

FEBRUAR 2007
XIII. JAHRGANG

D 13882 F
ISSN 0947-0875

1.07

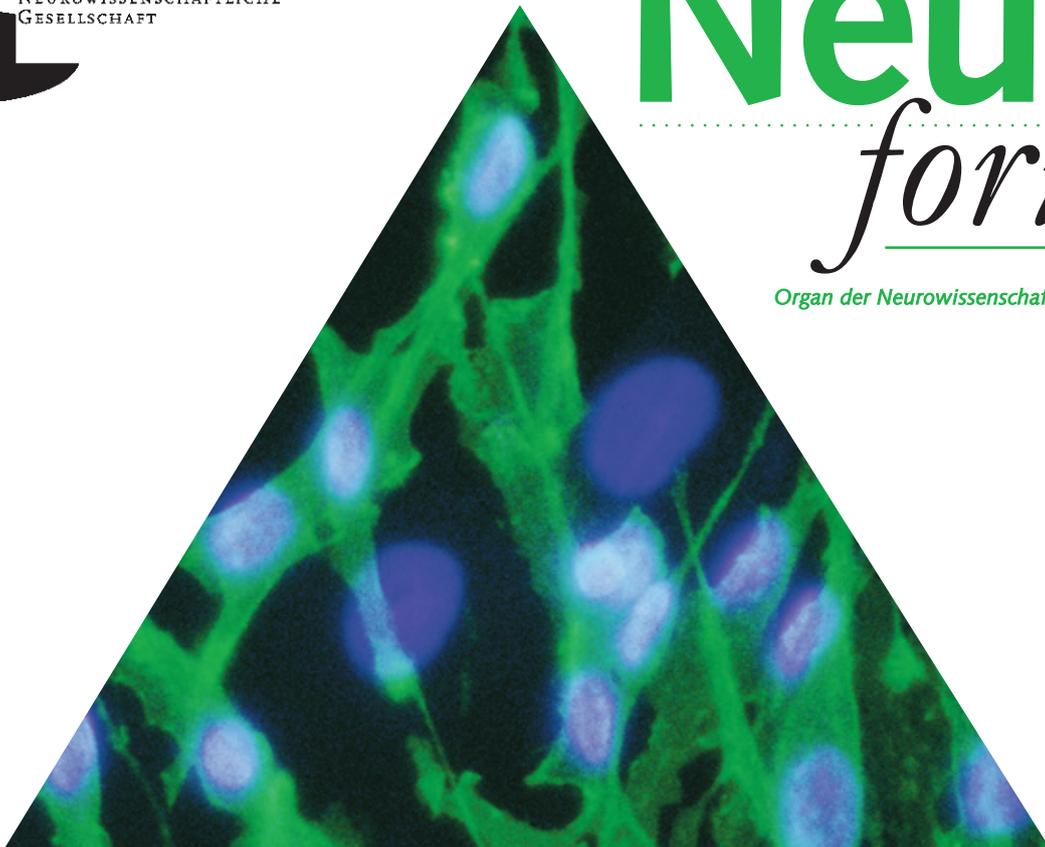
Perspektiven der Hirnforschung



NEUROWISSENSCHAFTLICHE
GESELLSCHAFT

Neuro forum

Organ der Neurowissenschaftlichen Gesellschaft



Schutz oder Neuaufbau: Neuroprotektive Effekte von TGF- β_1

Bewegungsplanung – Signale zur Steuerung von kognitiven Neuroprothesen

Was sind und was können olfaktorische Hüllzellen tatsächlich?



Blick für die Elektrophysiologie

Ideales Mikroskop für patch-clamp Experimente und Intravitalmikroskopie



Bedienerfreundlich

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

Elektrisch rauschfrei

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



Schlank, stabil und ausbaufähig

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

Optik vom Feinsten

Zum Beispiel:

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

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

NEU: Erweiterte NIR DIC Korrektur (850 nm)

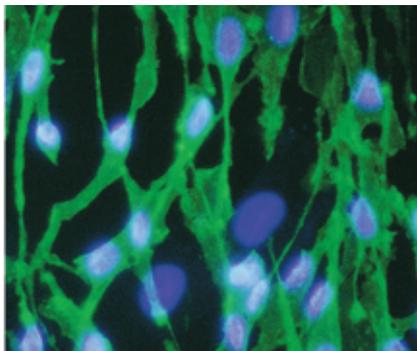


Nikon GmbH, Mikroskope
Tiefenbroicher Weg 25
40472 Düsseldorf

Tel.: 0211 94 14 214

Fax: 0211 94 14 322

e-mail: mikroskope.messtechnik@nikon.de



Zum Titelbild: Olfaktorische Hüllzellen *in vitro*, siehe Artikel auf S. 22.



**Vorstand der
Amtsperiode 2007/2009**

Präsident:

Prof. Dr. med. Mathias Bähr, Göttingen

Vizepräsident:

Prof. Dr. Sigrun Korsching, Köln

Schatzmeister:

Prof. Dr. Andreas Draguhn, Heidelberg

Generalsekretär:

Prof. Dr. Ulrich Dirnagl, Berlin

Sektionssprecher

Computational Neuroscience:

Prof. Dr. Ad Aertsen, Freiburg

Entwicklungsneurobiologie/Neurogenetik:

Prof. Dr. Michael Frotscher, Freiburg

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. Eckart Gundelfinger, Magdeburg

Neuropharmakologie und -toxikologie:

Prof. Dr. Rainer Schwarting, Marburg

Systemneurobiologie:

Prof. Dr. Ulf Eysel, Bochum

Zelluläre Neurobiologie:

Prof. Dr. Hans Hatt, Bochum

Inhalt	3
--------	---

HAUPTARTIKEL

Ludwig Aigner, Jürgen Winkler und Ulrich Bogdahn	4
---	---

Schutz oder Neuaufbau: Neuroprotektive Effekte des Transforming Growth Faktors- β_1 auf Kosten einer reduzierten Neurogenese?

Alexander Gail	13
-----------------------	----

Bewegungsplanung in der Großhirnrinde – Signale zur Steuerung von kognitiven Neuroprothesen

Konstantin Wewetzer und Gudrun Brandes	22
---	----

Was sind und was können olfaktorische Hüllzellen tatsächlich?

ARTIKEL DES QUARTALS

Henrike Berkefeld, Claudia A. Sailer, Wolfgang Bildl, Volker Rohde,	27
--	----

Jörg-Oliver Thumfart, Silke Eble, Norbert Klugbauer, Ellen Reisinger, Josef Bischofberger, Dominik Oliver, Hans-Günther Knaus, Uwe Schulte und Bernd Fakler

BK_{Ca}-Cav channel complexes mediate rapid and localized Ca²⁺-activated K⁺ signaling

HISTORISCHER ARTIKEL

Gerald Kreft	31
---------------------	----

In Memoriam Philipp Schwartz (1894-1977): Neuropathologe – Patriot – Weltbürger

NACHRICHTEN AUS DER NEUROWISSENSCHAFTLICHEN GESELLSCHAFT

Stipendien für die Teilnahme an der 7. Göttinger Tagung der Neurowissenschaftlichen Gesellschaft	21
--	----

Programmübersicht der 7. Göttinger Tagung der Neurowissenschaftlichen Gesellschaft	34
--	----

Ergebnisse der Wahl zum Vorstand der Neurowissenschaftlichen Gesellschaft für die Amtsperiode 2007/2009	36
---	----

Einladung zur Mitgliederversammlung auf der 7. Göttinger Tagung der Neurowissenschaftlichen Gesellschaft	36
--	----

BÜCHER

Gottgen und Großmutterneuron	37
------------------------------	----

Der Nerventurm	38
----------------	----

AUSBLICK/IMPRESSUM	38
--------------------	----



Schutz oder Neuaufbau: Neuroprotektive Effekte des Transforming Growth Faktors- β_1 auf Kosten einer reduzierten Neurogenese?

Ludwig Aigner, Jürgen Winkler und Ulrich Bogdahn

Zusammenfassung

Mit zunehmender Komplexität des Nervensystems schwindet in der Phylogenie die Fähigkeit zur regenerativen Erneuerung. Dieses Defizit wird teilweise durch neuroprotektive Strategien kompensiert, die allerdings in der Regel unzureichend sind und chronisch fortschreitende neurodegenerative Erkrankungen nicht aufhalten können. Mild verlaufende entzündliche Veränderungen werden praktisch bei allen chronisch neurodegenerativen Erkrankungen beobachtet und spielen wohl für deren Progression eine entscheidende Rolle. Die Regulation dieser Immunantworten rückt immer mehr ins Rampenlicht: Sie dürfen im Gehirn nur moderat ablaufen, um verbleibende Strukturen nicht allzu sehr zu schädigen. Transforming Growth Faktor (TGF)- β_1 ist ein bei der Regulation von Entzündungsreaktionen im Gehirn maßgeblich beteiligtes Molekül; es greift – meist als Suppressor – in die Modulation der Zellproliferation von Mikroglia und Astrozyten ein. Neuere Daten weisen darauf hin, dass TGF- β_1 auch die Proliferation neuraler Stamm- und Vorläuferzellen im adulten ZNS beeinflusst: Unter Einwirkung von TGF- β_1 werden weniger neue Nervenzellen gebildet. Dieser Effekt ist das Ergebnis einer reduzierten Proliferation adulter Stamm- und Vorläuferzellen. Auch im Verlauf vieler neurodegenerativer Erkrankungen, wie bei Morbus Parkinson oder Morbus Alzheimer, bzw. mit zunehmendem Alter proliferieren weniger Stammzellen im Gehirn. Gleichzeitig ist auch bekannt, dass das Gehirn unter solch pathologischen Bedingungen (und ebenso im Alter) die Expression von TGF- β_1 steigert. Vor diesem Zusammenhang verstärken sich die Hinweise, wonach TGF- β_1 eine zentrale Rolle bei der Entstehung neurodegenerativer Erkrankungen zukommen könnte. Das Ziel, die Expression des Faktors TGF- β_1 zu beeinflussen, stellt bei der Suche nach Wegen zum Eindämmen neurodegenerativer Erkrankungen einen viel versprechenden Ansatz dar. Vor einer therapeutischen Modulation des TGF- β -Spiegels sind jedoch die vielfältigen, oft gegensätzlichen Wirkweisen zu berücksichtigen, welche dieser Faktor je nach zellulärem Kontext ausübt. Demnach kann TGF- β_1 einerseits neuroprotektiv wirken, andererseits aber auch die Entstehung neuer Nervenzellen und damit den Neuaufbau verhindern.

Abstract

The regenerative potential of the nervous system is decreasing with growing complexity along the phylogenetic tree. This deficit is partially compensated by neuroprotective strategies, which are, however, in most cases insufficient and not capable to halt the disease progression. Virtually all neurodegenerative diseases are associated with inflammatory responses, which play important roles for the development of the disease. The mechanisms regulating these immune responses were moving into the focus of research: typically, the immune system is dampened down to prevent the attack of remaining structures and functions. Transforming growth factor (TGF)- β_1 down-regulates the immuneresponse and inhibits proliferation of microglia and astrocytes. Recent data indicate that TGF- β_1 also blocks the proliferation of neural stem and progenitor cells. Reduced neurogenesis is also observed along the course of neurodegenerative diseases such as Parkinson's and Alzheimer's disease and during aging. These conditions are associated with increased levels of TGF- β_1 opening the possibility that TGF- β_1 might be key player in the pathogenetic processes and in the functional deficits associated with these diseases. Modulating TGF- β_1 signaling might be a future therapeutic strategy. However, the pleiotropic activities of TGF- β_1 require a careful consideration, since TGF- β_1 has neuroprotective activity and at the same time inhibitory effects on neurogenesis.

