei hoher synaptischer Aktivität können die Vesikel noch freigesetzt werden. Andere BoNTs wie Typ C1 dagegen unterbinden die Freisetzung, auch bei höherer synaptischer Aktivität, vollständig.

Mit ihren hochdetaillierten Messungen kamen die Autoren allerdings auch noch einem weiteren, interessanten Phänomen auf die Spur. Wurde Ca^{++} durch Photolyse direkt in der präsynaptischen Endigung freigesetzt, so war die Wirkung von Tetanustoxin nicht unterscheidbar von der des BoNT Typ C1. In beiden Fällen war im Anfangsstadium die verbleibende Sekretion unbeeinflusst in ihrem Zeitverlauf. Bei Depolarisationsreizen, jedoch, wobei die $[Ca^{++}]$ -Erhöhung durch Einstrom von Ca^{++} -Ionen erfolgt, ging nach TeNT-Gabe vornehmlich ein Pool schnell freisetzbaren Vesikel verloren. Bei BoNT-C1-Gabe jedoch waren schnell und langsam freisetzbare Vesikel gleich stark betroffen.

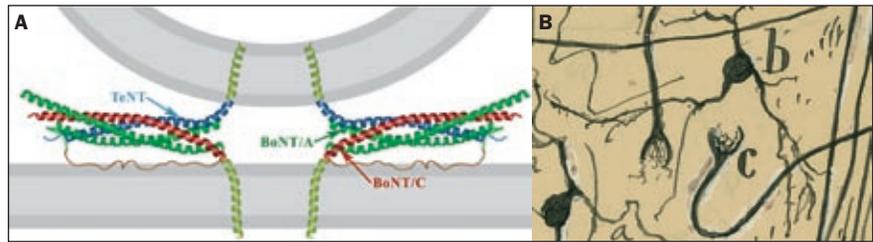


Abb. A: Schema eines synaptischen Vesikels, was durch zwei SNARE-Komplexe mit der Plasmamembran verbunden ist. Ein SNARE-Komplex besteht aus den Proteinen Syntaxin (rot), SNAP25 (dunkelgrün) und Synaptobrevin (blau). Die Angriffspunkte der 3 Toxine sind durch Pfeile gekennzeichnet.

Abb. B: Ausschnitt aus einer Zeichnung von Ramon y Cajal mit zwei Held'schen Kelchen. Die Held'schen Kelche sind sehr große, kelchartig geformte Nervenendigungen in der Hörbahn. Quelle: Museo Cajal, Madrid

Messungen der Wiederauffüllraten dieser Pools bestätigten diese Daten. Die Autoren schlossen daraus, dass die Kopplung zwischen präsynaptischen Ca^{++} -Kanälen und Vesikeln für die schnell freisetzbaren Vesikel von großer Wichtigkeit ist und dass TeNT diese akkurate Kopplung selektiv unterbindet.

Dieses wunderbare Manuskript von Sakaba, Stein, Jahn und Neher zeigt in beispielgebender Weise, wie wichtig die Entschlüsselung molekularer Mechanismen von Elementarvorgängen, wie dem der synaptischen Transmission, für unser Verständnis von physiologischen und pathophysiologischen Vorgängen in unserem Gehirn ist.

Fragen an die Autoren

Die Autoren sind überwiegend der Meinung, dass die meisten Fragen in vorausgegangenen Ausgaben von Neuroforum erschöpfend beantwortet wurden. Die wenigen Antworten stammen von Erwin Neher.

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

Erwin Neher: *Ich weiß nicht, was Herrn Sakaba bewogen hat, die Experimente tatsächlich zu machen. Ich hatte vorgeschlagen, Toxine für einen ganz bestimmten Zweck einzusetzen. Es sollte die Hypothese geprüft werden, ob die langsame Freisetzungskomponente an der Calyx Vesikel darstellt, die wegen eines 'single vesicle release constraint' verlangsamt sind. Anzeichen dafür haben wir natürlich nicht gefunden.*

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

Erwin Neher: *Mit 16 Jahren*

Frage: Warum sind Sie Wissenschaftler geworden?

Erwin Neher: *Aus Interesse und Neugierde*

Frage: Wer oder was hat Sie wissenschaftlich besonders geprägt?

Erwin Neher: *Hans Dieter Lux*

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

Erwin Neher: *Interesse an der Sache*

Fehlende Mitgliederadressen

Von folgenden Mitgliedern fehlt uns die korrekte Anschrift:

Buzás, Peter (vormals: Bochum)
Cooper-Kuhn, Christiana

(vormals: Regensburg)

Divanach, Armelle (vormals: Jena)
Gottmann, Dr. Kurt (vormals: Bochum)
Hempelmann, Anne (vormals: Berlin)
Hoppenstedt, Werner (vormals: Oldenburg)
Huegel, Christian (vormals: Mainz)
Klix, Prof. em. Dr. Friedhart

(vormals: Berlin)

Leyboldt, Dr. Frank (vormals: Hamburg)
Marxen, Markus (vormals: Frankfurt)
Schlack, Anja (vormals: Bochum)
Seibel, Jens (vormals: Frankfurt/Main)
Waltereit, Robert (vormals: Tübingen)
Werner, Alexander (vormals: München)
Wigger, Frank (vormals: Heidelberg)
Zimmermann, PD Dr. Astrid

(vormals: Mannheim)

Für Hinweise sind wir dankbar.



Das Kompetenznetz Parkinson

Karla Eggert, Horst Baas, Günther Deuschl, Richard Dodel, Sonja Franke, Thomas Gasser, Thomas Klockgether, Heinz Reichmann, Claudia Trenkwalder, Ullrich Wuellner und Wolfgang H. Oertel



Bundesministerium
für Bildung
und Forschung

Zusammenfassung

Das Kompetenznetz Parkinson (KNP) wurde im September 1999 mit Unterstützung des Bundesministeriums für Bildung und Forschung etabliert und befindet sich seit November 2004 in der dritten Förderperiode. Im KNP haben sich Universitätskliniken, Forschungseinrichtungen, Städtische Kliniken, Parkinson-Fachkliniken und Rehabilitationseinrichtungen zusammengeschlossen. Ziel ist die Förderung der Parkinson-Forschung und die Optimierung der Versorgung durch raschere Umsetzung von Forschungsergebnissen in die klinische Therapie.

Es wurde eine Netzstruktur zwischen den beteiligten neurologischen Kliniken aufgebaut, die ein internetbasiertes System umfasst, mit dem gemeinsame Datenbanken für die Sammlung von Krankendaten, Biomaterialbanken wie die Genbank aber auch die Durchführung von klinischen Studien geführt werden können. Mit diesem System werden jetzt mehrere multizentrische Forschungsprojekte realisiert. So werden im KNP Projekte zur Frühdiagnose der Parkinson-Syndrome, neurologisch-neurochirurgische und pharmakologische Multizenterstudien sowie ökonomische Fragestellungen bearbeitet. Die dritte Förderperiode dient der Sicherung des längerfristigen Bestandes des Netzwerkes nach Auslaufen der BMBF-Förderung. Ein wichtiger Schritt auf dem Weg dorthin war die Gründung der German Parkinson Study Group (GPS). Die Studiengruppe führt Industrie-finanzierte Studien durch und verwirklicht Investigator-initiierte Projekte.

Einleitung

Das Bundesministerium für Bildung und Forschung (BMBF) fördert heute insgesamt 17 medizinische Kompetenznetze, darunter allein fünf Netze mit neurologisch-psychiatrischen Krankheitsbildern (Demenz, Depression und Suizidalität, Schizophrenie, Schlaganfall und Parkinson-Syndrom). Der Aufbau des Kompetenznetz Parkinson (KNP) begann im Jahr 1999. In Marburg wurde das Netzwerksekretariat eingerichtet. In der 1. Förderperiode (9/1999 – 10/2002) wurde die Organisation zunächst strukturiert und mit der Entwicklung einer Infrastruktur begonnen, die eine zentrale Erfassung von Patienten- und Projektdaten ermöglicht. In der zweiten Förderperiode (11/2002 – 10/2004) wurden die geschaffenen Strukturen für Forschungsprojekte genutzt und Grundlagen entwickelt, die das Fortbestehen des KNP über den öffentlichen Förderzeitraum hinaus garantieren sollen. Ein erster Schritt in diese Richtung war die bereits in der ersten Förderperiode erwirkte Anerkennung des KNP als gemeinnütziger Verein. In der zweiten Förderperiode wurde innerhalb des KNP die German Parkinson Study Group (GPS) gegründet. Die GPS führt Industrie-finanzierte Studien durch und verwirklicht außerdem eigene Projekte.

Finanzierte Studien bilden die Basis für das Fortbestehen des KNP. Das Kompetenznetz Parkinson befindet sich heute in einer dritten Förderperiode (Förderkennzeichen: 01GI0401), die der Konsolidierung der zentralen Infrastruktur dient.

Im KNP haben sich Universitätskliniken, Forschungseinrichtungen, Städtische Kliniken, Parkinson-Fachkliniken und Rehabilitationseinrichtungen zusammengeschlossen, um die Bereiche Grundlagen- und klinische Forschung über die Diagnose bis hin zur Therapie zu vernetzen. Aktuell nehmen 32 klinische Zentren am Netzwerk teil. Durch die enge Zusammenarbeit mit dem Verband für Qualitätsentwicklung in der Neurologie und Psychiatrie e. V. (QUANUP) wird zudem eine übergreifende Kooperation mit niedergelassenen Kollegen angestrebt.

Ziel ist die Förderung der Parkinson-Forschung und die Optimierung der Versorgung durch den schnelleren Transfer und die raschere Umsetzung von Forschungsergebnissen in den klinischen Alltag.

Infrastruktur

Basis der Infrastruktur ist das Internet-basierte Remote-Data-Entry-System (RDE-System).

Portal für das Web-Based Data-Entry ist die Homepage des KNP www.kompetenznetz-parkinson.de. Im Prinzip kann jeder autorisierte Partner von jedem Ort der Welt über die entwickelte Infrastruktur am Netz teilnehmen.

