ELSEVIER

September 2006
XII. Jahrgang

D 13882 F
ISSN 0947-0875

3.06

Perspektiven der Hirnforschung

# Neuro forum

Organ der Neurowissenschaftlichen Gesellschaft

Adulte Neurogenese im Hippokampus

Mechanismen und Bedeutung der oxidativen Glutamattoxizität

Metabolische Regulation und neuronale Aktivität: Wie Hunger mobil macht

Neuroendokrine Kontrolle des Energiestoffwechsels

# Call for Abstracts

## Seventh Göttingen Meeting of the German Neuroscience Society

March 29 – April 1, 2007

### Main Speakers

- *Niels Birbaumer (Tübingen, Germany)*
  **Breaking the Silence: Brain-Computer-Interface Research and Paralysis**
- *Benedikt Grothe (Munich, Germany)*
  **New Concepts in Sound Localization – Inhibition Matters**
- *Uwe Heinemann (Berlin, Germany)*
  **Mechanisms of Memory Consolidation in the Hippocampal Formation**
  *(Otto Creutzfeldt Lecture)*
- *Hans Lassmann (Vienna, Austria)*
  **Success and Failure of Translational Research: The Example of Multiple Sclerosis**
- *Gilles Laurent (Pasadena, USA)*
  **Population Dynamics and Synaptic Connectivity in Circuits for Olfactory Learning**
  *(Ernst Florey Lecture)*
- *Rodolfo Llinas (New York, USA)*
  **Intrinsic Electrical Properties of Neurons: Their Role in Global Brain Function**
  *(Roger Eckert Lecture)*
- *Christoph Niehrs (Heidelberg, Germany)*
  **Molecular Regulation of Wnt/beta Catenin Signaling in Antero-Posterior Axial Patterning**

### Symposia

- Active Sensing: How Nervous Systems Explore the External World
- Brain Tumors
- Cannabinoids and the Nervous System: Different Views on Multiple Actions
- Cell Intrinsic Mechanisms in the Regulation of Neural Development
- Compositionality: Neuronal Basis of Complex Behavior
- Computational Models of Vision
- Do We Know What the Early Visual System Computes?
- Experience-Induced Plasticity in the Olfactory Pathway: From Single Neurons to Neural Odor Representation
- Functional Role of Nucleotide Signaling in the Nervous System
- Gene Silencing by RNA Interference in Models of De- and Regeneration
- Generating Rhythmic Movement: From Microcircuits to Complex Motor Programs
- Genetics and Molecular Mechanisms of Parkinson's Disease
- Glia Development: Molecular Control of Specification, Migration, Differentiation and Myelination of Oligodendrocytes and SchwannCells
- Microglia: Role in Neurodegeneration and Repair
- Molecular Aspects of Synapse Function and Dysfunction in the Mammalian Brain
- Neuronal Dendrites: Synaptic Function, Plasticity and Information Processing
- Olfactory Development: Common Principles and Differences across Phyla
- Real-Time Voltage-Sensitive Dye Imaging of Cortical Network Activities across Sensory Modalities
- Recent Advances in the Use of Cell Penetrating Peptides
- Spatial Congnition: From Rodents to Humans
- Structure and Function of the Vertebrate Retina
- Synchronization of Circadian and Neuronal Oscillators
- The Cortical Nerve Impulse
- The Drosophila NMJ: Unravelling Principal Mechanisms of Synapse Formation, Function and Plasticity

Chaired by Prof. Dr. Kerstin Krieglstein and Prof. Dr. Klaus-Peter Hoffmann

Abbildung: Guido Nikkhah, Freiburg

**Homepage: http://www.neuro.uni-goettingen.de**

**http://nwg.glia.mdc-berlin.de**

Deadline: October 1, 2006

**Registration and Abstract Submission**
The Deadline for submission of poster abstracts and registration is October 1, 2006. For abstract submission and registration please visit the meeting's website:
http://www.neuro.uni-goettingen.de

**Local Organization / Exhibition**
Prof. Dr. Kerstin Krieglstein
Georg-August Universität
Abteilung Neuroanatomie
Kreuzbergring 36
D-37075 Göttingen
Phone: +49 551 39 7052
Fax: +49 551 39 14016
eMail: nbc@uni-goettingen.de

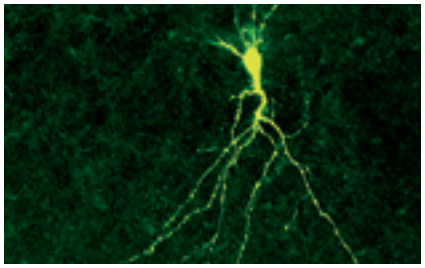
Neurowissenschaftliche Gesellschaft e.V.
Geschäftsstelle
Meino Alexandra Gibson
Max Delbrück Center for Molecular Medicine
Robert Roessle Str. 10
D-13125 Berlin
Phone: +49 30 9406 3336
Fax: +49 30 9406 3819
eMail: gibson@mdc-berlin.de

**Stipends**
The German Neuroscience Society provides stipends for young qualified investigators.
**The deadline for application is October 1, 2006.**

Please send the application including
- short CV
- copy of the abstract
- list of publications
- letter of recommendation from a senior scientist

to
Neurowissenschaftliche Gesellschaft e.V.
(Geschäftsstelle)

Gestaltung: Eta Friedrich, www.et-a.de



**Zum Titelbild: Reife Körnerzelle. Die Neurone wurden während einer Patch-Clamp-Ableitung mit Biocytin gefüllt und hinterher mit FITC-konjugiertem Avidin fluoreszenzmarkiert, siehe Artikel auf S. 212.**

Neurowissenschaftliche Gesellschaft

**Vorstand der Amtsperiode 2005/2007**

*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 175

Hauptartikel

**Josef Bischofberger und Christoph Schmidt-Hieber** 212
Adulte Neurogenese im Hippokampus

**Jan Lewerenz und Axel Methner** 222
Mechanismen und Bedeutung der oxidativen Glutamattoxizität

**Dieter Wicher** 228
Metabolische Regulation und neuronale Aktivität: Wie Hunger mobil macht

**Jens C. Brüning, Eva Rother und Bengt F. Belgardt** 234
Neuroendokrine Kontrolle des Energiestoffwechsels

Artikel des Quartals

**Matthias Wittlinger, Rüdiger Wehner und Harald Wolf** 240
The ant odometer: stepping on stilts and stumps

Forschungsförderung

Das Kompetenznetz Demenzen – Durch vernetzte Forschung besser erkennen, behandeln, helfen 242

Graduiertenkolleg 1258 243
Der Einfluss von Entzündung auf die Funktion des Nervensystems

Nachrichten aus der Neurowissenschaftlichen Gesellschaft

Stipendien für die Göttinger Jahrestagung 2007 221
NWG-Preis für die beste Arbeit auf dem Gebiet der Neurowissenschaften beim Bundeswettbewerb „Jugend forscht 2006“ 244
BMBF fördert Nachwuchsgruppen auf dem Gebiet bildgebende Verfahren 244
Protokoll der Mitgliederversammlung 246
FENS Forum in Wien bricht Rekorde 248

Bücher

Verhaltensneurologie – Die neurologische Seite der Neuropsychologie 248
Multiple Sklerose 249

Ausblick/Impressum 250

# Adulte Neurogenese im Hippokampus

*Josef Bischofberger und Christoph Schmidt-Hieber*

**Zusammenfassung**
**In den Neurowissenschaften galt lange Zeit das Dogma, dass alle Neurone des zentralen Nervensystems von Säugern ausschließlich während der embryonalen und frühen postnatalen Entwicklung gebildet werden. Die ersten Befunde über neu gebildete Nervenzellen im adulten Hippokampus wurden deshalb mit großer Skepsis aufgenommen. Das lag teilweise daran, dass die Daten aufgrund der damals verwendeten Techniken nur beschränkt aussagekräftig waren. Vor allem aber konnte niemand so recht glauben, dass insbesondere im Gehirn des Menschen, wo über Jahrzehnte hinweg Gedächtnisinhalte stabil gespeichert und abgerufen werden können, eine so extreme Form von Plastizität vorkommen soll.**
**Im Laufe der letzten Jahre ist es zu enormen technischen Fortschritten gekommen, so dass nun auch beim Menschen zweifelsfrei die Neubildung von Nervenzellen im Hippokampus nachgewiesen werden konnte. Mit Hilfe von elektrophysiologischen Methoden konnte inzwischen klar gezeigt werden, dass neu gebildete Zellen im adulten Hippokampus zu funktionsfähigen Neuronen heranreifen. Während der ersten vier Wochen der Reifung sind die jungen Neurone besonders leicht elektrisch erregbar und zeigen eine sehr niedere Schwelle zur Induktion synaptischer Plastizität. Im Gegensatz dazu besitzen die benachbarten reifen Neurone sehr viel stabilere synaptische Verbindungen. In Zukunft wird sich zeigen, welche Rolle die jungen und die alten Neurone bei der Bildung und Stabilität von episodischem Gedächtnis spielen.**

**Abstract**
**Adult neurogenesis in the hippocampus.**
**As a long standing dogma in neurosciences, it was believed that all neurons within the mammalian central nervous system were exclusively generated during embryonic and early postnatal development. Therefore, the first evidence for newly generated neurons in the adult hippocampus was taken with a lot of scepticism. In part this was due to limitations of the techniques which were used. But most importantly nobody could believe that within the human brain, where memories are stored and recalled for many decades, such an extreme form of plasticity should occur.**
**However, due to enormous technical progress during the last few years, it was unequivocally shown that new neurons are also generated in the adult human hippocampus. Electrophysiological methods further revealed that newly generated neurons develop into functional mature hippocampal neurons. During the first four weeks of maturation the young neurons are easily electrically excitable and show a low threshold for the induction of synaptic plasticity. By contrast, the neighbouring mature cells have much more stable synaptic connections. Future studies will show the role of young and mature neurons during formation and recall of episodic memory.**

**Key words: adult neurogenesis; hippocampus; synaptic transmission; synaptic plasticity**

## Einleitung

In den Neurowissenschaften galt lange Zeit das Dogma, dass alle Neurone des zentralen Nervensystems während der embryonalen und frühen postnatalen Entwicklung gebildet werden. Inzwischen weiß man jedoch, dass es im Gehirn zwei Regionen gibt, den Bulbus olfactorius und den Hippokampus, in denen auch bei erwachsenen Säugetieren ständig neue Nervenzellen gebildet werden (Ming und Song 2005). Obwohl viele molekulare und zellbiologische Prozesse in den beiden genannten Regionen ähnlich ablaufen (Lledo et al. 2006), wollen wir uns in diesem Übersichtsartikel vor allem auf die Neurogenese im Hippokampus konzentrieren. Man geht heute davon aus, dass sich im Hippokampus neuronale Stammzellen befinden, die sich zum einen unbegrenzt teilen können und zum anderen Tochterzellen generieren, die sowohl zu verschiedensten Typen von Gliazellen, als auch zu Neuronen ausdifferenzieren können. Auch beim Menschen konnten bis zu einem Alter von über 70 Jahren noch neu gebildete Nervenzellen im Hippokampus nachgewiesen werden (Eriksson et al. 1998, Jin et al. 2004). Dass man diese anhaltende Form neuronaler Plastizität gerade im Hippokampus findet, ist besonders interessant, da diese Region beim Menschen und bei anderen Säugetieren eine entscheidende Rolle für Lernen und Gedächtnisbildung spielt (Squire et al. 2004).

## Bedeutung des Hippokampus für Gedächtnisbildung

Bereits in den 50er Jahren des letzten Jahrhunderts zeigte sich bei einer Reihe von Patienten, dass eine Läsion des Hippokampus und angrenzender Regionen zu massiven Gedächtnisverlusten führen kann (Scoville und Millner 1957). Besondere Beachtung fand der Patient H.M., bei dem aufgrund einer schweren Temporallappenepilepsie im Alter von 27 Jahren beidseitig der Hippokampus entfernt wurde. Diese relativ grobe Läsion hatte fatale Folgen: Bei sonst normaler Persönlichkeit und Intelligenz kam es zu einem gravierenden Verlust des Erinnerungsvermögens. Er hatte sowohl eine partielle retrograde Amnesie, d.h. einen Gedächtnisverlust über mehrere Jahre vor der Operation, sowie eine vollständige anterograde Amnesie vom Zeitpunkt der Operation bis zum heutigen Tage (Steinvorth et al. 2005).

Das Langzeitgedächtnis wird unterteilt in ein explizites Wissensgedächtnis und ein implizites Verhaltensgedächtnis (Squire et al. 2004). Unter explizitem Gedächtnis versteht man all das, was man umgangssprachlich als Gedächtnis bezeichnet, das heißt also all jene gespeicherten Informationen, zu deren Abruf ein bewusster Erinnerungsvorgang notwendig ist. Hierzu gehören sowohl allgemeine Tatsachen und Zusammenhänge (semantisch), als auch jegliche konkreten Erlebnisse und Ereignisse, an die man sich erinnern kann (episodisch). Dieses explizite Gedächtnis war bei H.M. nach der Operation stark beeinträchtigt. Er erkannte nach der Operation das Krankenhauspersonal nicht mehr wieder und wusste nichts mehr über seinen mehrmonatigen Krankenhausaufenthalt. Er fand nicht einmal mehr allein den Weg zum Badezimmer und hatte größte Schwierigkeiten, sich irgendwelche neuen Orte und Sachverhalte zu merken (Scoville und Millner 1957). Im Gegensatz dazu waren Kindheits- und Jugenderinnerungen intakt. Hieraus ergab sich die Frage: Wie wird Gedächtnis gebildet, und wie schafft es der Hippokampus,

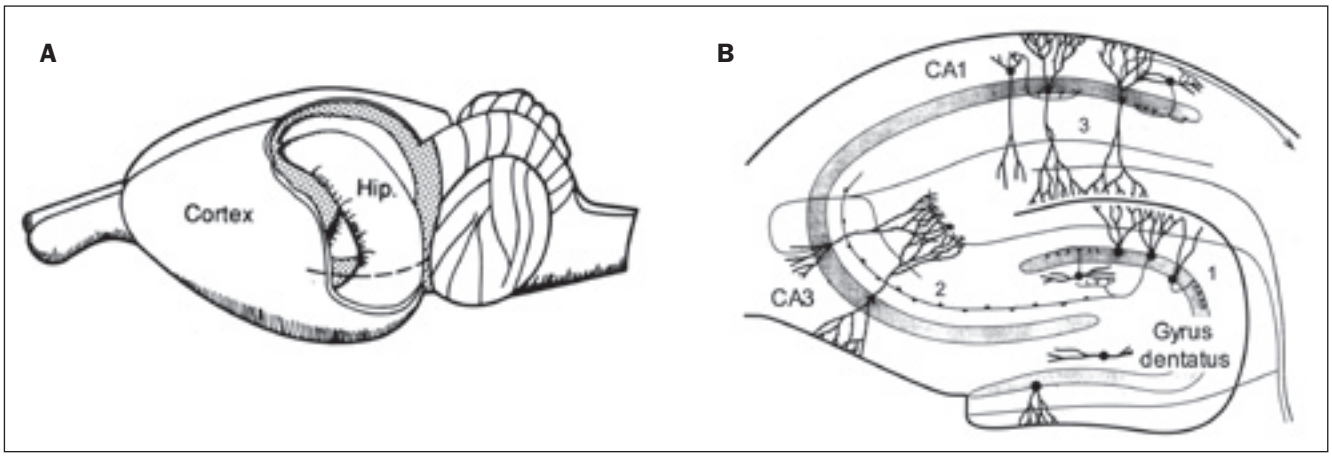



**Abb. 1: Neuronale Verschaltungen im Hippokampus. (A) Das Gehirn einer Ratte ist hier schematisch dargestellt, wobei ein Teil des Neokortex entfernt wurde, um den Hippokampus sichtbar zu machen. (B) Ein transversaler Schnitt durch den Hippokampus (gestrichelte Linie in A) zeigt die verschiedenen Subregionen: Gyrus dentatus, CA3 und CA1. Die Axone der Pyramidenzellen aus dem entorhinalen Kortex bilden mit den Körnerzellen des Gyrus dentatus die erste Synapse (1) im trisynaptischen Schaltkreis. Die Axone der Körnerzellen, die sogenannten Moosfasern, bilden die zweite Synapse (2) mit den CA3-Pyramidenzellen. Diese bilden einerseits rekurrente Synapsen mit benachbarten CA3-Pyramidenzellen und projizieren andererseits über die sogenannten Schaffer-Kollateralen zu den CA1-Pyramidenzellen (3. Synapse). Mit Hilfe dieser Neurone gelangen die neuronalen Signale via Subiculum schließlich wieder zurück in den entorhinalen Kortex. Ebenfalls eingezeichnet findet man inhibitorische Interneurone, wie z.B. Korbzellen mit einer lokalen axonalen Verzweigung in der Pyramiden- oder Körnerzellschicht. Modifiziert nach Rolls und Treves (1998).**

die verschiedenen Aspekte eines Gedächtnisinhalts räumlich und zeitlich geordnet miteinander zu verknüpfen?

### Neuronale Verschaltungen im Hippokampus

Abbildung 1 zeigt den Hippokampus im Gehirn der Ratte sowie einen transversalen Schnitt mit den verschiedenen Subregionen Gyrus dentatus, CA3 und CA1. Die Körnerzellen des Gyrus dentatus bekommen synaptische Eingänge aus den oberflächlichen Schichten des entorhinalen Kortex, der seinerseits mit allen wichtigen neokortikalen Assoziationsarealen in Verbindung steht. Die Körnerzellen projizieren mit ihren Axonen, den sogenannten Moosfasern, zu den proximalen Dendriten der CA3-Pyramidenzellen. Diese Zellen projizieren nach CA1, und die CA1-Pyramidenzellen über das Subiculum wieder zurück zu den tiefen Schichten des entorhinalen Kortex. Neben diesem sogenannten trisynaptischen Schaltkreis projizieren die entorhinalen Pyramidenzellen über den Tractus perforans auch direkt auf die distalen Dendriten der CA3- und CA1-Pyramidenzellen, so dass ein paralleler Informationsfluss über mehrere axonale

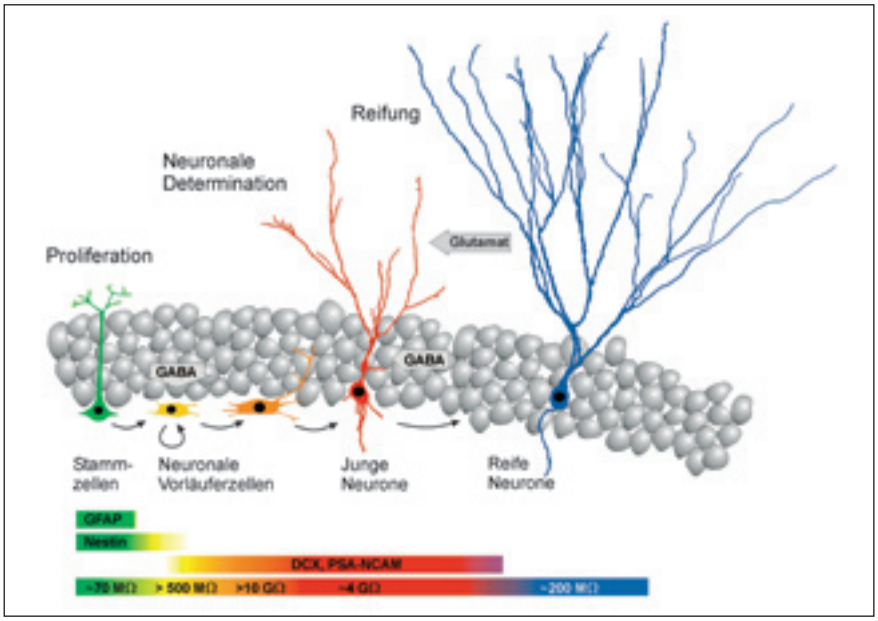



**Abb. 2: Bildung neuer Nervenzellen im Gyrus dentatus. Die neuronalen Stammzellen (grün) bilden neuronale Vorläuferzellen (gelb, orange), die sich anfänglich noch einige Tage weiter teilen und anschließend zu postmitotischen Neuronen audifferenzieren. Die jungen Neurone reifen schließlich im Verlauf von ca. 4 Wochen zu synaptisch vollständig integrierten Körnerzellen heran.**

Bahnen stattfinden kann. Eine wichtige Eigenschaft der hippokampalen synaptischen Verbindungen ist die enorme funktionelle Plastizität. Die Stärke der synaptischen Verbindungen kann aktivitätsabhängig vergrößert oder verkleinert werden. Entsprechend bezeichnet man diese synaptische Plastizität als Langzeitpotenzierung (LTP) oder Langzeitdepression (LTD). Viele Befunde deuten daraufhin, dass die synaptische Plastizität im Hippokampus einen entscheidenden Beitrag zur Gedächtnisbildung leistet (Nakazawa et al. 2004).

Neben der funktionellen Plastizität gibt es im Hippokampus aber auch eine strukturelle Plastizität im Sinne einer Neubildung von Körnerzellen, die kontinuierlich von neuronalen Stammzellen in der subgranulären Zone des Gyrus dentatus nachgebildet werden (Abbildung 2). Diese Neurogenese wird durch viele Faktoren moduliert (Kempermann 2006). So wurde z.B. gezeigt, dass die Zahl der neuen Zellen durch körperliche Aktivität beeinflusst wird. Ratten und Mäuse, die in Käfigen mit Laufrädern gehalten werden, zeigen typischerweise eine 2- bis 3-fach höhere Neurogeneserate als Kontrolltiere (van Praag et al. 1999). Des Weiteren scheint die Überlebensrate der jungen Neurone von der mentalen Aktivität der Tiere abzuhängen. Viele der neu gebildeten Zellen überleben nur dann, wenn sich die Tiere in großen Käfigen in einer anregenden Umgebung befinden (Kempermann et al. 1997, van Praag et al. 1999). Die molekularen Mechanismen dieser Regulation sind noch weitgehend unklar. Trotzdem ergaben sich in letzter Zeit einige Fortschritte, die zu einem ersten Verständnis dieser Prozesse geführt haben. Was man darüber weiß und welche Bedeutung die Neurogenese für die Funktion des Hippokampus haben könnte, haben wir im Folgenden dargestellt.

## Bildung und Entwicklung neuer Nervenzellen

Die Bildung neuer funktionsfähiger Körnerzellen durch neuronale Stammzellen verläuft im Wesentlichen in drei Schritten, die man als Proliferation, neuronale Determination und Reifung bezeichnen kann. Diese Prozesse sind mit verschiedenen zellulären Entwicklungsstadien assoziiert, die zur Definition verschiedener Zelltypen geführt haben.

*Neuronale Stammzellen*. Im Gyrus dentatus befinden sich neuronale Stammzellen, die erstaunliche Ähnlichkeit mit den radialen Gliazellen besitzen, die auch bei der embryonalen Neurogenese eine entscheidende Rolle spielen (Abbildung 2). Während sich der Zellkörper der neuronalen Stammzellen in der subgranulären Zone befindet, projiziert ein relativ dicker apikaler Dendrit durch die Kör-nerzellschicht hindurch bis in die innere Molekularschicht, wo er sich in viele kleine Fortsätze verzweigt (Filippov et al. 2003, Fukuda et al. 2003). Charakteristisch für diese Zellen ist die Expression von Nestin und GFAP. Mit Hilfe transgener Mäuse, die das grün fluoreszierende Protein EGFP unter der Kontrolle des Nestin-Promotors exprimieren, konnten die elektrophysiologischen Eigenschaften dieser Zellen untersucht werden (Filippov et al. 2003). Sie exprimieren eine hohe Dichte spannungsunabhängiger $K^+$- Kanäle, wie sie typischerweise bei Astrozyten und anderen Gliazellen zu finden sind. Hieraus resultiert ein relativ niedriger Eingangswiderstand von ca. 70 MΩ (Fukuda et al. 2003). Da sie außerdem keine spannungsabhängigen $Na^+$- Kanäle exprimieren, sind die radialen Gliazellen elektrisch nicht erregbar.

Transplantationsexperimente haben gezeigt, dass die adulten Stammzellen des Gyrus dentatus nur innerhalb der neurogenen Regionen im Hippokampus und im Bulbus olfactorius in der Lage sind Nervenzellen zu generieren, nicht aber in anderen Regionen wie z.B. dem Rückenmark. Hierfür scheint eine spezielle Population von Astrozyten verantwortlich zu sein, die durch Expression verschiedener Signalmoleküle die Teilung der Stammzellen im Gyrus dentatus reguliert (Ming und Song 2005).

Eine Möglichkeit, die Proliferation der Stammzellen zu untersuchen, besteht in der Injektion von Bromodesoxy-Uridin (BrdU), das anstelle von Thymidin während der S-Phase der Zellteilung in die DNA eingebaut wird. Im extrazellulären Gewebe wird BrdU mit einer Halbwertszeit von ca. 2 Stunden relativ schnell wieder abgebaut. Das inkorporierte BrdU lässt sich anschließend im Zellkern immunhistochemisch nachweisen, so dass alle Zellen angefärbt werden, die sich zum Zeitpunkt der BrdU-Gabe geteilt haben. Im Gyrus dentatus von Säugern kann man bis ins hohe Alter neuronale Stammzellen mit Hilfe von BrdU nachweisen. Durch einmalige Injektion lassen sich aber nur ≤10% der radialen Gliazellen markieren (Filippov et al. 2003). Hieraus kann man schließen, dass sich die neuronalen Stammzellen zwar unbegrenzt teilen können, die Teilungsrate ist aber normalerweise nicht sehr hoch.

*Neuronale Vorläuferzellen*. Nach einer asymmetrischen Zellteilung entstehen neuronale Vorläuferzellen, die zwar noch Nestin-positiv sind, aber ihre GFAP-Expression verlieren (Abbildung 2, Filippov et al. 2003). Interessanterweise können sich diese Zellen nicht nur weiter teilen, sondern die Teilungsrate ist sogar größer

als die der Stammzellen. Eine weitere Methode, die Zellteilung zu studieren, besteht in der Immunfärbung gegen das Protein Ki-67, das während verschiedener Phasen des Zellzyklus (G1, S und G2) exprimiert wird. Hiermit konnte man zeigen, dass ca. 80% der neuronalen Vorläuferzellen markiert werden, aber nur ca. 25% der Stammzellen (Tozuka et al. 2005). Außerdem lässt sich die Mehrzahl der durch BrdU markierten Zellen (ca. 90%) auf die Teilung der neuronalen Vorläuferzellen zurückführen (Filippov et al. 2003). Diese und andere Gründe führten schließlich dazu, dass man diese Zellen als ‚transiently amplifying cells' bezeichnet hat. Man geht allerdings davon aus, dass sich die Vorläuferzellen nur für einen begrenzten Zeitraum von einigen Tagen teilen können und deshalb immer wieder von den eigentlichen Stammzellen nachgebildet werden müssen. Insgesamt entsteht dadurch eine bemerkenswert große Zahl neugebildeter Zellen, die im Hippokampus von jungen adulten Ratten 9000 Zellen pro Tag erreichen kann (Cameron und McKay 2001).

Die Teilungsrate der neuronalen Vorläuferzellen wird durch viele verschiedene Neurotransmitter und Wachstumsfaktoren, wie z.B. Serotonin oder BDNF (brain derived neurotrophic factor) moduliert. Interessanterweise befinden sich viele Vorläuferzellen im Gyrus dentatus auch in der Nähe von Blutgefäßen. Obwohl dies bisher nicht abschließend geklärt wurde, vermutet man, dass deshalb auch verschiedenste Wachstumsfaktoren und Hormone aus dem Blutkreislauf wie z.B. IGF-1 (insulin-like growth factor-1) aus der Leber und VEGF (vascular endothelial growth factor) aus Endothelzellen der Blutgefäße die Neurogenese verstärken. So könnte auch der Zusammenhang zwischen körperlicher Bewegung und der Bildung neuer Zellen zustande kommen: Bei der Bewegung im Laufrad werden vermehrt VEGF und IGF-1 freigesetzt, welche über die Blutbahn in die Kapillaren des Gehirns gelangen und dort schließlich die Proliferation der Vorläuferzellen verstärken (Trejo et al. 2001, Fabel et al. 2003). Im Gegensatz dazu gibt es aber auch zirkulierende Faktoren wie z.B. Glucocorticoide aus der Nebennierenrinde, die unter Stressbedingungen die Neurogenese reduzieren. Möglicherweise ist auch die deutliche Reduktion der Neurogenese im Alter auf eine erhöhte Expression von Glucocorticoid-Rezeptoren zurückzuführen (Kempermann 2006).

Was die elektrophysiologischen Eigenschaften betrifft, so besitzen die neuronalen Vorläuferzellen mit über 500 MΩ einen deutlich höheren Eingangswiderstand als die Stammzellen. Dies liegt daran, dass die Zellen kleiner sind als die Stammzellen und dass sie in dieser Phase die glialen $K^+$-Kanäle verlieren (Fukuda et al. 2003). Des Weiteren exprimieren diese proliferierenden Zellen bereits Rezeptoren für Neurotransmitter wie z.B. $GABA_A$-Rezeptoren. Diese werden entweder durch extrazelluläres GABA (‚Spillover') oder teilweise auch schon durch GABAerge Synapsen aktiviert (Wang et al. 2005, Ge et al. 2006).

Die $GABA_A$-Rezeptoren haben eine wichtige Rolle für die neuronale Differenzierung der Tochterzellen. Aufgrund der Expression eines Na-K-2Cl-Kotransporters (NKCC1) besitzen die Vorläuferzellen eine hohe intrazelluläre $Cl^-$ - Konzentration und deshalb ein relativ positives Umkehrpotential für $GABA_A$-Rezeptoren von ca. -35 mV (Tozuka et al. 2005). Die GABA-Freisetzung von GABAergen Interneuronen des Gyrus dentatus führt deshalb zu einer Depolarisation und zu einem $Ca^{2+}$ -Einstrom über spannungsabhängige $Ca^{2+}$ -Kanäle. Über diesen Mechanismus induziert die Aktivierung der

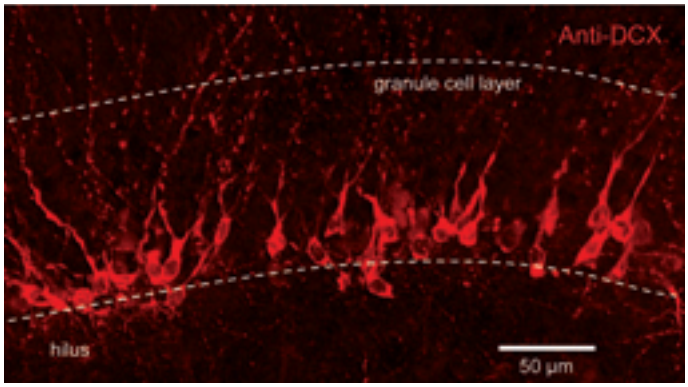



**Abb. 3: Junge Neurone im adulten Hippokampus. Junge Körnerzellen im Hippokampus einer 2 Monate alten Ratte wurden durch eine immunhistochemische Färbung gegen Doublecortin (Anti-DCX) markiert.**

GABA - Rezeptoren die Expression von Transkriptionsfaktoren, wie z.B. NeuroD, wodurch ein neuronaler Phänotyp determiniert wird (Tozuka et al. 2005). Die neuronalen Vorläuferzellen exprimieren daraufhin neuronale spannungsabhängige $Na^+$-Kanäle sowie andere frühe neuronale Proteine, wie z.B. das für den Umbau von Mikrotubuli wichtige Protein Doublecortin (DCX, Brown et al. 2003), oder das neuronale Zelladhäsionsmolekül PSA-NCAM (polysialic acid-neural

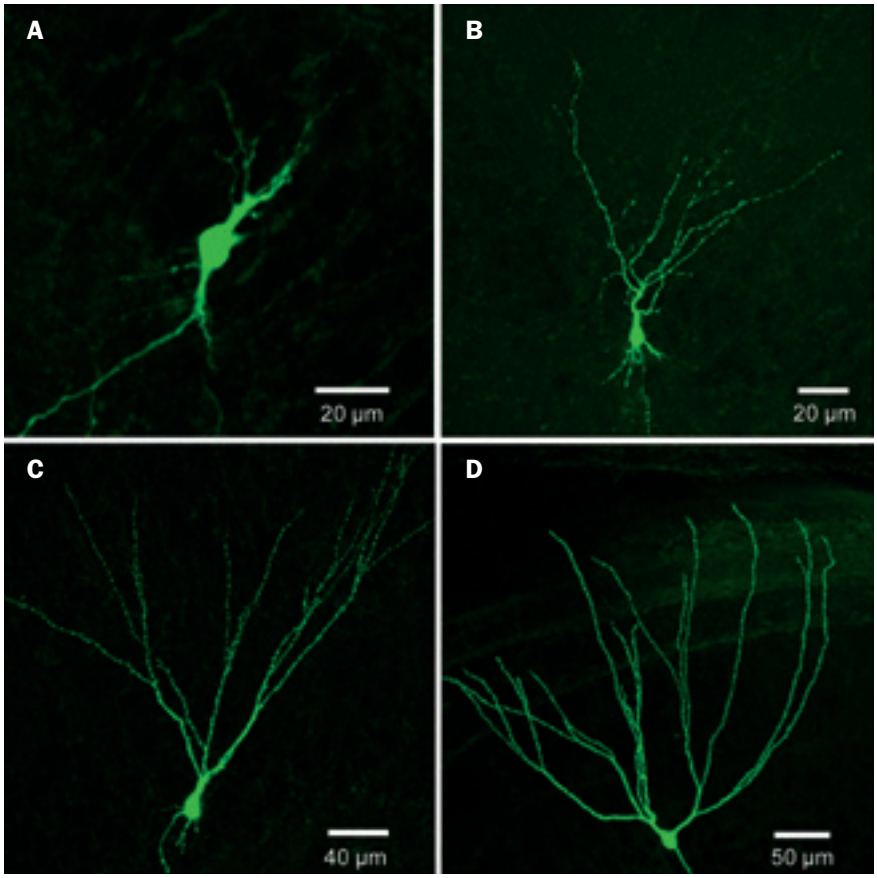



**Abb. 4: Verschiedene Entwicklungsstadien junger Körnerzellen. Junge Körnerzellen im Hippokampus adulter Ratten ca. eine Woche (A), zwei Wochen (B) und drei Wochen nach der Zellteilung (C). (D) Reife Körnerzelle. Die Neurone wurden während einer Patch-Clamp-Ableitung mit Biocytin gefüllt und hinterher mit FITC-konjugiertem Avidin fluoreszenzmarkiert. Die Zellen waren alle elektrisch erregbar und zeigten jeweils Eingangswiderstände von 12.3 GΩ, 4.7 GΩ, 2.5 GΩ und 0.2 GΩ (A-D).**

cell adhesion molecule, Fukuda et al. 2003, Abbildung 2). Zusätzlich zu den GABA-Rezeptoren scheinen die Vorläuferzellen auch schon AMPA- und NMDA-Rezeptoren zu exprimieren. Obwohl bisher unklar ist, ob diese Rezeptoren *in vivo* aktiviert werden, gibt es Hinweise für eine NMDA-Rezeptor-vermittelte Induktion der NeuroD-Expression. Zusätzlich zum neuronalen Netzwerk können aber auch die Gliazellen des Gyrus dentatus, z.B. durch Sekretion von Wnt3, zur neuronalen Determination der jungen Zellen beitragen (Lie et al. 2005).