Key words: neurogenesis; neural stem cells; neurodegenerative diseases; CNS repair; cytokines

Einleitung

TGF- β_1 ist ein Mitglied der TGF- β -Superfamilie, welche mehr als 100 verschiedene Proteine zählt, rund 40 davon sind allein den Säugetieren zugeordnet. Zu dieser Proteinfamilie gehören unter anderem Aktivine und Inhibine, Bone Morphogene Proteine (BMPs) und bestimmte Faktoren für Wachstum und Differenzierung (growth / differentiation factors = GDFs), aber auch eine kleine Gruppe multifunktionaler Zytokine, die TGF- β s. Letztere Unterfamilie umfasst bei Säugern drei verschiedene Isoformen: TGF- β_1 , TGF- β_2 und TGF- β_3 (Massague 1998; Bottner et al. 2000). TGF- β_1 wird in einer 391 Aminosäuren langen Vorstufe synthetisiert, aus deren C-terminalen 112 Aminosäuren das reife Peptid entsteht. Die Zelle sezerniert alle TGF- β s als inaktive Vorläuferproteine. Bevor diese an die Zielstruktur auf der Zelloberfläche binden können, müssen sie aktiviert werden, was durch die Abtrennung des am Aminoterminus gelegenen Sekretionssignals zusammen mit der Prodomäne geschieht. Die dreigliedrige Struktur der TGF- β s (Signalpeptid für die Sekretion, Prodomäne, reifes Protein) entspricht dem typischen Aufbau sezernierter Signalmoleküle. Die biologisch aktive Form des TGF- β_1 ist ein Homodimer, bestehend aus zwei jeweils 12,5 kD großen Peptiden, welche durch Disulfidbrücken miteinander verbunden sind (Bottner et al. 2000; Dennler et al. 2002).

Wie die TGF- β s schließlich ihre oft sehr vielfältigen Wirkweisen auf zellulärer Ebene entfalten, liegt teilweise noch im Dunkeln. Der Signaltransduktionsweg ist im Prinzip recht einfach: Alle drei TGF- β s kontaktieren dasselbe Serin-Threonin-Kinase-Rezeptorsystem, bestehend aus den Rezeptortypen I und II. Um am Ende trotzdem aus der Vielfalt der möglichen Effekte, welche den Faktoren zugeschrieben werden, den richtigen auszuwählen, müssen weitere Modulatoren eingreifen. Vermutlich führen (1) die Dauer der Bindung an den Rezeptor, (2) die örtliche Verteilung des Proteins, (3) Unterschiede in der Struktur der Rezeptoren, sowie (4) das Zusammenwirken mit zahlreichen weiteren extrazellulären und intrazellulären Inhibitoren bzw. Aktivatoren dazu, dass die im jeweiligen Kontext beabsichtigte biologische Wirkung eintritt (Massague et al. 2000; Dennler et al. 2002).

TGF- β_1 wurde 1981 entdeckt. Seinen Namen bekam es wegen seiner transformierenden Eigenschaften, das heißt aufgrund der Fähigkeit, Nieren- und Fibroblasten-Zelllinien von Ratten vermehrt zu Wachstum anzuregen (Moses et al. 1981; Roberts et al. 1981). Später wurde allerdings klar, dass die biologische Aktivität des TGF- β_1 nicht auf die wachstumsfördernde Wirkung beschränkt ist, sondern

das Protein vielfältige andere Aufgaben übernehmen kann (Roberts 1998): TGF- β_1 ist im adulten Organismus ein nach mehreren Richtungen wirksames Zytokin mit einer zentralen Rolle in der Wiederherstellung von Geweben (Border und Noble 1997). Es reguliert Proliferation, Differenzierung und das Überleben vieler verschiedener Zellen. TGF- β_1 wird in zahlreichen Tumoren verstärkt exprimiert, es tritt als Tumor-Suppressor-Protein auf, kann das Fortschreiten der Krebserkrankung aber auch fördern (Derynck et al. 2001). Dieser Artikel soll die unterschiedlichen Funktionen der TGF- β s, insbesondere von TGF- β_1 , zusammenfassen. Er schließt neue funktionelle Aspekte hinsichtlich der Regulation adulter Neurogenese unter dem Einfluss von TGF- β mit ein.

Die Expression von TGF- β im ZNS

Erst seit den 1990er Jahren ist bekannt, dass alle drei TGF- β s auch im Nervensystem exprimiert werden, und zwar sowohl durch Neuronen als auch durch gliale Zellen (zur

Übersicht: Bottner et al. 2000). Die meisten Daten zur Expression im ZNS stammen aus Arbeiten, die sich mit der Gehirnentwicklung beschäftigen. Allgemein gilt für die drei Vertreter der TGF- β -Gruppe: Während TGF- β_2 und - β_3 im ZNS nahezu überall anzutreffen und meist koexprimiert sind, findet sich Expression von TGF- β_1 vornehmlich nach Verletzungen des ZNS. Allerdings nehmen die Hinweise zu, wonach TGF- β_1 auch für Entwicklungsvorgänge äußerst bedeutsam sein könnte.

TGF- β_2 und - β_3 und deren Rezeptoren werden während der frühen Embryonalentwicklung in der Chorda Dorsalis, in der Bodenplatte und in der Mittelhirnanlage exprimiert, wo sie in Synergie mit anderen Wachstumsfaktoren das Überleben dopaminerger Neurone unterstützen; auch kommt ihnen hier offensichtlich eine Rolle in der Regulation neuronaler Migration und Differenzierung, sowie darüber hinaus für die Proliferation und Differenzierung glialer Zellen zu (Poulsen et al. 1994; Kriegstein et al. 1998a; Kriegstein et al. 1998c; Farkas

et al. 2003; Roussa et al. 2004; Roussa und Kriegstein 2004). Gliazellen, darunter Radiale Glia, und auch Neurone exprimieren TGF- β_2 und - β_3 während der Entwicklung (Flanders et al. 1991; Pelton et al. 1991; Miller 2003). Im adulten System sind TGF- β_2 und - β_3 in allen Arealen des ZNS weit verbreitet und werden ebenfalls sowohl von Glia als auch von Neuronen exprimiert (Flanders et al. 1998; Bottner et al. 2000; Unsicker und Strelau 2000).

Im Vergleich zu den Expressionsdaten, welche für TGF- β_2 und - β_3 vorliegen, sind die Daten zur Verbreitung von TGF- β_1 im ZNS etwas weniger einheitlich, was durch eine unterschiedliche Spezifität der verwendeten Antikörper begründet sein mag. Es herrscht jedoch Übereinstimmung, dass im intakten adulten Gehirn TGF- β_1 vorwiegend im choroidalen Plexus und in der Hirnhaut zu finden ist, es nach Verletzungen aber auch von astroglialen und neuronalen Zellen und vor allem von Mikroglia exprimiert wird (Flanders et al. 1991; Unsicker et al. 1991; Constam et al. 1992; Bottner et al. 2000;

Visit us in Göttingen and discover...

The leading tools in neuroscience research

At MBF, we are dedicated to providing you with the most comprehensive microscopy image analysis solutions and the best support in the industry. We invite you to view our latest product offerings, including our new multi-channel confocal stereology system.

NeuroLucida® > Neuroanatomical Analysis

Stereo Investigator® > Unbiased Stereology

AutoNeuron® > Automated Neuron Tracing

Virtual Slice™ > Full-Slide Imaging



MicroBrightField Europe e.K.

web www.mbfbioscience.com | email info@mbfbioscience.com | phone +49 (0)391 732 6989

Providing solutions to neuroscience researchers for over 18 years

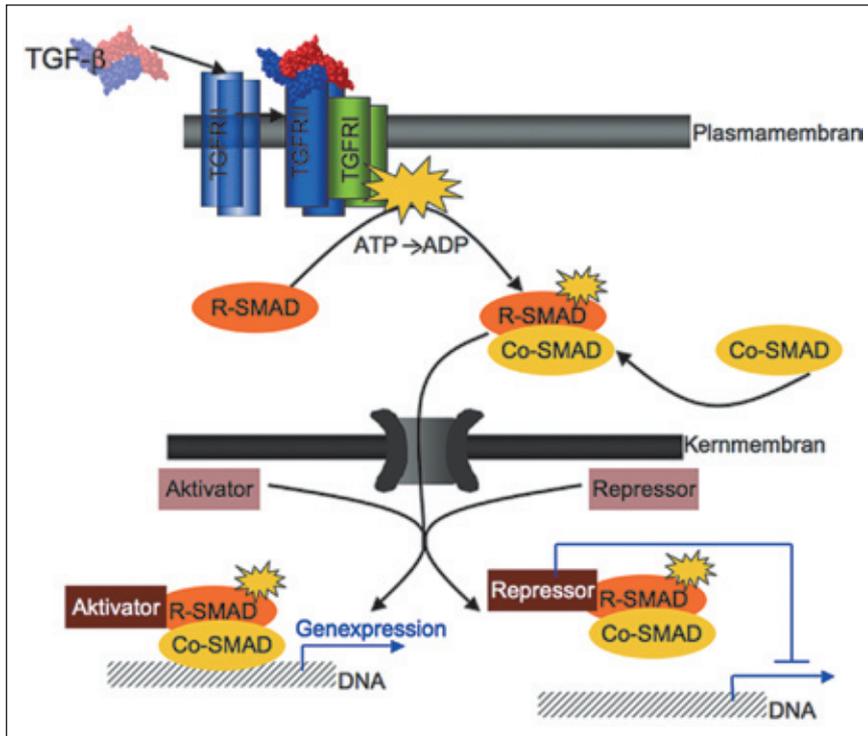


Abb. 1: Signalkaskade von TGF- β_1 (siehe Text)

Zhu et al. 2000; Unsicker und Kriegelstein 2002). Nachgewiesen ist TGF- β_1 -Expression darüber hinaus in kultivierten Neuronen und Astrozyten (Lindholm et al. 1992; Morganti-Kossmann et al. 1992; Vivien et al. 1998; de Sampaio e Spohr et al. 2002; Mittaud et al. 2002; Sousa Vde et al. 2004). Daneben gibt es Hinweise auf die Expression von TGF- β_1 in proliferativen Regionen während der Kortextentwicklung sowie in der gesamten kortikalen Platte (Miller 2003).

Signaltransduktion durch TGF- β

Die Wirkung von aktivierten TGF- β s auf die Zielzelle wird über Rezeptoren vom Typ I (TGFRI, 53 kDa), Typ II (TGFRII, 70-100 kDa) und Typ III (TGFRIII, 200-400 kDa) an der Zelloberfläche vermittelt (Massague 1990). Derzeit sind sieben verschiedene Rezeptoren vom Typ I und fünf vom Typ II beschrieben (Bierie und Moses 2006). Zelltyp-spezifisch exprimierte Rezeptoren spielen neben anderen Modulator-Molekülen eine Rolle, um unterschiedliche zelluläre Effekte durch TGF- β zu vermitteln (Shi und Massague 2003).