Über das RDE-System hat das Kompetenznetz ein elektronisches Patientenregister aufgebaut. Auf hohem Datenschutz- und Sicherheitsniveau werden Patientendaten nach standardisierten Vorgaben via Internet eingegeben. Kernpunkt des Datenschutzkonzeptes, von den Datenschutzexperten der Länder begutachtet und abgenommen, ist die Speicherung der Daten in pseudonymisierter Form. Von der technischen Seite ist das KNP-System mit dem TÜV-Prüfsiegel „trusted site“ zertifiziert. Alle Daten werden strikt verschlüsselt über das SSL-Protokoll geleitet; der Datenbankserver selbst ist durch unbefugte Zugriffe über das Internet durch zwei hintereinander geschaltete Firewalls und ein Intrusion Detection System (Abbildung 1) gesichert.

Das Patientenregister des KNP enthält heute mehr als 5800 Datensätze von Patienten mit Morbus Parkinson, Multi-System-Atrophie, Progressiver Supranukleärer Blickparese und gesunden Kontrollen. Diese „minimal data sets“ umfassen Angaben zur Krankheitsgeschichte sowie zu diagnostischen Kriterien (Abbildung 2). Die Patientendaten garantieren eine Charakterisierung des Phänotyps der entsprechenden Blutproben der Genbank.

Das Patientenregister wird für wissenschaftliche Auswertungen genutzt und bildet die Basis für klinische Studien. Bis heute wurden 18 Anfragen zu einem kompletten Screening der Datenbank bearbeitet, davon drei von der pharmazeutischen Industrie.

Genbank PARKinson'sche Krankheit Deutschland (GEPARD)

Die Genbank des Kompetenznetz Parkinson GEPARD hat das Ziel, biologische Proben zu sammeln und für Forschungszwecke verfügbar zu machen. Außerdem sollen Studien zur Erforschung der molekularen Grundlagen der Parkinson Krankheit und anderer zentraler Bewegungsstörungen initiiert und durchgeführt werden. Auch die

Genbank ist als Netzwerk konzipiert: GEPARD-Zentren in Bonn, Dresden, Lübeck, Marburg und Tübingen lagern die im KNP gesammelte DNA von Parkinson-Patienten, deren Verwandten sowie gesunden Kontrollpersonen. Duplikate von allen Proben werden in der zentralen Biomaterialbank -Neurologische Klinik, Bonn - gelagert. Die Genbank enthält mehr als 1800 DNA-Proben von Patienten, gesunden Kontrollen und nicht erkrankten Verwandten und ist damit eine der größten DNA-Sammlungen in Deutschland.

Die Kopplung der DNA-Proben mit den „minimal data sets“ stellt die Basis für Phänotyp-Genotyp-Studien dar. Heute werden die DNA-Proben dieser genau charakterisierten Patienten in zahlreichen nationalen und internationalen Forschungsprojekten zum Auffinden genetischer Ursachen der Parkinson-Krankheit genutzt (z.B. Zimprich et al. 2004). Hier gibt es auch Kooperationen mit dem Nationalen Genomforschungsnetz. Bislang sind neun genetische Analysen mit Genmaterial aus der KNP-Genbank durchgeführt worden. Die Ergebnisse von sechs Analysen sind bis heute publiziert. So wurden u.a. mit diesen Untersuchungen zwei Parkinson-Gene in Deutschland gefunden.

Das Datenschutzkonzept des KNP für die Genbank wurde von den Datenschutzbeauftragten der Länder Baden-Württemberg, Bayern, Berlin, Hamburg, Hessen und Nordrhein Westfalen begutachtet und ist seit September 2004 abgenommen. Damit wurde erstmals in Deutschland einer Biomaterialbank eine datenschutzrechtliche Genehmigung erteilt.

German Parkinson Study Group (GPS)

Das Kompetenznetz hat im September 2003 die Deutsche Studiengruppe Parkinson gegründet. Die Studiengruppe führt Investigator-initiierte Projekte und Industrie-gesponserte Projekte durch. Eine effektive Patientenrekrutierung wird über die Netzwerkstruktur garantiert. Die großen multizentrischen Medikamentenstudien (GPS-P) und die neurologisch-neurochirurgischen Studien (GPS-DBS) der GPS sind für die Weiterentwicklung der Parkinson-Therapie von großer Bedeutung.

Tiefe Hirnstimulation – Neurologisch/ Neurochirurgische Multicenter-Studien (GPS-DBS)

Das Projekt Tiefe Hirnstimulation hat zum Ziel, die Forschung zu dieser neuen Behandlungsmethode zu koordinieren, eine



Studiengruppe zur Durchführung von Multicenter-Studien zur Behandlung von Bewegungsstörungen, insbesondere des M. Parkinson, aufzubauen und nationale Standards für die Durchführung dieser Behandlung zu entwickeln und festzulegen.

Die Studiengruppe zur Tiefen Hirnstimulation ist etabliert. Die erste Investigator-initiierte Studie ist durchgeführt. In der multizentrischen (Beteiligung von neun Zentren), randomisierten, offenen und kontrollierten Untersuchung wurde weltweit erstmals die Wirksamkeit und Verträglichkeit der bilateralen Nucleus subthalamicus-Stimulation mit der medikamentösen Therapie bei Patienten mit M. Parkinson verglichen und deren Einfluss auf die Lebensqualität beurteilt. 156 Patienten mit langjähriger und schwerer Parkinsonerkrankung und ausgeprägter Symptomatik wurden entweder sofort operiert oder sechs Monate mit der bestmöglichen medikamentösen Therapie behandelt. Im Vergleich zur medikamentösen Therapie verbesserte sich die Lebensqualität (gemessen durch den Gesamtscore des PDQ-39) der operierten Patienten im Schnitt um über 20 %, die motorischen Qualitäten um mehr als 40 %.

Weitere Studien sind begonnen oder in Planung. Studien zu den Behandlungskosten werden zusammen mit dem Teilprojekt Ökonomie des KNP durchgeführt.

Außerdem ist die Studiengruppe an der Formulierung der deutschen Leitlinien zur Parkinson-Therapie beteiligt und erarbeitet derzeit detaillierte Standards für die Tiefe Hirnstimulation. Jährliche Anwendertreffen finden mit Unterstützung der Industrie statt.

Die experimentelle und patientengebundene Grundlagenforschung findet dezentral statt und wird teilweise auch durch andere Forschungsförderung (BMBF, DFG etc.) finanziert. Unter den zahlreichen Ergebnissen sei hier nur die Entwicklung eines Tiermodells für die Stimulation genannt und der Nachweis, dass die Tiefe Hirnstimulation auch vegetative Funktionen beeinflusst, zum Beispiel die Blasenkontrolle.

Pharmakologische Multicenter-Studien (GPS-P)

Die GPS-P führt zwei Investigator-initiierte Projekte durch. Die MEMSA-Studie -- eine doppelblinde, randomisierte zweiarmlige Multicenter-Studie -- evaluiert die Wirksamkeit und Verträglichkeit von Minocycline bei der Behandlung von Patienten mit Multi-System-Atrophie. Die Studie ist KNP-initiiert und -finanziert; neben Innsbruck (EMSA-Study Group) nehmen zehn KNP-Zentren teil. Die Studie wurde im Dezember 2003 begonnen, die Rekrutierung von 63 Patienten war im November 2004 abgeschlossen. Die Studie endet im November 2005 (last patient out), sodass Anfang 2006 mit den ersten Ergebnissen gerechnet werden kann.

Eine zweite Studie untersucht fibrotische Herzklappenerkrankungen. Fibrotische Herzklappenerkrankung unter dopaminemischer Therapie sowie pleuropulmonale und retroperitoneale Fibrosen sind bekannte, wenn auch seltene Komplikationen einer Langzeittherapie mit Ergot-Derivaten einschließlich Ergot-Dopamin-Agonisten. Insbesondere das Auftreten von Herzklappenfibrosen bei Parkinson-Patienten unter Pergolid-Therapie löste eine intensive Diskussion über die Sicherheit mit Dopamin-Agonisten aus.

Einzelfallberichte über ähnliche Herzklappenveränderungen unter der Therapie mit Bromocriptin und Cabergolin lassen an einen Effekt der Substanzklasse der Ergot-Dopamin-Agonisten denken. Um hier Klarheit zu erhalten, wird im KNP eine zweite Investigator-initiierte Studie durchgeführt, die Inzidenz und Prävalenz fibrotischer Herzklappenerkrankungen bei Parkinson-Patienten unter der Therapie mit Dopaminagonisten (ergot und non-ergot Präparaten) ermittelt.

Die Studie wird in Kooperation mit dem Koordinierungszentrum für Klinische Studien, Marburg, durchgeführt. Im Mai 2005 erhielt das KNP ein positives Ethik-Votum. Die Patientenrekrutierung begann im August 2005, 15 KNP-Zentren nehmen teil.



C Symptomatik I	
Stadium	
1. Hoehn & Yahr Stadium	
On-Score	Off-Score
<input type="radio"/>	<input type="radio"/>
<input type="radio"/>	<input type="radio"/>
<input checked="" type="radio"/>	<input type="radio"/>
<input type="radio"/>	<input checked="" type="radio"/>
<input type="radio"/>	<input type="radio"/>
<input type="radio"/>	<input type="radio"/>
<input type="radio"/>	<input type="radio"/>
<input type="radio"/>	<input type="radio"/>
<input type="radio"/>	<input type="radio"/>
Kardinalsymptome	
2. Bradykinese	<input checked="" type="radio"/> Ja <input type="radio"/> Nein
3. Rigor	<input checked="" type="radio"/> Ja <input type="radio"/> Nein
4. Ruhetremor	<input checked="" type="radio"/> Ja <input type="radio"/> Nein
5. Haltetremor	<input checked="" type="radio"/> Ja <input type="radio"/> Nein
6. Aktionstremor	<input type="radio"/> Ja <input checked="" type="radio"/> Nein

Industrie-gesponserte Studien

Die erste gesponserte Studie der GPS-P untersuchte die Wirksamkeit eines Glutamat-Rezeptorantagonisten bei Morbus Parkinson Patienten mit Fluktuationen und Dyskinesien (Phase II – Studie). Die Studie begann im Juni 2004 und endete im März 2005 (last patient out). Sie wurde europaweit durchgeführt, Deutschland war durch das KNP vertreten. Insgesamt nahmen mehr als 250 Patienten teil, davon allein 73 Patienten aus den KNP-Zentren. Mit dieser Studie hat die GPS-P des KNP erstmals gezeigt, dass die Mitglieder des Netzwerkes eine Phase II – Studie, zeitgerecht und GCP-konform, erfolgreich durchführen können.