Insgesamt führt dies dazu, dass sich die meisten der neu gebildeten Zellen im Gyrus dentatus zu Neuronen entwickeln (70%-90%) und nur ein sehr geringer Teil zu Gliazellen.

*Reifung der jungen Neurone*. Ein besonders wichtiger Aspekt der adulten Neurogenese besteht in der ca. 4 Wochen andauernden Reifung der postmitotischen Neurone. Während dieser Zeit exprimieren die jungen Neurone weiterhin DCX und PSA-NCAM sowie andere typische frühe neuronale Proteine. Abbildung 3 zeigt die jungen Neurone im Gyrus dentatus einer adulten 2 Monate alten Ratte, die mit Hilfe einer immunhistochemischen Färbung gegen DCX markiert wurden. In den ersten Tagen nach der Zellteilung kommt es zu einem recht schnellen Wachstum der Dendriten in Richtung Molekularschicht und der Axone in Richtung der CA3-Region des Hippokampus (Hastings und Gould 1999). Abbildung 4 zeigt einzelne PSA-NCAM- positive junge Neurone, die während einer elektrophysiologischen Ableitung mit Biocytin gefüllt wurden, um ihre Morphologie präzise darzustellen. Die Entwicklungsstadien der Zellen in Abbildung 4A, B und C entsprechen ungefähr einem Alter von 1, 2 und 3 Wochen nach Zellteilung.

Die morphologische Reifung der jungen Neurone lässt sich auf sehr elegante Art und Weise mit Hilfe viraler Transfektion von EGFP untersuchen (van Praag et al. 2002, Zhao et al. 2006).

Nach 2 Wochen findet man Axone bis weit in die CA3-Region hinein und apikale Dendriten, die ungefähr bis zur Mitte der Molekularschicht reichen (Abbildung 4B). Anfänglich bilden sich ähnlich wie bei Pyramidenzellen auch basale Dendriten, die aber in der zweiten Hälfte des ersten Lebensmonats wieder zurückgebildet werden. Dadurch entsteht langsam die für Körnerzellen typische Struktur des Dendritenbaums (Abbildung 4C, D), so dass sich die jungen Neurone nach ca. 4 Wochen schließlich kaum noch von den benachbarten reifen Körnerzellen unterscheiden (Abbildung 4D). Die ersten Spines, d.h. die ersten Dornfortsätze glutamaterger Synapsen, findet man nach ca. 2 Wochen. In den darauf folgenden Tagen kommt es jedoch zu einem rasanten Spine-Wachstum, so dass im Alter von 4 Wochen eine Dichte von 20 Spines / 10 µm erreicht wird (Zhao et al. 2006). Bei einer Dendritenlänge von insgesamt ca. 3600 µm (Schmidt-Hieber et al. 2004) entspricht dies einer Zahl von ca. 7000 neu gebildeten Synapsen!

Während der letzten Phase der Proliferation und der neuronalen Determination werden sämtliche glialen $K^+$-Kanäle abgebaut, so dass die ersten DCX- und PSA-NCAM - positiven Neurone einen extrem hohen Eingangswiderstand von mehr als 10 GΩ aufweisen (Abbildung 4A, Schmidt-Hieber et al. 2004, Couillard-Despres et al. 2006). Während der Reifung beobachtet man interessanterweise, dass der elektrische Eingangswiderstand langsam wieder abnimmt. Dies liegt zum einen an der zunehmenden Zellgröße und zum anderen aber auch an der Abnahme des spezifischen Membranwiderstandes (Schmidt-Hieber et al. 2004).

Weiterhin exprimieren die jungen Neurone, ähnlich wie schon die neuronalen Vorläuferzellen, spannungsabhängige $Ca^{2+}$- Kanäle. Es handelt sich dabei unter anderem um T-Typ $Ca^{2+}$-Kanäle, die eine sehr niedere Aktivierungsschwelle besitzen (Schmidt-Hieber et al. 2004). Diese Kanäle erzeugen einen spannungsabhängigen $Ca^{2+}$ -Einstrom und verstärken dadurch die Membrandepolarisation, so dass eine Strominjektion von wenigen Pikoampere ausreicht, um in den jungen Zellen ein Aktionspotential auszulösen (Abbildung 5B). Abbildung 5C und D zeigen, dass die Blockade der T-Typ Kanäle durch $Ni^{2+}$ die Erzeugung von Aktionspotentialen erschwert (Schmidt-Hieber et al. 2004). Reife Körnerzellen benötigen dagegen mehr als 10 mal größere Ströme, um APs auszulösen (Abbildung 5A).

Ähnlich wie schon bei den Vorläuferzellen scheint GABA auch für die Entwicklung der jungen Neurone wichtig zu sein. In den ersten 2 Wochen nach Zellteilung bekommen die jungen Neurone wahrscheinlich vor allem GABAerge synaptische Eingänge von Korbzellen, deren Axone sich innerhalb der Körnerzellschicht verzweigen (Abbildung 1, Ge et al. 2006). Die jungen Neurone haben in dieser Zeit immer noch ein relativ positives $Cl^-$-Umkehrpotential. Die $GABA_A$-Rezeptoren besitzen eine langsame Schaltkinetik und damit verbunden wahrscheinlich eine relativ hohe Affinität für GABA (Overstreet-Wadiche et al. 2005). Die GABAerge synaptische Erregung ist offensichtlich für das Dendritenwachstum während der ersten 2 Wochen von großer Bedeutung (Ge et al. 2006). Mit Hilfe von RNA-Interferenz (short hairpin RNA) gegen den NKCC1-Kotransporter konnte das $Cl^-$- Umkehrpotential zu negativeren Potentialen hin verschoben werden. Dies führte zu einer dramatischen Verlangsamung des Dendritenwachstums (Ge et al. 2006).

Nach ca. 2 Wochen wird NKCC1 allmählich durch den K-Cl-Transporter KCC2 ersetzt, so dass die intrazelluläre $Cl^-$ - Konzentration sinkt und GABA in der zweiten Hälfte der neuronalen Reifung inhibitorisch wirkt. Zur gleichen Zeit findet man die ersten glutamatergen synaptischen Eingänge. Abbildung 6 zeigt erregende synaptische Potentiale (EPSPs) und Ströme (EPSCs) in einer jungen Körnerzelle nach Stimulation der entorhinalen Fasern in der Molekularschicht (siehe auch Abbildung 1). Die Zellen exprimieren für Körnerzellen typische AMPA-Rezeptoren mit einer schnellen Deaktivierung innerhalb weniger Millisekunden. Die NMDA-Rezeptoren haben dagegen eine bemerkenswert langsame Deaktivierungszeitkonstante im Bereich von ca. 250 ms, was sehr wahrscheinlich darauf zurückzuführen ist, dass sie aus NR1- und NR2B-Untereinheiten zusammengesetzt sind (C. Schmidt-Hieber, unveröffentlicht). Der verlängerte $Ca^{2+}$-Einstrom, der durch die langsamere Deaktivierungskinetik der NR2B-Rezeptoren zustande kommt, könnte für die Bildung und Festigung von Synapsen eine wichtige Rolle spielen. In der Tat konnte bereits gezeigt werden, dass das Ausschalten der NMDA-Rezeptoren in den neu gebildeten jungen Körnerzellen zu einer dramatisch geringeren Spine-Dichte und zu einer reduzierten Überlebensrate der jungen Neurone führt, die dann bereits während der ersten 2-3 Wochen wieder absterben (Song et al. 2005). Die verstärkte synaptische Aktivierung der NMDA-Rezeptoren könnte andererseits der Grund dafür sein, dass hippokampus-abhängiges Lernen die Überlebensrate neu gebildeter Körnerzellen fördert (Gould et al. 1999).

Nachdem die jungen Zellen die ersten 4 Wochen überlebt haben, sind die elektrophysiologischen Eigenschaften kaum noch von denen reifer Körnerzellen zu unterscheiden (van Praag et al. 2002). Sie sind dann zu einem festen Bestandteil des Hippokampus geworden und können eine relativ lange Zeit von vielen Monaten und Jahren überdauern. Es gibt zwar im Gyrus dentatus – ähnlich wie in jeder anderen Hirnregion - eine kleine basale Sterberate von Körnerzellen. Insgesamt führt aber die anhaltende Neurogenese im Laufe des Lebens tatsächlich zu einer deutlichen Zunahme der Körnerzellen (Amrein et al. 2004).

Zusammenfassend lässt sich also sagen, dass die Proliferation der neuronalen Vorläuferzellen unter anderem durch sehr ‚globale' Faktoren wie z.B. im Blutkreislauf zirkulierende Wachstumsfaktoren (VEGF) reguliert wird. Sowohl die neuronale Determination als auch die Reifung der jungen

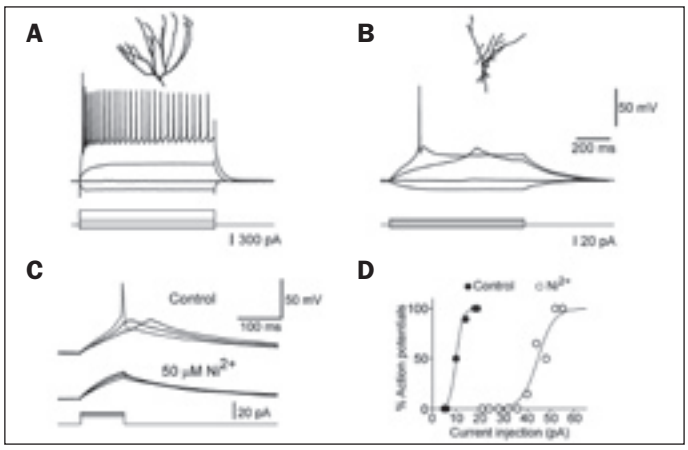



**Abb. 5: Erhöhte elektrische Erregbarkeit junger Neurone. Patch-Clamp-Ableitungen an reifen (A) und jungen Körnerzellen (B) zeigen, dass die jungen Neurone schon durch sehr kleine erregende Ströme von wenigen Pikoampere (pA) Aktionspotentiale erzeugen. (C) Diese erhöhte Erregbarkeit entsteht durch die Expression von spannungsabhängigen T-Typ $Ca^{2+}$ -Kanälen. Werden die T-Typ-Kanäle durch 50 µM $Ni^{2+}$ blockiert, so entstehen weniger Aktionspotentiale. (D) In Gegenwart von $Ni^{2+}$ sind wesentlich größere Stromamplituden notwendig, um die jungen Neurone überschwellig zu reizen.**

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 21/905050
Telefax: +49(0)62 21/905050590
E-Mail: europe@finescience.com
Web: www.finescience.com

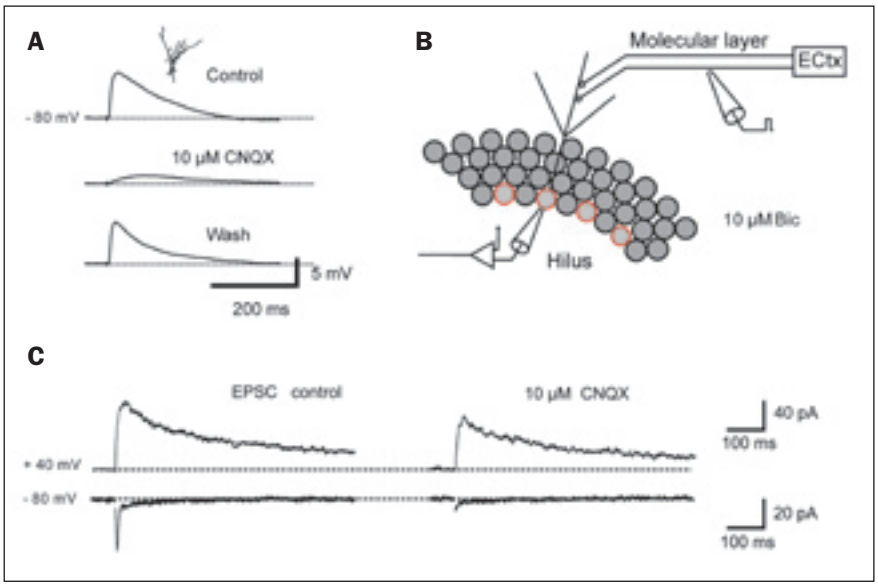



**Abb. 6: Glutamaterge Synapsen in jungen Körnerzellen. (A), (B) Elektrische Reizung der afferenten Fasern aus dem entorhinalen Kortex erzeugt erregende postsynaptische Potentiale (EPSPs) in jungen Körnerzellen, die durch den AMPA-Rezeptor-Antagonist CNQX blockiert werden. (C) Mit Hilfe der Voltage-Clamp-Methode lassen sich sowohl schnelle AMPA-Rezeptor vermittelte Einwärtsströme (Membranpotential -80 mV), als auch langsame NMDA-Rezeptor vermittelte Auswärtsströme messen (Membranpotential +40 mV).**

Neurone hängt dagegen vor allem von der spezifischen neuronalen Aktivität im Hippokampus ab. Die jungen Neurone sind in der Phase der Reifung besonders leicht elektrisch erregbar und bilden anfangs nur GABAerge, wenig später aber auch glutamaterge erregende Synapsen. Diese synaptischen Eingänge sind nicht nur wichtig für die morphologische Reifung, sondern auch für das Überleben der jungen Neurone innerhalb der ersten 4 Wochen nach ihrer Entstehung.

### Synaptische Plastizität in jungen und reifen Körnerzellen

Gedächtnisinhalte werden durch Bildung und Anpassung spezifischer synaptischer Verbindungen zwischen Nervenzellen gespeichert. Sollten die jungen Neurone an der Gedächtnisbildung beteiligt sein, so müssen die ca. 7000 neuen Synapsen, die sich innerhalb der ersten 4 Wochen bilden, aktivitätsabhängig modifiziert werden. Nur so können sie sinnvoll zur Informationsverarbeitung im Hippokampus beitragen.

In Abbildung 7 sieht man, dass die Stärke der synaptischen Verbindungen der jungen Neurone tatsächlich aktivitätsabhängig verändert werden kann. Die Amplitude der EPSPs in einer reifen und einer jungen Körnerzelle wurde hier gegen die Zeit aufgetragen. Nach wenigen Minuten wurde ein Stimulationsprotokoll appliziert, das aus einer Kombination von postsynaptischen Aktionspotentialen und präsynaptischen Salven besteht (Abbildung 7E). Da die Wiederholungsrate der Salven mit 5 Hz ungefähr der Theta-Frequenz entspricht, die man typischerweise im Hippokampus *in vivo* ableiten kann, werden solche Protokolle auch als Theta-Burst-Stimulation (TBS) bezeichnet. Wie in Abbildung 7B zu sehen ist, induziert dieses TBS-Protokoll eine langanhaltende Erhöhung der EPSP-Amplitude in den jungen Zellen. Interessanterweise bleiben die synaptischen Potentiale der reifen Zellen von diesem Protokoll völlig unverändert. Um dieser unterschiedlichen Plastizität weiter auf den Grund zu gehen, wurde das Induktionsparadigma durch unterschiedlich starke Strominjektion in die postsynaptischen Körnerzellen verändert (Abbildung 7E). Nur bei der stärksten Stimulation (TBS2) wurde auch in den reifen Zellen eine Langzeitpotenzierung der synaptischen Potentiale erzielt. Hieraus kann man schließen, dass die jungen Neurone eine niedrigere Schwelle für die Induktion synaptischer Plastizität besitzen. Die reifen Zellen haben dagegen sehr viel stabilere synaptische Verbindungen, die sich nur durch starke prä- und postsynaptische Aktivität verändern.

Typischerweise wird durch die Induktion von LTP eine Signalkaskade in Gang gesetzt, die am Ende durch die Aktivierung sogenannter IEGs (immediate early genes) auch die Gentranskription beeinflusst, so dass synaptische Verbindungen und damit Gedächtnisinhalte über Wochen und Monate stabil repräsentiert werden können. Obwohl dies in den jungen Körnerzellen bisher noch wenig untersucht wurde, gibt es bereits erste Hinweise dafür, dass die jungen Neurone *in vivo* besonders leicht IEGs exprimieren, wenn die Tiere in eine neue Umgebung gesetzt werden (Aimone et al. 2006). Auch für neu generierte Körnerzellen im Bulbus olfactorius konnte gezeigt werden, dass IEGs in den jungen Neuronen in einem Zeitintervall von 2-3 Wochen nach Mitose besonders effektiv durch neue Geruchsstimuli aktiviert werden (Magavi et al. 2005). Dies deutet daraufhin, dass die erhöhte Erregbarkeit und leichtere Induktion synaptischer Plastizität eine generelle Eigenschaft neu generierter, junger Neurone darstellt, und dass sie tatsächlich bereits in einem sehr frühen Stadium an Lernprozessen beteiligt sind.

### Neu generierte Körnerzellen im hippokampalen Netzwerk

Das Herzstück des Hippokampus besteht aus dem autoassoziativen Netzwerk der CA3-Pyramidenzellen (Rolls und Treves 1998, Nakazawa et al. 2004). Sie bekommen sowohl direkte synaptische Eingänge aus dem entorhinalen Kortex, als auch neuronale Signale aus dem Gyrus dentatus über die axonale Projektion der Körnerzellen, die als Moosfasern bezeichnet werden (Abbildung 1). Die recht großen präsynaptischen Moosfaserboutons haben viele bemerkenswerte Eigenschaften, die unter anderem dazu führen, dass ihre Aktivierung relativ große EPSPs in den CA3-Pyramidenzellen erzeugt (Bischofberger et al. 2006). Insbesondere konnte durch *in vivo*-Ableitungen gezeigt werden, dass die Aktivität einer einzelnen Körnerzelle ausreichen kann, um in CA3-Pyramidenzellen Aktionspotentiale auszulösen! Obwohl es bisher nur wenige Studien dazu gibt, zeigen neu generierte Körnerzellen in der Zeit von 2-4 Wochen nach der Zellteilung schon lange axonale Projektionen bis weit in die CA3-Region hinein (Zhao et al. 2006, Hastings und Gould 1999).

Die anhaltende Neubildung von Körnerzellen im Gyrus dentatus könnte zwei prinzipiell unterschiedliche Funktionen haben. Zum einen könnte die variable Größe der Körnerzellschicht wichtig sein, um die Größe des neuronalen Netzwerks, und damit die Speicherkapazität, an die

Bedürfnisse des Organismus dynamisch anzupassen (Kempermann 2006). Zum anderen könnte adulte Neurogenese aber auch bedeuten, dass nicht die wachsende Zahl von Körnerzellen wichtig ist, sondern vielmehr die Tatsache, dass ständig eine Population junger Neurone mit physiologisch distinkten Eigenschaften vorhanden ist (Aimone et al. 2006). Durch die leichtere Erregbarkeit der neuen Nervenzellen könnten diese durchaus einen großen Einfluss auf das Aktivitätsmuster in den CA3-Pyramidenzellen haben. Es ist nicht ganz einfach, diese beiden Möglichkeiten experimentell zu testen, da man bisher weder selektiv die Zahl der neu generierten Körnerzellen beeinflussen kann, noch über ‚Körnerzell-spezifische' Verhaltenstests verfügt.

Welche Aufgaben erfüllen Körnerzellen innerhalb des hippokampalen Netzwerks? *In vivo*-Ableitungen zeigen, dass die Körnerzellen im Gyrus dentatus vor allem dann aktiv sind, wenn es darum geht, zwischen mehreren ähnlichen Gedächtnisinhalten zu unterscheiden, und eher weniger bei einfachen Erkennungsaufgaben (Wiebe und Stäubli 1999). Dies deutet darauf hin, dass der Gyrus dentatus als dynamischer Filter funktioniert, der die Kontraste zwischen ähnlichen Aktivierungsmustern aus dem entorhinalen Kortex verstärkt. Auch theoretische Überlegungen, die auf Netzwerksimulationen beruhen, lassen vermuten, dass der Gyrus dentatus zusammen mit den starken Moosfasersynapsen als kompetitives Netzwerk bei der präzisen Unterscheidung neuronaler Muster (‚pattern separation') eine wichtige Rolle spielt (Rolls und Treves 1998, Bischofberger et al. 2006). Deshalb vermutet man, dass die hochselektive elektrische Aktivität in den Körnerzellen dabei hilft, präzise und eindeutige Aktivitätsmuster in der CA3-Region zu erzeugen, so dass Gedächtnisinhalte eindeutig repräsentiert und präzise abgerufen werden können.

Um die Rolle neu gebildeter Körnerzellen für die Gedächtnisleistungen zu studieren, haben verschiedene Arbeitsgruppen versucht, die Zahl der neu generierten Körnerzellen im Hippokampus zu verändern. So wird die Zahl der neu gebildeten Nervenzellen, wie bereits erwähnt, bei Nagern z.B. durch Bewegung in Laufrädern erhöht. Andererseits kann man durch die Bestrahlung des Gehirns mit einer niedrigen Dosis von Gamma-Strahlen vorzugsweise proliferierende Zellen schädigen und damit die Zahl der neu generierten Zellen innerhalb eines definierten Zeitfensters stark reduzieren. Dies wird darauf zurückgeführt, dass die DNA der schnell proliferierenden Vorläuferzellen strahlenempfindlicher ist als die DNA der postmitotischen Zellen (Snyder et al. 2005).

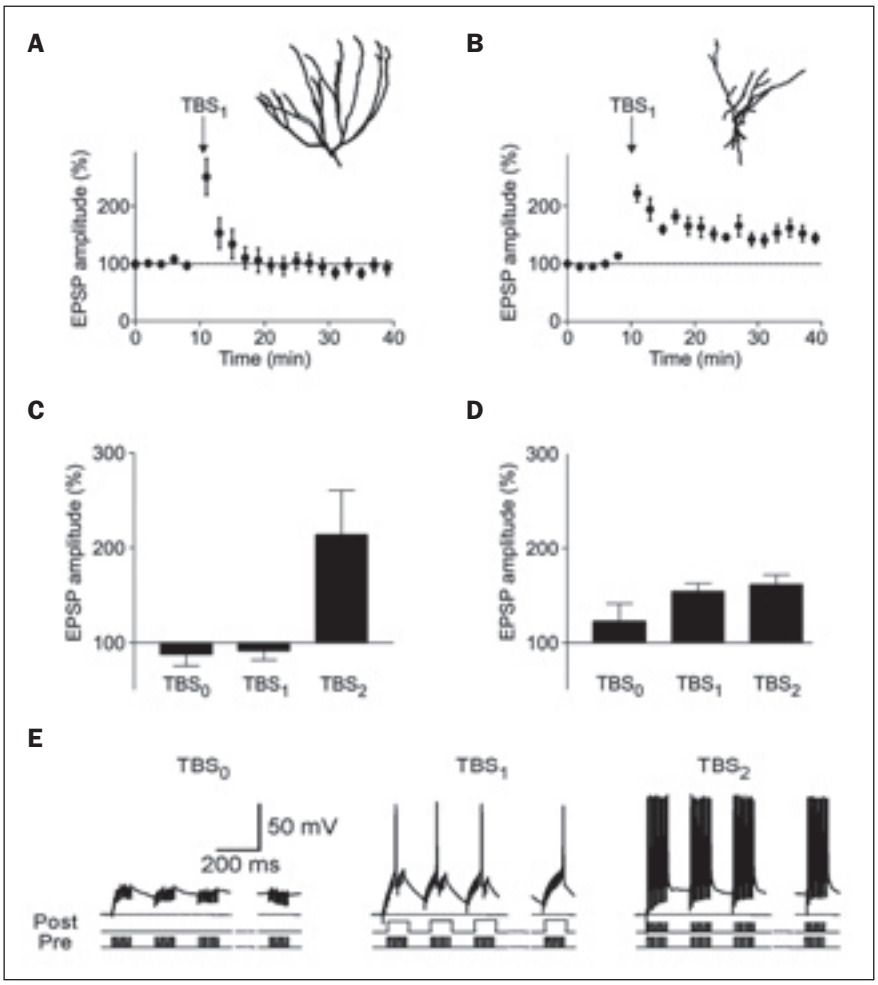



**Abb. 7: Leichtere LTP-Induktion in jungen Körnerzellen. Die Amplitude synaptischer Potentiale wurde in reifen (A) und jungen Körzellen (B) wiederholt gemessen und gegen die Zeit aufgetragen. Nach 10 Minuten wurden kurze Salven von EPSPs sowie einzelne Aktionspotentiale erzeugt (Pfeil), die in den jungen Zellen bereits zu einer Erhöhung der synaptischen Potentiale führten, nicht aber in den reifen. (C), (D) Die Histogramme zeigen die relative Änderung der EPSP-Amplitude nach Applikation verschiedener Stimulationen. (E) Die verwendeten Stimulationsprotokolle wurden durch unterschiedliche Kombination prä- und postsynaptischer Aktivität erreicht. Kurze Salven in den präsynaptischen Fasern ($TBS_0$) wurden entweder mit 10 einzelnen Aktionspotentialen (APs, $TBS_1$) oder 10 kurzen Salven von APs kombiniert ($TBS_2$). Die Wiederholrate von 5 Hz entspricht der Theta-Frequenz, die man im Hippocampus typischerweise *in vivo* bei räumlicher Orientierung messen kann.**

Einfache räumliche Lerntests wie z.B. das Auffinden einer Plattform im klassischen Wasserlabyrinth nach Richard Morris scheinen durch eine Reduktion der jungen Neurone im Alter zwischen 1 bis 4 Wochen nach Zellteilung nur relativ schwach beeinflusst zu werden (Snyder et al. 2005). Schon deutlich stärker ist der Beitrag neu generierter junger Neurone beim Kontext-abhängigen Furchtgedächtnis in einer komplexen räumlichen Umgebung (Winocur et al. 2006). Dramatische Effekte zeigten sich schließlich bei der Unterscheidung bekannter Objekte. Tiere mit einer größeren Zahl von jungen Neuronen sind deutlich besser in der Lage, einmal gesehene Objekte später eindeutig wieder zu erkennen (Bruel-Jungermann et al. 2005) oder zwei bekannte Objekte in einem DNMTS-task (delayed nonmatch-to-sample-task) zu unterscheiden (Winocur et al. 2006). Eine verbesserte Lernfähigkeit zeigte sich auch bei alternden Tieren, die mit Laufrädern gehalten wurden (van

Praag et al. 2005). Dies deutet darauf hin, dass die Neurogenese auch im Alter noch sehr effektiv funktionieren kann. In der Tat konnte gezeigt werden, dass auch bei alternden Mäusen, die im Laufrad gehalten wurden, noch junge leicht erregbare Körnerzellen zu finden sind (Couillard-Despres et al. 2006).

Die neu generierten Nervenzellen im Gyrus dentatus sind also wahrscheinlich vor allem an der ‚pattern separation' neuronaler Eingangssignale in den Hippokampus beteiligt. Warum nur im Gyrus dentatus eine lebenslange Neurogenese stattfindet, nicht aber in der CA3- oder CA1-Region, ist bisher unklar. Möglicherweise ist es aber gerade für den Gyrus dentatus, der für die möglichst präzise Unterscheidung neuronaler Muster verantwortlich ist, von Vorteil, wenn die ‚alten' Gedächtnisinhalte durch besonders stabile und die ‚neuen' Gedächtnisinhalte durch besonders plastische Synapsen repräsentiert werden.

## Schlussbemerkungen

Im Gegensatz zu einem lange geltenden Dogma hat sich gezeigt, dass auch im Gehirn erwachsener Menschen und anderer Säuger ständig neue Nervenzellen nachgebildet werden. Dies scheint allerdings auf bestimmte Hirnregionen wie den Bulbus olfactorius und den Hippokampus beschränkt zu sein. Die adulte Neurogenese im Hippokampus lässt sich in drei diskrete Teilprozesse unterteilen, die man als Proliferation, neuronale Determination und Reifung bezeichnen kann. Strukturelle und funktionelle Analysen deuten darauf hin, dass diese verschiedenen Aspekte auf ganz unterschiedliche Weise reguliert werden. Durch die Nähe zu Blutgefäßen wird die Bildung und die Proliferation neuronaler Vorläuferzellen durch relativ unspezifische Faktoren aus dem zirkulierenden Blutkreislauf moduliert. Im Gegensatz dazu scheint die neuronale Determination und die Reifung der Zellen vor allem von der spezifischen Aktivität im Hippokampus abzuhängen. Die jungen Neurone sind besonders leicht elektrisch erregbar und besitzen eine bemerkenswert niedere Schwelle zur Induktion assoziativer synaptischer Plastizität. Sie scheinen *in vivo* besonders leicht durch eine neue Umgebung erregt zu werden, was darauf hindeutet, dass sie bei der räumlichen Orientierung und bei der Unterscheidung komplexer neuronaler Muster eine wichtige Rolle spielen. Normalerweise knüpfen sie innerhalb einer kritischen Phase von 2-4 Wochen nach Zellteilung eine bemerkenswert große Anzahl von mehreren Tausend neuen synaptischen Kontakten. In genau diesem Zeitfenster scheinen sie auch zu einer besseren Lernfähigkeit und zu besseren Gedächtnisleistungen beizutragen.

## Literatur


Aimone, J.B., Wiles, J. und Gage, F.H. (2006): Potential role for adult neurogenesis in the encoding of time in new memories. *Nat Neurosci* 9: 723-727.

Amrein, I., Slomianka, L. und Lipp, H.-P. (2004): Granule cells number, cell death and cell proliferation in the dentate gyrus of wild living rodents. *Eur J Neurosci* 20: 3342-3350.

Bischofberger, J., Engel, D., Frotscher, M. und Jonas, P. (2006): Timing and efficacy of transmitter release at mossy fiber synapses in the hippocampal network. *Pflügers Arch - Eur J Physiol* DOI 10.1007/s00424-006-0093-2.

Bruel-Jungerman, E., Laroche, S. und Rampon, C. (2005): New neurons in the dentate gyrus are involved in the expression of enhanced long-term memory following environmental enrichment. *Eur J Neurosci* 21: 513-521.

Brown, J.P., Couillard-Despres, S., Cooper-Kuhn, C.M., Winkler, J., Aigner, L. und Kuhn, H.G. (2003): Transient expression of doublecortin during adult neurogenesis. *J Comp Neurol* 467: 1-10.

Cameron, H.A. und McKay, R.D. (2001): Adult neurogenesis produces a large pool of new granule cells in the dentate gyrus. *J Comp Neurol* 435: 406-417.

Couillard-Despres, S., Winner, B., Karl, C., Lindemann, G., Schmid, P., Aigner, R., Laemke, J., Bogdahn, U., Winkler, J., Bischofberger, J. und Aigner, L. (2006): Transgene expression in neuronal precursors: watching young neurons in the old brain. *Eur J Neurosci*, in press

Eriksson, P.S., Perfilieva, E., Björk-Erikson, T., Alborn, A., Nordberg, C., Peterson, D.A. und Gage, F.H. (1998): Neurogenesis in the adult human hippocampus. *Nature Medicine* 4: 1313-1317.

Fabel, K., Fabel, K., Fabel, K., Tam, B., Kaufer, D., Baiker, A., Simmons, N., Kuo, C.J. und Palmer, T.D. (2003): VEGF is necessary for exercise-induced adult hippocampal neurogenesis. *Eur J Neurosci* 18: 2803-2812.

Filippov, V., Kronenberg, G., Pivneva, T., Reuter, K., Steiner, B., Wang, L.P., Yamaguchi, M., Kettenmann, H. und Kempermann, G. (2003): Subpopulation of nestin-expressing progenitor cells in the adult murine hippocampus shows electrophysiological and morphological characteristics of astrocytes. *Mol Cell Neurosci* 23: 373-382.

Fukuda, S., Kato, F., Tozuka, Y., Yamaguchi, M., Miyamoto, Y. und Hisatsune, T. (2003): Two distinct subpopulations of nestin-positive cells in adult mouse dentate gyrus. *J Neurosci* 23: 9357-9366.

Ge, S., Goh, E.L., Sailor, K.A., Kitabatake, Y., Ming, G. und Song, H. (2006): GABA regulates synaptic integration of newly generated neurons in the adult brain. *Nature* 439: 589-593.

Gould, E., Beylin, A., Tanapat, P., Reeves, A. und Shors, T.J. (1999): Learning enhances adult neurogenesis in the hippocampal formation. *Nat Neurosci* 2: 260-265.

Hastings, N.B. und Gould, E. (1999): Rapid extension of axons into the CA3 region by adult-generated granule cells. *J Comp Neurol* 413: 146-154.

Jin, K., Peel, A.L., Mao, X.O., Xie, L., Cottrell, B.A., Henshall, D.C., Greenberg, D.A. (2004): Increased hippocampal neurogenesis in Alzheimer's disease. *Proc Natl Acad Sci* U S A 101: 343-347.

Kempermann, G., Kuhn, H.G. und Gage, F.H. (1997): More hippocampal neurons in adult mice living in an enriched environment. *Nature* 386: 493-495.

Kempermann, G. (2006): Adult Neurogenesis: stem cells and neuronal development in the adult brain. *Oxford University Press*, Oxford UK.

Lledo, P.-M., Alonso, M., Grubb, M.S. (2006): Adult neurogenesis and functional plasticity in neuronal cuircuits. *Nat Rev Neurosci* 7: 179-193.

Lie, D.-C., Colamarino, S.A., Song, H., Desire, L., Mira, H., Consiglio, A., Lein, E.S., Jessberger, S., Lansford, H., Dearie, A.R. und Gage, F.H. (2005): Wnt signalling regulates adult hippocampal neurogenesis. *Nature* 437: 1370-1375.