Rezeptoren vom Typ I und II sind Glykoproteine und zählen zur Klasse der transmembranen Serin-Threonin-Kinase-Rezeptoren. Sie bestehen aus einer kurzen, Cystein-reichen extrazellulären Domäne zur Bindung des Liganden, einem Transmembransegment

und einer intrazellulären Region mit Serin-Threonin Kinase-Aktivität (Massague 1992; Wrana et al. 1994; Massague 1998; Bottner et al. 2000; Massague und Chen 2000; Shi und Massague 2003). Rezeptoren vom Typ III (Betaglycan und Endoglin) vermitteln nicht direkt ein Signal, sondern erhöhen die Affinität des TGF- β_2 für den TGFRII und ermöglichen so die Bindung dieses Liganden. TGF- β_1 und - β_3 können dagegen unabhängig von TGFRIII an TGFRII andocken (Bierie und Moses 2006).

Während die Typ II – Rezeptor - Kinase ständig aktiv ist, muss die Typ I - Rezeptor - Kinase zunächst aktiviert werden. Dieser Vorgang beginnt mit dem Binden von (zum Beispiel) TGF- β_1 an einen Typ II - Rezeptor (Abbildung 1). Anschließend lagert sich der Ligand zusätzlich an einen Rezeptor vom Typ I an, wodurch sich ein kurzlebiger Komplex aus den Rezeptoren I und II sowie TGF- β_1 ausbildet. Berücksichtigt man die dimere Struktur der TGF- β -Liganden, so handelt es sich bei diesem Rezeptorkomplex wohl um einen tetrameren Komplex aus je zwei Rezeptoren vom Typ I bzw. II (Yamashita et al. 1994).

Typ I - Rezeptoren besitzen eine stark konservierte Sequenz, welche reich an Glycin und Serin ist und auch als GS-Domäne bezeichnet wird (Shi und Massague 2003). Im heteromeren Komplex, bestehend aus Ligand und Rezeptoren, transphosphoryliert

die Typ II - Rezeptor - Kinase die GS-Domäne des Typ I - Rezeptors (Wrana et al. 1994). Durch die Phosphorylierung kommt es zu einer Änderung der Konformation des Typ I - Rezeptors, welche mit der Aktivierung von dessen Kinase einhergeht (Dennler et al. 2002). Aktivierte Typ I - Rezeptoren können im Anschluss mit einer Reihe von spezifischen, zyttoplasmatischen Proteinen interagieren. Als wichtigste Gruppe ist hier die Familie der Smad-Proteine zu nennen; Smads sind Vertebraten-Homologe zu den Sma bzw. Mad Proteinen aus *Caenorhabditis elegans* bzw. *Drosophila melanogaster* (für einen Überblick siehe Gomes et al. 2005).

Charakteristisch für Smad-Proteine ist das Vorhandensein zweier bestimmter Domänen, MH1 und MH2 (mad homology domains), am Amino- bzw. am Carboxyende gelegen; MH1 wird für die Bindung an die DNA, MH2 für die Interaktion mit anderen Proteinen verantwortlich gemacht, darunter u. a. Inhibitoren und Aktivatoren des Smad-Systems (Shi et al. 1998). Nach deren strukturellen und funktionellen Eigenschaften unterteilt man die Smads in drei Gruppen: rezeptorregulierte „R-Smads“ (Smad1, Smad2, Smad3, Smad5, Smad8), „Co-Smads“ (Smad 4) und inhibitorische „I-Smads“ (Smad6, Smad7) (Dennler et al. 2002). Rezeptorregulierte Smads werden direkt durch die Typ I - Rezeptor - Kinasen an Serinresten des Carboxyendes phosphoryliert und somit aktiviert (Souhelnyskyi et al. 1997). Für den TGF- β_1 -Signalweg sind dabei vor allem Smad2 und Smad3 von Bedeutung (Nakao et al. 1997b). Nach der Aktivierung formen die „R-Smads“ über ihre MH2-Domänen Komplexe mit dem „Co-Smad“ 4. Der entstandene Smad-Proteinkomplex wandert in den Nukleus, um dort auf DNA-Ebene die Transkription der Zielgene zu regulieren (Dennler et al. 2002). Die inhibitorischen Smads wirken als Antagonisten, indem sie die Aktivierung signaltransduzierender „R“- und „Co-Smads“ verhindern. „I-Smads“ interagieren effizient mit Typ I - Rezeptoren und konkurrieren mit „R-Smads“ um die Bindung an den aktivierten Typ I - Rezeptor (Imamura et al. 1997; Nakao et al. 1997a).

Zusammengefasst besteht die zelluläre Signalübertragung, welche durch aktiviertes TGF- β angestoßen wird, aus (1) der Bindung des jeweiligen TGF- β an ein spezifisches TGFRI/II - Rezeptorpaar, (2) der Aktivierung der GS-Domäne des TGFRI durch TGFRII, (3) der Phosphorylierung intrazellulärer Smads durch den aktivierten TGFRI sowie (4) der Transduktion aktivierter Smads in den Nukleus, wo diese direkt und im Zusammenspiel mit weiteren Regulatoren die Genexpression beeinflussen; das TGF- β -vermittelte Signal wird schließlich (5) durch Ubiquitinylierung



Tab. 1: Funktionen von TGF- β_1 im adulten ZNS

Immunmodulation	
Fördert Wundheilung und Immunsuppression	(Suzumura et al. 1993; Pratt und McPherson 1997; Boche et al. 2006)
Migration	
Fördert Migration von Astrozyten und beeinflusst deren Genexpression	(Labourdette et al. 1990; Toru-Delbauuffe et al. 1990; Baghdassarian et al. 1993; Laping et al. 1994; Gagelin et al. 1995; Siegenthaler und Miller 2004; Gomes et al. 2005)
Extrazelluläre Matrix	
Produktion extrazellulärer Matrix	(Plow et al. 1995; Wyss-Coray et al. 1995; Buisson et al. 1998; Docagne et al. 1999; Docagne et al. 2002; Brionne et al. 2003)
Neuroprotektion	
Fördert das Überleben von Neuronen	(Flanders et al. 1998; Krieglstein et al. 1998a; Krieglstein et al. 1998c; Krieglstein et al. 1998b; Brionne et al. 2003; Roussa et al. 2004)
Zellproliferation	
Inhibiert gliale und mikrogliale Zellteilung	(Johns et al. 1992; Lindholm et al. 1992; Morganti-Kossmann et al. 1992; Baghdassarian et al. 1993; Hunter et al. 1993; McKinnon et al. 1993; Suzumura et al. 1993; Vergeli et al. 1995; Rich et al. 1999)
Inhibiert Neuroblastenproliferation	(Constam et al. 1994; Miller und Luo 2002; Close et al. 2005)
Inhibiert Proliferation neuraler Stamm- und Vorläuferzellen und Neurogenese	Buckwalter et al. 2006 Wachs et al. 2006)

bzw. proteasomalen Abbau der Smads wieder abgeschaltet (Abbildung 1) (Massague 2000).

Rezeptoren für TGF- β im ZNS

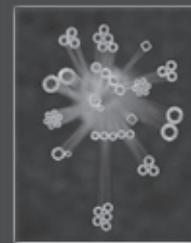
Die zur Signalübertragung erforderlichen Rezeptortypen TGFRI und TGFRII sind im ZNS – sowohl embryonal als auch adult – weit verbreitet (Bottner et al. 1996; Vivien et al. 1998; Bottner et al. 2000). Die mRNA des zur Aktivierung des TGFRI benötigten TGFRII findet sich im Gehirn in verschiedensten Bereichen – darunter u. a. im zerebralen Kortex, Mittelhirn, Kleinhirn und Hirnstamm – und in einer Vielzahl von Zellen (Neuronen, Astroglia, Mikroglia, Endothelzellen und anderen nicht-neuronalen Zellen wie jenen des choroidalen Plexus) (Morita et al. 1996; Ata et al. 1999; De Groot et al. 1999; Sousa Vde et al. 2006). TGFRI und TGFRII werden auch von radialen Gliazellen exprimiert (Galter et al. 1999; Miller 2003), was auf eine mögliche Bedeutung des TGF- β -Systems für diesen Zelltyp hindeutet, der inzwischen während der Gehirnentwicklung als Stamm- oder Vorläuferzelle für neurale Zellen identifiziert wurde (Malatesta et al. 2003). Wir fanden Expression des TGFRII auch in den beiden neurogenen Regionen des adulten Gehirns, dem Hippocampus (HC) und der Subventrikulärzone (SVZ). Im HC waren TGFRII-immunreaktive Zellen vornehmlich im Gyrus dentatus lokalisiert, im Bereich der

SVZ fand sich der Rezeptor in Zellen, welche den neuralen Stammzellmarker Nestin ko-exprimierten (Wachs et al. 2006). Auch in vitro, an kultivierten adulten neuralen Stammzellen (aNSZ) aus der SVZ von Ratten, konnte die Expression von TGFRI und TGFRII mRNA und TGFRII Protein nachgewiesen werden (Wachs et al. 2006).

Funktionen von TGF- β im adulten Nervensystem

Wie auch überall anders im Körper, so ist die Wirkung von TGF- β_1 auch im ZNS stark vom jeweiligen molekularen Kontext abhängig. TGF- β_1 spielt im intakten Nervensystem vor allem während der Entwicklung eine Rolle, im Adulten ist die Funktion von TGF- β_1 vorwiegend im Zusammenhang mit Läsionen und degenerativen Erkrankungen zu sehen (Tabelle 1).

TGF- β_1 als Entzündungsmodulator im ZNS. Schädigungen am ZNS gehen mit einer Aktivierung von Mikroglia einher. Diese Beobachtung gilt für jede Art von Schaden, sei er durch akut entzündliche Vorgänge (wie bei der Multiplen Sklerose oder bei einer Enzephalitis), durch genetisch determinierte oder andere Formen der Neurodegeneration (z. B. Chorea Huntington, Morbus Parkinson, Alzheimersche Erkrankung) oder durch ischämische / hypoxische Ereignisse (z. B. Schlaganfall, Herzstillstand) verursacht. Konkrete Stimuli der Entzündung sind dem-



Glaskapillaren

in verschiedenen Formen, Längen & Glasarten bestens geeignet zur Herstellung von Mikropipetten und Mikroelektroden



Mikropipetten

vorgezogene Mikropipetten und Mikroelektroden gefertigt nach Ihren Wünschen aus hochwertigem Borosilicatglas oder Sondergläsern



Füllnadeln

Spezialnadeln aus Glas mit Luer-Anschluss. Ideal zum blasenfreien Befüllen von Mikropipetten bis in die Spitze



- Kapillaren & Fasern
- Rohre & Stäbe
- Füllkörper
- Pasteur- & Sonder-Pipetten
- Schaugläser & Plättchen
- Probenbehälter & NMR-Tubes
- und vieles mehr...