Im Netzwerk wird eine zweite gesponserte Untersuchung durchgeführt, die

„Tolcapone Postmarketing Safety Study in Parkinson’s disease“. Tolcapone ist indiziert bei Patienten mit IPS und Motorfluktuationen, bei ungenügender Wirksamkeit oder Intoleranz gegenüber anderen COMT-Inhibitoren. Unter Tolcapone ist das Risiko seltener akuter Leberschädigungen geringgradig erhöht. Um das Sicherheitsprofil zu evaluieren, führt das KNP im Auftrag des Vertreibers eine Phase IV, Postmarketing-Beobachtungsstudie durch. Insgesamt sollen europaweit 1000 Patienten über 12 Monate beobachtet werden, erfasst werden die Leberfunktion und weitere vermutlich mit Tolcapone in Zusammenhang stehende Nebenwirkungen.

Das EDV-System des KNP ist auch als System zur Durchführung von klinischen Studien konzipiert und enthält eine Rei-

he von speziellen Funktionen: System Routinen zum AE/SAE-Management, ein Query-System für Monitore, ein Messagingsystem zum schnellen Austausch von Informationen und ein Sprachmodul, das sich zwischen deutsch und englisch switchen lässt. Diese Funktionen werden jetzt in der europaweiten Tolcapone-Beobachtungsstudie eingesetzt.

Für diese Studie wurde das KNP-System auf einem separaten Server installiert und die Patientenregister-Datenbank durch die Erhebungsformulare der Studie ersetzt. Zur Zeit werden letzte Plausibilitätsprüfungen implementiert und die Handhabung in einer englischen Anleitung beschrieben, die den beteiligten Prüfärzten zur Verfügung gestellt wird. Die internetbasierte Ausrichtung des Systems macht die Studie dann weltweit sofort und ohne Einschränkung verfügbar.

Frühd Diagnose der Parkinson-Syndrome

Frühe Stadien der Parkinson-Krankheit bleiben in der Allgemeinarztpraxis häufig unentdeckt. Das KNP hat daher verschiedene Screening-Modalitäten validiert (Höglinger et al. 2004) und aus den Ergebnissen ein Screening-Verfahren entwickelt, um die Erkennung undiagnostizierter Patienten zu fördern. Ein Fragebogen mit neun Fragen wurde entwickelt und in zwei Untersuchungen in Allgemeinarztpraxen aus einer ländlichen Region in Mittelhessen evaluiert.

Die Patienten füllten in der Praxis den Fragebogen aus. Die Hausärzte identifizierten dann die Patienten, die vermutlich eine Parkinson Erkrankung aufweisen über den Fragebogen und eine anschließende, standardisierte klinische Untersuchung, woraus sich dann die klinische Einschätzung als kein, mögliches oder bekanntes Parkinson Syndrom ergab. Die Parkinson Erkrankung wurde anschließend durch zwei Neurologen bestätigt (1-Jahres follow-up, Dopamintransporter – SPECT mit FP-CIT).

Die statistische Analyse zeigte eine hohe Sensitivität des Fragebogens und eine hohe Spezifität der klinischen Einschätzung durch den Hausarzt. An beiden Untersuchungen nahmen insgesamt 2384 Patienten teil, neun de novo Fälle konnten identifiziert werden.

Außerdem beschäftigt sich das KNP mit REM sleep behavior disorders (RBD) als Indikatoren für alpha-Synucleinopathien (Stiasny et al. 2005) und die Arbeitsgruppe um Hoeglinger und Oertel mit neuronalen Stammzellen (Hoeglinger et al. 2004).

Fragebogen: Frühd Diagnose von Parkinson Syndromen

	Ja	Nein
1. Zittern Ihre Arme oder Beine?	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>
2. Haben Sie Schwierigkeiten, beim Gehen oder Stehen, das Gleichgewicht zu halten?	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>
3. Fällt es Ihnen schwer, von einem Stuhl aufzustehen?	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>
4. Schleifen Sie mit den Füßen oder sind Ihre Schritte kleiner geworden?	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>
5. Fühlen Sie sich manchmal plötzlich wie eingefroren, z.B. wenn Sie durch eine Tür gehen?	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>
6. Scheint Ihnen Ihr Gesicht weniger ausdrucksvoll als früher?	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>
7. Hat Ihnen jemand gesagt, dass Ihre Stimme leiser sei als früher?	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>
8. Ist Ihre Handschrift im Verhältnis zu früher kleiner geworden?	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>
9. Fällt es Ihnen schwerer, Knöpfe an Ihrer Kleidung zu schließen?	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>



Ökonomie

Einen weiteren Schwerpunkt hat das KNP in der Versorgungsforschung/ Gesundheitsökonomie.

Eine deutschlandweite Arbeitsgruppe zur Evaluierung und zum Qualitätsmanagement von Patienten mit Parkinson und verwandter Bewegungsstörungen ist etabliert. Die Arbeitsgruppe konnte erstmals zeigen, wie hoch die tatsächlichen Kosten der Parkinson Erkrankung in Deutschland sind. Neben der detaillierten Erhebung aller Kostenarten wurden auch die kostenbestimmenden Faktoren der Parkinson Erkrankung identifiziert. In einer dreijährigen, prospektiven Längsschnitt-Studie wurden die medizinischen und nicht-medizinischen Kosten bei Patienten mit M. Parkinson erfasst und außerdem die Krankheitsprogression und damit assoziierte ökonomische Konsequenzen und der Einfluss auf die Lebensqualität analysiert.

Die 6- und die 12-Monats-Werte sind evaluiert und zur Veröffentlichung eingereicht. Ermittelt wurden die direkten Gesamtkosten (medizinische und nicht-medizinische Kosten, Kosten der Medikation), die indirekten Kosten sowie die Eigenleistungen der Patienten. Auch die jährlichen Leistungen der Pflege- und Rentenversicherung waren Gegenstand der Evaluation. Zudem wurden die Faktoren, welche die Höhe der Gesamtkosten am stärksten beeinflussen, ermittelt (Spotke et al. 2005).

Eine weitere, noch andauernde Kosten-Effektivitätsstudie wird bei Parkinson Patienten mit Tiefer Hirnstimulation durchgeführt. Die 12-Monatsdaten zeigen, verglichen mit der medikamentösen Behandlung, dass bei Evaluierung der direkten medizinischen Kosten, die Kosten bei Patienten mit STN-DBS erhöht sind. Auf längere Sicht gesehen werden diese Kosten sinken, da die Medikamentenkosten reduziert werden und die Lebensqualität der Patienten ansteigt. Die Ökonomiegruppe hat zudem ein entscheidungsanalytisches Modell zur Identifizierung der Therapiestrategien mit bestem medizinischen Outcome, unter Berücksichtigung der Risiko- und Kostenprofile, entwickelt.

Vertikales Netz

Die vertikale Vernetzung soll eine Brücke bilden zwischen den Forschungszentren und dem medizinischen Alltag. Niedergelassene Praxen und nicht-universitäre Versorgungseinrichtungen werden direkt in die Netzwerkarbeit eingebunden, wodurch eine enge Kooperation zwischen for-

schenden und versorgenden Einrichtungen möglich wird.

Im KNP werden unterschiedliche Projekte realisiert, um die Qualitätsentwicklung in der Neurologie entscheidend zu beeinflussen. So hat das KNP die S2-Leitlinien zur Diagnose- und Therapie von Parkinson-Syndromen erstellt (Leitlinien Parkinson-Syndrome 2005); S3-Leitlinien sind in Planung. Disease-Management Programme werden in Kooperation mit dem BVDN/QUANUP und ein Benchmarking Projekt zur Behandlung der Depression bei Parkinson Patienten durchgeführt. Das Benchmarking Projekt wird vom Bundesministerium für Gesundheit und Soziales (BMG) gefördert. Das Projekt analysiert in KNP-Zentren, wie die Behandlung der Depression bei Parkinson Patienten durchgeführt wird. Am Ende werden detaillierte Empfehlungen zur Diagnose und Therapie der Depression stehen.

Das KNP berät die Deutsche Gesellschaft für Neurologie bei aktuellen Fragen der Patientenversorgung. Jüngstes Beispiel ist die Stellungnahme der DGN, des KNP und der Deutschen Gesellschaft für Kardiologie zum Umgang mit möglichen kardialen Nebenwirkungen der Dopaminagonisten (Eggert et al. 2005).

Das KNP entwickelt außerdem gemeinsam mit dem BVDN/QUANUP ein Konzept zur integrierten Versorgung Parkinson. Das KNP ist Mitglied in der Kommission Integrierte Versorgung, im Auftrag der DGN. Das Ziel des Projektes, die Optimierung der Patientenversorgung und der Lebensqualität der Patienten bei langfristiger Kostenreduktion durch Effizienzverbesserung, stimmt mit den Hauptzielen des Kompetenznetz Parkinson überein.

Literatur

- Zimprich, A., Biskup, S., Leitner, P., Lichtner, P., Farrer, M., Lincoln, S., Kachergus, J., Hulihan, M., Uitti, R.J., Calne, D.B., Stoessl, A.J., Pfeiffer, R.F., Patenge, N., Carballo, Carbajal, I., Vieregge, P., Asmus, F., Müller-Miyhok, B., Dickson, D.W., Meitinger, T., Strom, T.M., Wszolek, Z.K. und Gasser, T. (2004): Mutations in LRRK2 Cause Autosomal-Dominant Parkinsonism with Pleomorphic Pathology. *Neuron* 44: 601-607.
- Höglinger, G.U., Rissling, I., Metz, A., Ries, V., Heinermann, A., Proinz, H., Spieker, S., Deuschl, G., Baum, E. und Oertel, W.H. (2004): Enhancing Recognition of Early Parkinsonism in the Community. *Movement Disorders* Vol. 19, No. 5: 505-512.
- Stiasny-Kolster, K., Dörr, Y., Moeller, C., Höffken, H., Behr, T.M., Oertel, W.H. und Mayer, G. (2005): Combination of "idiopathic" REM sleep behavior disorder and olfactory dysfunction as indicator as possible indicator for a-synuclein-

opathy demonstrated by dopamine transporter FP-CIT-SPECT. *Brain* 128: 126-137.