Magavi, S.S.P., Mitchell, B.D., Szentirmai, O., Carter, B.S. und Macklis, J.D. (2005): Adult-born and preexisting olfactory granule neurons undergo distinct experience-dependent modifications of their olfactory responses *in vivo*. *J Neurosci* 25: 10729-739.

Ming, G.-l. und Song, H. (2005): Adult neurogenesis in the mammalian central nervous system. *Annu Rev Neurosci* 28: 223-250.

Nakazawa, K., McHugh, T.J., Wilson, M.A. und Tonegawa, S. (2004): NMDA receptors, place cells and hippocampal spatial memory. *Nat Rev Neurosci* 5: 361-372.

Overstreet-Wadiche, L.S., Bromberg, D.A., Bensen, A.L. und Westbrook, G.L. (2005): GABAergic signaling to newborn neurons in dentate gyrus. *J Neurophysiol* 94: 4528-4532.

Rolls, E. und Treves, A. (1998): Neural networks and brain function. *Oxford University Press*. Oxford, UK.

Schmidt-Hieber, C., Jonas, P. und Bischofberger, J. (2004): Enhanced synaptic plasticity in newly generated granule cells of the adult hippocampus. *Nature* 429: 184-187.

Scoville, W.B. und Milner, B. (1957): Loss of recent memory after bilateral hippocampal lesions. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 20: 11-21.

Snyder, J.S., Hong, N.S., McDonald, R.J. und Wojtowicz, J.M. (2005): A role for adult neurogenesis in spatial long-term memory. *Neuroscience* 130: 843-852.

Song, H., Kempermann, G., Overstreet-Wadiche, L., Zhao, C., Schinder, A.F. und Bischofberger, J. (2005): New neurons in the adult mammalian brain: Synaptogenesis and functional integration. *J Neurosci* 25: 10366-10368.

Squire, L.R., Stark, C.E., Clark und R.E. (2004): The medial temporal lobe. *Ann Rev Neurosci* 27: 279 - 306.

Steinvorth, S., Levin, B. und Corkin, S. (2005): Medial temporal lobe structures are needed to re-experience remote autobiographical memories: evidence from H.M. and W.R. *Neuropsychologia* 43: 479-496

Trejo, J.L., Carro, E. und Torres-Aleman, I. (2001): Circulating insulin-like growth factor I mediates exercise-induced increases in the number of new neurons in the adult hippocampus. *J Neurosci* 21: 1628-1634.

Tozuka, Y., Fukuda, S., Namba, T., Seki, T. und Hisatsune, T. (2005): GABAergic excitation promotes neuronal differentiation in adult hippocampal progenitor cells. *Neuron* 47: 803-815.

van Praag, H., Kempermann, G. und Gage, F.H. (1999): Running increases cell proliferation and neurogenesis in the adult mouse dentate gyrus. *Nat Neurosci* 2: 266-270.

van Praag, H., Schinder, A.F., Christie, B.R., Toni, N., Palmer, T.D. und Gage, F.H. (2002): Functional neurogenesis in the adult hippocampus. *Nature* 415: 1030-1034.

van Praag, H., Shubert, T., Zhao, C. und Gage, F.H. (2005): Exercise enhances Learning and hippocampal neurogenesis in aged mice. *J Neurosci* 25:8680-8685.

Wang, L.P., Kempermann, G. und Kettenmann, H. (2005): A subpopulation of precursor cells in the mouse dentate gyrus receives synaptic GABAergic input. *Mol Cell Neurosci* 29: 181-189.

Wiebe, S.P. und Stäubli U.V. (1999) Dynamic filtering of recognition memory codes in the hippocampus. *J Neurosci* 19: 10562-10574.

Winocur, G., Wojtowicz, J.M., Sekeres, M., Snyder, J.S. und Wang, S. (2006): Inhibition of neurogenesis interferes with hippocampus dependent memory function. *Hippocampus* 16: 296-304.

Zhao, C., Teng, E.M., Summers, R.G., Ming, G. und Gage, F.H. (2006): Distinct morphological stages of dentate granule neuron maturation in the adult mouse hippocampus. *J Neurosci* 26: 3-11.

### Danksagung

Wir danken Ludwig Aigner, Michael Frotscher, Gerd Kempermann und Chichung Lie für hilfreiche Kommentare zum Manuskript, sowie der Deutschen Forschungsgemeinschaft für die finanzielle Förderung im Rahmen von Einzelanträgen und SFB-Projekten. Unser besonderer Dank gilt Peter Jonas für die stetige wissenschaftliche Unterstützung.

### Kurzbiographien

**Christoph Schmidt-Hieber:** geboren 1978; studierte Humanmedizin in Freiburg. Promotion 2005 am Physiologischen Institut der Universität Freiburg. Seit 2005 Postdoc am Physiologischen Institut in Freiburg.

**Josef Bischofberger:** geboren 1965; 1984-1991 Physikstudium in Tübingen und Göttingen und 1991-1994 Neurobiologie im Rahmen des Graduiertenkollegs „Organisation und Dynamik neuronaler Netzwerke“. 1995 Promotion am Physiologischen Institut der Universität Göttingen. Danach Postdoc am Institut für Physiologie in Freiburg. Seit 2004 Arbeitsgruppenleiter und Hochschuldozent am Physiologischen Institut der Universität Freiburg.

### Korrespondenzadresse

***PD Dr. Josef Bischofberger***
*Physiologisches Institut*
*Albert-Ludwigs-Universität Freiburg*
*Hermann-Herder-Str. 7*
*D-79104 Freiburg*
*Tel.: + 49 (0) 761 2035194*
*Fax: + 49 (0) 761 2035204*
*e-mail: josef.bischofberger@uni-freiburg.de*

## Stipendien für die Göttinger Jahrestagung 2007

Neurowissenschaftliche Gesellschaft

**Die Neurowissenschaftliche Gesellschaft e.V. stellt Reisestipendien für die Teilnahme am 7th Göttingen Meeting of the German Neuroscience Society zur Verfügung.**

**Bewerben können sich:**
- **Doktoranden und Postdocs,**
- **die max. 35 Jahre alt sind**

**Das Reisestipendium in Höhe von 300 Euro wird in bar auf der Tagung ausgezahlt.**

**Die Bewerbung sollte folgende Unterlagen enthalten:**
- **einseitiger Lebenslauf**
- **Publikationsliste**
- **Kopie des Abstracts**
- **ein kurzes Empfehlungsschreiben**

**Bewerbungsschluss ist der 1. Oktober 2006.**

**Bitte senden Sie Ihre Bewerbung (vorzugsweise per eMail) an:**

**Neurowissenschaftliche Gesellschaft e. V.**
**Geschäftsstelle**

**Meino Alexandra Gibson**
**Robert-Rössle-Str. 10**
**D-13092 Berlin**

**eMail: gibson@mdc-berlin.de**

## Neueintritte

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

Babu, Herr Harish (Berlin)
Dann, Benjamin (Magdeburg)
Dockery, Colleen (Tübingen)
Endres, Thomas (Tübingen)
Everling, Prof. Dr. Stefan (London, Ontario, Kanada)
Fuest, Christina (Hannover)
Gansert, Juliane (Newark, USA)
Glass, Dr. Rainer (Berlin)
Jancke, Dr. Dirk (Bochum)
Kruse, Fabian (Düsseldorf)
Lloyd, Kevin (Tübingen)
Nellen, Prof. Dr. Dr. Frank P. (Lörrach)
Netzel, Ulrike (Aachen)
Opatz, Jessica (Düsseldorf)
Schira, Jessica (Düsseldorf)
Schulte, Roswitha (Düsseldorf)
Sengupta, Biswa (Tübingen)
Stahn, Johanna (Magdeburg)
Waldert, Stephan (Tübingen)
Wozny, Dr. Christian (Berlin)

Der Mitgliedsstand zum 09. August 2006 beträgt 1.737 Mitglieder.

# Mechanismen und Bedeutung der oxidativen Glutamattoxizität

*Jan Lewerenz und Axel Methner*

**Zusammenfassung**
**Der im Rahmen einer Vielzahl neurologischer Erkrankungen wie Schlaganfall oder neurodegenerativer Erkrankungen zu beobachtende neuronale Zelltod wird zum Teil durch die exzessive Stimulation ionotroper Glutamatrezeptoren und den darauf folgenden massiven Kalziumeinstrom ausgelöst. Neben diesem Exzitotoxizität genanntem Prozess kann Glutamat jedoch auch über den langsameren Prozess der oxidativen Glutamattoxizität neurotoxisch wirken. Hier blockiert extrazelluläres Glutamat die Aufnahme der Aminosäure Zystin durch das Glutamat-Zystin-Antiporter System $X_c$-. Zystin wird zur Synthese des wichtigen intrazellulären Antioxidans Glutathion benötigt. Daher erniedrigt die Hemmung der Zystinaufnahme die intrazelluläre Glutathion-Konzentration und führt zum Zelltod durch oxidativen Stress. Der zum Zelltod führende Weg nach dem Absinken der Glutathionspiegel umfasst die Aktivierung der 12-Lipoxygenase, die Anhäufung intrazellulärer reaktiver Sauerstoffspezies, sowie die Aktivierung eines durch zyklisches GMP aktivierten Kalziumkanals am Ende der Kaskade. In dieser Übersichtsarbeit sollen die zugrunde liegenden Mechanismen und ihre Bedeutung *in vivo*, als auch als Methode zur Identifizierung neuer neuroprotektiver Proteine und Signalwege vertieft dargestellt werden.**

**Abstract**
**Mechanisms and role of oxidative glutamate toxicity**
**Neuronal cell death in diverse neurological disorders including ischemic stroke and neurodegenerative diseases can in part be attributed to excitotoxicity, where excessive glutamate release overstimulates ionotropic glutamate receptors resulting in massive calcium influx and cell death. Increased extracellular glutamate, however, also leads to a more prolonged cell death by oxidative glutamate toxicity. Here, increased extracellular glutamate depletes cells of cystine by blocking the glutamate/cystine antiporter $X_c$-. Cystine is required for the synthesis of the important antioxidant glutathione. The sequence of events leading to cell death after depletion of intracellular glutathione, involves the activation of 12-lipoxygenase, the accumulation of intracellular peroxides, and the activation of a cyclic GMP-dependent calcium channel close to the end of the death cascade. We review the mechanisms leading to cell death and discuss the relevance of this paradigm *in vivo* and as a method for the identification of novel neuroprotective proteins and signaling pathways.**

**Key words: oxidative stress; Glutathion; Glutamat; xCT; EAAT**

## Metabolismus und Glutamat vermittelte Signalübertragung im Gehirn

Der Neurotransmitter L-Glutamat kommt überall im Gehirn und in größerer Menge als jede andere Aminosäure vor. In Synapsen stimuliert das präsynaptisch freigesetzte Glutamat postsynaptisch ionotrope Glutamatrezeptoren, zu denen die NMDA-, AMPA und Kainat-Rezeptoren gehören. Ferner sind an und um die Synapsen herum metabotrope Glutamatrezeptoren lokalisiert, deren acht unterschiedliche Subtypen, mGluR1-8, an verschiedene heterotrimere G-Proteine koppeln. Die die glutamatergen Synapsen umscheidenden Fortsätze der Astrozyten weisen in hoher Dichte Glutamattransporter, vor allem GLT1, aber auch GLAST, auf, die das während des Aktionspotentials von der Synapse freigesetzte Glutamat innerhalb weniger Millisekunden wieder aufnehmen. Das aufgenommene Glutamat wird in den Astrozyten durch die Glutaminsynthetase zu Glutamin umgewandelt und so an die Neuronen zurück transportiert. Hier wird es von der Glutaminase wieder in Glutamat umgewandelt. Aus dem Zytosol wird es von vesikulären, durch einen Protonengradienten angetriebenen Glutamattransportern in die synaptischen Vesikel aufgenommen und steht so wieder der Signalübertragung zur Verfügung.

Die Glutamatkonzentration im gesamten Gehirn beträgt im Mittel 10 mM (Kvamme et al. 1985), in glutamatergen Nervenendigungen wurden Konzentrationen bis zu 70 mM gemessen (Ottersen et al. 1992), die mittels Mikrodialyse bestimmte extrazelluläre Glutamatkonzentration ist jedoch mit ca. 2-3 µM über tausendfach kleiner (Baker et al. 2003). Die Zusammensetzung der Glutamattransporter, welche die über die Membran der Nervenzellen bestehenden Natrium-, Protonen- und Kaliumgradienten als Energiequelle für den Glutamattransport gegen das Konzentrationsgefälle nutzen, würde jedoch rechnerisch viel niedrige extrazelluläre Glutamatkonzentrationen von bis zu 2 nM ermöglichen (Zerangue und Kavanaugh 1996). Die im Vergleich dazu relativ hohe tatsächliche extrazelluläre extrasynaptische Glutamatkonzentration resultiert aus einer permanenten nicht-vesikulären, d.h. extrasynaptischen Freisetzung von Glutamat aus den Neuronen oder Gliazellen. Eine wahrscheinliche Quelle des extrasynaptischen Glutamats ist die an die Zystinaufnahme durch den auch als System $X_c^-$ bezeichneten Zystin-Glutamat-Antiporter gekoppelte Freisetzung (Baker et al. 2002; Baker et al. 2003). Dieser neuronal und astroglial exprimierte Antiporter (Burdo et al. 2006) besteht aus der spezifischen Untereinheit xCT (SLC7A11) und der auch in anderen Aminosäuretransportern als Untereinheit zu findenden 4F2-Untereinheit (Sato et al. 2000). In einem Verhältnis von 1:1 transportiert das System $X_c^-$ Zystin in die Zellen und exportiert Glutamat (Bannai 1986). Das durch das Systems $X_c^-$ nach extrazellulär transportierte Glutamat wird von Glutamattransportern wieder in die Zellen aufgenommen, so dass die extrasynaptische Glutamatkonzentration das Gleichgewicht zwischen Glutamatfreisetzung und -aufnahme darstellt. Der Glutamattransporter EAAC1 kommt vor allem extrasynaptisch in Neuronen vor (Rothstein et al. 1994), so dass dies dessen physiologische Aufgabe sein könnte. Die extrasynaptische Glutamatkonzentration wird von metabotropen Glutamatrezeptoren registriert, die wiederum die Glutamatfreisetzung durch das System $X_c^-$ hemmen (Baker et al. 2002).

## Glutathionstoffwechsel des Gehirns

Neben der Funktion als Neurotransmitter ist die Aminosäure Glutamat zusammen mit Zystein und Glyzin Baustein des Tripeptides

Glutathion (Griffith 1999). Glutathion ist eines der wichtigsten Antioxidanzien des Gehirnes (Dringen und Hirrlinger 2003). Das Gehirn ist also auf die Zufuhr von Zystein oder seiner oxidierten Form Zystin angewiesen. Im Blut liegt durch die dort herrschenden Sauerstoffpartialdrücke zu 90% Zystin vor. Zystin wird aller Wahrscheinlichkeit nach über das auch in den Gehirnkapillaren exprimierte System $X_c^-$ (Burdo et al. 2006) in die Endothelzellen aufgenommen und entweder in zu Zystein reduzierter Form oder als Glutathion abluminal abgegeben. Das Glutathion abbauende Enzym Glutamyltranspeptidase (GGT) ist in den die Kapillaren umgebenden Astrozytenfortsätzen stark exprimiert (Zhang et al. 1997). Die GGT koppelt den γ-Glutamylrest von Glutathion an andere Aminosäuren, vor allem an Zystin, Glutamin und Methionin, aber auch an Dipeptide, wobei Zysteinylglyzin frei und unter anderem γ-Glutamylzystin gebildet wird (Tate und Meister 1981). Ein Abbau von Zysteinylglyzin zu Zystein und Glyzin kann durch die an die Kapillaren angereicherte Aminopeptidase N (Hersh et al. 1987) stattfinden. Die Metaboliten werden von den Astrozyten aufgenommen und erneut zur Synthese von Glutathion verwendet. Glutathion liegt in Astrozyten mit 900 µM in 4-5-fach höheren Konzentration vor als in Neuronen (Sun et al. 2006) und wird von diesen permanent in den Extrazellulärraum freigesetzt, von der GGT und Aminopeptidase N abgebaut und so Zystein den Neuronen zur Glutathionsynthese angeboten (Dringen und Hirrlinger 2003). Auch der direkte Efflux von Zystein aus Astrozyten über den Aminosäuretransporter System ASC ist möglich (Sagara et al. 1993). Uneinigkeit herrscht darüber, über welche Transportmechanismen und in welcher Form Zystein, reduziert oder oxidiert als Zystin, in die Neuronen, aber auch zurück in Astrozyten transportiert wird. Die Zystinkonzentration im zerebralen Extrazellulärraum ist anscheinend zehnfach geringer als die Zysteinkonzentration und beträgt nur 130-200 nM (Baker et al. 2003). Niemand weiß, mit welcher Geschwindigkeit Zystein dort zu Zystin konvertiert. Kranich et al. fanden, dass Astroglia Zystin und Neurone eher Zystein zur Glutathion-Synthese verwenden (Kranich et al. 1996). Im Gegensatz hierzu lokalisierten Murphy et al. in gemischten Primärkulturen das System $X_c^-$ funktionell in Neuronen, aber nicht in Astrozyten und konnten zeigen, dass dessen Inhibition zu neuronalem Zelltod führt (Murphy et al. 1990). Immunhistochemisch kommt xCT im Gehirn in Neuronen und Gliazellen vor (Burdo et al. 2006). Während

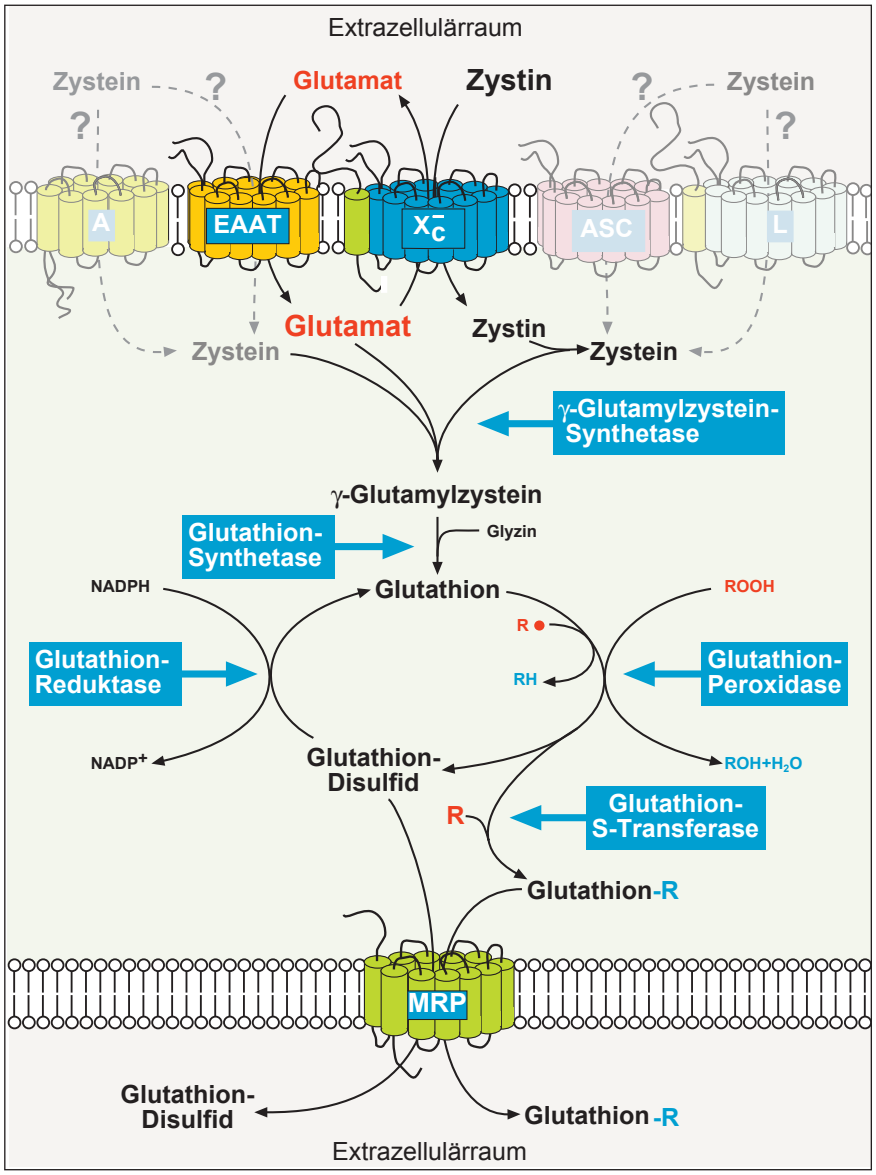



**Abb. 1: Glutathionmetabolismus: Zystin wird vom System $X_c^-$ im Austausch mit Glutamat in die Nervenzelle aufgenommen. Dieser Austausch wird durch das Konzentrationsgefälle von Glutamat getrieben. Glutamattransporter (EAAT) unterstützen diesen Austausch indem sie Glutamat intrazellulär anreichern und extrazellulär vermindern. Intrazellulär wird Zystin zu Zystein reduziert und steht so der Glutathion-Synthese zur Verfügung. In welchem Ausmaß und ob über die Transportersysteme A, ASC und L oder EAATs eine direkte Zysteinaufnahme stattfindet, ist nicht geklärt. In zwei Schritten wird aus Glutamat, Zystein und Glyzin durch die γ-Glutamylzystein-Synthetase und die Glutathion-Synthetase Glutathion synthetisiert. Glutathion reduziert freie Radikale (R.) nicht-enzymatisch und Peroxide (ROOH), durch die Glutathion-Peroxidase katalysiert wird und dabei zu Glutathion-Disulfid oxidiert. Glutathion-S-Transferasen koppeln Glutathion kovalent an toxische Stoffwechselprodukte (R). Diese werden durch Multiple Resistence Proteins (MRP)-Transporter wieder in den Extrazellulärraum exportiert. Glutathion-Disulfid wird NADPH-abhängig und von der Glutathion-Reduktase wieder zu reduziertem Glutathion regeneriert.**

das System $X_c^-$ neben Zystin nur Glutamat als natürlich vorkommende Aminosäure als kompetierendes Substrat akzeptiert (Bannai 1986), ist die Funktionsweise der möglichen Zysteintransporter komplizierter. Das System ASC transportiert nicht nur Zystein, sondern auch mit hoher Affinität Threonin, Asparagin, Alanin und Serin, z.T. auch Glutamin (Christensen 1990), die allesamt in höheren Konzentrationen im zerebralen

# Exkurs I

### Unterschiede Apoptose/Oxytose

Der durch oxidative Glutamattoxizität ausgelöste oxidative Stress führt zu einem auch Oxytose genannten programmierten Zelltod. Das wird dadurch deutlich, dass RNS- und Proteinsyntheseinhibitoren vor oxidativer Glutamattoxizität schützen (Tan et al. 1998a). Oxytose und der klassische Fall des programmierten Zelltodes, die Apoptose, unterscheiden sich jedoch deutlich von einander. Apoptose wurde zunächst morphologisch beschrieben. Die Ausbildung von Bläschen auf den Zellmembranen (membrane blebbing), Zellschrumpfung, Kernfragmentierung und Chromatinkondensation sind Merkmale der typischen Apoptose. Auf biochemischer Ebene gehen diese mit Zytochrom C-Freisetzung aus den Mitochondrien, Caspase 3-Aktivierung, mitochondrialer Depolarisation und internukleosomaler DNS-Fragmentierung einher. Bei der Oxytose bleibt der Kern von morphologischen Veränderungen weitgehend verschont, während Zellschrumpfung und „membrane blebbing" deutlich sind (Tan et al. 1998a). Es finden sich ultrastrukturell deutliche degenerative Veränderungen der Zellorganellen, insbesondere der Mitochondrien. Es tritt keine DNS-Fragmentierung auf. Caspase 3-Inhibitoren zeigen sich unwirksam, während der Caspase 1-Inhibitor Ac-YVAD-CMK wirksam ist. Während es bei der klassischen Apoptose zu einer mitochondrialen Depolarisation kommt, hyperpolarisieren die Mitochondrien während der Oxytose; auch die Zytochrom C-Freisetzung wird nicht beobachtet (Tan et al. 2001). (Tabelle)

**Tab.: Unterschiede Apoptose/Oxytose**

| Apoptose | Oxytose |
|---|---|
| Kernfragmentierung | Nuklei bleiben weitestgehend intakt |
| Chromatinkondensation | Keine Chromatinkondensation |
| DNS-Fragmentierung (laddering) | Keine DNS-Fragmentierung |
| Mitochondriale Depolarisation | Mitochondriale Hyperpolarisation |
| Zytochrom C-Freisetzung | Keine Zytochrom C-Freisetzung |
| Durch Caspase-3-Inhibitoren hemmbar | Kein Effekt von Caspase-3-Inhibitoren |

Extrazellulärraum vorliegen (Graham et al. 1990; Kanamori and Ross 2004). Die Zystein transportierenden Systeme L und A sind ebenso promisk (Christensen 1990). Ferner werden Glutamattransporter als Zysteintransporter gehandelt (Chen und Swanson 2003), deren Affinität für Glutamat jedoch mehr als zehnfach höher ist als für Zystein (Knickelbein et al. 1997) und eine Glutamat entsprechende Affinität für Aspartat besitzen. Wie unter diesen Umständen ein regulierter neuronaler Zysteintransport stattfindet, ist unklar. Das System $X_c^-$ besitzt eine ca. fünffach höhere Affinität für Zystin im Vergleich zu Glutamat, was die zehnfach niedrigere Konzentration zum Teil ausgleichen könnte (Murphy et al. 1989). Ferner bestehen über die Membranen Konzentrationsgradienten, die einen Export von Glutamat und Import von Zystin favorisieren. Dass dieser Weg nicht der einzige ist, zeigt der Phänotyp der xCT-knock-out-Mäuse, die zwar ein Redox-Ungleichgewicht aufweisen, aber vital sind (Sato et al. 2005). In der Nervenzelle wird Zystein und Glutamat durch die γ-Glutamylzystein-Synthetase in γ-Glutamylzystein umgewandelt (Griffith 1999). Die Glutathion-Synthetase fügt das Glyzin hinzu. Glutathion reagiert in der Zelle nicht-enzymatisch mit verschiedenen reaktiven Sauerstoffverbindungen und über die Glutathionperoxidase katalysiert mit Wasserstoffperoxid und organischen Peroxiden (Hayes und McLellan 1999). Glutathion-S-Transferasen koppeln Glutathion an diverse toxische Reaktionprodukte, die in der Zelle durch Reaktion mit endogen produzierten reaktiven Sauerstoffverbindungen entstehen. Diese werden dann durch Multiple Resistence Proteins (MRPs) aus der Zelle ausgeschleust (Keppler 1999). Oxidiertes Glutathion wird entweder über die Glutathionreduktase NADPH-abhängig reduziert oder, wenn dieser Stoffwechselschritt ausgelastet ist, auch über MRPs ausgeschleust (Dringen und Hirrlinger 2003).

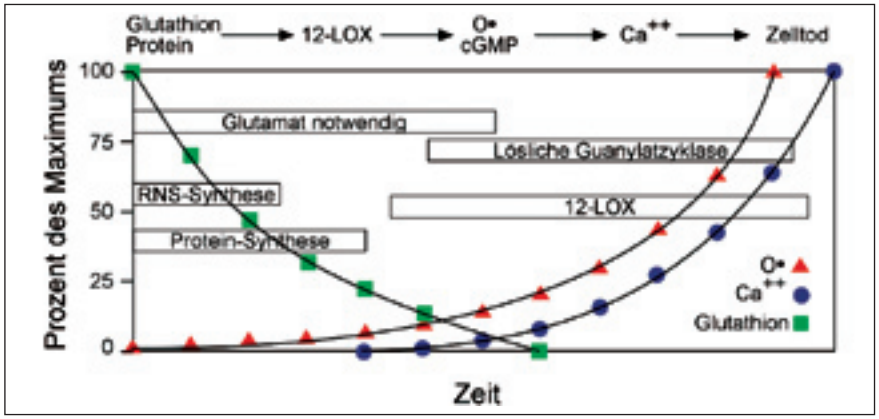



**Abb. 2: Schematische Darstellung der oxidativen Glutamattoxizität. Glutamat induziert ein Absinken der Glutathionspiegel. Fällt dieser unter ca. 20%, folgt ein exponentieller Anstieg reaktiver Sauerstoffverbindungen (O.). In der Frühphase ist *de novo*-RNS- und Protein-Synthese notwendig. Es kommt zu einer Aktivierung der 12-Lipoxygenase (12-LOX) und löslichen Guanylatzyklase, die einen der Akkumulation von reaktiven Sauerstoffverbindungen folgenden Kalziumanstieg ($Ca^{++}$) vermittelt, dem der Zelltod folgt (übernommen von Pamela Maher, mit freundlicher Genehmigung).**

### Oxidativer Stress

Ein Ungleichgewicht zwischen der Produktion von reaktiven Sauerstoffverbindungen und deren Verstoffwechslung wird oxidativer Stress genannt (Schulz et al. 2000). Hierbei kommt es zur Modifizierung von Zellbestandteilen durch die Reaktion mit reaktiven Sauerstoffverbindungen (Halliwell und Gutteridge 1990). Die meisten endogen produzierten reaktiven Sauerstoffverbindungen entstehen während der oxidativen Phosphorylierung in den Mitochondrien, wahrscheinlich am Komplex I (Liu et al. 2002). Aber auch andere Enzyme, z.B. Monoaminooxidasen, sind an der Produktion reaktiver Sauerstoffverbindungen beteiligt (Singer und Ramsay 1995). Oxidativer Stress kann regulierten Zelltod, Apoptose, auslösen (Martindale und Holbrook 2002). Der zugrunde liegende Sinn dieser Regulation dürfte die Vermeidung von neoplastischer Transformation durch oxidative DNS-Modifikationen liegen. Im Gehirn hat diese Reaktionsweise jedoch keine Vorteile.

### Mechanismus der oxidativen Glutamattoxizität

Neben der so genannten Exzitotoxizität, bei der es nach überschießender Glutamat abhängiger Aktivierung von ionotropen Glutamatrezeptoren zu einem massivem Kalzium-Einstrom in die Nervenzelle und letztlich zum Zelltod kommt (Choi 1985), gibt es einen erstmals 1989 von Murphy et al. beschriebenen verzögerten, ebenfalls durch Glutamat oder seinen Agonisten Quisqualat ausgelösten Zelltod. Dieser auf einer Hemmung der Zystinaufnahme über das System $X_c^-$ beruhende Mechanismus wurde insbesondere in der hippokampalen Zelllinie HT22 detailliert untersucht und wird oxidative Glutamattoxizität oder auch Oxytose genannt (Tan et al. 2001). Die Blockade der Zystinaufnahme führt zu einem Absinken der Glutathionkonzentration, was zunächst zu einem linearen Anstieg intrazelluärer freier Radikale und, sobald das Glutathion ungefähr 20% des Ausgangswertes erreicht hat, zu einem exponentiellen Anstieg führt (Tan et al. 1998b) (Abbildung 2). Während der Glutathiondepletion kommt es zu einer Aktivierung der 12-Lipoxygenase (Li et al. 1997b), deren Produkte die lösliche Guanylatzyklase aktivieren (Li et al. 1997a). Zyklisches GMP (cGMP) führt dann zur Öffnung eines cGMP-abhängigen Kalziumkanals und zum massiven Anstieg des intrazellulären Kalziumgehalts, der den dann folgenden programmierten Zelltod auslöst (Li et al. 1997a). Dieser programmierte Zelltod unterscheidet sich jedoch in einigen Punkten von der klassischen Apoptose (Tan et al. 1998a; Tan et al. 2001) (siehe Exkurs 1).

Weitere Einblicke in die Natur der oxidativen Glutamattoxizität verschaffte die Selektion glutamatresistenter neuronaler Zelllinien. Die Hochregulation verschiedener Enzyme des Glutathionstoffwechsels wies die zentrale Bedeutung der Glutathiondepletion in diesem Modell nach (Sagara et al. 1998). Von uns selektionierte glutamatresistente HT22-Zellen wiesen nicht nur eine prominente Hochregulation des System $X_c^-$ auf, sondern auch eine verminderte Glutamathemmung der Zystinaufnahme, was zu der experimentell unterstützten Hypothese führte, dass Glutamattransporter das System $X_c^-$ in seiner Funktion unterstützen, indem sie Glutamat als treibende Kraft für den Zystinimport nach intrazellulär pumpen und gleichzeitig die Glutamathemmung extrazellulär vermindern (siehe Abbildung 1) (Lewerenz et al. 2006). Resistenz gegenüber oxidativer Glutamatresistenz bewirkt eine Kreuzresistenz gegenüber Amyloidpeptid β-Toxizität, welche als *in vitro*-Alzheimer-Modell fungiert, und umgekehrt. Dies unterstreicht die pathophysiologische Wichtigkeit der oxidativen Glutamattoxität (Dargusch und Schubert 2002).

In Zellkultur wurde oxidative Glutamattoxizität in neuronalen Zelllinien (Murphy et al. 1989; Tan et al. 2001), in Astrozyten (Chen et al. 2000), in Oligodendrozyten (Oka et al. 1993) und kortikalen Primärkulturen (Murphy et al. 1990; Schubert und Piasecki 2001) nachgewiesen, wobei die Primärkulturen in der Regel in einem nicht ausgereiften Stadium untersucht wurden, indem Glutamat-Exzitotoxizität aufgrund der noch geringen Expression ionotroper Glutamatrezeptoren noch nicht ausgelöst werden kann. Jedoch kommt es auch bei ausgereiften neuronalen Primärkulturen nach einer kurzen Glutamat-Exposition zu Zelltod durch oxidative Glutamattoxizität. Hierbei führt die zunächst niedrige, exogen zugeführte Glutamatkonzentration zu Zelltod von gegenüber Exzitotoxizität

## Exkurs II

### Oxidative Glutamattoxizität *in vivo*

*In vitro* werden für die oxidative Glutamattoxizität in der Regel unphysiologisch hohe Glutamatkonzentrationen im millimolaren Bereich verwendet. Der Grund hierfür liegt vor allem in den ebenfalls unphysiologisch hohen Zystinkonzentrationen, die für das Überleben von Zellen *in vitro* nötig sind. Extrapoliert man die *in vitro*-Daten auf die mit ca. 200 nM 10-fach niedrigere Zystinkonzentration im Extrazellulärraum des Gehirns kommt man auf eine ungefähr 75%ige Hemmung bei 4 µM Glutamat, was in etwa der zweifachen physiologischen Konzentration entspricht. Diese Konzentration wird z.B. bei der zerebralen Ischämie um ein Vielfaches überschritten. Einiges spricht dafür, dass der Mechanismus der oxidativen Glutamattoxizität bei der zerebralen Ischämie eine Rolle spielen könnte. Neben dem Anstieg des extrazellulären Glutamats führt die Azidose und der Laktatanstieg während der zerebralen Ischämie zu einer Verminderung des über das System $X_c^-$ transportierbaren Zystins, da das Zystin bei niedrigem pH in eine protonierte, nicht mehr transportierbare Form übergeht (Bannai und Kitamura 1981). Weiterhin ist Laktat ein schwacher Inhibitor des System $X_c^-$ (Koyama et al. 2000). Während der Reperfusion kommt es zu einer Anhäufung von Glutathion-Disulfid, welches in der Regel nach extrazellulär transportiert wird, und somit zu einer Verarmung des intrazellulären, reduzierten Glutathions führt (Baek et al. 2000). Eine pharmakologische Hochregulation der Glutathion-Synthese schützt vor zerebraler Ischämie (Shih et al. 2005).