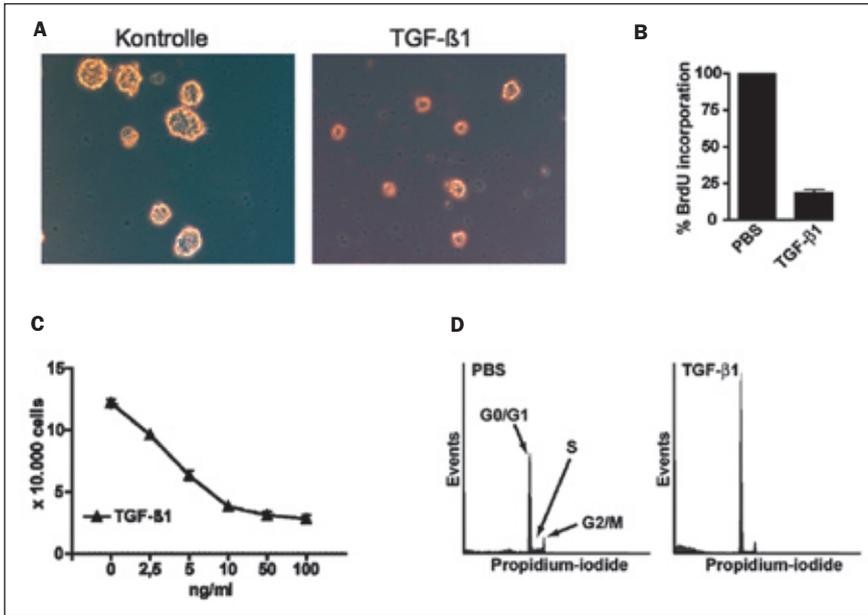


Abb. 2: TGF- β_1 hemmt die Proliferation neuraler Stamm- und Vorläuferzellen. (A) TGF- β_1 hemmt die Expansion neuraler Stamm- und Vorläuferzellkulturen: die Größe von Neurosphären ist verringert, die Anzahl der Neurosphären ist unverändert. (B) TGF- β_1 behandelte Kulturen inkorporieren weniger BrdU. (C) Der Effekt auf die Zellexpansion ist dosisabhängig und, (D) von einer Zellzyklusarretierung in G0/G1 begleitet (modifiziert nach Wachs et al. 2006).

nach u.a. Signalmoleküle, die von gestressten / sterbenden Neuronen ausgesendet werden, eine übermäßige Anhäufung von Protein-Aggregaten oder aber die fehlerhafte Regulation der Immunantwort (Wyss-Coray und Mücke

2002). Mikrogliale Zellen sezernieren nach ihrer Aktivierung verschiedene Signalgebende Zytokine, die schwere Entzündungsreaktionen dämpfen und neuroprotektiv wirken. Zu diesen Zytokinen zählt auch TGF- β_1 . In

der Folge kann dieses Molekül die Aktivierung sowie die Proliferation der Mikroglia unterdrücken (Suzumura et al. 1993). Es scheint demnach die Entzündungsantwort nach einem entsprechenden Schaden am ZNS regulieren und begrenzen zu können (Boche et al. 2006).

TGF- β_1 beeinflusst Zellmigration und -mobilität im ZNS. Mehrere Arbeiten demonstrierten einen Einfluss von TGF- β_1 auf die Migration und Motilität von Astrozyten. In vitro vermindert TGF- β_1 die Zell-Zell-Kontakte der Astrozyten und fördert fokale Kontakte, wodurch sich die Motilität der Zellen erhöht und folglich auch ihre Morphologie verändert (Baghdassarian et al. 1993; Siegenthaler und Miller 2004). Die Modulation des Migrationsverhaltens korreliert mit einer Umgestaltung des Zytoskeletts und mit veränderter Genexpression (Labourdette et al. 1990; Toru-Delbauße et al. 1990; Laping et al. 1994; Gagelin et al. 1995).

TGF- β_1 beeinflusst die Produktion extrazellulärer Matrix. Nach Verletzungen des ZNS spielt TGF- β_1 eine bedeutende Rolle in der Entstehung von Narben und beeinflusst dabei maßgeblich die Gestalt der extrazellulären Matrix (ECM). Auch im intakten ZNS besitzt das Molekül die Fähigkeit, die ECM zu verändern. In Kulturen primärer Astrozyten steigert TGF- β_1 das Vorkommen von Laminin und Fibronectin sowie deren Integration in die ECM. Ebenso kommt es in transgenen Mäusen, die TGF- β_1 - spezifisch in Astrozyten überexprimieren, zu einer Anhäufung der ECM-Moleküle Laminin und Fibronectin (Wyss-Coray et al. 1995). Dazu passend zeigen TGF- β_1 -Knockout - Mäuse eine verminderte Expression von Laminin (Brionne et al. 2003). Weitere Angriffspunkte für TGF- β_1 an der ECM scheinen unter anderem der Inhibitor des Typ-1 - Plasminogen - Aktivators, für den eine Hochregulation durch TGF- β_1 beschrieben ist, sowie Serin-Proteasen zu sein (Plow et al. 1995; Buisson et al. 1998; Docagne et al. 1999; Docagne et al. 2002). TGF- β_1 spielt im Rahmen seines stimulierenden Einflusses auf die Produktion von ECM-Molekülen eine bedeutende Rolle für die Bildung der Glianarbe nach Läsionen des ZNS (Moon und Fawcett 2001).

TGF- β_1 als Überlebens- und neurotropher Faktor. Bekannt ist, dass TGF- β_1 eine Rolle für das Überleben von Neuronen spielt und neuroprotektive Wirkung auf eine Vielzahl peripherer und zentraler Neurone entfaltet (Kriegelstein et al. 1998a; Kriegelstein et al. 1998c; Kriegelstein et al. 1998b; Roussa et al. 2004). Der Verlust von TGF- β_1 in TGF- β_1 deletierten Mäusen wirkt sich negativ auf die neuronale Überlebensrate aus, wie anhand

Tab. 2: Erkrankungen des Zentralnervensystems, bei denen die Expression von TGF- β_1 erhöht ist

Neurodegenerative Erkrankungen	
Morbus Alzheimer	(van der Wal et al. 1993; Peress und Perillo 1995; Lutermaun et al. 2000; Grammas und Ovasse 2002; Tarkowski et al. 2002)
Morbus Parkinson	(Mogi et al. 1995; Vawter et al. 1996)
Vaskuläre Demenzen	(Tarkowski et al. 2002)
Amyotrophe Lateralsklerose	(Houli et al. 2002; Ilzecka et al. 2002)
Diabetische Neuropathie	(Pfeiffer et al. 1996)
Akute Schädigung	
Ischämie	(Klempt et al. 1992; Wiessner et al. 1993; Lehrmann et al. 1995; Wang et al. 1995; Knuckey et al. 1996; Krupinski et al. 1996; Lehrmann et al. 1998; Ali et al. 2001; Martinez et al. 2001)
Subarachnoidale Blutung	(Flood et al. 2001)
Hydrocephalus	(Kitazawa und Tada 1994; Whitelaw et al. 1999; Takizawa et al. 2001)
Rückenmarksverletzung und -kontusion	(Semple-Rowland et al. 1995; Bareyre et al. 2004)
Epilepsie	(Aronica et al. 2000)
Exzitatorische Läsion	(Acarin et al. 2000)
Neuroinflammatorische Erkrankungen	
Multiple Sklerose	(Link et al. 1994; Rollnik et al. 1997; Nicoletti et al. 1998; De Groot et al. 1999)
Guillan-Barre Syndrom	(Sindern et al. 1996; Dahle et al. 2003)
Experimentelle Autoimmunencephalitis	(Kiefer et al. 1996)
Experimentelle Autoimmunneuritis	(Kiefer et al. 1993; Kiefer et al. 1996)

des Gewebes der Tiere und an Zellkulturen gezeigt werden konnte (Brionne et al. 2003). Die Gehirne dieser Tiere zeichnen sich aus durch vermehrt apoptotische Neurone, eine reduzierte Expression von Laminin und eine weit verbreitete Mikrogliose (Brionne et al. 2003).

TGF- β_1 wirkt zytostatisch und inhibiert Neurogenese. TGF- β_1 besitzt – wohl abhängig vom zellulären Umfeld – unter anderem stark antiproliferative Eigenschaften. Der erste Zelltyp, für den proliferationshemmende Effekte durch TGF- β_1 beschrieben wurden, waren *in vitro* kultivierte Astrozyten (Johns et al. 1992; Lindholm et al. 1992; Morganti-Kossmann et al. 1992; Baghdassarian et al. 1993; Rich et al. 1999). Der Faktor konnte dabei die Zellteilungsrate entweder unmittelbar beeinflussen, oder aber er trat als Antagonist auf zu anderen Wachstumsfaktoren wie FGF, EGF, PDGF, IL β und Interleukin 2 (Hunter et al. 1993; Vergeli et al. 1995). TGF- β_1 scheint nicht nur die Proliferation der Astrozyten zu hemmen, sondern gleichzeitig deren Differenzierung zu fördern (de Sampaio e Spohr et al. 2002; Sousa Vde et al. 2004). Daneben bremst TGF- β_1 auch die Proliferation mikroglialer und oligodendroglialer Zellen (McKinnon et al. 1993; Suzumura et al. 1993). Allerdings beschränkt sich die anti-proliferative Wirkung von TGF- β_1 nicht auf Astrozyten und Mikroglia, sondern sie ist auch für fötale kortikale, postnatale cerebelläre und retinale Neuroblasten und Vorläuferzellen gezeigt (Constam et al. 1994; Miller und Luo 2002; Close et al. 2005).

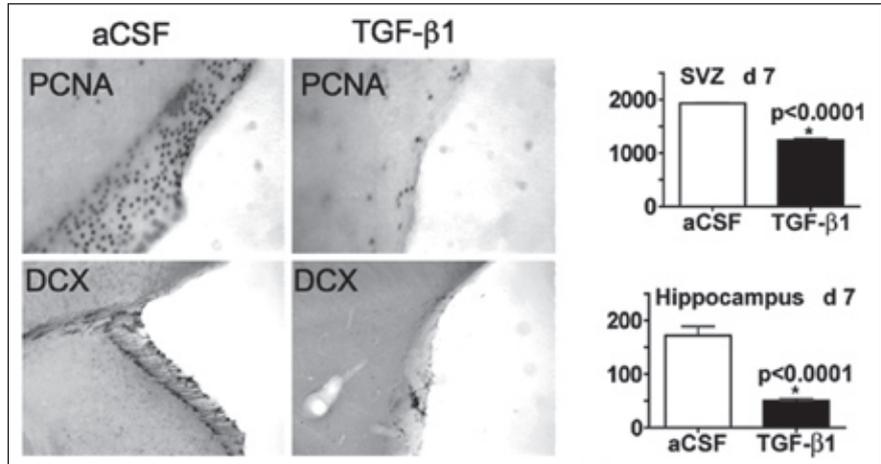


Abb. 3: Eine 7-tägige intracerebroventrikuläre Infusion von TGF- β_1 in adulten Ratten führt zu einer reduzierten Anzahl proliferierender (PCNA positiver) Zellen in der Seitenventrikelwand und in der Subgranulärschicht des Hippocampus. Dies ist gefolgt von einer verringerten Anzahl von (DCX positiven) neuronalen Vorläuferzellen und einer verringerten Neurogenese (modifiziert nach Wachs et al. 2006).