- Höglinger, G.U., Rizk, P., Muriel, M.P., Duyckaerts, C., Oertel, W.H., Caille, I. und Hirsch, E.C. (2004): Dopamine depletion impairs precursor cell proliferation in Parkinson disease. *Nature Neuroscience* 7: 726-735.
- Spotke, E.A., Reuter, M., Machat, B., Bornschein, B., Campenhausen, S., Berger, K., Koehne-Volland, R.K., Rieke, J., Simonow, A., Brandstaedter, D., Siebert, U. und Oertel, W. (2005): Cost of Illness and Its Predictors for Parkinson's Disease in Germany. *Pharmacoeconomics* (im Druck).
- Diener, H.C. (Hrsg.) (2005): *Kompetenznetz Parkinson*, Expertengruppe: Eggert, K., Deuschl, G., Gasser, T., Oertel, W.H. (federführend), Arnold, G., Baas, H., Dodel, R., Mehdorn, M., Przuntek, H., Reichmann, H., Riederer, P., Spieker, S., Trenkwalder, C. Leitlinien Parkinson-Syndrome. Stuttgart: Thieme-Verlag, 3. Auflage.
- Eggert, K.M., Odin, P., Gasser, T., Meinertz, T., Strasser, R., Osterspey, A., Deuschl, G. und Oertel, W.H. (2005): Fachgerechter Einsatz von Dopamin-Agonisten. *Deutsches Ärzteblatt* 1-2: 30-32.

Korrespondenzadresse

Dr. med. Karla Eggert

Koordinatorin des Kompetenznetz Parkinson

Oberärztin der Klinik für Neurologie
Philipps-Universität Marburg
Rudolf-Bultmann-Str. 8

D-35039 Marburg

Tel.: +49 (0) 6421 28 65 443

e-mail: eggert@med.uni-marburg.de

Neueintritte

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

Decker, Jochen	(Berlin)
Hagen, Hardy	(Bochum)
Haiss, Florent	(Tübingen)
Hausenblas, Nadine	(Frankfurt)
Hildebrandt, Kai Jannis	(Berlin)
Jost, Britta	(Bochum)
Knoell, Dr. Bernd	(Tübingen)
Neuhöfer, Daniela	(Berlin)
Schubert, Dr. Timm	(Oldenburg)

Der Mitgliedsstand zum 27. Oktober 2005 beträgt 1.725 Mitglieder.



Kurt Harald Backus

Joachim W. Deitmer, Kaiserslautern



Kurt Harald Backus, Jahrgang 1958, Professor für Physiologie an der Johann Wolfgang Goethe-Universität Frankfurt, verstarb am 15. Juli 2005 nach langer, schwerer Krankheit.

Nach dem Biologie- und Sportstudium in Heidelberg promovierte Harald Backus bei Helmut Kettenmann am Institut für Neurobiologie von Melitta Schachner über GABA- und Glutamatrezeptoren in

Astrozyten. Es schlossen sich Postdoc-Aufenthalte in Basel bei Hoffmann-La Roche im Labor von Gerd Trube sowie im Pharmakologischen Institut der Universität Zürich bei Hanns Möhler an, bevor er als wissenschaftlicher Assistent an den Fachbereich Biologie der Universität Kaiserslautern kam. Dort vertiefte Harald Backus seine Forschung über die Charakterisierung von Transmitterrezeptoren in Gliazellen. 1996 habilitierte sich Harald Backus im Fachbereich Biologie der Universität Kaiserslautern für das Fach Zoologie. Nach einem weiteren Aufenthalt als Arbeitsgruppenleiter in der Abteilung von Heinz Wässle am Max-Planck-Institut für Hirnforschung in Frankfurt nahm Harald

Backus 2001 einen Ruf auf eine C3-Professur für Physiologie in Frankfurt an.

Harald Backus war ein begeisterter Forscher und Lehrer, der es verstand, Studenten für die Neurobiologie und für seine Projekte zu gewinnen. Zuletzt beschäftigte er sich mit der wechselseitigen Modulation von Rezeptoren im Zentralnervensystem und deren Auswirkung auf die Aktivität von Neuronen, vor allem im visuellen und auditorischen System von Säugern. Harald Backus war ein sehr geschätzter Kollege, der an vielen wissenschaftlichen und kulturellen Dingen interessiert war, und der geistreich zu diskutieren verstand. Unvergessen auch seine Radtouren in der Pfalz und in Baden und die Besuche bei Radrennen, neben dem Schwimmen eine seiner Leidenschaften. Stets suchte er die Herausforderung, er war eine echte Kämpfernatur.

Harald Backus hinterlässt Frau und drei Kinder.

STELLENMARKT



An der **Universität Regensburg** werden

6 wissenschaftliche Mitarbeiter (BAT IIa, m/w)

in den Neurowissenschaften ab März 2006 für 5 Jahre gesucht.

Die Bewerber sollen sich durch exzellente wissenschaftliche Leistungen auf einem der genannten Gebiete und Freude an der Ausbildung im Rahmen des Elitenetzwerks Bayern geförderten Internationalen Elitestudienganges „Experimental and Clinical Neurosciences“ auszeichnen:

- BAT IIa Behavioural Neuroendocrinology (Gruppe Prof. Neumann)**
- BAT IIa Molecular Neuroendocrinology (Gruppe Prof. Neumann)**
- BAT IIa Molecular Neurogenetics (Gruppe Prof. Schneuwly)**
- BAT IIa Neuroimaging (Gruppe Prof. Greenlee)**
- BAT IIa Cellular Neuroplasticity (Gruppe Prof. Winkler)**
- BAT IIa Behavioural Neuroplasticity (Gruppe Prof. Hajak)**

Voraussetzungen sind Promotion, Englischkenntnisse und nachweisbare Leistungen (Publikationen) auf dem Fachgebiet. Weibliche und behinderte Bewerber werden bei gleicher Eignung bevorzugt; Universitäts-eigene Krippe und Kindergarten sind vorhanden.

Schriftliche Bewerbungen sind mit CV, Lichtbild, Publikationsliste, Darstellung des wissenschaftlichen Werdeganges/Schwerpunktes und Bezeichnung der Stelle bis zum **31. Januar 2006** zu senden an:

Prof. Dr. Inga Neumann (Koordinatorin des Elitestudienganges ECN)
Institut für Zoologie, Universität Regensburg, 93040 Regensburg

weitere Informationen unter: www-elite-neurosciences.uni-regensburg.de
inga.neumann@biologie.uni-regensburg.de



Kursprogramm 2006

der Neurowissenschaftlichen Graduiertenkollegs
in Verbindung mit der Neurowissenschaftlichen Gesellschaft e.V.



▷ 19. - 20. Dezember 2005

Vergleichende Grundlagen der Organisation des Säuger-Gehirns

Ort der Veranstaltung: Universität Tübingen, Anatomisches Institut, Österbergstr. 3, 72074 Tübingen

Anmeldeschluss: 01. November 2005

Themen: Makroskopische und mikroskopische Anatomie der Gehirne von Maus, Schaf und Mensch. Studium und Präparation von fixierten Gehirnen in situ und „in tabula“; Studium von plastinierten Schnittserien, Hirnstamm- und Faserpräparaten.

Organisation und Anmeldung: Prof. Dr. H.-J. Wagner, Tel.: 07071-2973019, Fax: 07071-294014, e-mail: hjwagner@anatu.uni-tuebingen.de; Dr. M. Ott, Tel.: 07071-2973026, Fax: 07071 294014, e-mail: ott@anatu.uni-tuebingen.de

▷ 17. - 19. Januar 2006

Immunhistochemie in der Neurobiologie

Ort der Veranstaltung: Paul-Flechsig-Institut für Hirnforschung, Universität Leipzig, Jahnallee 59, 04109 Leipzig

Anmeldeschluss: 05. Januar 2006

Themen: Immunfluoreszenz-Mehrfachmarkierungen neuronaler, glialer und vaskulärer Marker im Rattenhirn, Neuronentypisierung durch simultane Detektion von Neurotransmittern und ihren Transportern, Neuropeptiden, Kalzium-bindenden Proteinen sowie Neurotrophin- und GABA-Rezeptoren u.a. mit Immunperoxidase-Doppelmarkierungen, Digoxigenylierte Primärantikörper für die Immunhistochemie, Kombination immun- und lektinhistochemischer Verfahren, in vivo-Markierung cholinergischer Nervenzellen, Präparation und Applikation fluorochromierter Primärantikörper, Analyse der Schnittpräparate mit Fluoreszenzmikroskopie und konfokaler Laserscanningmikroskopie.

Organisation und Anmeldung: Dr. Wolfgang Härtig, Universität Leipzig; Tel.: 0341-9725772; Fax: 0341-9725749; e-mail: hartig@medizin.uni-leipzig.de

▷ 22. - 24. Februar 2006

Transcranial magnetic and direct current stimulation in man

Ort der Veranstaltung: Abteilung für klinische Neurophysiologie, Universität Göttingen, Robert-Koch-Straße 40, 37075 Göttingen

Anmeldung ab Januar 2006

Themen: Background and methodology of (repetitive) transcranial magnetic stimulation and transcranial direct current stimulation in man. Applications in studying neural plasticity. Clinical and diagnostic applications. Underlying neuronal mechanisms.

Organisation und Anmeldung: Dr. Nicolas Lang, Tel.: 0551-398457; e-mail: nlang@gwdg.de

▷ 09. - 10. März 2006

Hirnkurs- Einführung in die Makroskopie des menschlichen Gehirns

Ort der Veranstaltung: Dr. Senckenbergische Anatomie, Haus 27B, Theodor-Stern-Kai 7, 60590 Frankfurt/Main

Anmeldeschluss: 16. Dezember 2005

Themen: Eigenhändige Präparation eines menschlichen Gehirns; Frontal-, Sagittal- und Horizontalschnitte; Präparation des limbischen Systems; Identifikation der sichtbaren Strukturen; Erläuterungen zu Struktur und Funktion.