Das bei der Alzheimer-Erkrankung akkumulierende Amyloid β-Peptid induziert oxidativen Stress (Behl et al. 1994). Im Mausmodel für die Alzheimer-Erkrankung wurde eine Hochregulation von xCT in den die Amyloidplaques umgebenden Zellen nachgewiesen (Qin et al. 2006), was als Parallele zur Hochregulation von xCT in Glutamat-resistenten Zellen *in vitro* (Lewerenz et al. 2006) gesehen werden kann. Eine adaptive Hochregulation des System $X_c^-$ hat zwar Vorteile für die betreffenden Zellen; diese ist jedoch mit einer vermehrten Glutamatfreisetzung verbunden, was zu einer Schädigung umliegender, nicht adaptierter Nervenzellen führen kann. Ähnliches zeigt sich in Gliomzellen, welche im Rahmen einer gesteigerten Glutathionsynthese das System $X_c^-$ stark exprimieren und durch das abgesonderte Glutamat das umliegende Gehirn schädigen (Ye et al. 1999).

Zusammenfassend ist sehr gut möglich, dass die oxidative Glutamattoxizität *in vivo* eine Rolle spielt. Beweise dafür stehen jedoch aus.

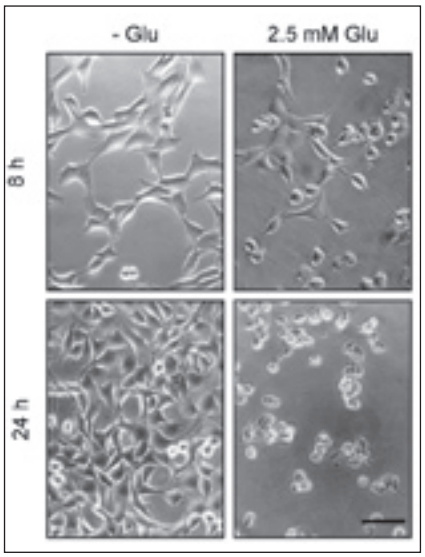



**Abb. 3: Nahezu kompletter Zelltod in mit Glutamat behandelten hippokampalen HT22-Zellen. Phasenkontrastdarstellung von HT22-Zellen 8 und 24 Stunden nach Behandlung mit 2,5 mM Glutamat. Der Größenmarker entspricht 50 µm.**

empfindlichen glutamatergen Neuronen. Diese setzen dann massiv Glutamat in das Medium frei, welches sekundär den Zelltod gegenüber Exzitotoxizität unempfindlicher Neuronen mittels oxidativer Glutamattoxizität vermittelt (Schubert und Piasecki 2001).

### Der Bedeutung der oxidativen Glutamattoxizität als Screening-Modell für neuroprotektive Substanzen und Signalwege

Der Vorteil der oxidativen Glutamattoxizität mit HT22-Zellen liegt in der guten Reproduzierbarkeit und der einfachen und schnellen Durchführung. In der Regel kann mit 2,5 bis 5 mM Glutamat ein fast 100%iger Zelltod ausgelöst werden (Abbildung 3). Im Vergleich zu anderen Zelltodparadigmen wie Wasserstoffperoxid werden die reaktiven Sauerstoffspezies nicht von außen zugeführt, sondern entstehen in der Zelle, weshalb der oxidative Stress als physiologischer anzusehen ist. Oxidative Glutamattoxizität mit neuronalen Primärkulturen führt in der Regel zu denselben Ergebnissen. All dies prädisponiert das Paradigma der oxidativen Glutamattoxizität als Screening-Modell für potenziell neuroprotektive Substanzen.

Sagara et al. konnten in der großen Gruppe der Tyrphostine Substanzen identifizieren, die auf verschiedenen Ebenen die oxidative Glutamattoxizität blockieren (Sagara et al. 2002). Einige zeigten sich als Induktoren der γ-Glutamylzystein-Synthetase, andere als Antioxidanzien. Wiederum andere Tyrphostine schützen durch Depolarisierung des mitochondrialen Membranpotentials. In einer ähnlichen Untersuchung konnten neuroprotektive Verbindungen aus der Familie der Flavonoide identifiziert werden (Ishige et al. 2001). Hierbei zeigte sich das Flavonoid Fisetin, welches z.B. in Erdbeeren vorkommt, sehr wirksam. Nachfolgend konnten Derivate von Fisetin mit mehr als fünffach höherer Wirksamkeit im Vergleich zur Ausgangssubstanz identifiziert werden (Maher, in press). Der Wert der oxidativen Glutamattoxizität als Screening-Modell wurde dadurch bestätigt, dass sich Fisetin im Schlaganfall-Tiermodell als protektiv herausstellte (Pamela Maher, persönliche Mitteilung). Wir selbst untersuchten protektive, über heterotrimere G-Proteine vermittelte Signalwege und konnten zeigen, dass die Aktivierung des stimulierenden G-Proteins $G_s$ und cAMP Glutathion steigert und vor oxidativem Stress schützt (Lewerenz et al. 2003). Entsprechend fanden wir in glutamatresistenten HT22-Zellen die mRNA protektiver G-Protein gekoppelter Rezeptoren, wie den Rezeptor für das vasoaktiv intestinale Peptid $VPAC_2$, deutlich hochreguliert. Pharmakologische Aktivierung oder Überexpression dieses Rezeptors schützt vor oxidativer Glutamattoxizität mittels Bcl2-vermittelter Erhöhung der Glutathionspiegel (Sahin et al. 2006).

### Literatur


Lewerenz, J., Klein, M. und Methner, A. (2006): Cooperative action of glutamate transporters and cystine/glutamate antiporter system X protects from oxidative glutamate toxicity. *J Neurochem* Jun 12; [Epub ahead of print]

Li, Y., Maher, P. und Schubert, D. (1997b): A role for 12-lipoxygenase in nerve cell death caused by glutathione depletion. *Neuron* 19, 453-463.

Murphy, T. H., Schnaar, R. L. und Coyle, J. T. (1990): Immature cortical neurons are uniquely sensitive to glutamate toxicity by inhibition of cystine uptake. *FASEB J* 4, 1624-1633.

Murphy, T. H., Miyamoto, M., Sastre, A., Schnaar, R. L. und Coyle, J. T. (1989): Glutamate toxicity in a neuronal cell line involves inhibition of cystine transport leading to oxidative stress. *Neuron* 2, 1547-1558.

Schubert, D. und Piasecki, D. (2001): Oxidative glutamate toxicity can be a component of the excitotoxicity cascade. *J Neurosci* 21, 7455-7462.


Eine ausführliche Literaturliste kann bei den Autoren angefordert werden.

### Danksagung


Wir danken Prof. Dr. Chica Schaller für die langjährige großzügige und uneigennützige Unterstützung. Wir danken weiterhin der Dr. Kurt und Irmgard Meister-Stiftung und der Deutschen Forschungsgemeinschaft für die Förderung der hier beschriebenen eigenen Arbeiten.


### Kurzbiographien

**Jan Lewerenz:** Geboren 1971. Studium der Humanmedizin 1992-1999 an der Universität Hamburg. Vollapprobation 2001, 2000 bis 2006 Arzt im Praktikum und wissenschaftlicher Mitarbeiter an der Klinik und Poliklinik für Neurologie des Universitätsklinikums Hamburg-Eppendorf. 2000 Stipendiat des DFG-Graduiertenkollegs „Neuronale Signaltransduktion und deren pathologische Störungen". 2000-2003 Aufbaustudium Molekularbiologie der Universität Hamburg. 2003 Promotion an der Universität Hamburg (magna cum laude), Auszeichnung mit dem Gebhard-Koch-Promotionspreis für Zellbiochemie und Neurobiologie. 2000-2004 Mitarbeit in der Arbeitsgruppe von PD Dr. med. Axel Methner am Zentrum für Molekulare Neurobiologie Hamburg (ZMNH). Seit 2006 DFG-Stipendiat und Postdoc am Salk Institute für Biological Studies, La Jolla, Kalifornien.

**Axel Methner:** Geboren 1965. Studium der Humanmedizin 1987-1993 an der FU Berlin und der Université de Paris XI Kremlin-Bicêtre. Praktisches Jahr an der Brown University, Rhode Island und der Université de Lausanne. Klinische Ausbildung und Werdegang: Vollapprobation 1995. 1996-2002 Facharztausbildung zum Neurologen am Universitätsklinikum Hamburg-Eppendorf (UKE). Bis 2004 spezielle Weiterbildung in neurologischer Intensivmedizin. 2001-2004 Leiter des Labors für Liquordiagnostik und Neuropharmakologie des UKE Hamburg. Wissenschaftliche Ausbildung und Werdegang: 1996 Promotion an der FU Berlin, Institut für Pharmakologie (magna cum laude). 1994-1996 Aufbaustudium Molekularbiologie der Universität Hamburg. 1997-1998 Postdoc im Labor von Rainer Reinscheid, Institut für Zellbiochemie und klinische Neurobiologie, Universität Hamburg. 1999-2004 unabhängiger Arbeitsgruppenleiter am Zentrum für Molekulare Neurobiologie Hamburg (ZMNH) als Gast im Institut für Entwicklungsneurobiologie, Prof. Chica Schaller. 2004 Habilitation für Neurologie an der Universität Hamburg. 2004 Preisträger der Dr. Martini-Stiftung für den wissenschaftlichen Nachwuchs Hamburg. Seit Ende 2004 Oberarzt der Neurologischen Universitätsklinik der Heinrich-Heine-Universität Düsseldorf.

### Korrespondenzadressen


***Dr. med. Jan Lewerenz***
*Salk Institute for Biological Studies*
*10010 North Torrey Pines Road*
*La Jolla, CA 92037*
*USA*
*Tel.: + 1 858 453 4100 x1933*
*Fax: + 1 858 535 9663*
*e-mail: lewerenz@salk.edu*

***PD Dr. med. Axel Methner***
*Universitätsklinikum Düsseldorf*
*Klinik für Neurologie*
*Moorenstr. 5*
*D-40225 Düsseldorf*
*Tel.: + 49 (0) 211 30 20 39 20*
*Fax: + 49 (0) 211 30 20 39 27*
*e-mail: axel.methner@gmail.com*

ELSEVIER
SPEKTRUM AKADEMISCHER VERLAG

# Purves Biologie – das neue umfassende Grundlagen-Lehrbuch

Bestellen können Sie

- telefonisch: +49 (0)7071 93 53 14
- per Fax: +49 (0)6221 912 63 38
- per mail: bestellung@elsevier.de

www.elsevier.de

Herausgeber der deutschen Ausgabe von Purves *Biologie* ist **Prof. Jürgen Markl** (Uni Mainz), der die Inhalte des Werkes sorgfältig an die deutschen Studienverhältnissen angepasst hat.

7. Aufl. 2006, 1.500 S., 1.090 Abb., geb.
Einführungspreis (bis 31.12.06): € (D) 79,50 / € (A) 81,80 / sFr 122,–,
danach: € (D) 89,50 / € (A) 92,10 / sFr 137,–
ISBN 10: 3-8274-1630-2; ISBN 13: 978-3-8274-1630-8

**Dazu: Bild-CD-ROM Purves, *Biologie***
mit den Grafiken des Buches im JPG- und PDF-Format sowie als Power-Point-Folien.
2006, € (D) 25,– / € (A) 25,90 / sFr 38,–
ISBN 10: 3-8274-1792-9; ISBN 13: 978-3-8274-1792-3

- **Enthält alle Teildisziplinen der Biologie**
- **Exzellent bebildert**
- **Hochaktuell (2006!!): moderne Forschung und neueste Erkenntnisse sind integriert**

William K. Purves et al.
**Biologie**
Herausgegeben von Jürgen Markl

Dieses umfassende und didaktisch ausgezeichnete Lehrbuch der gesamten Biologie mit all ihren Teildisziplinen richtet sich an

- **Studierende der Biologie**, die einen guten Einstieg in das Studium und einen verlässlichen Begleiter an der Universität brauchen – ob Diplom, Bachelor oder Master
- **Hochschuldozenten/-innen**, die in ihrem Unterricht Wert auf herausragende Didaktik und prüfungsrelevantes Wissen legen
- **Lehrer/-innen**, denen die Schulbücher für den Unterricht unzureichend erscheinen und die sich v. a. einen prägnanten und originellen Einstieg in ihre Unterrichtsstunden wünschen
- **Staatsexamenskandidaten/-innen und Referendare/-innen**, für die eine gute Präsentation von Lehrstoff in der Biologie berufsentscheidend ist
- **Schüler/-innen** in der Sek II/Oberstufe, die über ihren Tellerrand hinausschauen möchten
- **Studierende**, die Lebenswissenschaften nicht nur in Multiple-Choice-Fragen verstehen möchten

## Was macht Purves *Biologie* so besonders?

- **Verstehen statt pauken:** Lernen nicht nur von Fakten, sondern von Zusammenhängen
- **Das Auge lernt mit:** didaktisch ausgezeichnete Visualisierung selbst schwieriger Sachverhalte
- **Hochaktuell – am Puls der Zeit:** Moderne Methoden und neue Forschungsansätze wurden integriert
- **Mit zusätzlichem Service:** Auf eigener Website sind Zusatzmaterial und -Infos jederzeit abrufbar
- **Im Studienalltag erprobt:** In Amerika erscheint Purves *Biologie* bereits in der 7. Auflage!

Ausführliche Informationen finden Sie unter www.elsevier.de/purves

Wissen was dahinter steckt. Elsevier.

# Metabolische Regulation und neuronale Aktivität: Wie Hunger mobil macht

*Dieter Wicher*

**Zusammenfassung**
**Adipokinetische Hormone (AKH) sind Peptide, die bei Insekten die Rolle des Glucagons spielen. Sie werden bei Energiemangel ins Blut abgegeben, so dass Fette und Kohlenhydrate mobilisert werden. Gleichzeitig stimulieren sie die lokomotorische Aktivität, d.h. sie entfalten auch zentralnervöse Wirkungen. Bei der Schabe *Periplaneta americana* exprimieren verschiedene zentrale Neurone den AKH-Rezeptor, u.a. octopaminerge dorsale unpaare mediane (DUM) Neurone, die Teil eines generellen „Arousal"-Systems sind. Beide bei *Periplaneta* vorkommenden AKHs führen zu einer Rezeptor vermittelten Aktivierung von $G_s$-Proteinen. $G_q$-Proteine werden hingegen nur durch AKH I effizient aktiviert. In den DUM-Neuronen führt die Aktivierung von $G_q$-Proteinen durch AKH I zur Steigerung eines als Schrittmacher fungierenden $Ca^{2+}$-Stroms, wodurch sich die Spikefrequenz und somit vermutlich die Octopamin-Freisetzung dieser Neurone erhöht. Systemische Injektion von AKH I – nicht aber von AHK II – führt zu einer starken Stimulation der Laufaktivität. Dieser Differenz in der Verhaltensrelevanz entspricht eine unterschiedliche Effektivität der AKHs bei der G-Protein-Aktivierung.**

**Abstract**
**Metabolic regulation and neuronal activity: the mobilizing effect of hunger.**
**Adipokinetic peptide hormones (AKHs) are the insects' counterpart to mammalian glucagon. They are released upon lack of energy, mobilizing fuel reserves. At the same time, they stimulate the locomotor activity. Thus AKHs also act within the central nervous system. In the cockroach *Periplaneta americana* various neurons express the AKH receptor. Some of these, i.e. abdominal dorsal unpaired median (DUM) neurons, release the biogenic amine octopamine. DUM neurons are part of a general arousal system. Both of the two *Periplaneta* AKHs activate $G_s$ proteins, and AKH I also potently activates $G_q$ proteins. AKH I and – less effectively – AKH II accelerate spiking of DUM neurons via an increase of a pacemaking $Ca^{2+}$ current. Systemically injected AKH I stimulates locomotion potently in striking contrast to AKH II. This behavioral difference corresponds to the different effectiveness of the AKHs on the level of G-proteins.**

**Key words: Adipokinetic hormone receptor; dorsal unpaired median neuron; TRPγ channel; locomotor activity; *Periplaneta americana***

Für die Aufdeckung der Wirkungskette von einer Hormonfreisetzung bis hin zur Auslösung von Verhaltenseffekten bieten Insekten günstige Voraussetzungen. So lassen sich bestimmte Funktionen ihres Nervensystems auf die Aktivität identifizierbarer Neurone zurückzuführen. Dies wiederum gestattet einen experimentellen Zugang zu Mechanismen der neuronalen Steuerung physiologischer Prozesse des Gesamtorganismus. In diesem Beitrag werden neue Befunde zur Wirkung metabolisch aktiver Peptide im Nervensystem von Insekten vorgestellt. Es ergeben sich erste Einsichten, wie solche Hormone Verhaltenseffekte auslösen können.

## Metabolisch wirksame Peptide

Die Aufrechterhaltung der Energieversorgung muss gewährleistet sein, damit lebenswichtige Systeme, insbesondere das Zentralnervensystem (ZNS), funktionsfähig bleiben. Das gilt sowohl bei andauernden Aktivitäten mit hohem Energieverbrauch, wie z.B. dem Langstreckenflug bei Insekten, als auch natürlich bei Unterbrechungen der Nahrungszufuhr. Bei der Regulation des Energiestoffwechsels (Metabolismus) spielen Peptidhormone eine wichtige Rolle. Bei Säugern regulieren Insulin und Glucagon antagonistisch den Blutzuckerspiegel. Nach Nahrungsaufnahme wird vermehrt Insulin freigesetzt, während bei Hunger oder starker körperlicher Belastung die Glucagonfreisetzung ansteigt. In Zielstrukturen wie der Leber aktivieren diese Hormone antagonistische Stoffwechselwege. So stimuliert Insulin die Glycogensynthese, während Glucagon für Glycogenabbau sorgt.

Auch bei Insekten unterliegt die Stoffwechselregulation einer antagonistischen endokrinen Kontrolle. Insulin ähnliche Peptide reduzieren den Blutzuckerspiegel, während sogenannte adipokinetische Hormone als Pendant zum Glucagon fungieren und den Blutzuckerspiegel anheben (Van der Horst 2003). Im Folgenden wollen wir uns letzteren „Hungerhormonen" zuwenden.

Die adipokinetischen Hormone (AKHs) der Insekten bilden eine große Familie von Octa- bis Dekapeptiden. Sie werden z.B. beim Langstreckenflug freigesetzt und mobilisieren Kohlenhydratreserven (hypertrehalosämischer Effekt; Trehalose ist der Blutzucker der Insekten) und Fettreserven (adipokinetischer Effekt) aus Speicherorganen wie dem Fettkörper (einem teilweise unserer Leber entsprechenden Organ). Eine Insektenart kann bis zu drei verschiedene AKH-Isoformen bilden (wie die Wanderheuschrecke), die verschiedene Energiereserven mit unterschiedlicher Effektivität freisetzen.

AKHs werden bei Insekten in den *Corpora Cardiaca* (Abbildung 1) gebildet, und zwar in einem Bereich, der der Neurohypophyse bei Wirbeltieren entspricht. Das *Corpus Cardiacum* (CC) stellt einerseits ein Neurohämalorgan dar, in dem die Botenstoffe neuroendokriner Zellen gespeichert und auf Bedarf freigesetzt werden, und andererseits eine Drüse, deren Zellen Hormone produzieren. Die Freisetzung der AKHs hängt maßgeblich vom Blutzuckerspiegel ab, wird aber zusätzlich durch eine Reihe von Mediatoren beeinflusst. AKH produzierende CC-Zellen sind mit ATP-sensitiven Kaliumkanälen ausgestattet, die entsprechend der Blutzuckerkonzentration das Membranpotential und damit die Hormonsekretion kontrollieren (Kim und Rulifson 2004). In gleicher Weise wird auch die Hormonsekretion in der Bauchspeicheldrüse gesteuert.

## Metabolisch wirksame Peptide produzieren lokomotorische Aktivität

Hungernde Fruchtfliegen (*Drosophila*) zeigen eine anhaltend gesteigerte lokomotorische Aktivität, die offensichtlich der Nahrungssuche gilt (Lee und Park 2004). Bei transgenen Tieren, die kein AKH produzieren können, führt Hunger hingegen nicht zu Hyperaktivität. AKH-Injektion löst

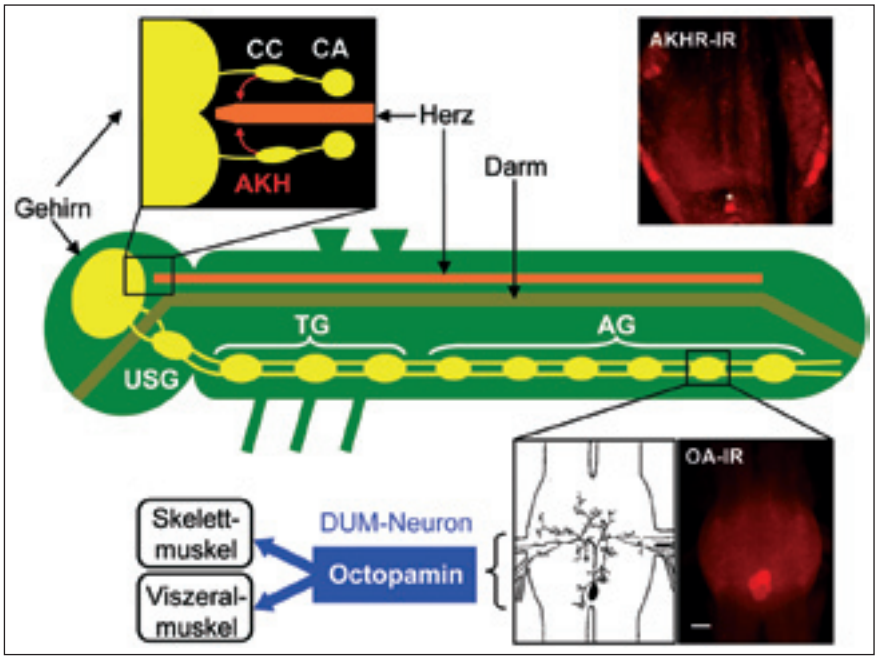



**Abb. 1: Freisetzung und Wirkung adipokinetischer Hormone (AKH), illustriert an einem schematisierten Insekt. Dargestellt sind neben den Positionen von Herz und Darm die Lage des Zentralnervensystems und Details seines Aufbaus. Ausgehend vom Gehirn ziehen Nervenstränge zu den ventral gelegenen Ganglien (USG - Unterschlundganglion; TG –Thorakalganglien; AG – Abdominalganglien). Der linke obere Einschub zeigt in Dorsalansicht die Lage zweier neurosekretorischer Bezirke, der Corpora Cardiaca (CC) und Corpora Allata (CA). Die AKHs werden in den Corpora Cardiaca gebildet und in das Blut abgegeben (Pfeile). Das Blut (die sogenannte Hämolymphe) tritt nahe dem Gehirn aus dem Herzschlauch aus und strömt rückwärts durch den Körper. Der rechte obere Einschub zeigt die Expression des AKH-Rezeptors im Abdominalganglion (Horizontalschnitt). Viele Neurone weisen AKH-Rezeptor-Immunreaktivität auf, darunter die sogenannten dorsalen unpaarigen medianen (DUM)-Neurone (Stern). AKHs stimulieren die Aktivität dieser Neurone (Abb. 2-4). Um an die neuronalen AKH-Rezeptoren binden zu können, müssen die AKHs die Blut-Hirn-Schranke überwinden (vgl. Text). Im unteren Einschub sind Morphologie und Funktion eines abdominalen DUM-Neurons dargestellt. Wie im markierten Abdominalganglion skizziert, entspringt aus dem Soma ein sich bilateral verzweigender Neurit, der sich vielfältig im Ganglion verzweigt und Axone in die Segmentalnerven entsendet. Diese ziehen in die Peripherie zu viszeralen und Skelett-Muskeln. Wie links angedeutet, wird hier das biogene Amin Octopamin freigesetzt. Rechts sind die vier posterior gelegenen Neurone im hinteren Ende eines Abdominalganglions mit einem Anti-Octopamin-Antikörper markiert. Skalierungsbalken, 100 µm.**

bei der Schabe *Periplaneta* unabhängig vom Ernährungszustand vermehrte Laufaktivität aus (Wicher et al. 2006b). In der Ruhephase injiziert kann AKH die basale Aktivität auf das 60fache steigern. Somit regulieren AKHs neben dem Stoffwechsel offensichtlich auch das Verhalten, d.h. sie müssen in die zentralnervöse Verhaltensteuerung eingreifen.

Bei Säugern werden metabolisch aktive Peptide nicht nur in Bauchspeicheldrüse und Darm, sondern auch im ZNS exprimiert. AKHs werden nur in den CC-Zellen exprimiert (Lee und Park 2004), und von diesen ins Blut sezerniert (Abbildung 1). Folglich müssen AKHs, um an Neurone zu gelangen, die Blut-Hirn-Schranke überwinden. Wie im Fall mehrerer Peptide-Hormone bei Säugern könnte dies über einfache Diffusion bzw. aktiven Transport erfolgen (Pan und Kastin 2004). Bei *Periplaneta* passieren AKHs die Blut-Hirn-Schranke innerhalb weniger Minuten (Wicher et al. 2006b), wobei der Mechanismus bisher nicht geklärt wurde.

Für die Erzeugung und Aufrechterhaltung lokomotorischer Aktivität sind Signale aus dem Gehirn verantwortlich, während die Ansteuerung der Muskeln in den Bauchganglien durch neuronale Netzwerke koordiniert wird (Büschges 2005). Es stellt sich die Frage, ob AKHs die lokomotorische Aktivität stimulieren, indem sie direkt auf Neurone innerhalb dieser Steuerungshierarchie wirken oder ob sie eher indirekt eine allgemeine Aktivierung (Arousal) hervorrufen.

Bemerkenswerterweise exprimieren bei *Periplaneta* eine ganze Reihe zentraler Neurone den AKH-Rezeptor (Abb. 1). Unter diesen finden sich auch sogenannte dorsale unpaare mediane (DUM) Neurone. Diese identifizierten Neurone sind Teil des octopaminergen Systems der Insekten, welches als Pendant zum adrenergen System der Säuger an der Regulation des allgemeinen Aktivitätszustandes beteiligt ist (Roeder 2005).

### Lokomotorische Aktivität und Octopamin

*Drosophila*-Mutanten, bei denen Octopamin beschleunigt abgebaut wird, weisen schwere Bewegungsstörungen auf (Saraswati et al. 2004). Für die Aufrechterhaltung lokomotorischer Aktivität ist offenbar ein bestimmter Octopaminspiegel notwendig. Umgekehrt kann Octopamin-Injektion in verschiedene Areale des Nervensystems von *Locusta* verschiedene Verhaltensmodalitäten wie Laufen oder Fliegen auslösen (Sombati und Hoyle 1984). Global freigesetzt fungiert Octopamin als Stress-Signal, welches den Organismus zu einer „Kampf-oder-Flucht-Antwort" veranlasst (Roeder 2005). Hierbei werden höchste Anforderungen an Sinneswahrnehmung, Energieversorgung und Optimierung der Verhaltensantwort gestellt.

Das octopaminerge System der Insekten besteht aus etwa 100 Neuronen, die im Gehirn und ventralen Nervensystem verteilt sind; in dem in Abbildung 1 gezeigten Abdominalganglion gibt es vier solcher Zellen. Die octopaminergen Neurone bilden weitverzweigte Arborisationen, so dass praktisch alle Bereiche des ZNS durch diese innerviert werden (Roeder 2005). In den Thorakal- und Abdominalganglien gibt es efferente DUM- bzw. VUM (ventrale unpaarige mediane)-Neurone, die Axone in die Peripherie senden, über die viszerale und Skelett-Muskeln neben anderen Zielstrukturen mit Octopamin versorgt werden (Bräunig und Pflüger 2001).

### AKHs aktivieren octopaminerge DUM-Neurone

In Anbetracht der Bedeutung des octopaminergen Systems für die Regulation des Aktivitätsniveaus im Allgemeinen und für die Auslösung spezifischen Verhaltens im Besonderen könnte dieses System für die zentrale Organisation der AKH-vermittelten Steigerung der Laufaktivität verantwortlich sein. Voraussetzung dafür wäre, dass AKHs eine vermehrte Octopaminausschüttung

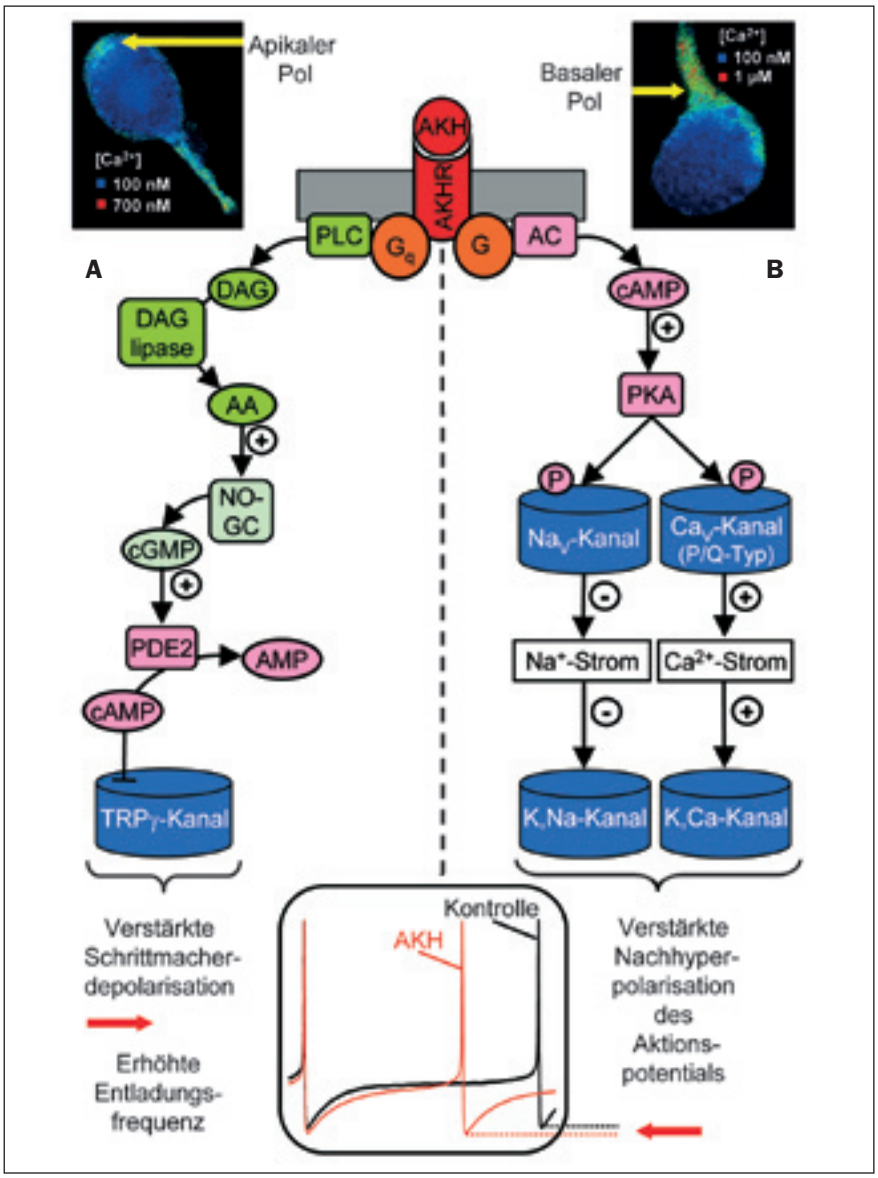



**Abb. 2: Mechanismen der AKH-Wirkung am Soma von DUM-Neuronen. Ligandenbindung an den AKH-Rezeptor führt zur Aktivierung von $G_q$- und $G_s$-Proteinen, wodurch nachgeschaltete Signaltransduktionskaskaden in Gang gesetzt werden, die zur Modulation von Ionenkanälen führen. Diese Prozesse laufen räumlich getrennt ab. (A) $G_q$-Protein-Aktivierung aktiviert am apikalen Pol des Somas die Phospholipase C (PLC). Diacylglycerol (DAG) wird durch DAG-Lipase zu Arachidonsäure (AA) umgewandelt; diese stimuliert eine NO-sensitive Guanylylcyclase (NO-GC), so dass vermehrt cGMP gebildet wird. cGMP stimuliert Phosphodiesterase 2 (PDE2), wodurch der cAMP-Spiegel sinkt. cAMP hemmt den Ionenkanal TRPγ, der für einen $Ca^{2+}$-Ruhestrom verantwortlich ist und als Schrittmacher fungiert. Folglich steigt mit sinkender cAMP-Konzentration der $Ca^{2+}$-Ruhestrom an, und die Entladungsfrequenz der DUM-Neurone nimmt zu. (Einschub links oben) $Ca^{2+}$-Verteilung im DUM-Neuron nach Zugabe von AKH I (10 pM). Man beachte die erhöhte Konzentration am apikalen Pol. (B) Die Aktivierung von $G_s$-Proteinen führt über Stimulierung der Adenylylcyclase (AC) zur vermehrten Bildung von cAMP und damit zur Aktivierung der Proteinkinase A (PKA). Diese phosphoryliert (P) die am basalen Pol konzentrierten spannungsgesteuerten $Na^+$-Kanäle und $Ca^{2+}$-Kanäle (P/Q-Typ), wodurch der $Na^+$-Strom reduziert und der $Ca^{2+}$-Strom potenziert wird. Das verringert den $Na^+$-abhängigen $K^+$-Strom und steigert den $Ca^{2+}$-abhängigen $K^+$-Strom. In der Summe führen die Modulationen dieser vier Ströme zu einer stärkeren Nachhyperpolarisation der Aktionspotentiale. (Einschub rechts oben) $Ca^{2+}$-Verteilung im DUM-Neuron durch Aktivierung von P/Q-$Ca^{2+}$-Kanälen. Der $Ca^{2+}$-Anstieg ist am basalen Pol des Neurons maximal.**

bewirken. Dass dies tatsächlich der Fall ist, wird durch die Beobachtung nahegelegt, dass AKHs die Entladungsfrequenz octopaminerger DUM-Neurone erhöhen (Birkenbeil 1971; Wicher et al. 1994) und somit die Octopaminfreisetzung stimulieren.