Wir untersuchten kürzlich den Einfluss von TGF- β_1 auf adulte neurale Stamm- und Vorläuferzellen des Hippocampus und der lateralen Ventrikelwand und auf adulte Neurogenese (Wachs et al. 2006). Neuronale Stamm- und Vorläuferzellen exprimieren die Rezeptoren TGFRI, II und III (Wachs et al. 2006), und TGF- β_1 zeigte in Kultur eine dosisabhängige Reduktion der neuronalen Stamm- und Vorläuferzellexpansion (Abbildung 2C). Die Zellzahl in den Kulturen war nach einer 7-tägigen Stimulation mit TGF- β_1 reduziert, die Anzahl der

Neurosphäroide blieb jedoch unverändert (Abbildung 2A). Eine klonale Analyse bestätigte, dass TGF- β_1 weder Einfluss auf die Stamm-/Vorläuferzellidentität, noch auf das Differenzierungspotenzial der Zellen besaß. TGF- β_1 tastete demnach die grundsätzliche Fähigkeit der Stammzellen zur Selbsterneuerung und zur Differenzierung in die drei neuronalen Zelltypen, Neurone, Astrozyten und Oligodendrozyten, nicht messbar an. Auch fand sich kein Anhaltspunkt für vermehrten apoptotischen Zelltod. TGF- β_1 beeinträchtigte lediglich das Proliferationsverhalten der

SCIENCE PRODUCTS GmbH
for Research and Therapy



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

... and more!



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



**Tab. 3: Erkrankungen des Zentralnervensystems mit veränderter Neurogenese**

Neurodegenerative Erkrankungen	
Morbus Huntington	(Curtis et al. 2003; Lazic et al. 2004; Tattersfield et al. 2004; Gil et al. 2005; Phillips et al. 2005; Mazurova et al. 2006)
Morbus Alzheimer	(Jin et al. 2004a; Jin et al. 2004b; Boekhoorn et al. 2006; Donovan et al. 2006)
Morbus Parkinson	(Lie et al. 2002; Zhao et al. 2003; Baker et al. 2004; Hoglinger et al. 2004; Winner et al. 2004; Winner et al. 2006)
Amyotrophe Lateralsklerose	(Liu und Martin 2006)
Akute Schädigung	
Ischämie	(Arvidsson et al. 2002; Nakatomi et al. 2002; Parent et al. 2002b; Kokaia und Lindvall 2003; Parent 2003; Jin et al. 2006)
Epilepsie	(Parent et al. 1997; Parent et al. 2002a; Parent 2003; Couillard-Despres et al. 2005)
Neuroinflammatorische Erkrankungen	
	(Batchelor et al. 1999; Benraiss et al. 2001; Vallieres et al. 2002; Ekdahl et al. 2003; Monje et al. 2003)

Zellen (Abbildung 2B), begleitet von einer Zellzyklusarretierung in G0/G1 (Abbildung 2D). Diese *in vitro* gewonnenen Befunde bestätigten sich in Experimenten, während derer TGF- β_1 intracerebroventrikulär infundiert wurde (Wachs et al. 2006). Dabei reduzierte sich nach einer 7-tägigen Infusion von TGF- β_1 die Zahl proliferierender Zellen sowohl im Hippocampus als auch in der lateralen Ventrikelwand; darüber hinaus gab es nach der Infusion auch weniger neuronale Vorläuferzellen (Abbildung 3), charakterisiert durch die Expression des Markers Doublecortin (Couillard-Despres et al. 2005). Diese Ergebnisse wurden kürzlich an transgenen Mäusen bestätigt, die TGF- β_1 unter dem Promotor des GFAP-Gens spezifisch in Astrozyten überexprimieren; an diesen Tieren zeigte sich *in vitro* und *in vivo* eine ähnlich starke Reduktion der Proliferation neuraler Stamm- und Vorläuferzellen wie in den zuvor zitierten Ergebnissen (Buckwalter et al. 2006).

Ist die TGF- β_1 abhängige Reduktion der Neurogenese pathophysiologisch relevant?

Im intakten Nervensystem ist aktives TGF- β_1 gewöhnlich nur geringfügig nachweisbar, unter pathologischen Bedingungen wird der Wachstumsfaktor im Gehirn dagegen in erhöhtem Maße exprimiert, so beispielsweise bei neurodegenerativen Erkrankungen, akuten Schädigungen und Traumata, sowie im Verlauf neuro-inflammatorischer Ereignisse (Tabelle 2). Aber auch im alternden Gehirn finden sich erhöhte Mengen an TGF- β_1 (Bye et al. 2001).

Verletzungen und Erkrankungen des Gehirns, insbesondere akute Läsionen, wie sie nach Schlaganfall oder Ischämie auftreten,

können die Neurogeneserate in den neurogenen Regionen SVZ und HC steigern und führen teilweise zur Migration der neu gebildeten Zellen in die vom Zelluntergang betroffene Region (Arvidsson et al. 2002; Parent et al. 2002; Jin et al. 2006). Nach spezifischen Verletzungen fand man auch in jenen Zonen neue Nervenzellen, wo Neurogenese ansonsten nur in streng limitiertem Ausmaß oder gar nicht stattfindet (Magavi et al. 2000). Dennoch ist überwiegend unklar, inwieweit diese neuen Neuronen sich funktionell integrieren und ob sie tatsächlich zur effizienten Reparatur von Verletzungen beitragen können. Gleichzeitig scheint im Verlauf vieler neurodegenerativer

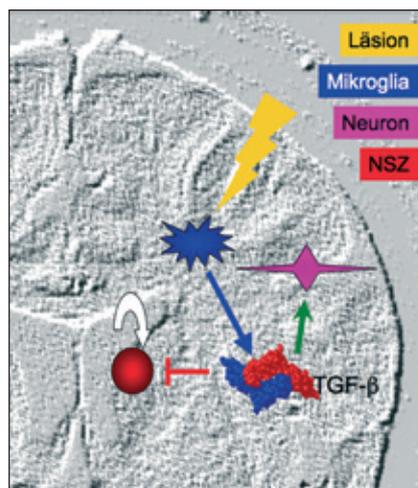


Abb. 4: Läsionen am ZNS induzieren eine Aktivierung von Mikroglia. Diese sezernieren TGF- β_1 . Erhöhte Mengen an TGF- β_1 wirken zum einen neuroprotektiv, hemmen aber die Proliferation neuraler Stamm- und Vorläuferzellen, die Neurogenese und dadurch den Neuaufbau zerstörten Gewebes.

Erkrankungen, wie z.B. bei Morbus Parkinson oder Morbus Alzheimer, die Bildung neuer Nervenzellen oder auch das Überleben der neuronalen Vorläuferzellen gegenüber dem Zustand im gesunden Gehirn vermindert zu sein. Hierzu erscheint die Datenlage zum Teil noch kontrovers, was in Unterschieden der jeweilig benutzten Tiermodelle, unterschiedlicher Analysemethoden und auch unterschiedlichen zeitlichen Spektren der pathogenetischen Verläufe begründet sein mag (Tabelle 3). Neurogenese als Antwort auf akute oder chronische Verletzungen des Gehirns scheint ein dynamischer, sich rasch wandelnder Prozess zu sein. Die daran beteiligten stimulierenden wie inhibierenden Signalmoleküle sind noch weitgehend unbekannt und müssen bis zur gezielten Modulation der Neurogenese im Rahmen einer klinischen Anwendung zweifellos noch sehr viel näher untersucht werden (Ming und Song 2005).

Eine attraktive Hypothese ist in diesem Zusammenhang das Zählen von TGF- β_1 zu den molekularen Ursachen für veränderte Neurogenese unter pathologischen Bedingungen (Abbildung 4). Ein Charakteristikum von akuten wie chronischen Läsionen am ZNS ist die Aktivierung von Mikroglia und die nachfolgende Entzündungsreaktion. Mikroglia scheinen dabei sowohl positive als auch negative Effekte auszuüben (Ming und Song 2005): Einerseits sezernieren sie pro-inflammatorische Mediatoren wie z. B. Interleukin-6, welche die Entzündung weiter anheizen und gleichzeitig die Neurogenese inhibieren (Vallieres et al. 2002; Monje et al. 2003), andererseits produzieren Mikroglia auch Wachstumsfaktoren wie z. B. BDNF und fördern damit die Neurogenese (Benraiss et al. 2001). Mikroglia entlassen an den Orten der Entzündung auch TGF- β_1 (Lehrmann et al. 1998; Kriegstein et al. 2002), was die ambivalente Rolle dieses Zelltyps im Rahmen der Entzündungsreaktion zusätzlich unterstützt: Erhöhte Mengen an TGF- β_1 wirken zum einen neuroprotektiv, schützen also beschädigtes Gehirngewebe vor dem weiteren Verfall, verhindern aber begründet durch die anti-proliferativen Eigenschaften dieses Faktors auch die Neurogenese und dadurch den Neuaufbau zerstörten Gewebes (Abbildung 4). Die Wirkungen von Mikroglia im Allgemeinen und TGF- β_1 im Besonderen sind offenbar stark von der jeweiligen Umgebung der Zelle sowie vom Zusammenwirken mit zusätzlichen Faktoren abhängig. TGF- β_1 spielt vermutlich eine entscheidende Rolle für die Ausprägung verschiedener neurologischer Erkrankungen, die mit dem Untergang von Neuronen einhergehen. Daten zu den Details dieser Effekte des TGF- β_1 bei den unterschiedlichen Krankheitsbildern stehen allerdings noch aus.

TGF- β als „Januskopf-Protein“ – eine Zusammenfassung

TGF- β_1 ist ein hochgradig vielfältiges Molekül mit oft sehr gegensätzlichen Wirkweisen und wird deshalb auch mit einem Januskopf verglichen. Während der Entwicklung embryonaler Organe stellen die Mitglieder der TGF- β -Superfamilie bedeutende Schlüsselregulatoren dar, welche in zahlreiche Prozesse eingreifen, darunter die Ausbildung der extrazellulären Matrix, die Angiogenese, Immunfunktionen, zelluläre Migration bzw. Invasion, DNA-Reparatur, sowie die Kontrolle des Zellzyklus und der Proliferation. Im adulten Organismus betreffen die physiologischen Funktionen der TGF- β s überwiegend die Reparatur verletzter Organe, welche mit Narbenbildung einhergeht, die Regulation von Stammzell-Proliferation und – am wichtigsten – die Immunsuppression. Nicht selten sind dabei gegensätzliche Effekte (Januskopf!) durch TGF- β möglich: Abhängig von Zelltyp und Umgebung fördern TGF- β s das Überleben der Zelle oder induzieren Apoptose, stimulieren Zellproliferation oder begünstigen Differenzierung, rufen Entzündungen hervor oder lösen diese auf (Massague et al. 2000; Denkler et al. 2002). Auch ist TGF- β_1 im Bezug auf seine Aktivitäten im ZNS ein „Januskopf“: Zum einen wirkt es neuroprotektiv und fördert das Überleben beschädigter Neurone, zum anderen hemmt es die Neubildung von Neuronen, indem es die Proliferation von Stammzellen des Gehirns hemmt.