Organisation: PD U. Rüb, Prof. T. Deller, Prof. H.-W. Korf, Institut für Anatomie I und Anatomie II, Theodor-Stern-Kai 7, 60590 Frankfurt

Anmeldung: Dr. Gabi Lahner, Tel.: 069-63016021; Fax: 069-63014782; e-mail: lahner@em.uni-frankfurt.de

▷ 03. - 07. April 2006

Neurobiological Practical Course - Hearing

Ort der Veranstaltung: Universitäts-HNO-Klinik Tübingen, Elfriede-Aulhorn-Straße 5, 72076 Tübingen

Anmeldeschluss: 20. Januar 2006

Themen: Mutation analysis of hearing impairment genes, in-situ hybridisation, patch clamping of outer hair cells, vibration measurements of the organ of Corti, microdissection of the cochlea, otoacoustic emissions, laseraudiometry.

Organisation: Prof. A. W. Gummer
Anmeldung: Anne Seeger, Universitäts-HNO-Klinik, Sektion Physiologische Akustik und Kommunikation, Elfriede-Aulhorn-Str. 5, 72076 Tübingen; Tel.: 07071-2988191; Fax: 07071-294174; e-mail: anthony.gummer@uni-tuebingen.de

▷ 03. - 07. April 2006

Proteom-Analyse von Proteinkomplexen (Proteom-analysis of protein complexes)

Ort der Veranstaltung: Physiologisches Institut II, Hermann-Herder-Str. 7, 79104 Freiburg

Anmeldeschluss: Anfang März 2006

Themen: Protein sorting, subcellular distribution of ion channels, Techniques: fluorescence microscopy, membrane preparation, enrichment of protein complexes, mass spectrometry, biochemistry, 2-D gelelectrophoresis, electrophysiology, heterologously expressed ion channels in Xenopus oocytes.

Organisation und Anmeldung: U. Eggert, Tel.: 0761-2035172, Fax: 0761-2035191, e-mail: ursula.eggert@physiologie.uni-freiburg.de

▷ 29. Mai - 31. Mai 2006

Organotypische Hirnschnittkulturen als Plattformtechnologie für die Neurowissenschaften

Ort der Veranstaltung: Lehrstuhl für Neuropathologie, Universität Erlangen-Nürnberg, Krankenhausstr. 8-10, 91054 Erlangen

Anmeldeschluss: 01. Mai 2006

Themen: Praktische Arbeiten und theoretisches Wissen zur Herstellung von organotypischen Hirnschnittkulturen (Hippocampus/Ratte) für die Verwendung von experimentellen Transplantationsarbeiten oder translationellen Anwendung in den Neurowissenschaften (<http://www.epilepsie-register.de>).

Organisation und Anmeldung: Prof. Dr. I. Blümcke, Lehrstuhl für Neuropathologie, Universität Erlangen-Nürnberg, Krankenhausstr. 8-10, 91054 Erlangen, Tel.: 09131-8526031; Fax.: 09131-8526033; e-mail: bluemcke@neuropatho.med.uni-erlangen.de

▷ 19. - 22. Juni 2006 Methoden der Mutationsdetektion

Ort der Veranstaltung: Institut für Neuropathologie, Universitätsklinikum Düsseldorf, Moorenstr. 5, 40225 Düsseldorf

Anmeldeschluss: 30. April 2006

Themen: Theoretische Einführung in verschiedene Methoden der Mutationsdetektion (SSCP/Heteroduplex, TGGE, DHPLC); Durchführung von Mutationsanalysen: DNA-Extraktion, PCR, SSCP/Heteroduplex-Analyse, Sequenzierung, Datenanalyse (<http://www.uni-duesseldorf.de/Med-Fak/mpi/index.html>).



Organisation und Anmeldung: Dr. P. Røerig, Frau Dr. M. Wolter; Tel.: 0211 8118652; Fax: 0211 8117804; e-mail: wolter@med.uni-duesseldorf.de

▷ **25. - 27. Juli 2006**

Experimentelle Ansätze zum Studium von Entwicklung und Funktion des Nervensystems von Drosophila

Ort der Veranstaltung: Institut für Genetik, J.J. Becherweg 32, Johannes Gutenberg-Universität Mainz, D-55128 Mainz

Anmeldeschluss: 01. April 2006

Themen: Zellablation an Larven mittels Laser mit anschließender Verhaltensanalyse; Darstellung von neuronalen Zellstambäumen mittels DiI-Markierung; Einzelzelltransplantation; Fluoreszenz-in-situ Hybridisierung mit gleichzeitiger Antikörperdoppelfärbung an Embryonen.

Organisation und Anmeldung: Dr. Joachim Urban, Tel.: 06131-3924328, Fax: 06131-3925845, e-mail: jurban@mail.uni-mainz.de

▷ **07. - 08. September 2006**

Microarray-Analysen und Validierungsansätze bei Erkrankungen des Zentralnervensystems

Ort der Veranstaltung: Institut für Neuropathologie, Universitätsklinikum Bonn, Sigmund-Freud-Str. 25, 53105 Bonn

Anmeldeschluss: 15. Juli 2006

Themen: Laser-Mikrodissektion von Einzelzellen, Real-time RT-PCR mikrodissezierter Zellen, Oligonucleotid Array Technologie und bioinformatische Auswertung, Target validation mittels transgener Ansätze incl. telemetrischen EEG/Video-monitorings.

Organisation und Anmeldung: PD Dr. A. Becker, Tel.: 0228-2871352, Fax: 0228-2874331, e-mail: albert_becker@uni-bonn.de

▷ **14. - 15. September 2006**

Organotypische Hirnschnitt-Kulturen aus Wildtyp- und GFP-transgenen Mäusen

Ort der Veranstaltung: Institut für Zell- und Neurobiologie, Centrum für Anatomie, Charité Universitätsmedizin Berlin, Humboldt-Universität, Philippstr. 12, 10098 Berlin

Anmeldeschluss: 30. Juni 2006

Themen: Einführung und praktische Arbeiten zur Herstellung organotypischer Hirnschnittkulturen aus Hippocampus und entorhinalem Kortex der Maus. Analyse neuronalen Aus- oder Einwachsens nach Läsion in vitro, Auswachsassay: entorhinaler Kortex in dreidimensionaler Collagen-Matrix, Einwachsassays: Kokulturen des GFP-transgenen Kortex mit Wildtyp-Hippocampus.

Organisation und Anmeldung: Dr. Sven Hendrix, Tel: 030-450528409, Fax: 030-450528902, e-mail: sven.hendrix@charite.de

▷ **18. - 22. September 2006**
Neurale Genexpression

Ort der Veranstaltung: AG Molekulare Neurobiologie, Neurologische Klinik, Universität Düsseldorf, Moorenstr. 5, 40225 Düsseldorf

Anmeldeschluss: 01. April 2006

Themen: Zelltransfektion, RNAi und Überexpression, RT-PCR; Real-Time-PCR, Probenpräparation für in situ-Hybridisierung (<http://www.neurologie.uni-duesseldorf.de/priv-mueller/index.html>)

Organisation und Anmeldung: Dr. Frank Bosse, e-mail: bosse@uni-duesseldorf.de, Dr. Patrick Küry, Prof. Dr. H. W. Müller, Tel.: 0211-8117822; Fax: 0211-8118411

▷ **26.- 30. September 2006**

Computational Neuroscience

Ort der Veranstaltung: Bernstein Center for Computational Neuroscience Göttingen, Max-Planck-Institut für Dynamik und Selbstorganisation, Bunsenstr. 10, 37073 Göttingen

Themen: Sensomotoric control of behavior, Neural basis of learning and memory, Principles of neural coding, Neuroprosthetics.

Anmeldeschluss: 30. Juni 2006

Organisation: Dr. Michael Herrmann, Prof. Dr. Florentin Woergetter, Prof. Dr. Theo Geisel

Ansprechpartner: Dr. Tobias Niemann, Bernstein Center for Computational Neuroscience, Universität Göttingen, Bunsenstr. 10, 37073 Göttingen, Tel.: 0551-5176425, Fax: 0551-5176439, e-mail: cns-course@chaos.gwdg.de

Anmeldung: www.chaos.gwdg.de/CNS-course

▷ **September/Oktober 2006**

Psychophysische Methoden und Matlab Programmierung

Ort der Veranstaltung: Universität Gießen, Allgemeine Psychologie, Otto-Behaghel-Str. 10F, 35394 Gießen

genauer Termin siehe Webseite

Themen: Erlernen weit verbreiteter psychophysischer Methoden mit dem Ziel, konkrete Forschungsprojekte durchführen zu können. Psychometrische Funktionen, Signalentdeckungstheorie, Bildverarbeitung, Fouriertransformation, Monitor-Kalibrierung, Gammakorrektur Grundlegende Einführung in die Programmierung mit Matlab und die Stimulusgenerierung mit der Psychophysics Toolbox (keine vorherigen Programmierkenntnisse erforderlich; mit ausführlichen praktischen Programmierübungen, <http://www.allpsych.uni-giessen.de/vf>).

Organisation und Anmeldung: Dr. Volker Franz, Universität Gießen, FB 06 / Allgemeine Psychologie, Otto-Behaghel-Str. 10F, 35394 Gießen, e-mail: volker.franz@psychol.uni-giessen.de

▷ **02. - 06. Oktober 2006**
Analysis and Models in Neurophysiology

Ort der Veranstaltung: Institut für Biologie I, CIP-Raum, Hauptstr. 1, 79104 Freiburg

Anmeldeschluss: 30. Juni 2006

Themen: Neuron models and point processes, spike train statistics, and correlation, systems and signals, local field potentials and synaptic plasticity (lectures, and exercises in Mathematica and Matlab); www.brainworks.uni-freiburg.de/teaching/nwg-course/.

Organisation und Anmeldung: PD Dr. Grün, Tel.: 030-83856635, Fax: 030-83856686, e-mail: nwg-course@biologie.uni-freiburg.de

Details unter <http://www.uni-duesseldorf.de/Neuro-Kolleg/NeuroGRKs/main.htm> oder unter <http://nwg.glia.mdc-berlin.de/index.php/de/ie-default/method>

Kontaktadressen

Für die neurowissenschaftlichen Graduiertenkollegs:

Prof. Dr. Guido Reifenger

Universität Düsseldorf

Institut für Neuropathologie

Moorenstr. 5

40225 Düsseldorf

Tel.: 0211-8118661

Fax: 0211 81 17804

e-mail: reifenger@med.uni-duesseldorf.de

Neurowissenschaftliche Gesellschaft e.V.