Nun stellt sich die Frage, wie AKHs die Aktivität octopaminerger DUM-Neurone beschleunigen. Für diese Untersuchungen bieten DUM-Neurone zwei entscheidende Vorteile. Zum einen sind deren Somata spontanaktiv, was auch für andere neurosekretorische Zellen zutrifft, für Insektenneurone jedoch eher die Ausnahme darstellt. Nach der Isolation der DUM-Neurone aus dem Ganglion bleibt die Aktivität erhalten (Lapied et al. 1989). Zum anderen bleibt auch die AKH-Wirkung auf die neuronale Aktivität nach der Isolation erhalten. Da isolierte Neurone nur aus Soma und einem Teil des primären Neuriten bestehen (Abbildung 3C), synaptische Einflüsse aus dendritischen Arealen somit ausgeschlossen sind, beruhen die AKH-Effekte auf einer Informationsverarbeitung im Soma.

### Mechanismen der AKH-Wirkung auf DUM-Neurone

Der *Periplaneta* AKH-Rezeptor aktiviert sowohl $G_s$- als auch $G_q$-Proteine (Wicher et al. 2006b). In DUM-Neuronen führen beide Wege, räumlich getrennt, zur Modulation verschiedener Ionenkanäle, was in Konsequenz die Spikeaktivität der Zellen beeinflusst (Abbildung 2).

Am apikalen Pol führt die komplexe Signaltransduktionskaskade (Wicher et al. 2004), die durch die Aktivierung von $G_q$-Proteinen eingeleitet wird, zu einer lokalen Reduktion der cAMP-Konzentration (Abbildung 2A). cAMP übt eine inhibitorische Kontrolle über einen der Ionenkanäle aus, die in den DUM-Neuronen zur Schrittmacherdepolarisation beitragen und damit die Spikefrequenz bestimmen. Die Reduktion von cAMP durch AKH führt damit zu einer Steigerung des $Ca^{2+}$-Ruhestroms durch diesen Kanal pTRPγ (Wicher et al. 2006a), der zur Familie der TRP-Kanäle gehört (siehe Exkurs). Die so verstärkte Schrittmacherdepolarisation steigert die Aktivität der DUM-Neurone und erhöht damit *in vivo* wohl die Freisetzung von Octopamin an den Terminalen dieser Neurone.

Gleichzeitig bewirkt am basalen Pol die Aktivierung von $G_s$-Proteinen jedoch eine Steigerung der cAMP-Konzentration (Abbildung 2B). Dadurch werden, vermittelt durch die Proteinkinase A (PKA), zwei Typen spannungsgesteuerter Ionenkanäle phosphoryliert, nämlich der $Na^+$-Kanal und der

P/Q-$Ca^{2+}$-Kanal. Beim $Na^+$-Kanal führt dies zu einer schnelleren Inaktivierung, wodurch der $Na^+$-Einstrom während eines Aktionspotentials vermindert wird. Das wiederum bewirkt eine Reduktion des $K^+$-Ausstroms durch $Na^+$-aktivierte $K^+$-Kanäle. Beim $Ca^{2+}$-Kanal steigert die Kanalphosphorylierung den $Ca^{2+}$-Einstrom. Dadurch wird sekundär der $K^+$-Ausstrom durch $Ca^{2+}$-aktivierte $K^+$-Kanäle verstärkt. In der Summe führen die Änderungen der Ströme durch diese vier Kanaltypen zu einer stärkeren Nachhyperpolarisation der Aktionspotentiale, haben aber keine Auswirkung auf die Spikefrequenz (Wicher et al. 2006c).

Die strenge räumliche Trennung der beiden Signaltransduktionskaskaden erscheint funktionell notwendig, da bei der einen die cAMP-Konzentration reduziert wird ($G_q$, apikaler Pol), während bei der anderen die cAMP-Konzentration steigt ($G_s$, apikaler Pol).

### Zwei AKHs: Vergleich der Effizienz

Bei *Periplaneta* gibt es zwei AKH-Peptide, AKH I und II, deren Sequenz sich nahe dem N-Terminus unterscheidet (Abbildung 3). Beide Peptide haben prinzipiell gleiche Wirkungen. Ihre Effizienz ist bei den auf $G_q$-Protein-Aktivierung beruhenden Effekten deutlich verschieden, während sie bei den mit $G_s$-Proteinaktivierung zusammenhängenden Effekten gleich ist. Dies macht die beiden AKHs zu Indikatoren, mit deren Hilfe die hormonale Wirkungsweise vom Verhalten des Tiers bis hinab zu den Prozessen am Rezeptormolekül verglichen werden kann.

*Unterschiedliche Wirksamkeit von AKH I und II.* Auf der Verhaltensebene hat AKH I einen signifikant stärkeren Effekt als AKH II (Abbildung 3A). Simuliert man eine physiologische AKH-Freisetzung durch Peptidinjektion in Herznähe, so führt AKH I zu einer starken Steigerung der Laufaktivität, während AKH II kaum einen Effekt hat (Wicher et al. 2006b). Ähnlich verhält es sich auf der Ebene der neuronalen Aktivität (Abbildung 3B). AKH I erhöht die Feuerfrequenz isolierter DUM-Neurone bedeutend stärker als AKH II. Wie oben erwähnt, beschleunigen AKHs die Aktivität der DUM-Neurone durch eine Steigerung des $Ca^{2+}$-Ruhestroms, der als Schrittmacher fungiert. AKH I bewirkt eine wesentlich stärkere Zunahme dieses Stroms als AKH II (Abbildung 3C). Die Steigerung des $Ca^{2+}$-Ruhestroms geht mit einer lokalen Erhöhung der intrazellulären $Ca^{2+}$-Konzentration am apikalen Pol einher. Auch hierbei hat AKH I einen stärkeren Effekt als AKH II. Am Anfang der Signaltransduktionskaskade, die in der Zunahme des $Ca^{2+}$-Ruhestroms mündet, steht die Aktivierung von $G_q$-Proteinen durch Bindung des Liganden an den Rezeptor (Abbildung 2). Es könnte sich also bereits auf der Rezeptorebene ein Unterschied in der Wirksamkeit der AKHs bemerkbar machen. Tatsächlich findet man bei heterolog exprimierten AKH-Rezeptoren eine stärkere Aktivierung von $G_q$-Proteinen durch AKH I (Abbildung 3D).

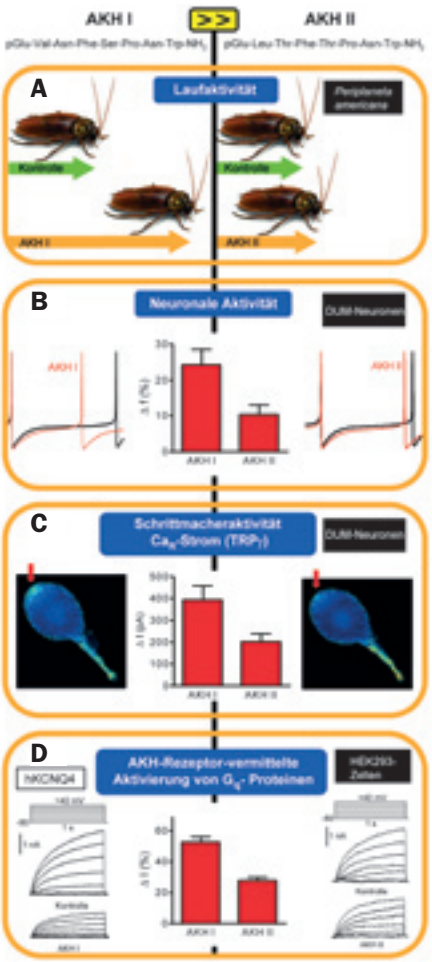



**Abb. 3: Unterschiedliche Wirksamkeit der Adipokinetischen Hormone (AKHs). Bei *Periplaneta* gibt es zwei AKHs, deren Sequenz sich im N-terminalen Bereich unterscheidet. (A) Injektion von AKH I steigert die Laufaktivität der Tiere, AKH II hat dagegen kaum eine Wirkung. (B) AKH-Effekt auf die Entladungsfrequenz isolierter DUM-Neurone. Die Registrierungen vor (schwarz) und nach AKH-Zugabe (rot) zeigen, dass AKH I die Aktivität wesentlich effektiver steigert als AKH II. Histogramm: Frequenzsteigerung bei 1 nM AKH. (C) AKHs steigern den spannungsunabhängigen $Ca^{2+}$-Ruhestrom ($Ca_R$), welcher durch den TRPγ-Kanal getragen wird. AKH I bewirkt eine stärkere Zunahme von $Ca_R$ (Mitte, 1 nM AKH) und löst am apikalen Pol der Zellen einen stärkeren $Ca^{2+}$-Anstieg aus als AKH II (Pfeil, Skalierung wie in Abb. 2 oben links). (D) Aktivierung von $G_q$-Proteinen durch AKH-Bindung an den AKH-Rezeptor im heterologen Expressionssystem (HEK 293-Zellen). Neben dem AKH-Rezeptor wurden in den HEK 293-Zellen humane KCNQ4-Kanäle exprimiert. Diese spannungsgesteuerten $K^+$-Kanäle werden durch Aktivierung von $G_q$-Proteinen inhibiert und sind somit Indikatoren für eine solche Aktivierung. Die Registrierbeispiele zeigen eine stärkere Reduktion der Ströme durch AKH I (links) als durch AKH II (rechts), was auch aus dem Histogramm zur Stromreduktion durch 1 nM AKH hervorgeht (Mitte).**

*Gleiche Wirksamkeit von AKH I und II.* Beide AKHs verstärken Nachhyperpolarisation der Aktionspotentiale isolierter DUM-Neurone und zwar im gleichen Ausmaß (Abbildung 4A). Die Ionenkanäle, deren Modulation für diesen Effekt verantwortlich ist, sind der $Na^+$-Kanal und der P/Q-$Ca^{2+}$-Kanal (vgl. Abbildung 2A). AKH I und II führen zur gleichen Steigerung des P/Q-$Ca^{2+}$-Stroms (Abbildung 4B) und zur gleichen Verminderung des $Na^+$-Stroms (Abbildung 4C). Auch die Aktivierung von $G_s$-Proteinen durch den AKH-Rezeptor wird durch beide AKHs mit gleicher Effizienz bewirkt (Abbildung 4D).

Damit lässt sich die oben angesprochene unterschiedliche Wirksamkeit der AKHs auf eine differentielle Rezeptoraktivierung zurückführen. Einen vergleichbaren Unterschied in der Ligandenwirkung auf den Rezeptor hat man u.a. auch für den humanen GnRH-Rezeptor (GnRH, Gonadotropin-releasing hormone) gefunden, der dem AKH-Rezeptor strukturell verwandt ist. Dort stabilisieren die Peptide GnRH I und II verschiedene Rezeptorkonformationen, wodurch unterschiedliche Signalwege aktiviert werden (Lu et al. 2005).

### Wie das Nervensystem auf die „Hunger-Botschaft" reagiert

Dass Energiemangel Insekten zu mehr lokomotorischer Aktivität veranlasst, erhöht die Chance, Nahrung zu finden. Über welche Schritte könnte die Wirkungskette vom Energiemangel zur erhöhten Mobilität ablaufen? Abnehmende Nährstoffkonzentration im Blut führt zur AKH-Sekretion. Das AKH gelangt über die Zirkulation zum ZNS und durchdringt die Blut-Hirn-Schranke. Es kann nun an die neuronalen AKH-Rezeptoren binden. Das führt u.a. zur Stimulation octopaminerger DUM-Neurone, die vermehrt Octopamin freisetzen. Dieses führt, wie

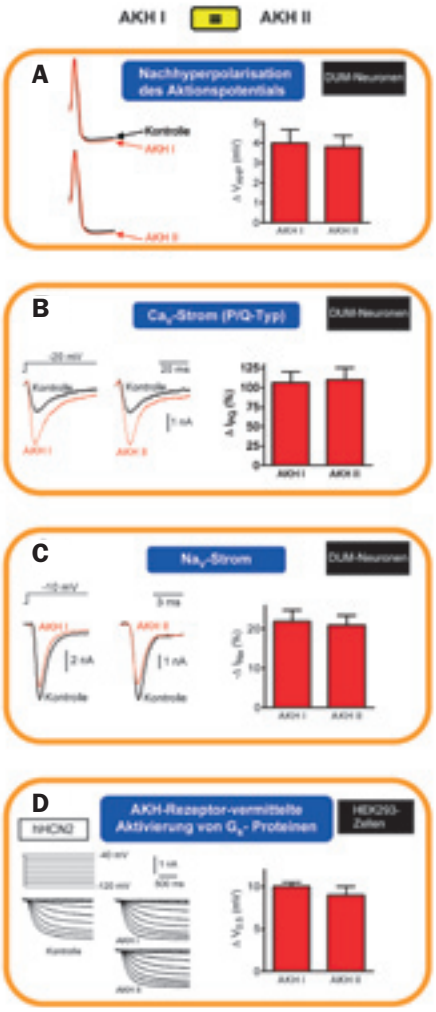



**Abb. 4: Gleiche Wirksamkeit der AKHs. (A) AKH-Effekt auf die Nachhyperpolarisation der Aktionspotentiale isolierter DUM-Neurone. AKH I und AKH II verstärken die Nachhyperpolarisation um denselben Betrag (10 nM). (B) Beide AKHs (10 nM) steigern den spannungsgesteuerten $Ca^{2+}$-Strom (P/Q-Typ) in gleicher Weise. (C) AKH I und II (10 nM) verringern den spannungsgesteuerten $Na^{+}$-Strom in gleicher Weise. (D) Aktivierung von $G_s$-Proteinen durch AKH-Bindung an den AKH-Rezeptor in HEK 293-Zellen. Neben dem AKH-Rezeptor wurden humane HCN2-Kanäle exprimiert. Diese hyperpolarisationsaktivierten Kanäle werden durch cAMP moduliert. Die Aktivierung von $G_s$-Proteinen führt zu vermehrter cAMP-Bildung, wodurch die Kanäle schneller und bei geringeren Hyperpolarisationen aktivieren. AKH I und II (10 nM) beschleunigen die Aktivierung (links) und führen zu einer Verschiebung der Aktivierungskurve (rechts gezeigt für das Potential halbmaximaler Aktivierung). Beide Peptide wirken gleich stark.**

bei Säugern durch adrenerge Stimulation, zu allgemeiner Aktivierung und erhöhter Mobilität.

Dass die octopaminergen DUM-Neurone in dieser Wirkungskette eine Rolle spielen und dass erhöhte Octopaminfreisetzung für die Auslösung des Verhaltenseffektes unerlässlich ist, wird durch Vergleich der Wirkungen von AKH I und II nahegelegt: Während AKH I, welches einen Verhaltenseffekt hervorruft, auch DUM-Neurone effektiv stimuliert, wirkt AKH II nur schwach auf DUM-Neurone und die Laufaktivität. Dass AKH II aber am Rezeptor bindet und ihn aktivieren kann, ergibt sich aus der $G_s$-Aktivierung, die sich für AKH I und II nicht unterscheidet.

Damit scheint der kritische Punkt für die Auslösung des Verhaltenseffektes durch AKHs eine effiziente $G_q$-Proteinaktivierung zu sein, die zu der entscheidenden Modulation des pTRPγ-Kanals führt. Im Übrigen gibt es in der entsprechenden Signaltransduktionskaskade (Abbildung 2A) ein Zusammenwirken mehrerer Signalsysteme, von denen jedes einen dem AKH I analogen Effekt auslösen kann, wie z.B. die Produktion von NO oder Arachidonsäure (Wicher et al. 2004).

Wenngleich ein Beitrag von DUM-Neuronen bei der Stimulation der Laufaktivität durch AKH naheliegend sein mag, ist bislang unbekannt, ob AKH alle octopaminergen Neurone stimuliert oder nur DUM/VUM-Neurone. Es ist auch nicht klar, ob alle DUM-Neurone betroffen sind, insbesondere diejenigen thorakalen DUM-Neurone, die entweder beim Fliegen oder beim Laufen inhibiert sind (Pflüger 1999). Weiterhin lässt sich gegenwärtig nicht beurteilen, warum eine Vielzahl von Neuronen sowohl im Gehirn als auch im ventralen Nervensystem den AKH-Rezeptor exprimiert.

Abschließend soll noch darauf hingewiesen werden, dass derselbe AKH-Rezeptor, der im Nervensystem auftritt, auch im Fettkörper vorkommt und dort die metabolische Funktion der AKHs vermittelt. Wie im Nervensystem bewirken AKHs auch im Fettörper die Aktivierung von $G_s$- und $G_q$-Proteinen. Während die $G_s$-Aktivierung den adipokinetischen Effekt auslöst, hat $G_q$-Aktivierung eine hypertrehalosämische Wirkung (Gäde und Auerswald 2003).

## Danksagung

Die Originalarbeiten wurden durch die DFG im Rahmen mehrerer Projekte gefördert. Der Autor dankt der Gemeinnützigen Hertie-Stiftung für die Unterstützung der gegenwärtigen Arbeiten, sowie Herrn Dr. Christian Walther (Marburg) für die langjährige Kooperation und die vielen Diskussionen zum Themenkreis dieses Beitrages.

## Literatur

Birkenbeil, H. (1971): Untersuchungen zur Wirkung von Neurohormon D und von anderen aktiven Substanzen auf das Zentralnervensystem der Schabe *Periplaneta americana* (L.). *Zool Jb Physiol* 75: 493-525.

Bräunig, P. und Pflüger, H.-J. (2001): The unpaired median neurons of insects. *Adv Insect Physiol* 28: 185-266.

Büschges, A. (2005): Sensory control and organization of neural networks mediating coordination of multisegmental organs for locomotion. *J Neurophysiol* 93: 1127-1135.

Clapham, D.E. (2003): TRP channels as cellular sensors. *Nature* 426: 517-524.

Gäde, G. und Auerswald, L. (2003): Mode of action of neuropeptides from the adipokinetic hormone family. *Gen Comp Endocrinol* 132: 10-20.

Kim, S.K. und Rulifson, E.J. (2004): Conserved mechanisms of glucose sensing and regulation by *Drosophila* corpora cardiaca cells. *Nature* 431: 316-320.

Lapied, B., Malecot, C.O. und Pelhate, M. (1989): Ionic species involved in the electrical activity of single adult aminergic neurons isolated from the sixth abdominal ganglion of the cockroach *Periplaneta americana*. *J Exp Biol* 144: 535-550.

Lee, G. und Park, J.H. (2004): Hemolymph sugar homeostasis and starvation-induced hyperactivity affected by genetic manipulations of the adipokinetic hormone-encoding gene in *Drosophila melanogaster*. *Genetics* 167: 311-323.

Lu, Z.L., Gallagher, R., Sellar, R., Coetsee, M. und Millar, R.P. (2005): Mutations remote from the human gonadotropin-releasing hormone (GnRH) receptor-binding sites specifically increase binding affinity for GnRH II but not GnRH I: evidence for ligand-selective, receptor-active conformations. *J Biol Chem* 280: 29796-29803.

Montell, C. (2005a): TRP channels in *Drosophila* photoreceptor cells. J Physiol 567: 45-51.

Montell, C. (2005b): The TRP Superfamily of Cation Channels. Sci STKE 2005: re3.

Pan, W. und Kastin, A.J. (2004): Polypeptide delivery across the blood-brain barrier. *Curr Drug Targets CNS Neurol Disord* 3: 131-136.

Pflüger, H.-J. (1999): Neuromodulation during motor development and behavior. *Curr Opin Neurobiol* 9: 683-689.

Roeder, T. (2005): Tyramine and octopamine: ruling behavior and metabolism. *Annu Rev Entomol* 50: 447-477.

Saraswati, S., Fox, L.E., Soll, D.R. und Wu, C.F. (2004): Tyramine and octopamine have opposite effects on the locomotion of *Drosophila* larvae. *J Neurobiol* 58: 425-441.

Sombati, S. und Hoyle, G. (1984): Generation of specific behaviors in a locust by local release into neuropil of the natural neuromodulator octopamine. *J Neurobiol* 15: 481-506.

# Exkurs

## cAMP inhibiert einen TRP-Kanal – ein neues Regulations-Prinzip

TRP (transientes Rezeptorpotential)-Proteine bilden eine große Familie $Ca^{2+}$-permeabler Kationenkanäle. Der erste Vertreter dieser Familie wurde in den Photorezeptoren von *Drosophila* gefunden. Eine spontane *Drosophila*-Mutante, die das TRP-Protein nicht exprimiert, antwortet auf einen kontinuierlichen Lichtimpuls mit einem transienten Rezeptorpotential, woraus sich der Name ableitet. Neben TRP kommen in diesen Photorezeptoren noch zwei verwandte Proteine vor, TRPL (TRP-like) und TRPγ.

TRP-Proteine werden sowohl bei Wirbellosen als auch bei Wirbeltieren in vielen verschiedenen Zelltypen exprimiert. Die TRP-Familie gliedert sich in sieben Unterfamilien, von denen drei den „kanonischen" *Drosophila* TRP-Proteinen relativ eng verwandt sind und als TRPC (canonical), TRPV (vanilloid) und TRPM (melastatin) bezeichnet werden (Montell 2005b).

Die Funktion von TRP-Kanälen ist sehr divers, viele TRPs dienen als Sensoren, z.B. für olfaktorische, mechanische und chemische Reize, für Osmolarität, Temperatur etc. (Clapham 2003). TRPs sind auch an der Tonus-Regulation von Blutgefäßen beteiligt oder an der Steuerung neuronaler Wachstumskegel.

Alle TRP-Proteine bestehen aus sechs Transmembransegmenten (S1 bis S6 in Abbildung Exkurs A), wobei die Porenregion durch einen hydrophoben Bereich zwischen den Segmenten S5 und S6 gebildet wird. Das S4-Segment, das bei spannungsgesteuerten Kanälen als Spannungssensor fungiert, besitzt bei TRPs nur wenige Ladungen; somit sind TRPs nur schwach spannungsabhängig. Wie bei $K^+$-Kanälen müssen sich vier TRP-Proteine zu einem Tetramer verbinden, um einen Ionenkanal zu bilden. TRP-Kanäle können sowohl als Homotetramere als auch als Heterotetramere aufgebaut sein (Abbildung Exkurs A). In den *Drosophila* Photorezeptoren kommen z.B. TRP-Homomere und TRP/TRPL- sowie TRPL/TRPγ-Heteromere vor (Montell 2005a).

Das *Periplaneta* TRPγ-Protein, die *Drosophila* TRPs und deren Homologe bei Wirbeltieren, die TRPCs, weisen am N-Terminus vier Ankyrin-Domänen und eine Coiled-coil-Domäne auf (Abbildung Exkurs A). Am C-Terminus besitzen diese Proteine ein konserviertes Motiv bislang unbekannter Funktion, die sogenannte TRP-Box (EWKFAR, bei *Periplaneta* EWKSAR).

Im Gegensatz zu *Drosophila*, wo die TRP-Proteine nur in den Photorezeptoren exprimiert werden, lässt sich TRPγ bei *Periplaneta* im gesamten Nervensystem nachweisen (Wicher et al. 2006a). Im Gehirn tritt es u.a. in olfaktorischen und optischen Arealen auf. In den Bauchganglien findet man es in vielen Nervenfasern und in den DUM-Neuronen.

Beim TRPγ von *Periplaneta* ist ein bislang unbekanntes Prinzip der Ionenkanalregulation, nämlich die direkte Inhibition durch cAMP, gefunden worden (Abbildung Exkurs B). Bei heterolog in HEK293-Zellen exprimierten Kanälen reduziert cAMP den Strom um maximal 48 % ($IC_{50}$ = 74 nM; Wicher et al. 2006a). Dieser Effekt ist ein direkter cAMP-Effekt und wird nicht durch die Aktivierung einer cAMP abhängigen Proteinkinase vermittelt, denn Inhibitoren dieser Kinase beeinträchtigen die cAMP-Wirkung nicht (Abbildung Exkurs C). Für die cAMP-Sensitivität ist der C-Terminus des Proteins notwendig, da C-terminal trunkierte Kanalproteine durch cAMP nicht inhibiert werden. Allerdings gibt es im C-Terminus keine klassischen cAMP-Bindungsstellen. Die postulierte cAMP-Bindungsstelle (Abbildung Exkurs A) ist noch nicht identifiziert worden.

Neben der cAMP-Sensitivität haben heterolog exprimierte *Periplaneta* TRPγ-Kanäle und Kanäle, die in DUM-Neuronen für den Ca-Ruhestrom verantwortlich sind, ein gemeinsames pharmakologisches Profil, wie Blockierung durch 2-APB oder LOE908. Damit scheinen in DUM-Neuronen TRPγ-Proteine den Kanal zu bilden, der für den $Ca^{2+}$-Ruhestrom verantwortlich ist. Das Spektrum der vielfältigen Funktionen von TRP-Proteinen wäre damit um eine neue Rolle, nämlich als neuronaler Schrittmacher, erweitert.

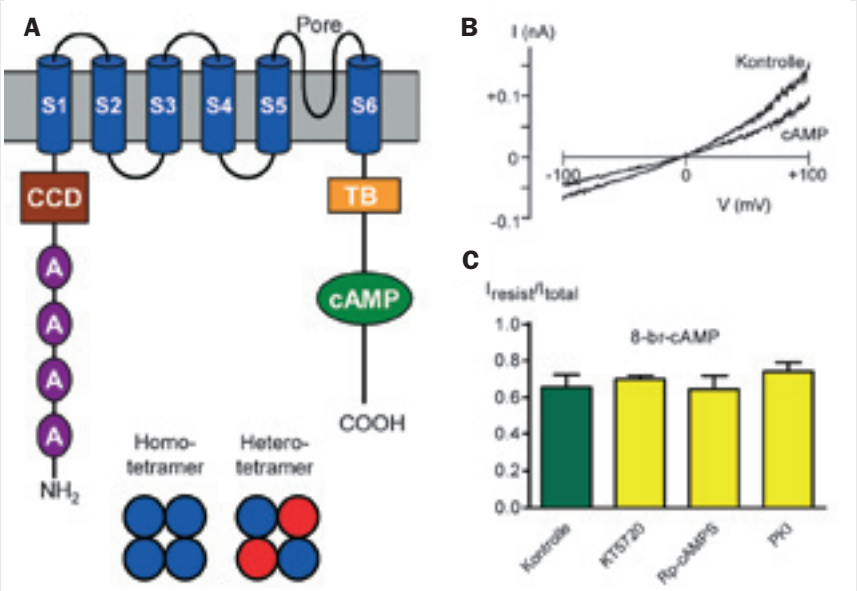



**Abb. Exkurs: Aufbau und Eigenschaften des *Periplaneta* TRPγ-Kanals. (A) Das TRPγ-Protein besitzt sechs Transmembransegmente (S1 bis S6). Die Porenregion wird durch einen hydrophobe Region zwischen S5 und S6 gebildet. N-terminal kommen vier Ankyrin-Domänen (A) und eine Coiled-coil-Domäne (CCD) vor. TB am C-Terminus kennzeichnet die bei allen kanonischen TRP-Proteinen konservierte „TRP-Box" (EWKFAR). Mit cAMP ist die vermutete cAMP-Bindungsstelle markiert, die für die Inhibition des Kanals durch cAMP verantwortlich ist. (B) cAMP inhibiert den TRP -Strom im heterologen Expressionssystem (HEK293-Zellen). Patch-Clamp-Registrierung (Inside-out-Konfiguration) vor und nach Applikation von cAMP (1 mM).(C) Die Wirkung von cAMP verläuft nicht über die Aktivierung der Proteinkinase A. Gezeigt ist der Anteil des cAMP-resistenten Stroms ($I_{resist}$) am Gesamtstrom ($I_{total}$) nach Applikation des membran-permeablen cAMP-Analogon 8-bromo-cAMP (Whole-Cell-Konfiguration, 2 µM 8-br-cAMP) in Abwesenheit (Kontrolle) und in Gegenwart von Proteinkinase A-Inhibitoren. Die Inhibition von TRPγ ist also eine direkte, nicht durch PKA vermittelte cAMP-Wirkung.**

Van der Horst, D.J. (2003): Insect adipokinetic hormones: release and integration of flight energy metabolism. *Comp Biochem Physiol B Biochem Mol Biol* 136: 217-226.

Wicher, D., Agricola, H.J., Schönherr, R., Heinemann, S.H. und Derst, C. (2006a): TRPγ channels are inhibited by cAMP and contribute to pacemaking in neurosecretory insect neurons. *J Biol Chem* 281: 3227-3236.

Wicher, D., Agricola, H.J., Söhler, S., Gundel, M., Heinemann, S.H., Wollweber, L., Stengl, M. und Derst, C. (2006b): Differential Receptor Activation by Cockroach Adipokinetic Hormones Produces Differential Effects on Ion Currents, Neuronal Activity and Locomotion. *J Neurophysiol* 95: 2314-2325.

Wicher, D., Berlau, J., Walther, C. und Borst, A. (2006c): Peptidergic counter-regulation of $Ca^{2+}$- and $Na^{+}$-dependent $K^{+}$ currents modulates the shape of action potentials in neurosecretory insect neurons. *J Neurophysiol* 95: 311-322.

Wicher, D., Messutat, S., Lavialle, C. und Lapied, B. (2004): A new regulation of non-capacitative calcium entry in insect pacemaker neurosecretory neurons. Involvement of arachidonic acid, NO-guanylyl cyclase/cGMP, and cAMP. *J Biol Chem* 279: 50410-50419, 2004.

Wicher, D., Walther, C. und Penzlin, H. (1994): Neurohormone D induces ionic current changes in cockroach central neurones. *J Comp Physiol* [A] 174: 507-515.

### Kurzbiographie

**Dieter Wicher:** Physikstudium an der Friedrich-Schiller-Universität Jena (1980-1985); Institut für Neurobiologie und Hirnforschung der Akademie der Wissenschaften, Magdeburg (1985-1989); Promotion (1989); Sächsische Akademie der Wissenschaften zu Leipzig, Arbeitsstelle „Neurohormonale Wirkungsmechanismen“ (1989-2005), Habilitation in Zellbiologie (2001). Gegenwärtig Leiter der AG Neurophysiologie in der Abteilung Evolutionäre Neuroethologie am Max-Planck-Institut für Chemische Ökologie in Jena.

### Abkürzungen

| | |
|---|---|
| **AKH:** | **Adipokinetisches Hormon** |
| **CC:** | **Corpora Cardiaca** |
| **DUM-Neuron:** | **Dorsales Unpaares Medianes Neuron** |
| **TRP:** | **Transientes Rezeptor-Potential** |

### Korrespondenzadresse

***PD Dr. Dieter Wicher***
*Max-Planck-Institut für*
*Chemische Ökologie*
*Hans-Knöll-Straße 8*
*D-07745 Jena*
*Tel.: +49 (0)3641 571415*
*Fax: +49 (0)3641 571402*
*e-mail: dwicher@ice.mpg.de*

# Neuroendokrine Kontrolle des Energiestoffwechsels

*Eva Rother, Bengt F. Belgardt und Jens C. Brüning*

**Zusammenfassung**
**Das Gehirn reguliert das Energiegleichgewicht des Körpers, indem es Signale aus der Körperperipherie integriert und verarbeitet. Periphere Signale werden von Pankreas, Fettgewebe und dem Verdauungstrakt ausgesandt und beeinflussen durch ihre Wirkung im Gehirn die Nahrungsaufnahme bzw. Energieabgabe des Organismus.**
**In den letzten Jahren wuchsen die Erkenntnisse über den Einfluss zentraler Netzwerke auf den Energiehaushalt rapide. Zahlreiche Peptide konnten charakterisiert werden, deren Funktion die Übermittlung des Energiestatus an das Gehirn zu sein scheint. Ebenso konnten Fortschritte bei der Identifizierung der an dieser Übermittlung beteiligten Hirnregionen, Neuronenpopulationen sowie der Neurotransmitter gemacht werden, die an der Signalverarbeitung mitwirken. Eine besondere Rolle spielen in diesem Zusammenhang das Fettgewebshormon Leptin sowie das von den Betazellen des Pankreas produzierte Insulin. Beide Hormone werden in Abhängigkeit vom Energiestatus des Körpers in die Blutbahn abgegeben und beeinflussen im Gehirn die Regulation der Energieaufnahme und – abgabe. Ein besseres Verständnis dieser Regelkreise ist nötig, um die Pathogenese der in Ausmaß und Häufigkeit zunehmenden Fettleibigkeit besser zu verstehen.**

**Abstract**
**Neuroendocrine regulation of energy homeostasis.**
**The brain regulates energy balance in response to peripheral signals from pancreas, adipose tissue and the intestinal tract. These signals are released into the blood stream and modulate food intake and energy expenditure by influencing central circuits. Our knowledge of the central pathways controlling energy homeostasis has increased dramatically over the last decade. Numerous peptides that report the body's nutritional status to the brain have been identified. There is a growing understanding of the brain regions, neuronal populations and neurotransmitters that participate in the integration of nutritional signals. The adipocyte hormone leptin and the pancreatic hormone insulin are two major peripheral regulators of energy homeostasis. Both hormones circulate in proportion to the body's energy stores and influence central circuits. A fuller understanding of the central mechanisms regulating food intake and energy expenditure is essential for the rational development of drugs that are able to reverse the acceleration of the current obesity epidemic.**

**Key words: energy homeostasis; hypothalamus; insulin; leptin**

## Einleitung

Die Zusammensetzung und Menge der aufgenommenen Nährstoffe variiert von Mahlzeit zu Mahlzeit und von Tag zu Tag. Emotionen, soziale Faktoren, Tageszeit, Bequemlichkeit sowie Kosten sind einige der äußeren Faktoren, die die Größe und Zusammensetzung unserer Mahlzeiten kurzfristig beeinflussen. Somit ist es nicht verwunderlich, dass die täglich zugeführte Energiemenge große Unterschiede aufweist und im Individuum nur sehr schlecht mit der täglichen Energieabgabe korreliert. Beobachtet man jedoch einen größeren Zeitraum von mehreren Mahlzeiten und Tagen, dann ist es erstaunlich, wie präzise Energieaufnahme und –abgabe im Gleichgewicht miteinander stehen. Dieses Phänomen wird Energie-Homöostase genannt und beschreibt einen aktiven, regulatorischen Prozess, der für stabile Energie-Depots in Form von Körperfett sorgt, jedoch gleichzeitig eine übermäßige Nahrungszufuhr verhindert.