Wie ist es möglich, dass ein einziger Faktor wie TGF- β_1 in so vielfältiger Weise auf Zellen einwirkt? Ermöglicht wird differenzielle Genexpression unter dem Einfluss dieses einen Faktors nur im Konzert mit vielen weiteren Modulatoren. Im Fall der Smads, also der stromabwärts von TGF- β_1 in der Signaltransduktion gelegenen Faktoren, kennt man zahlreiche Ko-Aktivatoren sowie Ko-Repressoren, die etwa die Bindung der Smads an nukleäre DNA verstärken oder hemmen können (Chen et al. 1998). Darüber hinaus gibt es Hinweise auf Interaktion der Smads mit Mitogenaktivierter Protein-(MAP)-Kinase (Massague 2000; Seoane et al. 2004). Nicht zu vergessen sind auch Regulationsmechanismen, wie sie bereits vor der Bindung des Zytokins an den Rezeptor greifen, also die Freisetzung, Aktivierung und Stabilität des Zytokins betreffen; gleichermaßen bedeutsam sind Interaktionen zwischen Zytokin und weiteren extrazellulären Regulatoren, so diese die Möglichkeit des Zytokins beeinflussen, an den Rezeptor zu binden (Massague und Chen 2000). Unterschiedliche Effekte von TGF- β_1 – seien es nun neuroprotektive oder antiproliferative Wirkungsweisen – sind möglicherweise auch durch die Tatsache beeinflusst, wie lang das Zytokin im jeweiligen zellulären Kontext anwesend ist. Entsprechende Hinweise liefert ein Modellsystem mit induzierbarer Expression von TGF- β_1 in transgenen Mäusen (Ueberham et al. 2005).

Wie alle Zytokin-assoziierten Signalwege sollten auch die TGF- β -vermittelten nicht isoliert, sondern als Teil eines dichten Netzwerks von Zell-Zell-Kommunikation verstanden werden (Massague 2000). Ein solches Netzwerk bedeutet nicht eindimensionale Signalwege, sondern beinhaltet vielfältige Wechselwirkungen und Rückkopplungsmechanismen, welche letztlich zu den eigentlichen Effekten führen. In diesem Zusammenhang ist immer das individuelle Umfeld und die Situation der Zelle, auf welche das Signal einwirkt, zu berücksichtigen.

Literatur

Bottner, M., Kriegstein, K. und Unsicker, K. (2000): The transforming growth factor-betas: structure, signaling, and roles in nervous system development and functions. *J Neurochem* 75: 2227-2240.

Kriegstein, K., Strelau, J., Schober, A., Sullivan, A. und Unsicker, K. (2002): TGF-beta and the regulation of neuron survival and death. *J Physiol Paris* 96: 25-30.
 Unsicker, K. und Kriegstein, K. (2002): TGF-betas and their roles in the regulation of neuron survival. *Adv Exp Med Biol* 513: 353-374.
 Wachs, F.P., Winner, B., Couillard-Despres, S., Schiller, T., Aigner, R., Winkler, J., Bogdahn, U. und Aigner, L. (2006): Transforming growth factor-beta 1 is a negative modulator of adult neurogenesis. *J Neuropathol Exp Neurol* 65: 358-370.
 Wyss-Coray, T. und Mucke, L. (2002): Inflammation in neurodegenerative disease - a double-edged sword. *Neuron* 35: 419-432.

Eine vollständige Literaturliste kann bei den Autoren angefordert werden.

Danksagung

Die Autoren danken der Volkswagen-Stiftung, Hannover, (Nachwuchsgruppenprogramm) und dem Bundesministerium für Bildung und Forschung (# 01GA051 und # 0312134), und dem Bayerischen Staatsministerium für Wissenschaft, Forschung und Kunst (Bayerischer Forschungsverbund ForNeuroCell) für die Unterstützung dieser Arbeit. Darüber hinaus danken wir Frau Dr. Claudia Karl für die Unterstützung beim Editieren des Manuskriptes.

Kurzbiographien

Ludwig Aigner: geb. 21.02.1964 in Wallersdorf, Bayern. Biologie - Studium an der Universität Regensburg. Promotion am Friedrich - Miescher



F . S . T

FINE SCIENCE TOOLS

Fine surgical instruments
and accessories for research

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

Fine Science Tools GmbH

Im Weiher 12, D-69121 Heidelberg,
Germany

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

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

E-Mail: europe@finescience.com

Web: www.finescience.com



- Institut und an der Universität in Basel auf dem Gebiet „Axonales Wachstum und Regulation durch GAP-43“ (Pico Caroni). Postdoc in Montreal bei Albert Aguayo zum Thema „Neuroprotektion durch viralen Gentransfer von Neurotrophinen“. Im Anschluss Volkswagen-Stiftung - Nachwuchsguppe „Molekular- und Zellbiologie neuraler Stamm- und Vorläuferzellen“ an der Universität Regensburg. Habilitation in „Experimenteller Neurologie“ an der Universität Regensburg. Seit Juli 2006 Professor für „Klinische Neurowissenschaften“ an der Universität Regensburg, Neurologie (Prof. Ulrich Bogdahn). Schwerpunkt: Neuronale Stammzellen und adulte Neurogenese, Neuroregeneration.

Jürgen Winkler: geb. 17.12.1958. Studium Humanmedizin in Freiburg und Strasbourg. Dissertation 1987 an der Universität Freiburg. 1986 - 1988: Neuropathologie, Universität Düsseldorf; 1988 - 1990: Neurologie, Universität Würzburg; 1990-1992: Psychiatrie, Universität Würzburg. Postdoc am Dept. Neurosciences an der UCSD, La Jolla (Leon Thal). Seit 1997: Neurologie, Universität Regensburg (Prof. Ulrich Bogdahn). Habilitation in „Neurologie“ an der Universität Regensburg. Derzeit „Leitender Oberarzt“ und Professor für „Klinische Neurobiologie“, Neurologie, Universität Regensburg und „Associate Research Scientist“, UCSD. Schwerpunkt: neurodegenerative Erkrankungen und Neuroregeneration.

Ulrich Bogdahn: geb. 10.08.1951 in Berlin. Studium Humanmedizin an der Universität Marburg. Facharztausbildung Neurologie Universität Würzburg (Prof. Mertens). Postdoc am Brain Tumor Research Center, UCSF (Charles Wilson). Klinische Neurophysiologie, Universität Würzburg (K. Ricker), Neuroradiologie, Universität Würzburg (M. Nadjmi). Habilitation „Experimentelle Therapie des Gehirntumors“ im Fach Neurologie. Seit 1996 Direktor der Klinik und Poliklinik für Neurologie, Universität Regensburg. Schwerpunkte: Neuroonkologie, Bildung, Neuroregeneration.

Korrespondenzadresse

Prof. Dr. Ludwig Aigner
Klinik und Poliklinik für Neurologie am
Bezirksklinikum, Universität Regensburg
Universitätsstr. 84
93053 Regensburg
Tel.: +49 (0) 941 944 8950
Fax: +49 (0) 941 944 8951
e-mail: ludwig.aigner@klinik.uni-regensburg.de

Bewegungsplanung in der Großhirnrinde – Signale zur Steuerung von kognitiven Neuroprothesen

Alexander Gail

Zusammenfassung

Mit wachsendem Wissen über die Informationsverarbeitung im Gehirn und verbesserten elektrophysiologischen Methoden rücken neuartige Neuroprothesen in den Bereich des Machbaren. Kinematische Prothesen, die eingeschränkte motorische Fähigkeiten durch künstliche Effektoren kompensieren, können direkt über zentralnervöse, neuronale Steuersignale kontrolliert werden. Bewegungsrelevante Parameter werden im Gehirn in vielfältiger Weise kodiert. So sind unterschiedliche Ansätze denkbar, Bewegungsparameter aus neuronaler Aktivität zu extrahieren. Kognitive Neuroprothesen verfolgen die Idee, die Aktivität der Großhirnrinde hinsichtlich Bewegungsplänen oder -zielen zu interpretieren, anstatt direkte Motorbefehle an das periphere Nervensystem oder deren unmittelbare Vorstufen zu dekodieren. Teilbereiche des parietalen und prämotorischen Kortex kodieren Bewegungsziele für Armbewegungen in unterschiedlichen Koordinatensystemen während der Planungsphase einer Bewegung. Vorteilhaft ist die Verwendung von Steuersignalen, die Bewegungsziele in visuellen, extrinsischen Koordinaten widerspiegeln, da im Fall einer Prothese zwar visuell-sensorische, aber nicht propriozeptive Rückmeldung über die selbst initiierte Prothesenbewegung zur Verfügung steht. Die neuronale Implementierung zielgerichteter Bewegungsplanung ist jedoch in vielen grundlegenden Aspekten noch unverstanden. Untersuchungen, die das Zusammenspiel externer Reize und interner Ziele auf die Bewegungsplanung und -kontrolle zum Gegenstand haben, sind vor dem Hintergrund der Neuroprothetik grundlagen- und anwendungsorientierte Forschung zugleich.

Abstract

Movement plans in the cortex – control parameters for cognitive neuroprosthetic devices.

The growing knowledge about information processing in the brain and improved electrophysiological methods make novel neuroprosthetic devices feasible. Kinematic prostheses, which compensate limited motor abilities with artificial effectors, can be controlled directly using neural signals from the central nervous system. Movement-related parameters are encoded in various ways in the brain. This makes different approaches plausible to extract movement parameters from neuronal activity. The idea of cognitive neuroprostheses is to interpret activity of cerebral cortex with respect to movement plans or goals, rather than decoding direct motor commands to the periphery or its immediate antecedents. Subdivisions of the parietal and premotor cortices encode reach movement goals in different reference frames during the planning phase of a movement. Using control parameters that reflect movement goals in visual extrinsic coordinates is beneficial, since visual-sensory, but not proprioceptive feedback about one's own movement is available during prosthetic control. Many basic aspects of the neuronal implementation of goal-directed movement planning, although, are not well understood yet. On the background of neuroprosthetic research, investigating the interplay between external stimuli and internal goals in the planning and control of voluntary movements means both, pursuing basic and applied science.

Key words: sensorimotor transformation; context integration; parietal reach region; cognitive neuroprosthetics

Anwendungsorientierte Hirnelektrophysiologie

Die Neuroprothetik liefert ein Beispiel für die Untrennbarkeit von angewandter und grundlagenorientierter Neurowissenschaft. Die detaillierten Charakterisierungen der elektrophysiologischen Antworteigenschaften von Neuronen in der Großhirnrinde und anderen Hirnstrukturen tragen entscheidend zu einem immer umfassenderen Verständnis der Vorgänge im Gehirn bei, die unser Wahrnehmen und Handeln bestimmen. Durch den systematischen Vergleich der elektrophysiologischen Befunde mit dem zunehmend detaillierten anatomischen Wissen über die Verbindungen im Gehirn, mit psychophysischen Leistungen und Ergebnissen nicht-invasiver, bildgebender Methoden, entsteht so eine Vorstellung über Pfade und Mechanismen der sensorischen Informationsverarbeitung, die Umsetzung von sensorischer in handlungsbezogene Information, die Grundlagen einfacher Entscheidungsprozesse, die Kontrolle von

Bewegungen, Gedächtnisfähigkeit und viele andere Hirnleistungen.