Max Delbrück Centrum

Robert-Rössle-Str. 10

13092 Berlin

Tel.: 030-9406 3133

Fax: 030-9406 3819

e-mail: gibson@mdc-berlin.de

Communicator-Preis 2006 für die beste Darstellung von Wissenschaft in der Öffentlichkeit

Zum siebten Mal schreibt die Deutsche Forschungsgemeinschaft (DFG) den Communicator-Preis, Wissenschaftspreis des Stifterverbandes für die Deutsche Wissenschaft, mit einer Preissumme von 50.000 Euro aus. Dieser persönliche Preis wird an Wissenschaftlerinnen und Wissenschaftler vergeben, die sich in herausragender Weise um die Vermittlung ihrer wissenschaftlichen Ergebnisse in die Öffentlichkeit bemüht haben.

Der Preis kann sowohl an einzelne Wissenschaftlerinnen und Wissenschaftler als auch an eine Gruppe von Forschern verliehen werden, die in einem der Zielsetzung entsprechenden Projekt zusammengearbeitet haben. Es werden Arbeiten ausgewählt, die im deutschen Sprachraum angesiedelt sind. Es sind sowohl Selbstbewerbungen als auch Vorschläge möglich.

Den Bewerbungen müssen aussagefähige Unterlagen (Arbeitsproben) über die Vermittlungsleistung beigelegt sein, die der Jury ein Urteil ermöglichen. Der Umfang soll sich auf maximal 50 Seiten beschränken, die

einen vom Bewerber selbst ausgewählten repräsentativen Querschnitt der Gesamtarbeit zeigen (keine Literaturlisten). Die Bewerbung ist ausführlich zu begründen. Wissenschaftliche und Vermittlungsaktivitäten müssen klar getrennt sein. Bewerbungen mit nur einem Projekt sind nicht möglich. Bei Selbstbewerbungen ist darüber hinaus die schriftliche Einschätzung eines zweiten Wissenschaftlers erforderlich, der das Arbeitsgebiet des Bewerbers beurteilen kann. Den Unterlagen ist ein Lebenslauf beizufügen.

Bewerbungen müssten bis zum 31. Dezember 2005 eingegangen sein bei der

*Deutschen Forschungsgemeinschaft
Bereich Presse- und Öffentlichkeitsarbeit
Kennedyallee 40, 53175 Bonn*

*Weitere Informationen sind zu finden unter:
http://www.dfg.de/aktuelles_presse/information_fuer_die_wissenschaft/andere_verfahren/info_wissenschaft_29_05.html*

Preis der Association for the Scientific Study of Consciousness (ASSC)

(Gesellschaft für die wissenschaftliche Erforschung des Bewusstseins)

Der ASSC William James-Preis für Beiträge zur Erforschung des Bewusstseins wird einmal jährlich für eine herausragende Veröffentlichung zur empirischen oder philosophischen Untersuchung des Bewusstseins verliehen. Der Preisträger* soll ein Doktorand oder ein Nachwuchswissenschaftler sein, dessen Doktor- oder entsprechender akademischer Grad nicht mehr als 5 Jahre zurück liegt.

Der Preis besteht aus:

- a) einem Geldbetrag in Höhe von US \$ 1000,00.
- b) einer Einladung zu einem Plenarvortrag bei der ASSC10, die von Freitag, dem 23. bis Montag, dem 26. Juni 2006 am St. Anne's College, Oxford, stattfinden wird (Reise- und Aufenthaltskosten sowie Tagungsgebühren übernimmt die ASSC),
- c) der lebenslangen Mitgliedschaft in der ASSC.

Preisvorschläge, einschließlich Selbstnominierungen, sind an Phil Merikle, den

Vorsitzenden des ASSC-Preiskomitees, zu richten (pmerikle@uwaterloo.ca).

Das Nominierungsschreiben sollte auf die herausragende Qualität der Veröffentlichung eingehen. Bei Publikationen mit mehreren Autoren sollte der Beitrag des Nominierten hervorgehoben werden. Um Berücksichtigung zu finden, muss die Arbeit publiziert oder zur Publikation angenommen und in englischer Sprache abgefasst sein. Elektronische Kopien der Veröffentlichung und des Lebenslaufs des Nominierten im PDF-Format müssen dem Vorschlag beigelegt sein.

Einsendeschluss für Preisvorschläge ist der 15. Dezember 2005.

*Weitere Informationen finden Sie unter
<http://assc.caltech.edu/prize.htm>*

*Auf die Doppelnennung w/m wird der Einfachheit halber verzichtet (Anmerk. der Redaktion)

Heineken Preis für Kognitive Wissenschaften

Im Jahre 2006 wird die Royal Netherlands Academy of Arts and Sciences (Koninklijke Nederlands Akademie van Wetenschappen, KNAW) erstmals den Dr. A. H. Heineken Preis für Kognitive Wissenschaften verleihen.

Dieser Preis wird an eine Einzelperson vergeben, die aufgrund ihres herausragenden transdisziplinären Beitrags zur Kenntnis und zum Verständnis der Mechanismen und Prozesse, auf denen die intelligente Funktionsweise von Mensch und Tier beruht, von der Royal Netherlands Academy of Arts and Sciences ausgewählt wird.

Der Preis beträgt \$150.000 und ist frei verwendbar.

Die Auswahl der Kandidaten durch die Jury des KNAW erfolgt auf der Grundlage von Nominierungen durch andere Wissenschaftlern oder durch Lehranstalten aus der ganzen Welt.

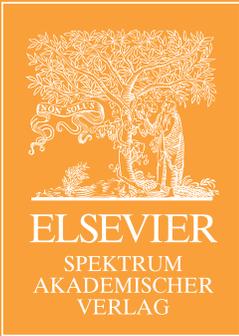
Der Einsendeschluss für die Nominierung ist der 1. Januar 2006.

Angehende Kandidaten sollten aktive Forscher sein, die mindestens 10 weitere Jahre in Dienst der Forschung stehen werden. Ihre Leistungen auf dem Gebiet der Kognitiven Wissenschaften sollen außerordentlich und ein Ansporn für andere sein. Es gelten keine Einschränkungen bezüglich Nationalität oder Geschlecht der Kandidaten.

Die Nominierungen sind zu senden an:

*Prof. Dr. Jacqueline J. Meulman
Chair of the Jury for the Dr.A.H. Heineken
Prize for Cognitive Scienc
Royal Netherlands Academy of Arts
and Sciences
P.O. Box 19121
1000 GC Amsterdam
The Netherlands*

Weitere Information finden Sie unter http://www.knaw.nl/heinekenprizes/prizes_cog.html



Aktuelle Neuerscheinungen Preiswerte Sonderangebote

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

▶ Lexikon der Psychologie



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

Sechs Bände auf einer CD-ROM zum Sonderpreis

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 Organisations-therapie 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

▶ Eines unserer letzten großen Geheimnisse

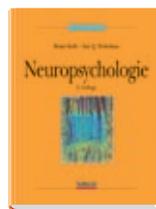


2005, 504 S., 58 Abb., geb.
€ 48,- / sFr 77,-, ISBN 3-8274-1578-0

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.

▶ Das große Lehrbuch der Neuropsychologie

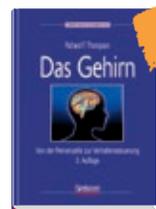


Früher € 51,-
jetzt € 25,- !!
2. Aufl. 1996, 592 S., geb.
Früher € 51,-,
jetzt € 25,- / sFr 40,-
ISBN 3-8274-0052-X

Brian Kolb / Ian Q. Whishaw Neuropsychologie

Das erfolgreich im deutschsprachigen Raum eingeführte Lehrbuch *Neuropsychologie* vermittelt die grundlegenden psychologischen, (entwicklungs-) biologischen und anatomischen Kenntnisse über eine Vielzahl von Hirnfunktionen. Nach wie vor besticht das Lehrbuch durch Kompetenz, Informationsfülle und Klarheit der Darstellung. Das Buch empfiehlt sich Studenten der Psychologie und der Neurowissenschaften, eignet sich aber auch für Ärzte und Psychologen in Kliniken und Rehabilitationseinrichtungen.

▶ Verständliche Einführung in die Hirnforschung



Früher € 36,-
jetzt € 18,- !!
3. Aufl. 2001, 574 S.,
225 Abb., geb.
Früher € 36,-,
jetzt € 18,- / sFr 29,-
ISBN 3-8274-1080-0

Richard Thompson Das Gehirn

In unseren Köpfen sitzt die wohl komplizierteste Struktur des Universums. Doch trotz der enormen Komplexität des Gehirns sind die fundamentalen Prinzipien, nach denen seine Bausteine – die Nervenzellen oder Neuronen – funktionieren, gar nicht so schwer zu begreifen. Diese breit angelegte Einführung vermittelt nicht nur faszinierende Einblicke in die biologischen Mechanismen der Verhaltenssteuerung, sondern gibt dem Leser auch das Rüstzeug für ein Verständnis der modernen Hirnforschung.

▶ Stress: Wirkungsketten, Gesundheitsrisiken und Stabilisierungsstrategien



1. Aufl. 2005, 422 S., 150 Abb., geb.
€ 39,50 / sFr 64,-, ISBN 3-8274-1556-X

Ludger Rensing et al. Mensch im Stress

Stress erleben wir immer wieder: seien es kurze Momente von Angst oder langfristige Belastungen in der Familie, am Arbeitsplatz oder durch Krankheit. Kurzer kontrollierbarer Stress kann stimulieren, intensive traumatische Ereignisse und Dauerstress verursachen dagegen oftmals psychische und physische Erkrankungen. Dieses erste interdisziplinäre Lehr-/Fachbuch zum Thema Stressphysiologie / Stressbewältigung analysiert u. a. die stressinduzierten Prozesse im Nerven- und Hormonsystem sowie auf der Ebene von Zellen und Molekülen. Dabei bringt es molekular- und zellbiologische, neuropharmakologische und medizinische, psychotherapeutische und psychoanalytische Erkenntnisse in verständlicher Form zusammen.

Wissen was dahinter steckt. Elsevier.