Untersuchungen der letzten Jahre haben einzelne Signalmoleküle identifiziert, die die Nahrungsaufnahme beeinflussen und für eine normale Energie-Homöostase unentbehrlich sind. Die Methoden der molekularen Genetik im Mausmodell sind für diese Erkenntnisse

von enormer Bedeutung. Beispielsweise wurden die verantwortlichen Gene für mehrere menschliche monogenetische Erkrankungen, die mit massiver Fettleibigkeit einhergehen, erst gefunden, nachdem man die dazu homologen Mutationen zunächst in der Maus identifiziert hatte.

Aufgrund des enormen Einflusses, den Fettleibigkeit und damit assoziierte Erkrankungen auf unsere Gesundheit und damit auch auf die Kosten unseres Gesundheitssystems haben, ist ein verbessertes Verständnis der Regulation von Nahrungsaufnahme und Energieabgabe von höchster Bedeutung.

### Der Hypothalamus als regulatorisches Zentrum der Energie-Homöostase

Zerebrale Läsions- und Stimulations-Untersuchungen haben in den letzten 60 Jahren den Hypothalamus als primären Ort der Regulation der Energie-Homöostase identifiziert. In frühen Experimenten wurden verschiedenen Kerngebieten bestimmte Funktionen hinsichtlich dieser Regulation zugeschrieben. So konnte der Nucleus ventromedialis des Hypothalamus (VMN) bereits früh als „Sättigungs-Zentrum“ identifiziert werden, während der Laterale Hypothalamus (LH) als sogenanntes „Hunger-Zentrum“ gilt (Abbildung 1). Diese Zuordnungen reflektieren die Tatsache, dass elektrische Stimulation des VMN die Nahrungsaufnahme unterdrückt, während beidseitige stereotaktische Läsionen im Bereich des VMN übermäßige Nahrungsaufnahme und Fettleibigkeit induzierten. Im Gegensatz dazu führt Stimulation bzw. Verletzung des LH zu den entgegengesetzten Effekten.

In den letzten Jahren wandelte sich die Annahme, dass spezifische „Zentren“/ Kerngebiete des Hypothalamus als solche die Energie-Homöostase regulieren, dahingehend, dass man nun dazu tendiert, stattdessen bestimmte Neuronenpopulationen bzw. -netzwerke für die Kontrolle von Nahrungsaufnahme und Energieabgabe verantwortlich zu machen. Man geht von komplexen Interaktionen zwischen Neuronen unterschiedlicher Populationen und Lokalisationen aus, die jeweils in der Lage sind, Nährstoff assoziierte sowie hormonelle Signale zu integrieren (Woods et al. 1998). Diese Hypothese stützt sich auf zahlreiche Untersuchungen der letzten Jahre, die zeigen konnten, dass bestimmte hypothalamische Neurone Hormonrezeptoren - beispielsweise für Insulin oder Leptin – auf ihrer Oberfläche tragen. Diese Hormone sind somit in der Lage, die Funktion und Aktivität solcher Neurone durch Aktivierung spezifischer Signalkaskaden zu beeinflussen.

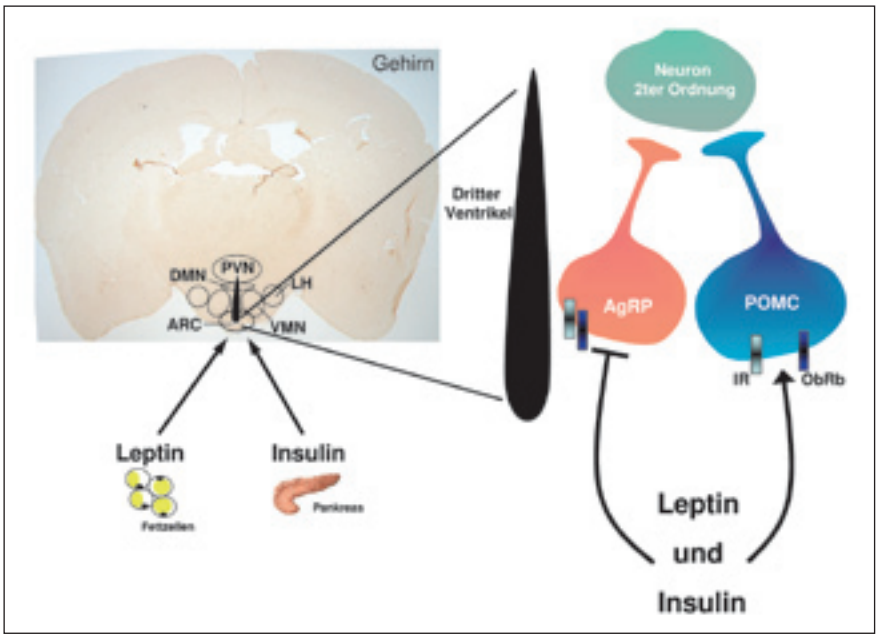



**Abb 1.: Insulin und Leptin vermitteln ihre Wirkung durch Modulation von Neuronen in den verschiedenen Kerngebieten des Hypothalamus. Von besonderer Bedeutung sind dabei zwei bestimmte Neuronenpopulationen, die Proopiomelanocortin- (POMC-) Neurone und die Agouti-Related-Peptide- (AgRP-) Neurone, die am Boden des 3. Ventrikels im Nucleus arcuatus (ARC) des Hypothalamus lokalisiert sind.**

Zwei besonders gut charakterisierte Neuronen-Typen werden im Hypothalamus ausschließlich im Bereich des Nucleus arcuatus (ARC) gefunden (Abbildung 1). Sie sind benannt nach den Neuropeptiden, die sie exprimieren. Hierbei handelt es sich einerseits um die sogenannten AgRP/NPY-Neuronen. Sie koexprimieren die Hunger vermittelnden (orexigenen) Neuropeptide Agouti-Related Peptide (AgRP) und Neuropeptide Y (NPY). In direkter Nachbarschaft dieser Neuronen findet man eine zweite Population, die sogenannten POMC/CART-Neurone, die ihrerseits die Sattheit vermittelnden (anorexigenen) Peptide Proopiomelanocortin (POMC) und Cocaine- und Amphetamine-Regulated Transcript (CART) exprimieren. Diese beiden Neuronenpopulationen produzieren und sezernieren also Effektor-Peptide, die in entgegengesetzter Weise wirken.

Zahlreiche Experimente belegen die Funktion dieser beiden Neuronen-Typen. Die Injektion von AgRP oder NPY in das zerebrale Ventrikelsystem von Nagern führt zu einer gesteigerten Nahrungsaufnahme und einer reduzierten Energieabgabe des Organismus. In Tieren, die mehrere Stunden ohne Nahrung auskommen mussten, findet man eine erhöhte Expression von den Hunger vermittelnden Peptiden AgRP und NPY. Zerstört man ganz gezielt AgRP/NPY-Neurone in erwachsenen Mäusen, führt dies zu einem akuten Appetitverlust und massiver Gewichtsreduktion. Im Gegensatz dazu führt die selektive Zerstörung von POMC/CART-Neuronen in postpubertären Mäusen zu einer gesteigerten Nahrungsaufnahme und voranschreitender Fettleibigkeit (Gropp et al. 2005). Diese Neuronen und ihre Effektor-Proteine regulieren wie im Tiermodell auch beim Menschen die Nahrungsaufnahme. So weisen zum Beispiel Patienten mit Mutationen im POMC-Gen eine sehr früh auftretende extreme Fettleibigkeit auf.

Um einen Einblick in das komplexe Zusammenspiel der diversen Neuronenpopulationen zu geben, seien weitere hypothalamische Kerngebiete wie beispielsweise der Nucleus paraventricularis (PVN), die Zona incerta (ZI), die Area perifornica (PFA) und der laterale Hypothalamus (LH) erwähnt (Abbildung 1). Hierbei handelt es sich um Projektionsgebiete sowohl von AgRP/NPY- als auch von POMC/CART-Neuronen. Das bedeutet, dass Axone der POMC/CART-Neuronen bzw. der AgRP/NPY-Neuronen dorthin münden und Kontakt mit Neuronen sogenannter 2. Ordnung aufnehmen. Mithilfe der dort angesiedelten Neuronen 2. Ordnung werden orexigene wie anorexigene Effekte weitervermittelt. Während man im PVN überwiegend Neurone findet, die weitere anorexigene Substanzen wie Corticotropin Releasing Hormone (CRH) oder Thyrotropin Releasing Hormone (TRH) produzieren und Rezeptoren für das POMC-Spaltprodukt

α-MSH besitzen, befinden sich im Bereich der PFA und des LH Neurone 2. Ordnung, die beispielsweise das Hunger vermittelnde Peptid Melanin Concentrating Hormone (MCH) exprimieren. Neurone im PVN, PFA und LH projizieren ihrerseits wieder in den Nucleus arcuatus, was das Ausmaß der Komplexität dieses Netzwerkes eindrucksvoll belegt.

Trotz der entgegengesetzten Funktion der AgRP/NPY-Neurone einerseits und der POMC/CART-Neurone andererseits, ist diesen beiden Arten von Neuronen jedoch gemeinsam, dass sie Rezeptoren für Insulin und Leptin auf ihrer Oberfläche tragen. Diese beiden Hormone gehören zu den bislang am besten untersuchten Botenstoffen der Energie-Homöostase.

### Periphere Botenstoffe der Energie-Homöostase

Die Hypothese, dass humorale Signale proportional zum Füllungsgrad der körpereigenen Energiereserven ausgeschüttet werden, um dem Gehirn Rückmeldung über den Energiestatus des Organismus zu geben, ist bereits mehr als 50 Jahre alt. Insulin und Leptin entsprechen den Anforderungen an solche Botenstoffe: beide werden proportional zum Körperfettgehalt ins Blut abgegeben und passieren die Blut-Hirn-Schranke in Abhängigkeit von ihrer Plasmakonzentration. Rezeptoren für beide Hormone werden im Gehirn ausgeprägt, und pharmakologische Applikation beider Substanzen in das Gehirn von Nagern führt zu einer reduzierten Nahrungsaufnahme und bewirkt Gewichtsverlust (Woods et al. 1998).

*Insulin*. Die Ausschüttung von Insulin aus den β-Zellen des Pankreas erfolgt vornehmlich als Antwort auf einen Anstieg der Plasma-Glukose-Konzentration nach der Nahrungsaufnahme. Insulin vermittelt in der Folge durch Bindung an seinen spezifischen Rezeptor (Insulin-Rezeptor (IR)) die Glukoseaufnahme im Fettgewebe und in der Muskulatur und hemmt die Glukoneogenese in der Leber.

Die Plasma-Insulin-Konzentration hängt kurzfristig also maßgeblich von der Plasma-Glukose-Konzentration ab, langfristig spielt für sie jedoch auch die periphere Insulin-Sensitivität eine große Rolle. Eine Abnahme der peripheren Insulin-Sensitivität findet man in charakteristischer Weise beim weitverbreiteten Krankheitsbild des Diabetes mellitus Typ 2.

Der Diabetes mellitus Typ 2 ist die häufigste endokrinologische Erkrankung und betrifft derzeit ca. 5% der Bevölkerung westlicher Populationen mit stetig steigender Inzidenz. Neben den direkten Folgen der erhöhten Blut-Glukose-Konzentration repräsentiert der Diabetes mellitus einen entscheidenden Risikofaktor für die Entstehung kardiovaskulärer Komplikationen, weltweit die häufigste Todesursache überhaupt. Pathophysiologisch liegt diesem Krankheitsbild eine genetisch determinierte und durch Umweltfaktoren modifizierte verminderte Insulin-Sensitivität zugrunde, welche wiederum im Zusammenhang mit sowohl der Gesamt-Körperfett-Masse als auch dem Körperfett-Verteilungsmuster steht. Viszeralem Fett kommt bei der Entstehung der peripheren Insulinresistenz eine Schlüsselrolle zu. Die weltweit steigende Inzidenz des Typ 2 Diabetes wird hauptsächlich auf die drastisch zunehmende Häufigkeit schwerer Fettleibigkeit (Adipositas) zurückgeführt.

Neben den klassischen Insulin-Zielgeweben (Skelettmuskulatur, Fettgewebe und Leber) werden Insulinrezeptoren in einer Vielzahl anderer Organe wie beispielsweise der pankreatischen β-Zelle, der glatten Gefäßmuskulatur, den Lymphozyten, aber auch dem Gehirn ausgeprägt (Plum et al. 2005). In den letzten Jahren ist die Bedeutung von Insulin als zentral wirksames homöostatisches Signal mehr und mehr in den Mittelpunkt getreten. In das zerebrale Ventrikelsystem appliziertes Insulin führt bei Nagern und Primaten zu einer dosisabhängigen Hemmung der Nahrungsaufnahme und einem deutlichen Gewichtsverlust. Verabreicht man auf gleichem Wege jedoch beispielsweise Insulin-Antikörper, kommt es in reziproker Weise zu einem Anstieg der Nahrungsaufnahme. Zudem fand man in Mäusen, in denen Neuronen spezifisch der Insulin-Rezeptor ausgeschaltet wurde, einen fettleibigen Phänotyp begleitet von erhöhten Plasma-Insulin-Konzentrationen und gestörten Blutfettwerten (Bruning et al. 2000).

Diese Versuche deuten auf einen negativen Rückkopplungsmechanismus in der Regulation der Energie-Homöostase hin, in dem der Mahlzeiten bedingte Anstieg der Insulinkonzentration über Insulinrezeptoren im Gehirn zu einer Hemmung der Nahrungsaufnahme führt und somit das Gleichgewicht des Energiehaushaltes reguliert. Interessanterweise mehren sich die Anzeichen, dass – wie in der Periphe-

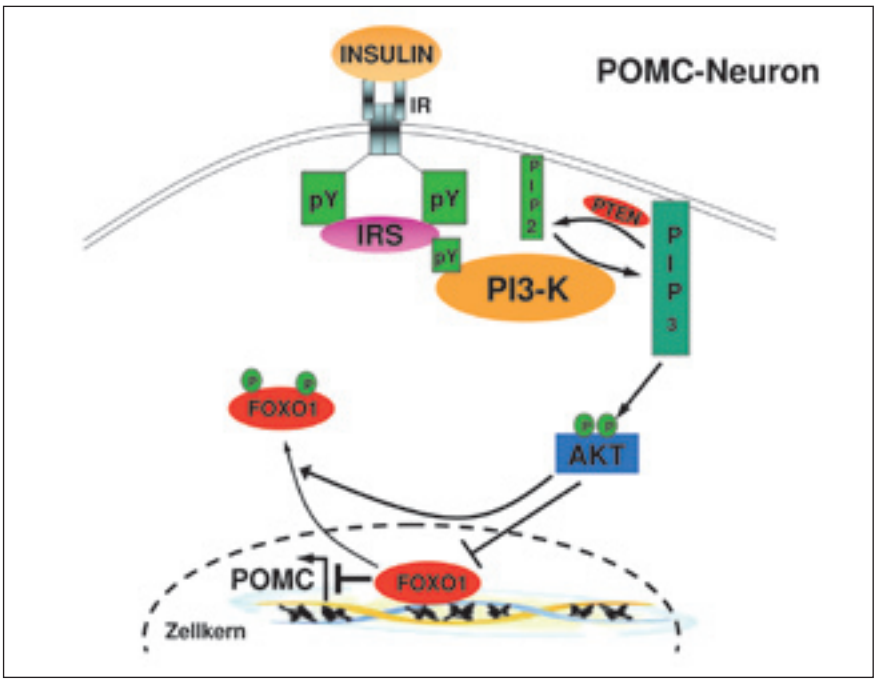



**Abb 2.: Insulin reguliert die Transkription von Zielgenen in POMC-Neuronen durch Aktivierung der Insulin-Rezeptor-Substrat (IRS)-Proteine. Dadurch wird die Phosphatidyl-Inositol-3-Kinase (PI3K) aktiviert, die in negativer Weise die Aktivität des sogenannten Forkhead-Transcription-Factor Class O1 (FOXO1) reguliert, indem sie zu dessen Ausschleusung aus dem Zellkern führt, nachdem er durch die Protein-Kinase-B (AKT) phosphoryliert wurde. In POMC/CART-Neuronen führt FOXO1 zu einer Inhibierung der POMC-Gen-Transkription. Somit führt Insulin durch eine Ausschleusung von FOXO1 aus dem Kern zu einer Aktivierung der POMC-Transkription .**

rie von übergewichtigen Menschen – auch im Hypothalamus eine Insulin-Resistenz vorliegt. Insulin kann demnach nicht mehr in dem Maße wie in gesunden Menschen „Sattheit“ vermitteln.

*Leptin*. Das Fettgewebshormon Leptin wurde erstmals im Jahre 1994 beschrieben, als man als Ursache für die massive Fettleibigkeit der sogenannten ob/ob-Maus eine autosomal rezessive Mutation im Leptin-Gen fand. Im Nager wie auch im Menschen wird Leptin von den Fettzellen ans Blut abgegeben. Je mehr Fett im Körper vorhanden ist, desto höher ist die Leptinkonzentration im Blut. Fehlt Leptin im Organismus, folgt daraus exzessive Nahrungsaufnahme und massive Fettleibigkeit, die durch die Behandlung mit Leptin wieder rückgängig gemacht werden kann.

Leptin entfaltet seinen Effekt über Bindung an einen spezifischen Rezeptor (Leptinrezeptor (Ob-Rb)), den man zu großem Ausmaß im Gehirn findet. Dort wird er speziell von Neuronen im Bereich des Nucleus arcuatus (ARC), des ventromedialen und dorsomedialen Hypothalamus (VMH und DMH), des lateralen Hypothalamus (LH) und der Area praeoptica exprimiert (Abbildung1). Die Behandlung mit Leptin führt im gesunden Organismus zu einer Veränderung der neuronalen Aktivität in Hypothalamus und Hirnstamm. In das zerebrale Ventrikelsystem appliziertes Leptin führt in Mäusen zu einer dosisabhängigen Hemmung der Nahrungsaufnahme und zu einer signifikanten Gewichtsreduktion. Schaltet man in Mäusen neuronenspezifisch den Leptin-Rezeptor aus, erhält man übergewichtige Mäuse, die zudem an Diabetes leiden.

Leptin inhibiert die Aktivität Hunger vermittelnder AgRP/NPY-Neurone und aktiviert Sattheit vermittelnde POMC/CART-Neurone. In Zeiten ausreichender Versorgung mit Nahrung findet man ausreichend viel Fettgewebe, zirkuliert also viel Leptin im Körper, passiert die Blut-Hirn-Schranke und vermittelt durch Aktivierung von POMC/CART-Neuronen Sattheit. In Zeiten schlechter Nahrungsversorgung hingegen wird nur wenig Leptin vom Fett ins Blut abgegeben und die Hemmung der AgRP/NPY-Neurone ist schwach: dem Organismus wird Hunger signalisiert.

In den allermeisten Fällen ist jedoch nicht Leptin-Mangel die Ursache für Fettleibig. Im Gegenteil: übergewichtige Menschen wie auch Nager zeigen stark erhöhte Leptin-Konzentrationen im Blut. Das weist auf eine Leptin-Resistenz hin, die auch durch Leptin-Behandlung nicht in den Griff gebracht werden kann. Diese Leptin-Resistenz scheint eine Kombination aus einem reduzierten Transport von Leptin über die Blut-Hirn-Schranke und Defekten in der Leptin-Signalkaskade zu sein. Die damit eingeschränkte Leptin-Funktion in fettleibigen Patienten bewirkt wiederum eine reduzierte Sattheit vermittelnde Wirkung im Hypothalamus. Es kommt weiterhin zu einer gesteigerten Nahrungsaufnahme und Gewichtszunahme. Die molekularen Ursachen für die Leptin-Resistenz sind bis heute nicht endgültig geklärt.

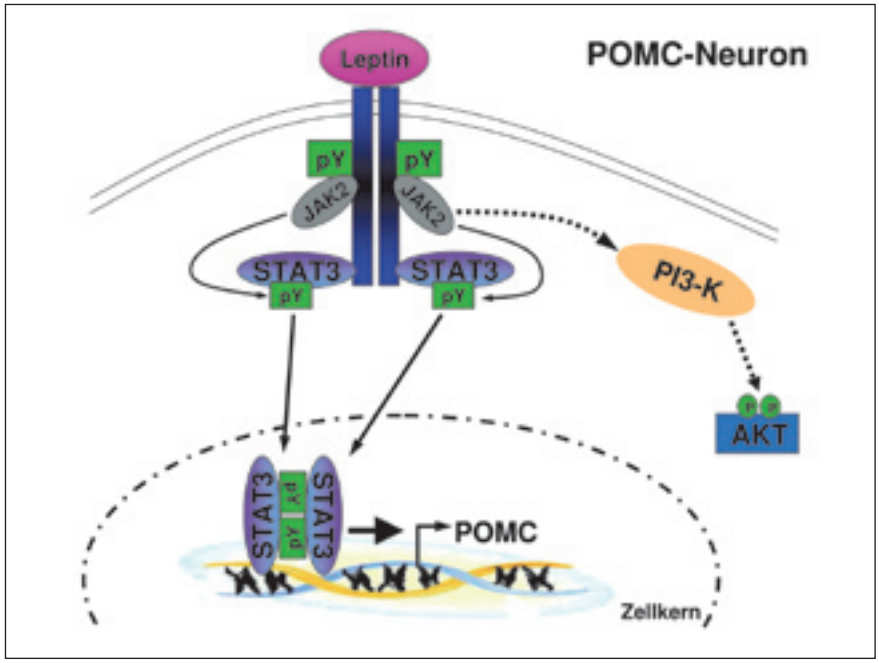



**Abb 3.: Leptin reguliert die Transkription von Zielgenen in POMC-Neuronen. Der Leptin-Rezeptor besitzt eine Binde-Domäne für die Janus-Kinase (JAK), die nach Bindung von Leptin an den Rezeptor mit diesem assoziiert und zur Phosphorylierung des sogenannten Signal-Transducer-and-Activator-of-Transcription-3- (STAT3-) Proteins führt. STAT3 wandert in den Zellkern und aktiviert dort die Transkription des POMC-Gens. Somit führt Leptin über die Einschleusung von STAT3 in den Zellkern zu einer Aktivierung der POMC-Transkription .**

## Zellspezifische Inaktivierung einzelner Gene

Da an der Entstehung der krankhaften Fettleibigkeit die eingeschränkte zentrale Wirksamkeit von sowohl Insulin als auch Leptin maßgeblich beteiligt zu sein scheint, konzentriert sich die Suche nach möglichen Pathomechanismen auf die intrazellulären, rezeptorvermittelten Signalkaskaden in den Zielzellen dieser Botenstoffe im Hypothalamus. Die Methoden der molekularen Genetik ermöglichen es, bestimmte Gene zelltypspezifisch in Mäusen auszuschalten (sogenannte konditionale Knockouts) oder neue Gene in einen bestimmten Zelltyp einzubringen. Damit ist es möglich, einzelne Proteine/Enzyme, die an der Signalvermittlung beteiligt sind, zu inhibieren oder zu aktivieren und somit Aufschluss über das Ausmaß einer solchen Modulation auf den Stoffwechsel des Organismus zu erlangen.

Eine derzeit häufig eingesetzte Methode ist das sogenannte „Cre/loxP-System“. Hierbei arbeitet man mit zwei verschiedenen Maus-Linien. Einerseits handelt es sich um eine konventionelle transgene Mauslinie, in der das sogenannte Cre-Rekombinase-Protein unter einem zelltyp-spezifischen Promotor exprimiert wird. Das bedeutet, dass man mithilfe des spezifischen Promotors eine bestimmte Zell- oder Gewebeart dazu bringt, das Cre-Rekombinase-Protein zu produzieren. Die zweite Mauslinie trägt das Zielgen flankiert von zwei Schneide-Markierungen, sogenannten loxP-sites. Die Veränderungen in diesen beiden Mauslinien bleiben ohne Auswirkung, bis man die beiden Linien kreuzt und so Nachkommen entstehen, die beide Veränderungen gleichzeitig tragen. In den Zellen, in denen spezifisch das Cre-Rekombinase-Protein produziert wird, erkennt nun dieses die loxP-sites, die das Zielgen flankieren, und schneidet die DNA an genau diesen Stellen. Das Zielgen wird ausgeschnitten, kann nicht mehr abgelesen werden und ist somit in diesen Zellen ausgeschaltet. In allen anderen Zellen und Geweben des Organismus bleibt das Gen aktiv.

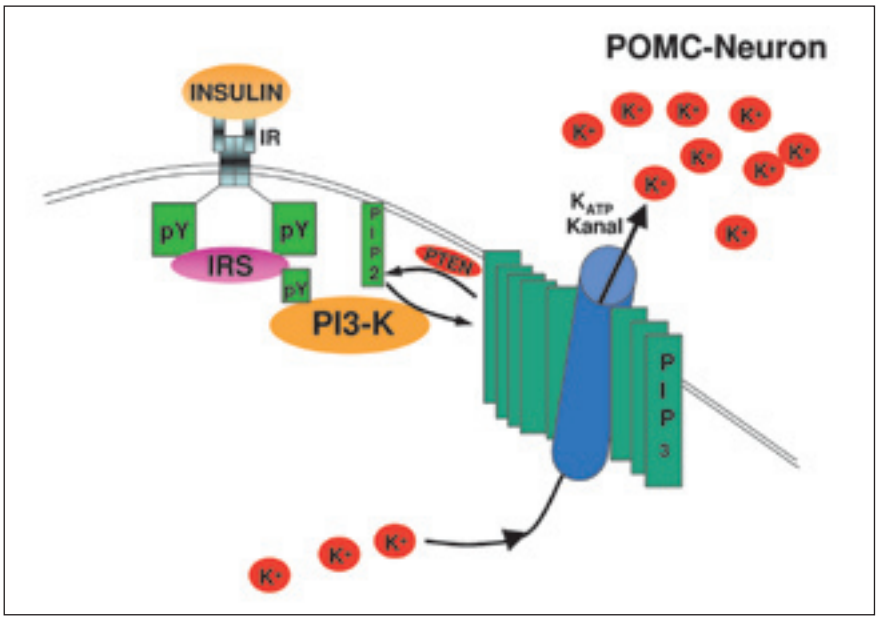



**Abb 4.: Insulin führt in POMC-Neuronen über die Bildung von PIP3 zu einer erhöhten Öffnungswahrscheinlichkeit von KATP-Kanälen. Daraus resultiert eine Hyperpolarisation der Zelle.**

Mithilfe dieser Methode ist es in den letzten Jahren gelungen, einzelne Proteine, die an der Insulin- oder Leptin-Signalkaskade beteiligt sind, spezifisch in den Neuronen des Hypothalamus auszuschalten und dadurch wichtige Hinweise auf ihre genaue Wirkweise zu erhalten.

### Insulin und Leptin beeinflussen die Transkription von POMC und AgRP

Insulin wirkt in seinen Zielgeweben und speziell in den Neuronen des Hypothalamus wie bereits erwähnt durch Bindung an den Insulinrezeptor. Hierbei handelt es sich um einen Transmembran-Rezeptor, der zur Familie der Tyrosin-Kinasen gehört. Die Bindung von Insulin führt zur raschen Autophosphorylierung des Rezeptors und in der Folge zur Aktivierung der sogenannten IRS-Proteine (Insulin-Rezeptor-Substrat-Proteine). Dadurch werden wiederum nachgeschaltete Signalwege wie die Mitogen-Aktivierte-Protein-Kinase (MAPK) und die Phosphatidyl-Inositol-3-Kinase (PI3K) aktiviert. Letztere reguliert in negativer Weise die Aktivität des sogenannten Forkhead-Transcription-Factor Class O1 (FOXO1), indem sie zu dessen Ausschleusung aus dem Zellkern führt, nachdem er durch die Protein-Kinase-B (AKT) phosphoryliert wurde (Abbildung 2).

FOXO1 bedingt in POMC/CART- und AgRP/NPY-Neuronen unterschiedliche Effekte. In POMC/CART-Neuronen führt es regulär zu einer Inhibierung der POMC-Gen-Transkription. Somit führt Insulin durch eine Ausschleusung von FOXO1 aus dem Kern zu einer Des-Inhibierung, also zu einer Aktivierung der POMC-Transkription (Abbildung 2). In AgRP/NPY-Neuronen verstärkt FOXO1 normalerweise die AgRP-Transkription. Insulin führt hier durch Ausschleusung von FOXO1 aus dem Kern zu einer verminderten Transkription von AgRP. Insulin stimuliert also die Produktion des Sattheit vermittelnden Neurotransmitters POMC und verringert die Produktion des Hunger vermittelnden Neurotransmitters AgRP.

Der Leptin-Rezeptor gehört zu einer anderen Klasse von Rezeptoren, nämlich zur Familie der Zytokin-Rezeptoren. Er besitzt eine Binde-Domäne für die Janus-Kinase (JAK), die nach Bindung von Leptin an den Rezeptor mit diesem assoziiert und zur Phosphorylierung des sogenannten Signal-Transducer-and-Activator-of-Transcription-3- (STAT3-) Proteins führt. Daraufhin wandert STAT3 in den Zellkern und beeinflusst dort die Transkription der Zielgene (Abbildung 3).

In POMC/CART-Neuronen aktiviert STAT3 die POMC-Transkription, somit führt Bindung von Leptin an seinen Rezeptor über Aktivierung von JAK und STAT3 zu vermehrter POMC-Transkription. In AgRP/NPY-Neuronen hingegen vermindert Leptin über den gleichen Mechanismus die AgRP-Transkription.

Kürzlich erschienene Studien konnten interessanterweise zeigen, dass es auf der Ebene der PI3-Kinase zu einer Konvergenz der Insulin- und Leptin-Signalwege kommt. So führt eine Blockade der PI3-Kinase durch Einbringen des PI3-Kinase-Hemmstoffes LY294002 in das zerebrale Ventrikelsystem von Ratten zu einer Aufhebung des anorexigenen Effektes von Insulin und Leptin. Dies belegt eindrucksvoll, was für eine wichtige Rolle dem PI3-Kinase-Signalweg bei der Signalvermittlung beider Hormone zukommt.

Man findet dennoch Unterschiede im Effekt beider Hormone: Leptin führt im Vergleich mit Insulin zu einem weitaus schwächeren und kürzeren Effekt im Hinblick auf die Aktivierung der PI3-Kinase. Außerdem scheint die Aktivierung der PI3-Kinase durch Insulin und Leptin von Zelltyp zu Zelltyp zu variieren. Während Insulin und Leptin in POMC/CART-Neuronen synergistisch wirken, zeigen sie hinsichtlich der Aktivierung der PI3-Kinase gegensätzliche Effekte in AgRP/NPY-Neuronen. Aufgrund dessen beschäftigen sich aktuelle Studien vor allem mit der Wirkung von Insulin und Leptin auf genau charakterisierte Einzel-Zellen oder homogene Zellverbände (Plum et al. 2005).

### Insulin und Leptin modulieren die elektrische Aktivität hypothalamischer Neurone

Die transkriptionelle Kontrolle der Neuropeptid-Expression spielt für die Funktion der hypothalamischen Regelkreise sicherlich eine wichtige Rolle. Dennoch rückt in letzter Zeit ein weiterer Aspekt in den Fokus der Forschung: für das Verständnis des physiologischen Einflusses der einzelnen Neurone ist das Ausmaß der Transmitter-Freisetzung an den Synapsen entscheidend. Daher ist die Regulation der elektrischen Aktivität und der Sekretion von Neuropeptiden hypothalamischer Neurone derzeit von höchstem Interesse.

Aktivierung der PI3-Kinase durch Insulin und Leptin reguliert die Erregbarkeit einer Zelle durch die Stimulation ATP-sensitiver Kaliumkanäle ($K_{ATP}$-Kanäle). Es konnte gezeigt werden, dass neben Adenosin-Nucleotiden auch Phospholipide wie Phosphatidyl-Inositol-4,5-Bisphosphat (PIP2) und Phosphatidyl-Inositol-3,4,5-Triphosphat (PIP3), welche Substrat bzw. Produkt der PI3-Kinase sind, an $K_{ATP}$-Kanäle binden können. PIP3 scheint über noch nicht endgültig geklärte Mechanismen zu einer Herabsetzung der Bindungskapazität für ATP und damit zu einer erhöhten Öffnungswahrscheinlichkeit der $K_{ATP}$-Kanäle zu führen (Abbildung 4).

So konnten Spanswick et al. zeigen, dass $K_{ATP}$-Kanäle im Hypothalamus exprimiert werden und dort in nicht näher charakterisierten Neuronen als molekularer Endpunkt der Insulin- und Leptin-Signalkaskaden fungieren. Dies verwies auf die Hypothese, dass beide Hormone durch Veränderungen in der elektrischen Aktivität in ihren Zielzellen die Energie-Homöostase regulieren. Eingehendere Analysen zeigten jedoch ein komplexeres Bild, denn nur 45% der beobachteten Neurone im Nucleus arcuatus scheinen in ihrer elektrischen Aktivität regulierbar zu sein. Zudem verschwindet dieser Effekt vollständig in fettleibigen Mäusen, und in identifizierten POMC/CART-Neuronen haben Insulin und Leptin entgegengesetzte Effekte auf die elektrische Aktivität, obwohl in diesem Zelltyp, wie oben bereits erwähnt, beide Hormone die PI3-Kinase aktivieren. Dies deutet auf eine Wirkweise hin, die sowohl vom Zelltyp, als auch von der Stoffwechselsituation des Organismus abhängig zu sein scheint.