Das Wissen um die Funktion einzelner Hirnbereiche hilft neuropathologische Erkrankungen besser zu verstehen, auch wenn daraus nicht notwendigerweise eine direkte Heilungsmöglichkeit erwächst. Läsionen im posterioren Bereich des Parietalkortex, um nur ein Beispiel zu nennen, können zu optischer Ataxie führen, einer Beeinträchtigung der visuell gestützten Steuerung von Bewegungen (Karnath und Perenin 2005). Detaillierte elektrophysiologische Befunde zeigen, dass Nervenzellen in entsprechenden Regionen des Gehirns von Rhesusaffen an visuomotorischen Transformationen beteiligt sind, wie sie für eine visuelle Bewegungssteuerung notwendig sind. Solche Parallelitäten zwischen klinischen und experimentellen Befunden liefern Erklärungsansätze für die Ausprägungen unterschiedlicher neuropathologischer Krankheitsbilder. Auch wenn es sich bei den experimentellen Erkenntnissen zunächst meist um reines Grundlagenwissen handelt, ist langfristig das

Verständnis der funktionellen Zusammenhänge, wie sie die Hirnelektrophysiologie liefert, die elementare Voraussetzung für neue, teils noch ungeahnte Möglichkeiten der medizinischen Intervention. Im Fall der Neuroprothetik leiten sich unmittelbar anwendungsbezogene, klinisch relevante Erkenntnisse aus dem Grundlagenwissen ab. Durch die Einspeisung künstlicher elektrischer Signale in das Nervensystem oder das Auslesen elektrischer neuronaler Aktivität aus dem Nervensystem können ausgefallene sensorische oder motorische Fähigkeiten ersetzt werden. Das Verständnis elektrophysiologischer Informationsverarbeitungsprozesse der Sensorik oder Motorik auf verschiedenen Verarbeitungsstufen des Nervensystems bildet die direkte und entscheidende Grundvoraussetzung dafür. Sensorischen Neuroprothesen müssen so an den Organismus angekoppelt werden, dass die künstlich generierten Signale vom Nervensystem im Sinne der zu ersetzenden Sinnesfunktion interpretiert werden können; kinematische Neuroprothesen so, dass die

WORLD PRECISION INSTRUMENTS
LABORATORY EQUIPMENT FOR THE LIFE SCIENCES

Neuroscience
Physiology—Cardiovascular
Physiology—Epithelial
Physiology—Miscellaneous
Biosensing
Microdissection, Microsurgery
Laboratory Supplies
Micro-manipulators
Microscopes, Cameras
Pumps, Fluid Handling
Spectroscopy, Fluorometry

MEET US AT THE GÖTTINGEN NEUROBIOLOGY CONFERENCE!
MARCH 29 - APRIL 1ST 2007, BOOTH 34

OUR CATALOGUE 2007 WITH MANY NEW PRODUCTS IS NOW AVAILABLE - PLEASE ASK FOR YOUR FREE COPY

WWW.WPI-EUROPE.COM

World Precision Instruments
2007
Neuroscience
Physiology—Cardiovascular
Physiology—Epithelial
Physiology—Miscellaneous
Biosensing
Microdissection, Microsurgery
Laboratory Supplies
Glass, Metals, Electrodes
Micro-manipulators
Microscopes, Cameras
Pumps, Fluid Handling
Spectroscopy, Fluorometry
Index

Laboratory Equipment for the Life Sciences

WORLD PRECISION INSTRUMENTS LIEGNITZER STR. 15 D-10999 BERLIN
TEL +49 30 6188845 FAX +49 30 6188670 E-MAIL WPIDE@WPI-EUROPE.COM



extrahierten neuronalen Signale vom künstlichen Effektor im Sinne eines motorischen Verhaltens interpretiert werden können. Die Praxis zeigt, dass dies kein triviales Problem ist. Ein tiefgehendes Verständnis über neuronale Informationsverarbeitung während natürlicher Wahrnehmungs- und Handlungsvorgänge ist nötig.

Kognitive Neuroprothesen

Neuroprothesen verschiedenster Art sind Gegenstand der Forschung oder bereits etablierter Bestandteil der medizinischen Praxis. Frühe Erfolge wurden in erster Linie bei der Anknüpfung an periphere Teile des Nervensystems erzielt. Das Cochlea-Implantat, das durch direkte elektrische Stimulation des Hörnervs an der Hörschnecke eine partielle Wiederherstellung des Hörsinnes trotz ausgefallener Hörsinneszellen ermöglicht, ist mit weltweit ca. 100.000 Implantationen das bekannteste Erfolgsbeispiel für sensorische Prothesen. Zur Wiederherstellung des Sehsinnes gibt es experimentelle Ansätze sowohl für eine Anknüpfung an das periphere Nervensystem (Retina-Implantat), als auch für die direkte Stimulation von zentralem Nervengewebe, wie z.B. des Corpus Geniculatum Laterale oder des primären visuellen Kortex.

Die Wahl der neuronalen Struktur, an die man prothetische Systeme anknüpfen will, hängt stark davon ab, welche Zielgruppe von Patienten man im Auge hat. Dies wird auch am Beispiel kinematischer Prothesen deutlich, wo es darum geht, den Ausfall oder die Einschränkung motorischer Fähigkeiten mit Hilfe künstlicher Effektoren zu kompensieren. Der Verlust eines Unterarmes ohne weitere körperliche Beeinträchtigungen erlaubt prinzipiell die Verwendung von myoelektrischer Restmuskelaktivität aus dem Oberarm oder dem Rumpf zur Ansteuerung von Unterarm- oder Handprothesen (Sears und Shaperman 1991). Nicht anwendbar aber sind solche rein peripheren myo- oder neuroelektrischen Prothesen bei Patienten mit Tetraplegie (Lähmung aller Extremitäten). Diese kann eintreten infolge eines traumatischen, tumor- oder infektionsbedingten spinalen Querschnittssyndroms, ebenso infolge bilateraler Hirnschädigungen, z.B. durch Schlaganfall, oder durch degenerative Erkrankungen des Zentralnervensystems, wie Amyotrophe Lateralsklerose (ALS) oder Multiple Sklerose (MS). Von schwerwiegenden Lähmungen sind jährlich zehntausende Menschen allein in Deutschland betroffen. In Fällen ausgedehnten Mobilitätsverlustes könnten zukünftig, sofern die Art der Erkrankung einen ent-

sprechenden Eingriff erlaubt und sinnvoll erscheinen lässt, zentralnervös gesteuerte Neuroprothesen Erleichterung schaffen. Hierbei handelt es sich um Prothesen, deren Steuerungssignale von zentralen Teilen des Nervensystems gewonnen werden, insbesondere von bewegungsrelevanten Arealen der Großhirnrinde.

Die Erfassung und Interpretation von Bewegungsabsichten, unabhängig von der Fähigkeit natürliche willkürliche Bewegungen tatsächlich auszuführen, ist das Ziel kognitiver Neuroprothesen (Abbildung 1). Als Steuerungssignal soll elektrische Hirnaktivität dienen, die den Plan für eine unmittelbar bevorstehende Bewegung repräsentiert, nicht die Bewegung selbst kontrolliert (Andersen et al. 2004; Musallam et al. 2004). Die Idee ist, auf Hirnareale zurückzugreifen, die kognitiv mit der Planung von Bewegungen auf relativ abstraktem Niveau betraut sind. Diese Areale sollen bewegungsrelevante Information kodieren, ohne von der eigentlichen Umsetzung der Bewegung abzuhängen.

Vorteile kognitiver Neuroprothesen

Mit dem kognitiven Ansatz kann ausgenutzt werden, dass die natürliche, bewusste Handlungsplanung typischerweise nicht darin besteht, einzelne konkrete Bewegungskontrollparameter festzulegen, sondern Bewegungsziele auf einem abstrakten Niveau zu definieren. Extrahiert würde das Bewegungsziel an sich, nicht wie es erreicht werden soll. Wesentliche Aspekte der Bewegungsplanung erfolgen in einem visuell-räumlichen Bezugssystem und finden vornehmlich in Arealen außerhalb des primären Motorkortex statt (siehe folgende Abschnitte). Die eigentliche Umsetzung der ursprünglichen und damit zu ersetzenden Bewegung ist den betroffenen Patienten nicht mehr möglich, eine Planung auf abstraktem, kognitivem Niveau in der Regel schon.

Die Strukturen, die beim Gesunden für die Ausführung einer Bewegung zuständig sind, sind beim Patienten entweder zerstört oder durch die krankheitsbedingte Bewegungsunfähigkeit von degenerativen Veränderungen bedroht, so dass sie oft zur Steuerung einer Prothese ungeeignet sind. Selbst Strukturen, die nicht primär durch die Erkrankung geschädigt sind, aber in die Bewegungskontrolle involviert sind, könnten sich degenerativ verändern. Infolge der Lähmung entfallen die für selbst initiierte Eigenbewegungen spezifischen sensorischen Rückmeldungen, insbesondere propriozepti-

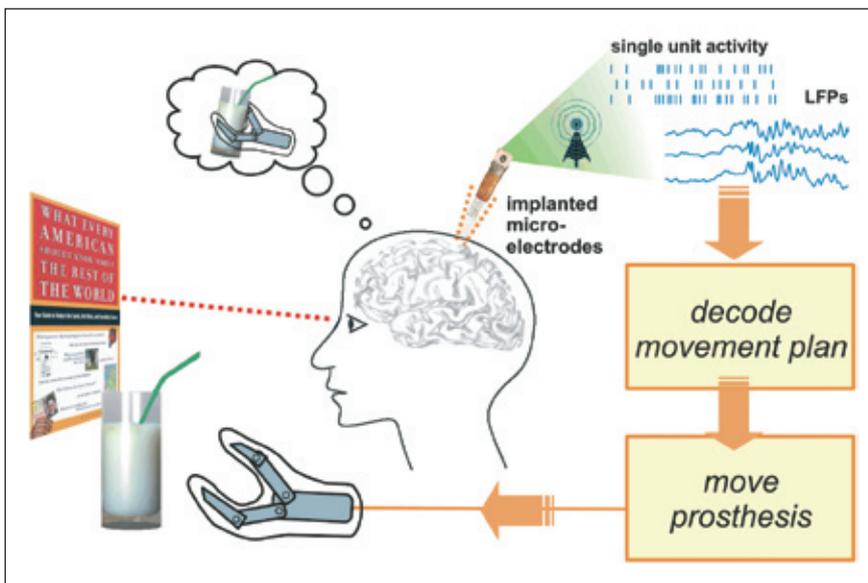


Abb. 1: Prinzip einer kognitiven Neuroprothese basierend auf kortikalen Bewegungssignalen. Bewegungsrelevante neuronale Signale der Hirnrinde werden über mehrere Sensoren, hier intrakortikale Mikroelektroden, registriert. Ein Dekodieralgorithmus interpretiert die Signale hinsichtlich einer Bewegungsabsicht und steuert damit eine Prothese, einen Computercursor, Robotikarm oder andere künstliche Effektoren. Beim kognitiven Ansatz handelt es sich dabei nicht um Signale der konkreten Bewegungskontrolle (Motorbefehle), sondern um die Extraktion von Bewegungsplänen oder -zielen aus der neuronalen Hirnrindenaktivität.



ve Signale. Es ist noch unklar, in welchem Maße Motorbefehle des primären motorischen Kortex, dessen Integrität vermutlich stark von eigenbewegungsspezifischen propriozeptiven Signalen abhängt, im Fall einer Lähmung unverändert erhalten bleiben. Propriozeptive Signale von einer Prothese künstlich in das Nervensystem einzuspeisen ist schwierig. Da der Sehsinn bei den meisten gelähmten Patienten aber intakt ist, ist eine visuell-sensorische Rückmeldung über die Prothesenbewegung üblicherweise vorhanden. Im Gegensatz zu Arealen der direkten Bewegungssteuerung bleiben Areale der abstrakteren Bewegungsplanung, wie parietale oder prämotorische Armbewegungsareale, von degenerativen Veränderungen eher verschont, weil sie unter anderem bewegungsrelevante, visuell-sensorische Information integrieren.