Lehrerfortbildung der Neurowissenschaftlichen Gesellschaft

Gemeinnützige
Hertie-Stiftung



Auch im Jahr 2006 kann die NWG mit der Unterstützung der Gemeinnützigen Hertie-Stiftung wieder bundesweit Fortbildungsveranstaltungen für Lehrer anbieten:

▷ **4. März 2006 Dresden**

Neurowissenschaften und Verhaltensbiologie

Veranstalter: Prof. Dr. Jochen Oehler
Universitätsklinikum Dresden
Klinik für Psychiatrie – AG Neurobiologie
Fetscherstr. 74, 01307 Dresden
e-mail: jochen.oehler@mailbox.tu-dresden.de

▷ **9. März 2006, Berlin**

Neuroimaging: Neue Methoden, dem Gehirn bei der Arbeit zuzusehen

Veranstalter: Dr. Petra Skiebe-Corrette
FU Berlin
Institut für Neurobiologie
Königin-Luise-Straße 28-30, 14195 Berlin
e-mail: skiebe@neurobiologie.fu-berlin.de

▷ **9. März 2006 Bochum**

Jugenddrogen und Psychoserisiko – Früherkennung, Ursachen und präventive Möglichkeiten

Veranstalter: Prof. Dr. G. Juckel
Humboldt-Universität, Charité Psychiatrie
Schumannstr. 20 - 21, 10117 Berlin
e-mail: petra.nengelken@rub.de

▷ **15. März 2006 Leipzig**

Krank machende Proteine im Hirn

Veranstalter: Prof. Dr. Reinhard Schliebs
Universität Leipzig
Paul-Flechsig-Institut für Hirnforschung
Jahnallee 59, 04109 Leipzig
e-mail: schre@medizin.uni-leipzig.de

▷ **15. März 2006 Magdeburg**

3. Magdeburger Tag der Erziehung: In das Gehirn geschaut: Vom Musik machen, der Legasthenie und dem Zappelphilipp.

Veranstalter: Dr. Michael Gruss
Leibniz Institut für Neurobiologie
Brenneckstr. 6, 39118 Magdeburg
e-mail: gruss@ifn-magdeburg.de

▷ **17. März 2006 Heidelberg**

Entwicklung und Plastizität des Nervensystems

Veranstalter: Prof. Dr. Andreas Draguhn
Medizinische Fakultät Heidelberg
Institut f. Physiologie u. Pathophysiologie
Im Neuenheimer Feld 326, 69120 Heidelberg
e-mail: ize@uni-hd.de

▷ **21. März 2006 Düsseldorf**

Vom Sehen, Hören und Fühlen - Neuromagnetische Grundlagen der Verarbeitung von Sinnesreizen

Veranstalter: Prof. Dr. Alfons Schnitzler
Neurologische Klinik, Universität Düsseldorf
Moorenstr. 5, Düsseldorf
e-mail: bettina.pollok@uni-duesseldorf.de

▷ **5. April 2006 Münster**

Neurobiologie von Aggression und Gewalt

Veranstalter: Prof. Dr. Hans-Christian Pape
Westfälische Wilhelms-Universität Münster
Institut für Physiologie I,
Robert-Koch-Str. 27a, 48149 Münster
e-mail: katharina.krueger@uni-muenster.de

▷ **6. April 2006 Erlangen**

Epilepsien - Gewitter im Gehirn

Veranstalter: Prof. Dr. I. Blümcke
Lehrstuhl für Neuropathologie
Universität Erlangen-Nürnberg
Krankenhausstr. 8-10, 91054 Erlangen
e-mail: ingmar.bluemcke@neuropatho.med.uni-erlangen.de

▷ **22. Mai 2006 Freiburg**

Neuronale Aktivität messen und verstehen

Veranstalter: Dr. Simone Cardoso de Oliveira
Universität Freiburg, bccn, Institut für Biologie III, Schanzlestr. 1, 79104 Freiburg
e-mail: cardoso@bccn.uni-freiburg.de

▷ **1. Juni 2006 Aachen**

Grundlegende Neurobiologie

Veranstalter: Prof. Dr. Hermann Wagner
RWTH, Institut für Biologie II / Zoologie - Tierphysiologie
Kopernikusstr. 16, 52074 Aachen
e-mail: wagner@bio2.rwth-aachen.de

STELLENMARKT



Max-Planck-Gesellschaft / A **Ph. D. Student Position** (TVöD Entgeltgruppe 13 (BAT IIa/2))

is offered at the Max-Planck-Institute for Brain Research in the project group "Molecular interactions and functional regulation of metabotropic glutamate receptor signalling" (see www.mpih-frankfurt.mpg.de/global/Nc/Projects/scheschonka.htm), Department of Neurochemistry (Director: Prof. Dr. H. Betz). For references see Science 286 (1999), 1180-1184 and Biochem J 365 (2002), 329-36.

The position is initially funded by the Deutsche Forschungsgemeinschaft for two years with possible extension.

The successful applicant is expected to contribute to the study of interactions between intracellular proteins and glutamate receptors using biochemical and electrophysiological assays as well as behavioral analysis of genetically modified mice.

We are looking for an enthusiastic and collaborative person who has strong interest in G-protein coupled receptors and neurobiology. Experience in either molecular biology, cell culture, and/or electrophysiology is desirable.

Qualified female scientists are explicitly encouraged to apply. The advertising institution strives to achieve a higher percentage of female employees in the scientific field (women promotion plan). Hiring priority is given to severely handicapped applicants with equal qualifications.

Please send your application, CV, publication list and the names of two referees to

Dr. Astrid Scheschonka • Max-Planck-Institut für Brain Research • Department of Neurochemistry
Deutschordestr. 46 • 60528 Frankfurt am Main/Germany • email: scheschonka@mpih-frankfurt.mpg.de

Symposia dealing with all areas of neuroscience research are invited. The applicant should submit a proposal containing the title of the symposium planned, the name(s) and address(es) of the organizer(s), a short description of the aims of the symposium and the names and addresses of the speakers to be invited. The necessary symposium proposal form can be obtained from the German Neuroscience Society or from the Society's website: <http://nwg.glia.mdc-berlin.de> or the Metting website: <http://www.neuro.uni-goettingen.de>.

Call for Symposia

Deadline for submission of a symposium proposal:

January 31, 2006

Seventh Göttingen Meeting of the German Neuroscience Society

Stipends:
The German Neuroscience Society will provide stipends for young qualified researchers. Details will be announced at www.neuro.uni-goettingen.de



March 28 – April 1, 2007

Programme Committee:

Klaus-Peter Hoffmann (Chair)
Mathias Bähr
Niels Birbaumer
Andreas Draguhn
Tobias Bonhoeffer
Ulf Eysel
Michael Frotscher
Hans-Peter Hartung
Uwe Homberg
Helmut Kettenmann
Sigrun Korsching
Georg W. Kreutzberg
Kerstin Kriegelstein
Hans Werner Müller
Erwin Neher
Klaus Pawelzik
Werner Jürgen Schmidt
Hermann Wagner
Herbert Zimmermann

Local Organizer:

Prof. Dr. Kerstin Kriegelstein
Bereich Humanmedizin
Georg-August Universität
Abt. Neuroanatomie
Kreuzbergring 36
37075 Göttingen
Tel.: +49 551 39 7052
Fax: +49 551 39 14016
eMail: nbc@uni-goettingen.de
Homepage: www.neuro.uni-goettingen.de;
www.neuroanatomie.uni-goettingen.de/home.htm

Organization:

Neurowissenschaftliche Gesellschaft e.V.
Max Delbrueck Center for Molecular Medicine
Robert Roessle Str. 10
D-13092 Berlin
Germany
Phone: +49 30 9406 3133
Fax: +49 30 9406 3819
eMail: gibson@mdc-berlin.de
Homepage: <http://nwg.glia.mdc-berlin.de>

The programme of the last meeting (2005) is still available at www.neuro.uni-goettingen.de/

Stipendien für das Forum of European Neuroscience – FENS 2006 in Wien (8. - 12. Juli 2006)

Wie schon in den vergangenen Jahren stellt die Neurowissenschaftliche Gesellschaft auch diesmal wieder Stipendien für die Teilnahme am Forum of European Neuroscience in Wien im Sommer 2006 zur Verfügung. Für eine Bewerbung sind folgenden Kriterien zu erfüllen und folgende Unterlagen sind mitzusenden:

- 1) Bewerben können sich Studenten oder Doktoranden.
- 2) Das Höchstalter ist 35 Jahre.
- 2) Mitzusenden sind in einseitiger Lebenslauf inklusive Publikationsliste
- 3) eine Kopie des Abstracts sowie
- 4) zwei kurze Empfehlungsschreiben.

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

Bitte senden Sie Ihre vollständige Bewerbung bis **1. Februar 2006** an die Geschäftsstelle der Neurowissenschaftlichen Gesellschaft e.V.:

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

Der gitterlose Käfig – Wie das Gehirn die Realität erschafft

Besprochen von Anja Hoffmann, Universität Göttingen, Institut für Neuropathologie, Robert-Koch-Str. 40, 37075 Göttingen

„Die klassische Neuronanatomie scheiterte am Versuch, eine Erklärungsbasis für die Gesetzmäßigkeiten von Kognition, Verhalten, Erinnerung und Emotion zu schaffen. Eine (...) Geist-Körper-Kluft verläuft daher mitten durch die Neurologie und Psychiatrie, die erst jetzt mit neuen neurobiologischen Einsichten eingeebnet wird. Der Autor entwickelt ein anatomisch und neurophysiologisch orientiertes Verständnis für Gefühle, für die Sexualität, für die trügerische Gewissheit von Erinnerung und die Scheinkompetenz der Sprache, aber auch für die Erstarrungstendenzen unseres rationalen Planens und Verhaltens. Aus dieser Perspektive auf das Leben in Gesundheit und Krankheit zu blicken bedeutet, das eigene Gehirn und seine Funktionen näher kennen zu lernen und dabei zu bemerken, dass dieses Gehirn virtuelle Grenzen – einen gitterlosen Käfig – um unseren Lebensraum, um unsere Realität aufstellt, die so echt wirken, dass man nicht auf die Idee käme, sie in eine neue Freiheit zu übertreten.“ Soweit der Klappentext des Buches „Der gitterlose Käfig“ von Manfred Schmidbauer, das 2004 erschienen ist.