Ein Anheben der zellulären PIP3-Level spezifisch in POMC/CART-Neuronen durch den konditionalen Knockout des PI3-Kinase-Antagonisten Pten (phosphatase and tensin homolog) führt bei Mäusen zu übermäßiger Nahrungsaufnahme, Übergewicht und Leptin-Resistenz (Plum et al. 2005). Dem liegt eine PIP3-abhängige Aktivierung der $K_{ATP}$-Kanäle zugrunde, die zur Hyperpolarisierung der Zelle führt. Somit postuliert man, dass Insulin in POMC/CART-Neuronen zur Bildung von PIP3 und somit zur Hyperpolarisierung der Neuronen führt. Insulin scheint sogar in der Lage zu sein, die durch Leptin induzierte POMC/CART-Zell-Depolarisierung zu antagonisieren, was mehr als deutlich auf eine gegensätzliche Wirkung von Leptin und Insulin auf die Erregbarkeit von POMC/CART-Neuronen im Hypothalamus hinweist (Plum et al. 2005).

## Hormone und synaptische Plastizität

Neben der zellautonomen Regulation der elektrischen Aktivität von Neuronen ist auch das Verhältnis von exzitatorischen zu inhibitorischen synaptischen Inputs für die Erregbarkeit einer Zelle von Bedeutung. Erst kürzlich konnten Pinto et. al zeigen, dass Leptin-Behandlung in ob/ob-Mäusen, denen Leptin fehlt und die damit höchst übergewichtig sind, innerhalb weniger Stunden zu einer Veränderung synaptischer Inputs führt (Pinto et al. 2004). Es ist ungeklärt, ob dies durch direkte Wirkung auf diese Neurone oder durch Effekte in vorgeschalteten Neuronen geschieht. Auch Insulin wird ein Einfluss auf die synaptische Plastizität der am Energie-Stoffwechsel beteiligten Neuronen zugedacht, jedoch fehlen bislang noch schlüssige Studien.

## Ausblick

Periphere Hormone wie Insulin und Leptin signalisieren Neuronen im Hypothalamus und anderen Hirnregionen den Zustand der peripheren Energiereservoires. Ein besseres Verständnis der Wirkmechanismen dieser Hormone bleibt auch für die Zukunft eine sehr wichtige Aufgabe. Durch die zahlreichen Studien der letzten Jahre wird allerdings deutlich, dass die Wirkweise dieser Hormone nicht allein durch transkriptionelle Regulation von Zielgenen erklärbar ist. Die Modulation der elektrischen Aktivität hypothalamischer Neurone ist von ebenso großer Bedeutung wie der mögliche Einfluss auf die synaptische Plastizität des gesamten Regelkreises, womit nur zwei mögliche weitere Wirkmechanismen erwähnt seien. Erst ein grundlegendes Verständnis der zentralen Regulation der Energie-Homöostase wird helfen, die in der westlichen Welt epidemische Ausmaße annehmende Fettleibigkeit und ihre gesundheitlichen wie volkswirtschaftlichen Folgen erfolgreich zu bekämpfen.

## Literatur


Woods, S.C., Seeley, R.J., Porte, D. Jr. und Schwartz, M.W. (1998): Signals that regulate food intake and energy homeostasis. *Science* 280: 1378-1383.

Gropp, E., Shanabrough, M., Borok, E., Xu, A.W., Janoschek, R., Buch, T., Plum, L., Balthasar, N., Hampel, B., Waisman, A., Barsh, G.S., Horvath, T.L. und Bruning, J.C. (2005): Agouti-related peptide-expressing neurons are mandatory for feeding. *Nat Neurosci* 8: 1289-1291.

Plum, L., Wunderlich, F.T., Baudler, S., Krone, W. und Bruning, J.C. (2005): Transgenic and knockout mice in diabetes research: novel insights into pathophysiology, limitations, and perspectives. *Physiology* (Bethesda) 20: 152-161.

Bruning, J.C., Gautam, D., Burks, D.J., Gillette, J., Schubert, M., Orban, P.C., Klein, R., Krone, W., Muller-Wieland, D. und Kahn, C.R. (2000): Role of brain insulin receptor in control of body weight and reproduction. *Science* 289: 2122-2125.

Plum, L., Ma, X., Hampel, B., Balthasar, N., Coppari, R., Muenzberg, H., Burdakov, D., Shanabrough, M., Rother, E., Janoschek, R., Alber, J., Belgardt, B.F., Koch, L., Seibler, J., Schwenk, F., Fekete, C., Suzuki, A., Mak, T.W., Krone, W., Horvath, T.L., Ashcroft, F.M. und Bruening, J.C. (2006): Enhanced PIP3 Signaling in POMC Neurons Causes Neuronal Silencing via KATP Channel Activation and Leads to Diet-sensitive Obesity. *J Clin Invest* 116: in press.

Pinto, S., Roseberry, A.G., Liu, H., Diano, S., Shanabrough, M., Cai, X., Friedman, J.M. und Horvath, T.L. (2004): Rapid rewiring of arcuate nucleus feeding circuits by leptin. *Science* 304: 110-115.


## Kurzbiographien

**Jens C. Brüning** absolvierte von 1985 bis 1992 das Studium der Humanmedizin an der Universität zu Köln. Er war zunächst als wissenschaftlicher Mitarbeiter an der Klinik II und Poliklinik für Innere Medizin der Universität zu Köln tätig, wonach er von 1994 bis 1997 als Postdoktorand im Labor von Prof. Dr. C.R. Kahn am Joslin Diabetes Center/Harvard Medical School, Boston/USA arbeitete. Nach seiner Rückkehr an die Universität zu Köln erhielt er den Ruf auf eine C4-Professur für Genetik an der Mathematisch-Naturwissenschaftlichen Fakultät der Universität zu Köln. Der Schwerpunkt seiner wissenschaftlichen Tätigkeit liegt in der Analyse der Signalwege in der Regulation der Energie-Homöostase anhand transgener und konditionaler Knockout Mausmodelle.

**Eva Rother:** Studium der Humanmedizin an den Universitäten Hamburg und Leipzig. Forschungsaufenthalt am New York Obesity Research Center der Columbia University im Jahre 2000. Klinische Tätigkeit in den Jahren 2003 bis 2005 an den Universitätskliniken Hamburg und Freiburg i. Brsg. Seit Mai 2005 Post-Doctoral-Fellow in der Arbeitsgruppe von Jens C. Brüning am Institut für Genetik der Universität zu Köln.

**Bengt F. Belgardt:** Studium der Biologie an der Universität zu Köln. Diplomarbeit über die Rolle der POMC-Neuronen in der Energie-Homöostase. Derzeit Promotion in der Arbeitsgruppe von Jens C. Brüning.

## Korrespondenzadresse


***Prof. Dr. med. Jens C. Brüning***
*Universität zu Köln*
*Institut für Genetik*
*Zülpicher Str. 47*
*D-50674 Köln*
*Tel.: + 49 (0) 221 470 2467*
*Fax.: + 49 (0) 221 470 5185*
*e-mail: jens.bruening@uni-koeln.de*

# ARTIKEL DES QUARTALS

*Vorgestellt von Bernhard Ronacher, Institut für Biologie, Abt. Verhaltensphysiologie, Humboldt-Universität zu Berlin*

## The ant odometer: stepping on stilts and stumps

*Matthias Wittlinger, Rüdiger Wehner und Harald Wolf*

*Erschienen in Science 2006 Jun 30; 312(5782):1965-7*

Wüsten sind ausgesprochen unwirtliche Lebensräume, das trifft nicht zuletzt auf die Salzpfannen und Schotts Nordafrikas zu. Die Landschaft ist flach und eintönig, die Bodenoberfläche bis zu 70°C heiß und die Nahrung rar. Tiere, die diesen Lebensraum bewohnen, mussten besondere Strategien entwickeln, um unter derartig problematischen Bedingungen zu überleben. Zu diesen Organismen gehört die Wüstenameise Cataglyphis fortis der erwähnten Schotts. Ihre Nahrung ist dünn gesät – meist dem Hitzetod erlegene Insekten oder gelegentlich Pflanzensaft – weshalb die Tiere einzeln auf Beutesuche gehen und auch auf das Auslegen von Duftspuren verzichten. Die Suche nach Futter kann eine Sammlerin auf mäandrierenden Suchschleifen über eine Stunde vom Nest fernhalten, wobei die zurückgelegte Laufstrecke bis zu 1 km betragen und das Tier sich mehr als 100 m vom Nest entfernen kann. Hitzestress und Prädationsdruck sind auf solchen Ausflügen beträchtlich, und schon deshalb wäre für die Rückkehr zum Nest eine - beispielsweise auf Duftmarken beruhende - Wiederholung des zeitraubenden Auslaufs nicht zweckmäßig. Vielmehr kehrt die Sammlerin auf recht direktem Weg zum Nesteingang zurück, sobald sie Nahrung erbeutet hat. Der direkte Rücklauf ist nicht an das Vorhandensein von Landmarken gekoppelt, die in vielen Salzpfannen-Habitaten auch weitgehend fehlen.

Diese bemerkenswerten Orientierungsleistungen haben Cataglyphis in den letzten Jahrzehnten zu einem wichtigen Modellorganismus für die Erforschung von Orientierung und Navigation im Tierreich avancieren lassen. Mittlerweile ist gut etabliert, dass Cataglyphis ihren gewundenen Suchlauf nach Beute im Sinne einer näherungsweisen Vektoraddition integriert und auf diese Weise stets über Richtung und Entfernung zum Nest informiert ist – was ihr jederzeit den direkten Rücklauf ermöglicht. Für diese Wegintegration sind zwei Messgrößen essentiell, Richtungs- und Entfernungsinformation. Die Richtungsinformation entnimmt die Ameise aus dem Stand der Sonne bzw. aus dem Polarisationsmuster des Sonnenlichts am Himmelszelt (die Verarbeitung der hochkomplexen Polarisationsmuster wurde in grundlegenden sinnesphysiologischen Arbeiten der 1980er Jahre ebenfalls an Cataglyphis und an der Honigbiene aufgeklärt). Wie die Tiere die zweite für eine Wegintegration notwendige Komponente, die zurückgelegte Wegstrecke, messen, blieb dagegen rätselhaft. Bei Honigbienen wurde vor kurzem gezeigt, dass sie den durch die Eigenbewegung verursachten optischen Fluss über ihre Komplexaugen integrieren, um die zurückgelegte Flugstrecke zu bestimmen. Dieser Mechanismus spielt bei Wüstenameisen jedoch, wenn überhaupt, nur eine ganz untergeordnete Rolle.

Die Neuro- und Verhaltensbiologen Matthias Wittlinger, Rüdiger Wehner und Harald Wolf haben nun auf elegante Weise nachgewiesen, dass Cataglyphis einen Schrittintegrator benutzt, um Distanzen zu messen – salopp gesprochen einen „Schrittzähler“. Ein solcher Mechanismus erscheint bei einem laufenden Tier für die Wegmessung prädestiniert und geradezu genial einfach – so wie die Experimente der Autoren. Der Nachweis gelang nämlich zunächst durch das schlichte Abschneiden der Fußsegmente, der Tarsen, der Ameisen. Durch diese Operation wurden naturgemäß nicht nur die Beine der Tiere verkürzt, sondern auch ihre Schrittlängen. Entsprechend hatte diese Manipulation eine klare Unterschätzung der Laufdistanz zur Folge – was nahe legt, dass die Tiere Schritte zählen, da mit verkürzten Schritten eine gegebene Schrittzahl eben einer kürzeren Laufdistanz entspricht.

Konkret sah das Experiment wie folgt aus: Die Ameisen wurden in einem langen Kanal zu einer 10 m entfernten Futterstelle dressiert. Dort einzelne Tiere abgefangen, mit Farbe markiert und der experimentellen Manipulation unterzogen. Die Operation beeinträchtigte die Tiere kaum (auch natürlicherweise kommt es bei den Wüstenameisen z.B. durch Austrocknung nicht selten zum Verlust von Fußsegmenten oder sogar ganzen Beinen). Die Milde des Eingriffs zeigte sich daran, dass sie sofort danach wieder begierig Futter annahmen und sich mit diesem in ganz normaler Weise auf den Heimweg machten. Für den Rücklauf wurden die Ameisen allerdings in einen längeren, parallelen Testkanal gesetzt, wo sie nach einer bestimmten Strecke – unbeeinflusst von anderen Tieren – nach ihrem Nest suchen konnten. Die Tiere, denen an der Futterstelle die Beine eingekürzt wurden, liefen in dieser Testsituation nur etwa 6 m, wo sie dann nach dem Nesteingang suchten (unmanipulierte Tiere dagegen suchten in solchen Tests recht genau bei 10 m).

Bei diesem Versuch an Ameisen mit gekürzten Beinen vermutet man natürlich als erstes, dass ihr Laufverhalten aufgrund ihrer Verletzungen generell geändert war und sie deshalb zu kurz liefen. Dagegen spricht allerdings folgende Beobachtung. Wenn so eine

„Stummelfüßlerin“ beim nächsten Auslauf wieder zur Futterstelle kam und erneut für den Rücklauf in den Testkanal gesetzt wurde, so suchte sie nun wieder bei 10 m Distanz – mit gekürzten Beinen musste sie nun ja schon beim Auslauf mehr Schritte zurücklegen, um die Futterstelle zu erreichen. Noch überzeugender war jedoch ein Versuch mit experimenteller Verlängerung der Beine (s. Abb.). Die Durchführbarkeit dieses Vorhabens wurde in der anfänglichen Diskussion mit Kollegen offenbar stark bezweifelt, aber der Doktorand Matthias Wittlinger ließ sich von derartigen Bedenken nicht abschrecken und schaffte es, seine Ameisen tatsächlich auf Stelzen laufen zu lassen. Nun suchten die Ameisen mit angeklebten Stelzen erst bei etwa 15 m Heimlaufdistanz nach dem Nesteingang, sofern sie gleich nach der Manipulation in den Testkanal gesetzt wurden! Nach dem nächsten Auslauf zur Futterstelle stimmten dann aber Rück- und Hinweg-Distanz wieder überein, was zeigt, dass es für die Distanzmessung wirklich auf die Zahl der Schritte ankommt.

Dieses klare Resultat führt nun zu weitergehenden Fragen, die von der Beinkoordination und ihrer sensorischen wie neuronalen Kontrolle bis zur Anwendbarkeit bei der Konstruktion autonomer Laufroboter reichen. Eines der nächstliegenden Projekte ist die Suche nach den sinnesphysiologischen und neuronalen Bausteinen des Distanzmessers. Unser recht gutes Verständnis der neuronalen Grundlagen des Laufens bei Insekten könnte die Antwort auf diese Frage bereits zu einem Teil enthalten. Doch hat bislang noch niemand dieses Wissen in Hinblick auf das Problem der Wegintegration ausgewertet.

## Kurzbiographien

**Rüdiger Wehner:** Studium in Zoologie, Botanik, Chemie und Philosophie an der Universität Frankfurt/M, dort 1966 Staatsexamen und 1967 Promotion bei Martin Lindauer. 1969 Habilitation bei Ernst Hadorn an der Universität Zürich, 1970 Assistenzprofessur. 1973-1974 Research Fellow an der Yale University, USA. Seit 1974 Ordinarius und 1986-2005 Direktor des Zoologischen Instituts der Universität Zürich. 1988-2005 A.D. White Professor at Large der Cornell University; zahleiche weitere Named Lectureships in den USA. 1990 wurde Rüdiger Wehner zum Non-resident Permanent Fellow des Wissenschaftskollegs zu Berlin gewählt. Er erhielt u.a. den Benoist-Preis, den Karl-Ritter-von-Frisch-Preis der Deutschen Zoologischen Gesellschaft und die Carus-Medaille der Leopoldina sowie Ehrendoktorate der Universitäten Oldenburg, Lund

und der Humboldt-Universität Berlin. Er ist Mitglied mehrerer in- und ausländischer Akademien, u.a. American Academy of Arts and Sciences, American Philosophical Society, Leopoldina. Sein wissenschaftliches Hauptengagement gilt Cataglyphis, deren Navigationsbiologie, Physiologie, Ökologie und Evolutionsbiologie er sich seit mehr als drei Jahrzehnten an dem von ihm begründeten Forschungsplatz Maharès (Tunesien) mit seinen Studierenden widmet.

**Matthias Wittlinger:** 1996-2003 Studium der Biologie and der Universität Ulm; Diplomarbeit in der Neurobiologie bei Harald Wolf über bewegungssensitive Interneuronen in der Lobula der Honigbiene. 2003-2006 Dissertationsarbeit in der Neurobiologie bei Harald Wolf an der Universität Ulm, in enger Kooperation mit Rüdiger Wehner von der Universität Zürich; Promotion über Mechanismen der dreidimensionalen Wegintegration bei der Wüstenameise.

**Harald Wolf:** 1974-1981 Studium der Biologie sowie Biologie und Chemie für das Lehramt an der Technischen Hochschule Darmstadt; Diplomarbeit in der Immunologie. 1981-1984 Dissertationsarbeit in Zoologie bei Otto von Helversen an der Universität Erlangen; Promotion über die Antwortcharakteristik auditorischer Interneurone. 1985-1987 Postdoktorand bei Keir G. Pearson an der University of Alberta in Edmonton, Kanada; Projekte zur Integration sensorischer Rückmeldungen in den Flugmustergenerator der Wanderheuschrecke. 1987-1991 wissenschaftlicher Mitarbeiter in der Gruppe von Werner Rathmayer an der Universität Konstanz; Arbeiten zur neuronalen Kontrolle von (Fort-) Bewegung bei Insekten und zur Funktion hemmender Motoneurone bei Arthropoden, z.T. in Kooperation mit Ulrich Bässler und Ansgar Büschges an der Universität Kaiserslautern. 1990 Habilitation im Fach Zoologie an der Universität Konstanz; Akademiepreistäger für Biologie der Akademie der Wissenschaften zu Göttingen. 1991-1997 Heisenberg-

Stipendiat der Deutschen Forschungsgemeinschaft. 1991/92 Forschungsaufenthalt bei Gilles Laurent am California Institute of Technology in Pasadena, USA. 1996-1997 Gastprofessur und Extraordinarius an der Universität Zürich, in der Gruppe von Rüdiger Wehner; Arbeiten zur Navigation von Wüstenameisen – motiviert durch die bisherige Forschung am Laufverhalten von Insekten. Seit 1997 Professor für Neurobiologie und Leiter der gleichnamigen Abteilung an der Universität Ulm.

## Korrepondenzadresse

***Prof. Harald Wolf***
*Universität Ulm*
*Neurobiologie*
*Albert-Einstein-Allee 11*
*89091 Ulm*
*Tel.: +49 (0) 731 50 22 630*
*Fax: +49 (0) 731 50 22 629*
*e-mail: harald.wolf@uni-ulm.de*

# Das Kompetenznetz Demenzen – Durch vernetzte Forschung besser erkennen, behandeln, helfen

*Dr. Erik Weimer*

Das Kompetenznetz Demenzen e.V. (KND) wurde 2002 gegründet und wird vom Bundesministerium für Bildung und Forschung (BMBF) gefördert. Beteiligt sind 14 psychiatrische Universitätskliniken, niedergelassene Haus- und Fachärzte und die Deutsche Alzheimer Gesellschaft. Kooperationen bestehen mit Selbsthilfegruppen, Pflegediensten, Heimen, Kliniken und Pharmaunternehmen. Die Zentrale des KND hat ihren Sitz am Zentralinstitut für Seelische Gesundheit Mannheim, der Sprecher des Netzes ist Prof. Dr. Wolfgang Maier, Direktor der psychiatrischen Universitätsklinik Bonn.

Die Verbesserung der Früherkennung und der Therapie von Demenzen ist die wesentliche Aufgabe des KND. Zudem möchte es den Wissensaustausch zwischen Wissenschaftlern und Klinikern verbessern und bundeseinheitliche Richtlinien zu Diagnostik und Therapie entwickeln. Gleichzeitig stellt es eine Informations- und Kommunikationsplattform für Wissenschaftler, Kliniker, Betroffene und Angehörige dar.

### Die Forschungsbereiche sind unterteilt in drei Module:

Modul 1 beschäftigt sich mit der Frühdiagnose und dem Verlauf leichter kognitiver Störungen und beginnender Demenzen. Die Patienten werden jährlich klinisch, neuropsychologisch und kernspintomographisch untersucht und Liquor- und Blutproben entnommen.

Die eigens hierfür entwickelten, standardisierten Diagnostikinstrumente erlauben die Zuordnung von Patienten zu den verschiedenen Demenzformen mit höherer Sicherheit als bislang möglich. So wurden zum einen bewährte neuropsychologische Testverfahren zu einer umfangreichen Testbatterie zusammengefasst. Neuropsychologische Untersuchungen erfolgen dabei in Kombination mit Kernspinspektroskopie und Volumetrie im MRT; standardisierte Messprotokolle sichern dabei die Vergleichbarkeit zwischen Zentren.

In der neurochemischen Diagnostik wird eine standardisierte und einheitliche Analytik und valide und einheitliche Bewertung von Blut- und Liquorproben sichergestellt. Sämtliche Proben des KND können so in einem zentralen Labor auf bekannte Demenzmarker, wie z.B. Amyloid-Peptide, phosphoryliertes Tau-Protein oder DNA-Varianten, aber auch auf mögliche neue Demenzmarker untersucht werden. Bislang wurden solche Untersuchungen meist nur in kleinen spezialisierten Labors und an kleinen Probensammlungen durchgeführt.

Modul 2 hat sich die Verbesserung der medikamentösen Behandlung von Patienten mit leichter kognitiver Störung und Demenzen zum Ziel gesetzt. In der laufenden Studie wird geprüft, ob eine Kombinationstherapie der bereits zugelassenen Medikamente Memantine und Galantamin einer Monotherapie in der Behandlung der Alzheimer-Demenz überlegen ist. Die Patienten werden dazu randomisiert und doppelblind jeweils einer Behandlung zugeteilt und im Verlauf ausführlich in Anlehnung an Modul E1 untersucht.

Ein weiteres wichtiges Ziel von Modul E2 besteht in der langfristigen Etablierung einer deutschlandweiten Infrastruktur zur raschen Durchführung weiterer klinischer Therapiestudien zur Demenzbehandlung.

Modul 3 untersucht die hausärztliche Versorgung von Demenzpatienten, die Häufigkeit von Demenzen in der hausärztlichen Praxis. Nachdem eine erste Untersuchung gezeigt hatte, dass die Worte „Alzheimer“ bzw. „Demenz“ von vielen Ärzten gegenüber den Patienten nicht erwähnt werden, wurde im Projekt „Entstigmatisierung von kognitiven Störungen und Demenzen in der Hausarztpraxis“ eine Fortbildung für Hausärzte entwickelt, die der Tabuisierung von Demenzen und kognitiven Störungen in der Arzt-Patient-Kommunikation entgegenwirken soll.

In einer weiteren Studie werden demente versus nicht-demente Patienten mit Diabetes und Bluthochdruck untersucht. Am Beispiel dieser beiden häufig vorkommenden Erkrankungen soll gezeigt werden, ob und ggf. welchen Einfluss die Diagnose einer Demenz auf die hausärztliche Behandlung anderer Erkrankungen des Patienten hat.

In den am Netz beteiligten Hausarztpraxen wurden zudem alle Patienten, die älter als 75 Jahre waren, klinisch und neuropsychologisch untersucht. Die Untersuchungen werden in jährlichen Abständen wiederholt und mögliche Verschlechterungen der kognitiven Funktionen erfasst.

Diese epidemiologische Studie dient auch der Gewinnung genetischer Proben. Dabei sollen genetische Determinanten für Gedächtnisstörungen im Alter identifiziert werden. In einer das ganze Netzwerk umfassenden Genbank werden Blutproben von Patienten und Probanden aller drei Module gesammelt und genetische Einflussfaktoren für die Erkrankung und den Verlauf von Demenzen untersucht.

Zu Beginn 2006 waren bereits von mehr als 4.800 Probanden klinische Untersuchungsergebnisse und neuropsychologische Testergebnisse erfasst worden. Weiterhin liegen bereits jetzt mehr als 4.500 Blutproben für genetische Untersuchungen und mehr als 1.200 Blutproben für proteomische Untersuchungen dieser Probanden vor. Zusätzlich wurden mehr als 680 Liquorproben entnommen. Mittels Magnetresonanztomographie wurden für morphologische und volumetrische Untersuchungen mehr als 1.100 Datensätze und für spektroskopische Analysen mehr als 300 Datensätze gemessen.

Für das Management der riesigen Datenmenge wurde eigens eine zentrale Datenbank aufgebaut. Durch das dezentrale Dateneingabesystem können die an den Studien beteiligten Ärzte die erhobenen Befunde direkt von jedem internetfähigen Computer aus eingeben.

Die Analysen der Daten haben bereits begonnen und erste Ergebnisse werden in den nächsten Monaten erwartet. Insbesondere besteht die Hoffnung, durch neue und einfach anzuwendende neuropsychologische, biochemische, genetische und / oder bildgebende Verfahren die Früh- und Differentialdiagnose von dementiellen Erkrankungen insbesondere auch im ambulanten Bereich zu verbessern.

### Weitere Informationen

***Kompetenznetz Demenzen e.V.***
*c/o Zentralinstitut für Seelische Gesundheit, J 5*
*D-68159 Mannheim*
*Tel.: + 49 (0) 621 1703 2983*
*e-mail: demenz@zi-mannheim.de*
*Internet: www.kompetenznetz-demenzen.de*

# Graduiertenkolleg 1258 Der Einfluss von Entzündung auf die Funktion des Nervensystems

Seit dem 1. April 2006 hat das von der Deutschen Forschungsgemeinschaft geförderte Graduiertenkolleg 'Der Einfluss von Entzündung auf die Funktion des Nervensystems' (GRK 1258) an der Medizinischen Fakultät (Charité) der Humboldt - Universität zu Berlin seine Arbeit aufgenommen.

Das Kolleg beschränkt sich nicht nur auf die Möglichkeit interdisziplinärer Kommunikation und Kooperation des Netzwerkes im Bereich des Immun- und Nervensystems, sondern fördert vielmehr auch die breite neurowissenschaftliche Ausbildung der Kollegiaten. Zehn Doktoranden aus den Naturwissenschaften und fünf Doktoranden aus der Medizin erhalten somit in den kommenden viereinhalb Jahren die Grundlagen für eine zukunftsorientierte Forschung und vielseitige Ausbildung im Bereich der Neurowissenschaften.

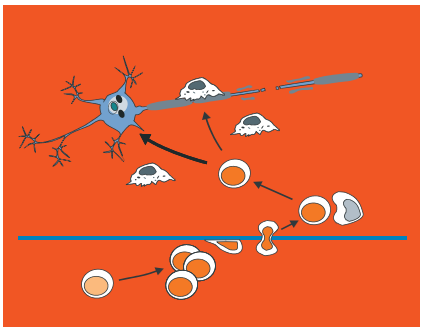
### Wissenschaftliche Ziele

Untersuchungen der letzten Jahre haben gezeigt, dass immunologische Prozesse nicht nur an den klassischen Entzündungserkrankungen des Nervensystems beteiligt sind, sondern auch bei Schädigungen, die primär nicht inflammatorisch sind, eine wichtige Rolle spielen. Bei Krankheitsbildern wie zum Beispiel bei Hirntraumata, bei Schlaganfall aber auch bei normalen Funktionen des Nervensystems wie zum Beispiel Schmerzausbreitung interagieren Immunzellen mit Zellen des Nervensystems. Obwohl sich die initialen Ereignisse stark unterscheiden, gehen wir von der Hypothese aus, dass es gemeinsame Mechanismen der Kommunikation zwischen Immun- und Nervensystem gibt. Die Fakultät dieses Graduiertenprogramms studiert diese Interaktion, indem sie moderne Methoden der molekularen und zellulären Biologie mit bildgebenden Verfahren (2-Photonen-Mikroskopie, Infrarotfluoreszenz und Magnetresonanzbildgebung) kombiniert. Wir haben *in vivo* und *in vitro* Ansätze einschließlich Tiermodelle für Neuroinflammation, Ischämie und Arthritis und ermöglichen den Studenten Patientenkontakt in Ambulanzen oder im stationären Bereich. Das wissenschaftliche Ziel dieses Programms fokussiert sich auf Interaktionen von proinflammatorischen und regulatorischen Immunzellen mit Zellen des zentralen Nervensystems, den Astrozyten, Mikrogliazellen und Neuronen. Vor diesem Hintergrund ergeben sich folgende Schwerpunkte des Graduiertenkollegs:

- Invasion und Verhalten von Immunzellen im Gehirn nach Trauma (Ingo Bechmann)
- Immunmechanismen bei Ischämie (Ulrich Dirnagl)
- Angeborene Immunität: Molekulare Kontrollmechanismen und die Auswirkung auf neuronale Schädigung bei akuten Entzündungsprozessen im Gehirn (Jörg Weber)
- Darstellung von Interaktionen zwischen T-Zellen und neuronalen Zellen (Robert Nitsch, Frauke Zipp) und Blockade der Prozesse, die zu chronischer Entzündung führen (Frauke Zipp)
- Bedeutung von regulatorischen Zellen des adaptiven Immunsystems für die Schädigung bei chronischer Entzündung des Gehirns (Kirsten Falk)
- Die Kommunikation des Nervensystem mit Mikroglia (Helmut Kettenmann)
- Die Modulation der sensorischen Nervenfunktion bei Immunmechnismen (Gary R. Lewin, Christoph Stein)
- Der Einfluss des Immunsystems auf neuronale Plastizität (Robert Nitsch)

### Konzept und Profil

Das Graduiertenkolleg wird in den internationalen Masters-/MD/PhD-Studiengang Medical Neurosciences der Humboldt-Universität integriert. Die Studenten werden basierend auf einem etablierten Test und einem Vortrag ausgewählt. Durch die Einbindung der Studenten in den Studiengang können diese an Vorlesungen und Kursen dieses Programms teilnehmen, um eine breite Ausbildung in den Neurowissenschaften zu erhalten. Komplementär dazu wird es ein Kurs- und Vorlesungsprogramm des Graduiertenkollegs geben. Jeder Student wird von zwei Tutoren betreut und soll auch im Rahmen von Kooperationen in anderen Abteilungen des Graduiertenkollegs arbeiten. Eine Serie von Seminarprogrammen wird es den Studenten ermöglichen, internationale Kontakte zu etablieren. Dies ist verbunden mit einem internationalen Austauschprogramm mit einer Anzahl exzellenter Gruppen aus dem Feld, mit denen die Tutoren laufende Kollaborationen haben. Die Studenten sollen für ihre eigene Ausbildung Verantwortung übernehmen, indem sie ihre Ergebnisse sowohl bei Tagungen als auch den Gastwissenschaftlern präsentieren, indem sie Diskussionsrunden innerhalb des Graduiertenprogramms organisieren, indem sie sich an der Organisation von Symposien beteiligen und indem sie an Schulen im Oberstufenbereich ihre Ergebnisse präsentieren.



Prof. Dr. Helmut Kettenmann und Prof. Dr. Frauke Zipp sind Sprecher des Graduiertenkollegs ‚Inflammation'. Prof. Dr. Helmut Kettenmann leitet die Forschergruppe Zelluläre Neurowissenschaften am Max-Delbrück-Centrum für Molekulare Medizin in Berlin-Buch. Prof. Dr. Frauke Zipp ist Direktorin des Instituts für Neuroimmunologie an der Charité.

### Korrespondenzadresse

***Prof. Dr. Helmut Kettenmann***
*Max-Delbrück-Centrum für Molekulare Medizin (MDC)*
*Zelluläre Neurowissenschaften*
*Robert-Rössle-Str. 10*
*D-13092 Berlin*
*Tel.: +49 (0) 30 9406 3127*
*Fax: +49 (0) 30 9406 3819*
*e-mail: kettenmann@mdc-berlin.de*

***Prof. Dr. Frauke Zipp***
*Charité – Universitätsmedizin Berlin*
*Institut für Neuroimmunologie*
*D-10098 Berlin*
*Tel.: + (0) 30 450 539 028*
*Fax: + (0) 30 450 539 906*
*e-mail: frauke.zipp@charite.de*

*neuroinflammation.glia.mdc-berlin.de*

# NWG-Preis für die beste Arbeit auf dem Gebiet der Neurowissenschaften beim Bundeswettbewerb „Jugend forscht 2006“

In diesem Jahr stiftete die NWG zum dritten Mal einen Sonderpreis beim Bundeswettbewerb „jugend forscht“. Er wurde von Prof. Dr. Jochen Pflüger am 21. Mai 2006 in einer Feierstunde in Freiburg überreicht. Der Preis ging an **Jeannine Ziegler** (19 Jahre) und **Christoph Budelmann** (20 Jahre) aus Mannheim und Darmstadt für ihr Projekt „Die Ohren - Spiegel der Emotionen“.

Die Thermographie beschäftigt sich mit der Erfassung und Analyse von Wärmemustern im Körper. In den vergangenen 50 Jahren hat dieses Forschungsgebiet einen enormen Aufschwung erfahren. In verschiedenen Studien wurden jedoch die äußeren Ohren bislang nicht berücksichtigt. Jeannine Ziegler und Christoph Budelmann entwickelten ein ebenso kompaktes wie präzises Messgerät, mit dem sie nachweisen konnten, dass Menschen in bestimmten Situationen Temperaturunterschiede in ihren Ohren aufweisen. Das linke Ohr von Probanden, die sich ärgerten, war beispielsweise wärmer als das rechte. Dieses Phänomen führten die beiden jungen Forscher auf eine unterschiedlich starke Aktivierung verschiedener Gehirnregionen zurück und belegten dies durch Messungen im Magnetresonanztomographen.

Dieser Sonderpreis wurde für die beste Arbeit auf dem Gebiet der Neurowissenschaft vergeben und ist mit 500,-- € dotiert. Außerdem wurden die Preisträger zu der im Frühjahr 2007 stattfindenden Jahrestagung der Neurowissenschaftlichen Gesellschaft nach Göttingen eingeladen, wobei die Gesellschaft die Reise- und Hotelkosten übernimmt. Zusätzlich erhalten die Preisträger kostenlos für ein Jahr das „Neuroforum“.

# BMBF fördert Nachwuchsgruppen auf dem Gebiet bildgebende Verfahren

Bundesministerium für Bildung und Forschung

Das Bundesministerium für Bildung und Forschung (BMBF) fördert den Aufbau von Nachwuchsgruppen auf dem Gebiet der bildgebenden Verfahren in der Medizin. In diesem Rahmen können promovierte Nachwuchswissenschaftler bzw. Nachwuchswissenschaftlerinnen aus dem In- oder Ausland, die bereits außergewöhnliche wissenschaftliche Leistungen auf dem Gebiet der innovativen nicht-invasiven bildgebenden Verfahren vorweisen können, Gruppenleiterstellen beantragen. Der Antrag muss gemeinsam mit einem etablierten Zentrum für Bildgebung bzw. einer entsprechenden Fakultät an einer deutschen Universität oder wissenschaftlichen Einrichtung gestellt werden.