Der Abteilungsvorstand der Neurologischen Abteilung des Krankenhauses der Stadt Wien – Lainz, der neben Medizin auch Philosophie studiert hat und ausgebildeter Neuropathologe und Neurologe ist, geht in seinem Buch „Der gitterlose Käfig: Wie das Gehirn die Realität erschafft“ der Frage nach, warum so viele Menschen trotz eines äußerlich glücklich oder sogar ideal

erscheinenden Lebens unzufrieden und zunehmend unglücklich sind. Entstanden ist dieses Buch durch die langjährige Arbeit mit seinen Patienten, die in diesem Buch ebenfalls durch Äußerungen und v.a. durch zahlreiche, beeindruckende Zeichnungen „zu Wort“ kommen. Als „Leitmotiv“ stellt Schmidbauer dabei folgendes in den Raum: „Dies sind Überlegungen für alle, die unfreiwillig auf Schienen in den Tunnel der Erstarrung unterwegs sind.“

Wie nähert sich der Autor nun diesen Themen? Schmidbauer schlägt in 17 Kapiteln den Bogen von der Neuroanatomie und den Grundlagen von Gedächtnis und Emotionen über unsere Entscheidungsprozesse hin zu krankhaften Entwicklungen verschiedenen Ausmaßes und Überlegungen, wie man diese Prozesse unterbrechen bzw. beenden kann.

Der Autor erläutert dabei, dass unserem Gehirn aufgrund seiner Verschaltungen prinzipiell zwei unterschiedliche Wege zur Informationsverarbeitung zur Verfügung stehen. Der erste Weg („Reiz-Motivation-Handlung“) beruht vorwiegend auf Emotionen und daraus entstehender Instinkthandlungen, die relativ spontan ohne Einschaltung des Bewusstseins ablaufen. Diese sind Auslöser für unverzügliches Handeln und auf kurzfristige Befriedigung ausgelegt und können somit zu schneller Zufriedenheit führen. Die zweite Entscheidungsrouten basiert auf „passive(m) Erwägen unter Verwendung sprachgestützter Simulation möglicher Lebensszenarien, aber unter Verzicht auf direkte Handlung“.

Hierbei wird auf die unmittelbare emotionale Befriedigung zugunsten eines weiter entfernt liegenden und höher gesteckten Zieles („größeres und perfekt abgesicherteres Glück“) verzichtet.

Im Zusammenhang mit diesen prinzipiellen Wegen analysiert Schmidbauer verschiedene Grundlagen der Entscheidungsfindung: Zum einen geht er auf die Rolle des Gedächtnisses ein, das aufgrund unserer abgespeicherten Erfahrungen den Hintergrund liefert, vor dem neue Erlebnisse automatisch wahrgenommen und bewertet werden. Somit „verhindert“ unser Gedächtnis unbefangene, wertfreie neue Erfahrungen („Das Material, woraus die Zukunft virtuell geschaffen wird, ist hauptsächlich die Vergangenheit“). Dann beschreibt er die Funktion und den Einfluss von Sprache, die durch die Möglichkeit zur Verbalisierung zu zunehmender Abstrahierung unserer eigentlich konkreten Wünsche und Ziele führt, und damit ein handlungsfreies „Wenn-dann-Spiel“ ermöglicht. Schmidbauer beschreibt dies prägnant mit der Überschrift: „Reden statt Handeln, Vorstellung statt Wagnis – der rationale Verstand – ein biologisches Einsparungsprogramm?“ Schließlich geht er auf den Einfluss der Emotionen ein, die ebenso wie das Gedächtnis eine Grundstimmung liefern, die das aktuelle Wahrnehmen beeinflusst („Unsere Stimmungslage als Regisseur der Zukunft“).

Im zweiten Teil der Kapitel beschreibt der Autor dann die Fehlleistungen unserer Verarbeitung. Am Beispiel der Depression geht er detaillierter auf ein bestimmtes Krankheitsbild und die damit verbundenen Mechanismen ein. Neben einer psychologischen Beschreibung schildert er dabei auch die neueren Erkenntnisse zu den neurobiologischen Grundlagen dieser Erkrankung und lässt hier ausführlich seine Patienten in Wort und Bild sprechen. Danach werden



Ausblick

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

Die inferentielle Natur der Wahrnehmung: von Helmholtz's Willensanstrengung zur neuronalen Implementierung adaptiver sensorischer Prädiktoren

Peter Thier, Thomas Haarmeier, Axel Lindner

Mechanismen der oxidativen Glutamatotoxizität *Jan Lewerenz und Axel Methner*

Molekulare und zelluläre Plastizität des Hippokampus in der Temporallappenepilepsie

Günther Sperk

Vitamin A im Gehirn: Die Bedeutung der Retinsäure-Signaltransduktion für das adulte Nervensystem

Jörg Mey

Impressum

Herausgeber:

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

Redaktion:

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

Redaktionsanschrift:

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

Redaktionsgremium:

Matthias Bähr, Göttingen
Cord-Michael Becker, Erlangen
Niels Birbaumer, Tübingen
Tobias Bonhoeffer, Martinsried
Andreas Draguhn, Heidelberg
Ulf Eysel, Bochum
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
Sievogtstr. 3-5, 69126 Heidelberg
Tel./Fax: 06221/9126-300/-370
<http://www.elsevier.de>

Geschäftsführerin:

Angelika Lex

Anzeigen:

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

Satz:

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

Titelgestaltung:

Eta Friedrich, Berlin

Erscheinungsweise viermal im Jahr.

Neuroforum ist das Publikationsorgan der Neurowissenschaftlichen Gesellschaft.

Bezugspreise: Jahresabonnement (4 Hefte)
 Einzelperson Inland EUR 49,10, Ausland EUR 51,20; Firmen, Bibliotheken Inland EUR 93,10, Ausland EUR 95,20; Studenten (bei Vorlage der Immatrikulationsbescheinigung o. ä.) Inland EUR 19,10, Ausland EUR 21,20.
 Einzelheft Inland EUR 25,95. Alle Preise inkl. Versandkosten (Abonnement: Inland EUR 4,10, Ausland EUR 6,20; Einzelheft: Inland EUR 0,95) und MwSt. Eine Abonnement-Bestellung kann innerhalb von zwei Wochen schriftlich bei Druckhaus Beltz widerrufen werden. 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, Erfüllungsort u. Zahlungsort ist Heidelberg.

„Emotionseskalationen“ bei Normalbürgern betrachtet. Er beschreibt in mehreren Kapiteln verschiedene Lebensanschauungen und Weltansichten, beleuchtet die Hintergründe dafür und hinterfragt den (gesellschaftlichen) Nutzen solcher Denkmuster („Vereinheitlichte Lebenseinstellungen und Weltanschauungen machen uns vorhersehbar – Vorhersehbarkeit macht benutzbar“).

Abgeschlossen werden diese Überlegungen durch ein Kapitel zum Thema Liebe, eine Aphorismensammlung zu den unterschiedlichsten Lebensbereichen und durch ein zusammenfassendes Fazit unter der Überschrift „Glücklich sein erfordert Freiheit – und Freiheit Wagnis“.

Was ist nun die zentrale Aussage dieses Buches? Ist der Mensch der Gefangene seines Gehirns? Wohl mitnichten, genauso wenig wie er der Gefangene seiner Gene ist. Aber so wie die Gene den Rahmen für z.B. bestimmte Stoffwechselprozesse vorgeben, so gibt uns das Gehirn bestimmte Verarbeitungsmechanismen vor. Aber sobald uns diese Abläufe klar sind, können wir damit bewusst umgehen und Automatismen gezielter vermeiden. Genau dies möchte Schmidbauer auch erreichen: „Ich hoffe, dass dieses Buch ein neurobiologisches Verständnis schafft für manche unserer Alltagsprobleme und Befindlichkeitsstörungen und für die Schwellenängste, die viele Menschen in ihrem Leben empfinden und überwinden müssen, um freier zu sein.“

Diese sich nach und nach entwickelnde Erkenntnis, das Durchschauen bestimmter Verhaltensmuster hat das Lesen für mich sehr spannend gemacht. Mühsam fand ich persönlich allerdings den teilweise doch recht weitschweifigen Schreibstil. Gerade im zweiten Teil wirkten die Themen mitunter zusammengewürfelt, zeitweilig wurde mir auch nicht klar, worauf die Argumentation hinzielt, zumal einige der Argumente in mehreren Schleifen wiederkehren. Daher erscheint das Buch abschnittsweise nicht ganz stringent. Trotz dieser kleinen Einschränkungen ist es meiner Meinung nach aber insgesamt ein lesenswertes Buch, wenn man sich über eigene Entscheidungsabläufe klarer werden möchte, und es hat mir eine ganze Reihe von interessanten Aha-Erlebnissen beschert.

Manfred Schmidbauer

*Der gitterlose Käfig
Wie das Gehirn die Realität erschafft
Springer Verlag Wien New York, 2004
185 Seiten, 26 Abbildung, broschiert
ISBN 3-211-20319-2
Preis EUR 24,80*

Beitrittserklärung:

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

Eintrag in das Mitgliederverzeichnis:

Name _____

Vorname _____

Titel _____

Dienstadresse

Universität/Institut/Firma _____

Straße _____

PLZ, Ort _____

Tel./Fax/eMail _____

Privatadresse

Straße _____

PLZ, Ort _____

Tel./Fax _____

Datum/Unterschrift des neuen Mitglieds

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

Datum/Unterschrift

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

Datum/Unterschrift

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

D-13092 Berlin

Ich optiere für folgende 2 Sektionen:

(bitte ankreuzen)

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

Ich bin Student

(Bescheinigung anbei)

ja nein

Jahresbeitrag:

(bitte ankreuzen)

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

Überweisung:

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

Einzug über VISA-Kreditkarte:

Einzug über EUROcard:

Kartennummer _____

Exp.Date _____

Betrag _____

Name _____

Unterschrift _____

BANKEINZUGSERMÄCHTIGUNG

Ich ermächtige die Neurowissenschaftliche Gesellschaft e.V. von meinem

Konto Nr. _____

bei der Bank _____

BLZ _____

einmal jährlich den Mitgliedsbeitrag in Höhe von € _____ einzuziehen

Ort, Datum _____

Unterschrift _____

Kontoinhaber _____

Anschrift _____

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



NEW

- 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