Gefördert werden Forschungsvorhaben in folgenden Bereichen:

1) klinische bzw. klinisch-theoretische Anwendungen beim Menschen mit Fokus auf Organsysteme (z.B. Gehirn, Herz/Kreislaufsystem) bzw. Krankheitsgebiete (z.B. Onkologie)
2) Bildgebung in Tiermodellen mit Relevanz für humane Anwendungen
3) Weiterentwicklung von technischen bzw. methodischen Aspekten der nicht-invasiven Bildgebung im Hinblick auf biomedizinische Fragestellungen mit enger interdisziplinärer Zusammenarbeit zwischen biomedizinischen Anwendern und technischen Entwicklern.

Beantragt werden können Mittel für die Durchführung eines selbständig strukturierten Forschungsprogramms, die neben der Stelle des Gruppenleiters bzw. der Gruppenleiterin weitere Personal-, Sach- und Reisemittel sowie Mittel für Investitionen beinhalten. Es ist zunächst eine Förderdauer von 5 Jahren vorgesehen.

Entsprechende Anträge können ab sofort bis spätestens zum 31. Oktober 2006 gestellt werden.

Weitere Informationen zu den „Nachwuchsgruppen bildgebende Verfahren“ und zur Antragstellung finden Sie unter: http://www.gesundheitsforschung-bmbf.de/de/1281.php

Bei weitergehenden Fragen können Sie sich wenden an:

***Dr. Martin Barth***
*DLR - Projektträger Gesundheitsforschung*
*Heinrich-Konen-Straße 1*
*53227 Bonn*
*Tel.: +49 (0)228-3821-250*
*e-mail: m.barth@DLR.de*

# Call for Symposia

# 6th FENS Forum of European Neuroscience

**July 12 – 16, 2008**
**Geneva | Switzerland**
**Palexpo**

Organized by the Federation of European Neuroscience Societies | FENS
http://www.fens.org
Hosted by the Swiss Society for Neuroscience | SSN
http://www.swissneuroscience.ch

**A must in Europe for neuroscientists all over the world.**

**Deadline for Submission of Symposia:**
**February 28, 2007**

The Forum Program Committee will establish the scientific programme of the FENS Forum 2008 on the basis of the proposals from European scientists from all areas of neuroscience research. Instructions and application forms for symposia can be obtained from

http://forum.fens.org/2008

or by mail:
fensforum@bordeaux.inserm.fr

SSN

fens

Neurowissenschaftliche Gesellschaft

# Neurowissenschaftliche Gesellschaft e.V.

# Protokoll der Mitgliederversammlung am 9. Juli 2006 während des FENS Forums 2006 in Wien, 11.30 – 12.30 Uhr

Versammlungsleiter ist der Präsident der Neurowissenschaftlichen Gesellschaft, Prof. Dr. Klaus-Peter Hoffmann.

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

Die Zahl der erschienenen Mitglieder beträgt 18.

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

**Beginn:** 11.30 Uhr **Ende:** 12.30 Uhr

**Tagesordnung:**

1. Begrüßung durch den Präsidenten
2. Bestätigung des Protokolls der letzten Mitgliederversammlung
3. Bericht des Schatzmeisters
4. Mitteilungen
5. Aktivitäten der Gesellschaft
6. Bericht zum FENS Forum
7. Verschiedenes

### 1. Begrüßung durch den Präsidenten

Der Präsident K.- P. Hoffmann begrüßt die Anwesenden und eröffnet die Sitzung.

### 2. Bestätigung des Protokolls der letzten Mitgliederversammlung

Das Protokoll der letzten Mitgliederversammlung vom 19. Februar 2005 wird mit 18 Ja-Stimmen, 0 Nein-Stimmen und 0 Enthaltungen angenommen.

### 3. Bericht des Schatzmeisters

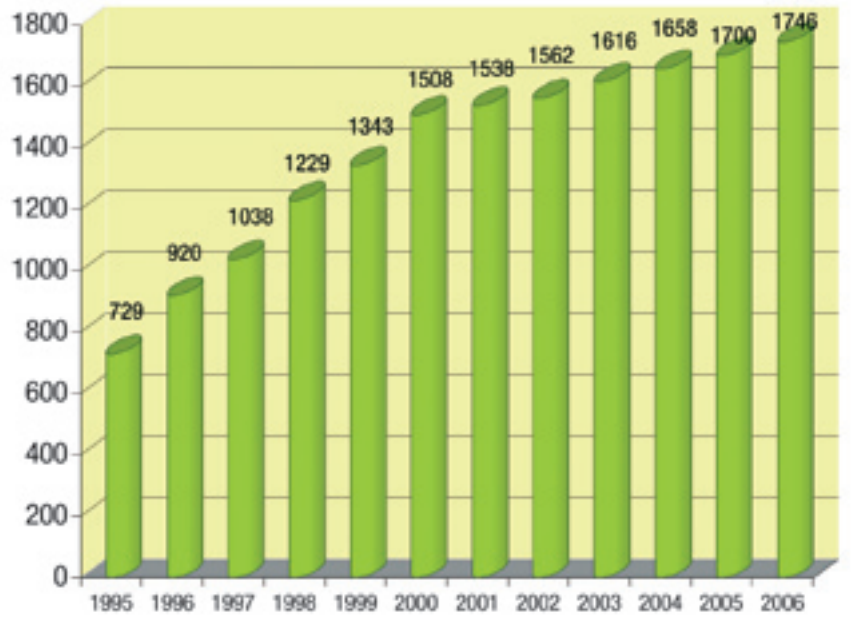
A. Draguhn gibt den Kassenbericht für das Jahr 2005: die Einnahmen betrugen 216.213.91 €, die Ausgaben 215,366,87 €. Der Kassenbestand zum 31.12.2005 betrug auf den Girokonten 30.102,09 €, dazu kamen Sparanlagen in Höhe von 97.814,18 € sowie Investionen in Höhe von 794,00 €. Damit beläuft sich das Vermögen der Gesellschaft zum 31.12.2005 auf 128.710,27 €. A. Draguhn erläutert die Einnahmen und Ausgaben im Jahr 2005. Der Jahresabschluss wurde von einer Steuerberaterin erstellt.

Die Mitgliederversammlung entlastet den Schatzmeister auf der Grundlage des Berichts der Kassenprüfer mit 17 Ja-Stimmen, 1 Enthaltung und 0 Nein-Stimmen.

### 4. Mitteilungen

K.- P. Hoffmann stellt die Entwicklung der Mitgliederzahlen vor. Die Tendenz ist weiterhin steigend. Der Mitgliederstand am 1. Juli 2006 beträgt 1.746 Mitglieder, davon 1.366 ordentliche Mitglieder und 380 studentische Mitglieder. Die Verteilung der Mitglieder in den Sektionen ist weiterhin wenig verändert, wobei die Sektion Computational Neuroscience einen deutlichen Rückgang von 6,3 % auf 2,5 % zu verzeichnen hat. Die großen Sektionen mit über 10 % sind nach wie vor Zelluläre Neurowissenschaften, Molekulare Neurobiologie, Systemneurobiologie, Klinische Neurowissenschaften und Kognitive Neurowissenschaften und Verhalten.

**Entwicklung der Mitgliederzahlen**




| | | | |
|---|---|---|---|
| 1995 | 729 Mitglieder | 2003 | 1.616 Mitglieder |
| 1996 | 920 Mitglieder | 2004 | 1.658 Mitglieder |
| 1997 | 1.038 Mitglieder | 2005 | 1.700 Mitglieder |
| 1998 | 1.229 Mitglieder | 2006 | 1.746 Mitglieder |
| 1999 | 1.343 Mitglieder | | |
| 2000 | 1.508 Mitglieder | Stand zum 1. Juli 2006 | |
| 2001 | 1.538 Mitglieder | 1.366 | Ordentliche Mitglieder |
| 2002 | 1.562 Mitglieder | 380 | Studentische Mitglieder |

## 5. Aktivitäten der Gesellschaft

Des Weiteren berichtet K. - P. Hoffmann über die Lehrerfortbildung. Im Jahr 2006 werden 11 Fortbildungsveranstaltungen angeboten, die Umfrage nach Fortbildungsveranstaltungen für 2007 hat 12 Veranstaltungen ergeben. Auch die Methodenkurse laufen mit 15 Angeboten im Jahr 2006 weiterhin erfolgreich. Die Umfrage für das Jahr 2007 durch G. Reifenberger läuft bereits. Allerdings wird Herr Reifenberger die Koordination der Methodenkurse nicht weiterführen. K. P. Hoffmann dankt Herrn G. Reifenberger für sein Engagement. A. Reichenbach aus Leipzig konnte als sein Nachfolger gewonnen werden.

Die DANA Alliance for the Brain hat über FENS 24.000 Euro für Brain Awareness Week (BAW) Events in ganz Europa im März 2006 zur Verfügung gestellt. Es wurden 27 Projekte gefördert, davon je ein Projekt in Berlin (H. Kettenmann) und in Magdeburg (M. Gruss/K. Braun). Die NWG sollte sich weiterhin mit Projekten an der BAW beteiligen.

Die Homepage der NWG wurde um zwei sSeiten erweitert: eine Bilddatenbank mit Abbildungen aus Neuroforum sowie ein Forum zum Austausch über Kooperationen, gebrauchte Geräte, Antikörper, Knockout-Tiere etc.

Während des SfN-Meetings im November 2005 hat die NWG zusammen mit Bernhard Sabel einen Social „Neuroscience in Germany“ in der deutschen Botschaft in Washington organisiert.

H.-J. Pflüger hat im Mai wieder den Sonderpreis der NWG beim Bundeswettbewerb Jugend forscht übergeben. Preisträger sind Jeannine Ziegler (19 Jahre) und Christoph Budelmann (20 Jahre) aus Mannheim und Darmstadt mit ihrem Projekt „Die Ohren – Spiegel der Emotionen“.

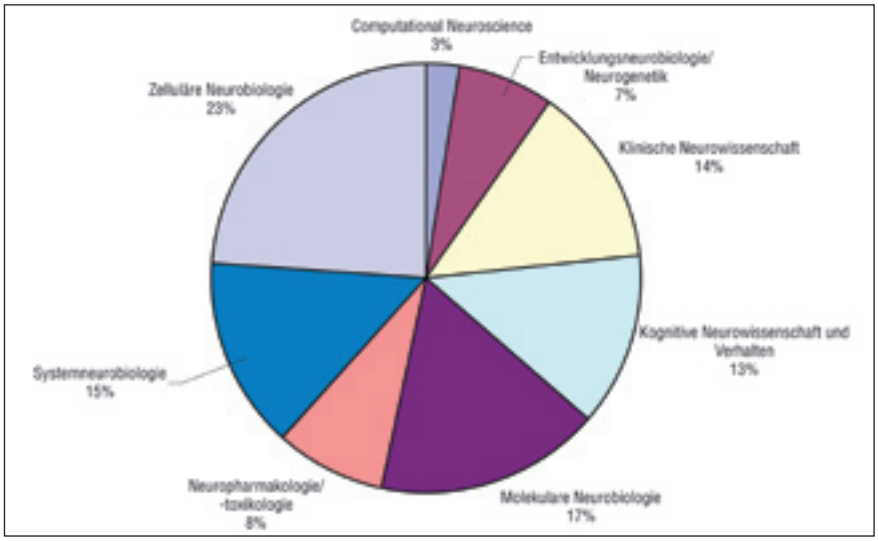
Neuroforum läuft nach wie vor reibungslos. H. Kettenmann hat mit dem Spektrum/Elsevier-Verlag weiterhin das Konzept einer Internationalisierung von Neuroforum diskutiert. Seitens des Spektrum/Elsevier-Verlags besteht jedoch daran kein Interesse. H. Kettenmann wird in Kürze ein weiteres Gespräch mit dem Springer-Verlag zu diesem Thema führen.

## 6. Bericht zum FENS Forum

Aufgabe der deutschen Mitglieder des LOC für das FENS Forum war das „Abstract editing“ gewesen sowie das Einteilen der Abstracts in Sessions und der Vorschlag sog. „Additional Symosia“. Das FENS Forum kann als großer Erfolg gewertet werden.

**Sektionszugehörigkeit (Stand 1. Juli 2006)**

| | 2001 | 2002 | 2003 | 2004 | 2005 | 2006 |
|---|---|---|---|---|---|---|
| Zelluläre Neurowissenschaften | 24,5 % | 24,3 % | 24,3 % | 23,8 % | 22,6 % | 23,8 % |
| Molekulare Neurobiologie | 12,8 % | 17,7 % | 17,5 % | 17,4 % | 16,0 % | 16,8 % |
| Systemneurobiologie | 13,2 % | 15,0 % | 14,9 % | 14,6 % | 14,2 % | 14,5 % |
| Klinische Neurowissenschaften | 6,1 % | 13,8 % | 14,1 % | 13,9 % | 13,3 % | 13,5 % |
| Kognitive Neurowiss./Verhalten | 18,5 % | 12,0 % | 11,8 % | 12,6 % | 12,3 % | 13,2 % |
| Neuropharmakologie/–toxikologie | 5,2 % | 8,4 % | 8,5 % | 8,5 % | 8,3 % | 8,4 % |
| Entwicklungsneurob./Neurogenetik | 7,5 % | 7,5 % | 7,6 % | 7,5 % | 7,2 % | 7,3 % |
| Computational Neuroscience | 1,2 % | 1,3 % | 1,5 % | 1,7 % | 6,3 % | 2,5 % |




Die Teilnehmerzahlen sind im Vergleich zum vorherigen Forum in Lissabon auf über 5.000 gestiegen und erreichen damit fast die Höchstmarke von Paris. Das deutsche Kontingent sind über 800 Teilnehmer und damit das stärkste. Die Zusammenarbeit mit den österreichischen Organisatoren wurde als sehr gut, effektiv und entspannt empfunden.

## 7. Verschiedenes

K. P. Hoffmann berichtet über die bevorstehenden Neuwahlen der DFG-Fachgutachter. Da die Aufteilung in Fachgebiete in den Neurowissenschaften sehr komplex war, sieht die DFG eine Neuordnung der Fachgebiete vor, die auch zu einer Verschiebung der Anzahl der Fachgutachter pro Gebiet führt. K. Unsicker und M. Frotscher sind Vorsitzende der Findungskommission. Ein Aufruf zur Kandidatennennung wird im Herbst erwartet. Die NWG hat in allen Fachgebieten ein Vorschlagsrecht. K. P. Hoffmann wird versuchen, den Termin für die Kandidatennennung in Erfahrung zu bringen.

Es wird diskutiert, wie die Förderquoten der DFG zustande kommen und wie auf diese Einfluss genommen werden kann bzw. wie die Gutachterentscheidungen transparenter gemacht werden können. Es wird als dringend notwendig erachtet, dass die DFG ein Online-Gutachterverfahren einführt. Außerdem wird vorgeschlagen, nach Ablauf eines Projektes eine Kontrolle der Gutachter durchzuführen, die darüber Aufschluss gibt, in wie weit der Gutachter mit seiner Einschätzung des Projektes richtig lag. H. Zimmermann regt an, bei der nächsten Göttinger Tagung eine Round-Table-Diskussion mit Gutachtern abzuhalten, die Einblicke in die Interna des Gutachterverfahrens gewährt.

Versammlungsleiter:

K.-P. Hoffmann

Prof. Dr. Klaus-Peter Hoffmann
(Präsident)

Protokollführer

Prof. Dr. Helmut Kettenmann
(Generalsekretär)

# FENS Forum in Wien bricht Rekorde

Das FENS Forum in Wien wurde erfolgreich durchgeführt und hat auch mehrere Rekorde gebrochen. Die Zahl der wissenschaftlichen Teilnehmer betrug 4910 validierte Teilnehmer (d.h. vorregistrierte Teilnehmer plus Neuregistrierungen on-site abzüglich der „no-shows“) und ca. 260 Aussteller, also insgesamt rund 5170 Teilnehmer. Wien hat damit das bisher größte Forum in Paris 2002 mit 4833 validierten wissenschaftlichen Teilnehmern – von Brighton 2000 liegen nur Schätzungen vor – übertroffen. Ebenso sind die Zahl der Studenten (knapp 2000 gegenüber rund 1500 in Paris) und die Zahl der teilnehmenden Länder (rund 70 gegenüber 55 früher) ein neuer Rekord. Zu diesem schönen Erfolg haben sicher die hervorragende Zusammenarbeit zwischen den gastgebenden Gesellschaften aus Österreich und Deutschland und die hohe Teilnehmerzahl aus beiden Ländern entscheidend beigetragen. Auch das Social Program (die FENS Night in der Krieau mit rund 5000 Teilnehmern und die Student Night mit rund 1500 Studenten im Wiener Rathaus) wurde enthusiastisch angenommen.

Die genauen statistischen Zahlen sowie die Auswertung der detaillierten Evaluierung des Forums mit einem Rücklauf von über 1000 Fragebögen werden etwa Mitte September vorliegen. Obwohl die Endabrechnung noch nicht erfolgt ist, ist schon jetzt abzuschätzen, dass ein positives Ergebnis erzeil werden wird.

Ein vollständiger detaillierter Endbericht wird im November vorgelegt werden können.

***Prof. Dr. Alois Saria***
*Chair, Local Organising Committee*
*Medizinische Universität Innsbruck*
*Univ.-Klinik für Psychiatrie/*
*Neurochem. Labor*
*Anichstr. 35*
*6020 Innsbruck/Austria*
*Tel./Fax: 0043 512 504 23715/16*
*e-mail: alois.saria@uibk.ac.at*

## Fehlende Mitgliederadressen

Von folgenden Mitgliedern fehlt uns die korrekte Anschrift:

Eckert, Dr. Anne (vormals: Frankfurt)
Gaida, Dr. Wolfram (vormals: Ingelheim)
Geiger, Dr. Kathrin (vormals: Frankfurt/Main)
Jaeger, Dr. Gunther (vormals: Köln)
Koroll, Michael (vormals: Berlin)
Kunz, PD Dr. Dieter (vormals: Basel)
Maskri, Lyntha (vormals: Bochum)
Schlack, Anja (vormals: Bochum)
Schmitz, Dr. Frank (vormals: Homburg)
Zappe, Anne-Catherin (vormals: Stuttgart)

Für Hinweise sind wir dankbar.

# Verhaltensneurologie – Die neurologische Seite der Neuropsychologie

*Besprochen von Anja Hoffmann, Schering AG, Radiopharmaceutical Research, Müllerstr. 178, 13342 Berlin*

„Die Verhaltensneurologie ist ein Spezialgebiet innerhalb der Neurologie, das sich mit mentalen Störungen befaßt, also den Störungen des Denkens, Verhaltens und emotionalen Erlebens. Ihre Aufgabe ist es, neuropsychologische und psychiatrische Störungen aus neurologischer Sicht zu beurteilen.“

Prof. Schnider, Leiter der Klinik für Rehabilitation der Universitätsklinik Genf, hat eine klinisch orientierte Einführung über kognitive Störungen verfasst, mit der er Ärzte und Psychologen anspricht. Den Ärzten möchte er einen „klinischen, praktisch umsetzbaren Zugang zur organischen Grundlage mentaler Störungen verschaffen“ und „die theoretischen Grundlagen mentaler Störungen soweit erörtern,“ dass „Ärzte (...) Patienten mit gezielten Fragen zum Neuropsychologen schicken und dessen Bericht verstehen und klinisch werten können.“ Den Neuropsychologen soll die Vermittlung der „neurologischen Sichtweise (...) helfen zu verstehen, welche Informationen sich Ärzte von einer neurospychologischen Untersuchung erhoffen.“

Soweit der Klappentext bzw. das Vorwort dieses Buches, das in der ersten Auflage bereits 1997 erschienen ist und jetzt in einer überarbeiteten Version von 2004 vorliegt.

Was also erwartet den Leser auf diesen 200 Seiten?

Nach einer kurzen Definition der Verhaltensneurologie beschreibt Armin Schnider zunächst die anatomischen Grundlagen. Dabei führt er die wichtigsten neuroanatomischen Strukturen ein, um darauf basierend kurz auf die Lokalisation von Hirnfunktionen und die topische Bedeutung von Hirnfunktionsstörungen einzugehen. Dies dient aber nur als kurze Einleitung in das Thema, denn die Anatomie der einzelnen klinischen Störungen wird in den entsprechenden Kapiteln genauer dargestellt.

An diese Grundlagen schließen sich acht Kapitel an, die sich mit verschiedenen kognitiven Störungen befassen. Diese beinhalten Aufmerksamkeits- und Verwirrtheitszustände, Frontalhirnsyndrome, Aphasien und assoziierte Störungen, Raumverarbeitungsstörungen, visuelle und taktile Agnosien sowie Gedächtnisstörungen, Callosum-Sydrome und dementielle Syndrome. Die einzelnen Kapitel sind recht ähnlich gegliedert und umfassen jeweils eine Definition der Störung sowie eine Beschreibung der Symptomatik und die Möglichkeiten, diese in einer klinischen Untersuchung zu erfassen. Die Pathogenese bzw. die zu Grunde liegende Anatomie werden ausführ-

lich besprochen und ergänzt durch Angaben zu Ätiologie, Verlauf und Prognose.

Im Anschluss an diese Kapitel findet sich ein klinischer Fragebogen als Beispiel für einen neuropsychologischen Untersuchungsgang sowie abschließend ein sehr ausführliches Literaturverzeichnis.

Aufgelockert und illustriert wird der Text durch zahlreiche Abbildungen, Schemata und Tabellen, die zum einen als kurze und übersichtliche Zusammenfassungen des Textes fungieren, zum anderen aber auch Beispiele für die verschiedenen Tests wiedergeben. Außerdem finden sich darunter auch zahlreiche eindrückliche Patientenbeispiele, für die neben einem besonders typischen Testergebnis oft auch die jeweiligen anatomischen Veränderungen anhand von CT oder MR-Bildern gezeigt werden.

Insgesamt bietet das Buch damit eine Fülle von Informationen zu einem breiten Spektrum an neuropsychologischen Erkrankungen. Erfüllt es aber auch die vom Autor selbst im Vorwort als hoch eingeschätzten Ziele?

Neben den bereits oben zitierten Absichten schreibt der Autor im Vorwort zur 1. Auflage, dass „Denk- und Verhaltensstörungen nach Hirnschädigung (...) als mysteriös und schwer fassbar (gelten)“, dass dieser Eindruck aber falsch sei, weil „mentale Störungen (...) sich durchaus klinisch erfassen (lassen), und dies oft mit einfachen Mitteln.“

Ich denke, diesen Punkt vermittelt Professor Schnider sehr gut. Es ist faszinierend zu lesen, wie präzise sich kognitive Störungen untersuchen, beschreiben und dann zuordnen lassen. Das Buch ist sehr informativ, und die klinischen Beispiele sind beeindruckend und ergänzen den theoretischen Teil sehr schön.

Allerdings erscheint mir die Information teilweise für eine Einleitung nicht richtig ausgewogen, da an manchen Stellen eine sehr ausführliche Darstellung erfolgt, an einigen (wenigen) Stellen aber notwendige Informationen für den Anfänger fehlen: Die Beschreibung der anatomischen Hintergründe ist sehr detailliert und könnte meiner Meinung nach einen Neuling in diesem Bereich, der nicht bereits über solides Wissen in der Neuroanatomie verfügt, überfordern und verwirren. Stattdessen hätte ich mir manchmal eine (ausführlichere) Darstellung der im Text beschriebenen Tests gewünscht (vielleicht in einem zusätzlichen Anhang), weil so ein Teil der im Text getroffenen Aussagen für den Nicht-Fachmann nicht nachvollziehbar war.

Einige Kapitel waren für mich tatsächlich genauere Einführungen in eine bestimmte Thematik, und so kann ich nur begrenzt beurteilen, inwiefern dieses Buch den aktuellen Stand wiedergibt. Aus Diskussionen mit Kollegen, die im Bereich der Aphasietherapie tätig sind, habe ich erfahren, dass es dort zum Teil auch andere Einschätzungen und Darstellungen gibt. Dabei könnte aber möglicherweise auch ein etwas unterschiedlicher Sprachgebrauch bei Neurologen, Psychologen und therapeutisch tätigen Personen (Logopäden, Sprachheiltherapeuten) zum Tragen kommen.

Ich persönlich hätte mir im Demenzkapitel teilweise eine andere Gewichtung gewünscht: Die Lewy-Body-Demenz, die nach der Alzheimer-Erkrankung die zweithäufigste Demenz darstellt, wird nur in einem Absatz als Differentialdiagnose zum Morbus Alzheimer näher erläutert, während andere, wesentlich seltenere Demenzen mehr Raum erhalten haben.

Letzten Endes sind diese Kritikpunkte aber nur kleine Anmerkungen gemessen an einer insgesamt klaren und verständlichen Darstellung. Ich habe durch das Lesen dieses Buches viel gelernt, weil es zu differenzierterem Hinschauen auffordert. Es ist für mich in der Summe eine gute und faszinierende Darstellung der Verhaltensneurologie und zeigt sehr schön, was für ein Potential in diesem Bereich vorhanden ist. Es bleibt zu hoffen bzw. zu wünschen, dass angesichts immer knapper werdender Zeit für Diagnostik und Therapie die Möglichkeiten für diese zeitaufwendigen aber notwendigen Untersuchungen erhalten bleiben, um dem einzelnen Patienten mit seinem Krankheitsbild gerecht zu werden.

***Armin Schnider***
*Verhaltensneurologie*
*Die neurologische Seite der Neuropsychologie*
*Georg Thieme Verlag Stuttgart*
*2. erweiterte Auflage 2004*
*200 Seiten, 73 Abbildungen, kartoniert*
*EUR 49,95 /CHF 82,00*
*ISBN 3 13 109782 5*

# Multiple Sklerose

*Besprochen von Hannah Pellkofer, Klinikum der Ludwig-Maximilian Universität München Großhadern, Institut für klinische Neuroimmunologie, Marchioninistr. 15, 81377 München*

Dieses Buch, das mittlerweile in der vierten Auflage erschienenen ist, widmet sich auf insgesamt 419 Seiten dem komplexen Erkrankungsbild der Multiplen Sklerose. Dabei werden alle relevanten Aspekte der Erkrankung von führenden Klinikern und Wissenschaftlern dargestellt. Da sich in den letzten Jahren erhebliche medizinische Fortschritte hinsichtlich Therapie, pathologischen Veränderungen, Neurogenetik und bildgebenden Verfahren ergeben haben und die einzelnen Aspekte der Erkrankung für den klinisch tätigen Neurologen kaum mehr zu überblicken sind, bietet dieses Werk ein übersichtlich dargestelltes, an die neuen Erkenntnisse angepasstes deutschsprachiges Werk, das sich sowohl zum Nachschlagen bestimmter Teilaspekte, als auch aufgrund der guten Lesbarkeit als komplette Lektüre eignet. Dabei sind die einzelnen Abschnitte gut gegliedert, so dass eine Fokussierung auf wenige Teilbereiche möglich ist. Alle Kapitel sind sehr gut illustriert und werden durch qualitativ hochwertige Abbildungen und Tabellen veranschaulicht.

In der aktualisierten Auflage werden zunächst die Grundlagen der Erkrankung hinsichtlich Genetik, Umweltfaktoren, pathologischen Veränderungen und autoimmunologischen Vorgängen dargestellt. Auch werden wesentliche Aspekte zur Abschätzung des Krankheitsverlaufes und prognostischer Parameter dargestellt, eine Frage, die von Patienten immer wieder gestellt wird. Ein gesamtes Kapitel widmet sich zudem der Multiplen Sklerose im Kindesalter, die sich insbesondere differentialdiagnostisch, aber auch therapeutisch von der MS im Erwachsenenalter unterscheidet. In einem zweiten Abschnitt des Buches werden die klinische Präsentation der MS und diagnostische Möglichkeiten zur Abgrenzung relevanter Differentialdiagnosen erörtert. Dabei wird detailliert auf die Rolle der Kernspintomographie, der Blut- und Liquordiagnostik sowie der elektrophysiologischen Möglichkeiten eingegangen. Viele Abbil-

# Ausblick

Folgende Beiträge werden für die nächsten Ausgaben von **Neuro***forum* vorbereitet:

**Aktivitätsmuster im Gehirn: Unterschiede und Gemeinsamkeiten beim Verstehen von Erst- und Zweitsprache**
*Jutta L. Mueller, Shirley-Ann Rüschemeyer und Angela D. Friederici*

**Neuroendokrine Kontrolle des Energiestoffwechsels**
*Eva Rother, Begt Belgardt und Jens Brüning*

**Metabolische Regulation und neuronale Aktivität: Wie Hunger mobil macht**
*Dieter Wicher*

**Mechanismen der oxidativen Glutamattoxizität** *Jan Lewerenz und Axel Methner*

**Neurogenese im adulten Nervensystem**
*Josef Bischofberger und Christoph Schmidt-Hieber*


## Impressum

**Herausgeber:**
Neurowissenschaftliche Gesellschaft e.V.
Bankverbindung: Berliner Bank AG,
BLZ 100 200 00, Kto.-Nr. 810 505 1800
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
Niels Birbaumer, Tübingen
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
Uwe Homberg, 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
Slevogtstr. 3-5, 69126 Heidelberg
Tel./Fax: 06221/9126-300/-370
http://www.elsevier.de

**Geschäftsführer:**
Angelika Lex, Peter Backx

**Anzeigen:**
top-ad Bernd Beutel
Hammelbächerstr. 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 und Auslieferung,**
Stürtz GmbH, Würzburg

**Abo-Service:**
Elsevier GmbH
Barbara Dressler, Katharina Ernst
Löbdergraben 14a, 07743 Jena
Tel.: 03641/626444, Fax: 03641/626443
e-mail: b.dressler@elsevier.com

**Titelgestaltung:** Eta Friedrich, Berlin

Erscheinungsweise viermal im Jahr.
**Neuro***forum* 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 26,20. Alle Preise inkl. Versandkosten (Abonnement: Inland EUR 4,10, Ausland EUR 6,20; Einzelheft: Inland EUR 1,20) und MwSt. Eine Abonnement-Bestellung kann innerhalb von zwei Wochen schriftlich beim Abo-Service in Jena 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, Erfüllungs- u. Zahlungsort ist Heidelberg.


dungen mit MRT-Befunden abzugrenzender Differentialdiagnosen veranschaulichen die relevanten Aspekte und sind ein wertvoller Beitrag für die klinische Praxis. Der größte Abschnitt umfasst die therapeutischen Optionen. Hier wird zum einen auf die Möglichkeit der immunmodulatorischen und immunsuppressiven Dauertherapie eingegangen, die in wachsender Vielfalt und einem zunehmenden Indikationsspektrum zur Verfügung stehen. Darüber hinaus werden die vielfältigen symptomatischen Therapieoptionen beschrieben, die in der Behandlung von MS-Patienten mittlerweile eine große Bedeutung erlangt haben und für deren Lebensqualität eine entscheidende Rolle spielen. Ebenso sehr ausführlich werden sowohl zukünftige Therapiestrategien als auch Alternativ- und Außenseitertherapien dargestellt. Aufgrund der übersichtlichen Darstellung und der kritischen Bewertung kann hier rasch ein Überblick bei entsprechenden Anfragen durch Patienten gewonnen werden. Darüber hinaus wird auf wichtige alltagsrelevante Aspekte wie Impfungen, Schwangerschaft, Narkosen und Reisen eingegangen - Fragen, die sich im klinischen Alltag sehr häufig ergeben. Für den schnellen Überblick eignen sich zudem die kurze Zusammenfassung klinisch relevanter Kernaussagen am Ende jedes Kapitels.

Insgesamt stellt dieses Werk umfassend, anschaulich und kompetent alle relevanten Aspekte der komplexen Erkrankung Multiple Sklerose dar. Da die Beiträge sehr übersichtlich gegliedert und verständlich lesbar sind, gelingt es, sich innerhalb kurzer Zeit über das jeweilige Thema zu informieren und liefert in kompakter Form alle wesentlichen Informationen. Dass die Erkenntnisse in der Diagnostik und Behandlung der Multiplen Sklerose einem solch raschen Wandel unterliegen, der letztendlich durch kein Buch adäquat wiedergegeben werden kann, ist ein nicht zu lösendes Problem. Jedoch gibt das Werk einen sehr guten Überblick über die wichtigsten Aspekte und kann daher sowohl in der Klinik als auch in der Praxis tätigen Neurologen, aber auch interessierten Allgemeinmedizinern uneingeschränkt empfohlen werden.

***Rudolf M. Schmidt und Frank A. Hoffmann*** *(Hrsg.)*
*Multiple Sklerose – Diagnostik, Therapie und Rehabilitation*
*Urban & Fischer-Verlag*
*München 2006, 4. Aufl.*
*Ca. 432 S., 60 s/w. Abb., kartoniert*
*ISBN 3-437-22081-0*
*EUR 59,95*

# Neurowissenschaftliche Gesellschaft e.V.

**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)

- ☐ Verhaltensneurowissenschaften
- ☐ Zelluläre Neurobiologie
- ☐ Entwicklungsneurobiologie und Neurogenetik
- ☐ Neuropharmakologie und -toxikologie
- ☐ Systemneurobiologie
- ☐ Molekulare Neurobiologie
- ☐ Klinische Neurowissenschaften
- ☐ Computational Neuroscience
- ☐ Kognitive Neurowissenschaften

***Ich bin Student*** ☐ ja ☐ nein
(Bescheinigung anbei)

***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

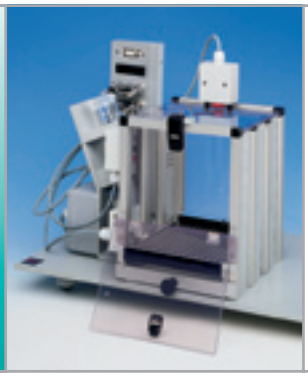
### Drinking & Feeding

- 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

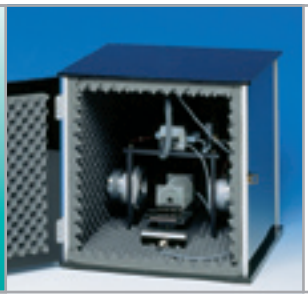
- Open circuit calorimetry system
- Quantifies energy expenditure & respiratory quotient RER
- Measures food & fluid intake
- Outputs total, ambulatory & fine movements as well as rearing

### 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

TSE systems