Des Weiteren sind grundsätzlich neuronale Adaptationsprozesse zur Anpassung an den Prothesengebrauch als notwendig zu erwarten, unabhängig von der Art und der Quelle des Steuerungssignals. Die vorhandene sensorische Rückmeldung über selbst initiierte Prothesenbewegungen in visuomotorischen Planungsarealen ist von Vorteil, da über die wahrgenommene Effektorstellung (z.B. Handposition) ein Vergleich zwischen der erwarteten und tatsächlichen Konsequenz eines Bewegungsbefehls möglich ist. Eine Diskrepanz liefert die Möglichkeit ein Fehlersignal zu berechnen, das direkt als treibende Größe für systematische plastische Veränderungen des neuronalen Netzwerkes beim notwendigen visuomotorischen Lernen dienen kann. Sensomotorischen Strukturen, die stärker propriozeptiv dominiert sind, fehlt im Fall einer Prothese ein entsprechendes direktes adäquates Rückkopplungssignal. In diesem Zusammenhang sei bemerkt, dass Neuroprothetik-Experimente, ungeachtet der potenziellen klinischen Anwendung, ein viel versprechendes Instrument darstellen, um die Rolle sensorischer Rückkopplung beim sensomotorischen Lernen systematisch zu analysieren.

Kognitive Neuroprothesen sind sehr vielseitig einsetzbar. Welche Aspekte einer Bewegung bei einer kognitiven Neuroprothese gesteuert werden, bleibt zunächst offen. Vorstellbar sind einerseits diskrete, vergleichsweise abstrakte und komplexe Bewegungsziele, wie die gewünschte Endkonstellation des Effektors („Handprothese umfasst Milchglas“) oder die qualitative Beschreibung einer Trajektorie („Bewege Hand geradlinig nach vorn“). Andererseits aber auch konkrete, zeitkontinuierliche Bewegungsparameter, wie die Winkelstellung der Gelenke, Geschwindigkeit und Kraft der Bewegung, etc. Die Vorgabe abstrakter Bewegungsziele, die von den eigentlichen Bewegungsparametern losgelöst sind und die gerade die Attraktivität des kognitiven Ansatzes begründen, verlagert die Bewegungskontrolle auf die Prothese. Das heißt, es müsste ein Robotersystem angesteuert werden, das eigenständig eine Bewegung mit vorgegebenem Ziel ausführen kann. Auch die Zeitstruktur (Start/Stopp) einer Bewegung (Bokil et al. 2006), die Auswahl zwischen mehreren künstlichen Effektoren (linker/rechter Prothetikarm) oder verschiedene Modi der Bewegung sind denkbare (!) kognitive Kontrollparameter.

Grundsätzlich ist bei kognitiven Neuroprothesen auch die Art des Effektors nicht festgelegt. Angestrebt wird sowohl die Steuerung von Prothesen im eigentlichen Sinne, zur Wiederherstellung einer ausgefallenen Körperfunktion, wie auch die Bedienung von technischen Hilfsmitteln mit Ersatzfunktion, beispielsweise eines Computercursors zu Kommunikationszwecken oder eines Rollstuhls. Wie sich kognitive Neuroprothesen letztlich gestalten, wird entscheidend davon abhängen, welche Bewegungsziele oder -parameter überhaupt in Form messbarer neuronaler Signale zugänglich sind oder durch Training zugänglich gemacht werden können. Das wirft die Frage auf, wie Bewegungspläne im Gehirn

npi
Electronic Instruments
for the Life Sciences

ELC Series

The “Swiss Army Knife” of Electrophysiology



ELC-03X

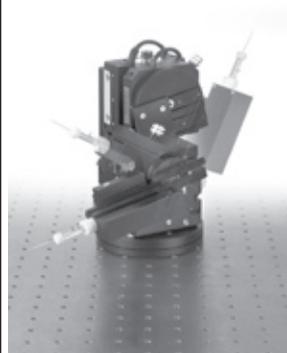


ELC-03M

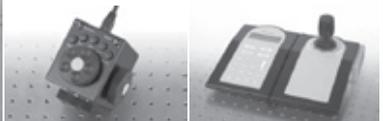
Suitable for **extracellular recordings** with high gain, **juxtosomal filling** of dyes and DNA, **intracellular recordings**, **whole-cell patch clamp** in CC or VC mode, single cell stimulation and **electroporation**, amperometry and voltammetry, and iontophoresis

 Psi Scientific

PatchStar



The PatchStar is a high precision, stable and motorized manipulator. With the ability to move in XYZ and a virtual approach axis. It offers a resolution of 20 nm, 4 axes of motion (three real, one virtual) and is electrically silent.



Other npi electronic instruments

- Single Electrode voltage clamp amplifiers
- Two Electrode voltage clamp amplifiers
- Temperature control systems
- Bridge-/Intracellular amplifiers
- Extracellular amplifiers
- Modular system
- Low pass Bessel filters
- Fast iontophoretic drug application systems
- Fast pneumatic drug application systems
- Voltammetric / amperometric amplifiers
- Automatic chlorider

ALA Scientific perfusion systems and accessories

- EXFO Burleigh micropositioners
- Scientifica posts and platforms
- Scientifica microscope platforms

npi electronic GmbH

Hauptstrasse 96, D-71732 Tamm, Germany
Phone +49 (0)7141-9730230; Fax: +49 (0)7141-9730240
support@npielectronic.com; <http://www.npielectronic.com>



in natürlicher Form repräsentiert sind. Mit dieser Frage befassen sich die folgenden beiden Abschnitte.

Sensomotorische Transformationen und Planung zielgerichteter Bewegungen

Wie planen wir willkürliche Bewegungen? Wie wird sensorische Information zur Planung von Bewegungen benutzt? Wie integrieren wir multimodale sensorische Information über unsere Umwelt und unsere eigene Körperstellung im Raum, um Bewegungsziele festzulegen? Die folgenden Betrachtungen beschränken sich beispielhaft auf wenige und stark vereinfachte Aspekte der Planung visuell geführter, willkürlicher Skelettmuskelbewegungen, wie sie für die Entwicklung von neuroelektrischen Arm- oder Handprothesen interessant sind.

Nehmen wir das alltägliche Beispiel eines Milchglases, zu dem wir greifen wollen, um davon zu trinken (Abbildung 2). Rein introspektiv wird schnell klar, dass wir nicht über die Verkürzung von Armmuskeln nachdenken, oder die Veränderung von Gelenkstellungen, wenn wir einem Gegenstand aufnehmen wollen. Die Planung einer willkürlichen Armbewegung erfolgt in einem visuell-räumlichen Bezugssystem. Nicht die Abweichung der aktuellen von der gewünschten Bizepslänge (Motorfehler in intrinsischen Koordinaten) wird wahrgenommen, sondern die Diskrepanz zwischen der Position der Hand und des Glases in visuellen (extrinsischen) Koordinaten. Im genannten Beispiel ist das schon alleine deshalb plausibel, weil zwar über die Handposition sowohl somatosensorische wie auch visuell-sensorische Information vorliegt, aber das angesteuerte Milchglas rein visuell repräsentiert ist. Um in diesem Fall ein Bewegungsziel zu definieren, bietet sich an, den Motorfehler als Differenz zwischen der visuell-räumlichen Position des Milchglases und der Hand zu berechnen. Entsprechend gibt es Hinweise darauf, dass die kinematischen Aspekte von Armbewegungen, also die raum-zeitlichen Parameter ohne Berücksichtigung von Kräften, in extrinsischen Koordinaten geplant werden. Auch ohne Sichtbarkeit des Greifziels oder der Hand während der Bewegung werden Armbewegungsziele in einem extrinsischen, genauer, oft in einem blickrichtungszentrierten Bezugssystem festgelegt (Bock 1986; Henriques et al. 1998; Batista et al. 1999).

Um Handbewegungen in blickrichtungszentrierten Koordinaten planen zu können, muss die sensorische Information über die



Abb. 2: Planung von visuell geführten Armbewegungen. Räumliche Aspekte der Armbewegungsplanung finden i.d.R. in einem extrinsischen, blickrichtungszentrierten Bezugssystem statt, d.h. Bewegungsziele (das Milchglas) werden relativ zur aktuellen Blickrichtung (gaze) definiert. Abhängig von internen Handlungszielen können aber in derselben Situation, aufbauend auf identischer externer sensorischer Information, unterschiedliche Bewegungsziele definiert werden (z.B. Blumenvase). Das bedeutet, sensomotorische Transformationen, die Übersetzungen sensorischer Informationen in Bewegungsparameter, verlaufen im Allgemeinen kontextabhängig.

Handposition, inklusive propriozeptiver Signale über Armmuskellängen/-gelenkstellungen, die ursprünglich in intrinsischen Koordinaten vorliegen, so mit Informationen über die aktuelle Augen- und Kopfstellung kombiniert werden, dass die Diskrepanz zwischen aktueller und gewünschter Handposition in einem blickrichtungszentrierten Bezugssystem ermittelt werden kann (Buneo et al. 2002). Die Übersetzung eines extrinsisch in ein intrinsisch definiertes Bewegungsziel wiederum ist notwendig, um den Plan in eine Bewegung umzusetzen, d.h. um konkrete und koordinierte Motorbefehle an unsere Skelettmuskulatur zu senden. Der Vorteil, über diesen Zwischenschritt Armbewegungsziele in visuellen Koordinaten festzulegen, könnte in einer leichteren Koordination von Hand- und Augenbewegungen liegen, der hohen räumlichen Genauigkeit des Sehannes und damit verbundenen Möglichkeit zur präzisen Kontrolle von Bewegungen (Cohen und Andersen 2002), sowie der Möglichkeit zur Definition von Bewegungszielen außerhalb unserer unmittelbaren Armreichweite, z.B. bei der Verwendung von Werkzeugen oder beim Werfen. Die Art der Repräsentation von Bewegungszielen in manchen Hirnrindenarealen, insbesondere in Teilen des

Parietalkortex, bekräftigt die Vorstellung einer Bewegungsplanung in visuellen Koordinaten (s.u.).

Die Integration unterschiedlicher sensorischer Information zur genauen Erfassung unserer Körperstellung in Relation zur Umwelt (der Hand relativ zum Glas) allein reicht nicht aus, um ein Bewegungsziel zu definieren. In der Regel haben wir die Auswahl zwischen vielen verschiedenen Handlungsoptionen. So können wir in der Beispielsituation mit dem Milchglas statt des Glases auch einen anderen Gegenstand auf dem Tisch greifen, z.B. die Vase (Abbildung 2). Die Entscheidung für ein internes Handlungsziel hängt dabei häufig von abstrakten, gelernten Regeln ab. Wählen wir eine bestimmte Handlungsoption anhand einer gelernten Assoziation zwischen einem Hinweisreiz und der dazugehörigen Reaktion (wie z. B. bei einer Verkehrsampel), spricht man von konditionalem Motorverhalten. Im Beispiel mit dem Milchglas und der Vase kann dieselbe räumliche Anordnung von Gegenständen auf dem Tisch flexibel mit unterschiedlichen Armbewegungen verknüpft werden. Die sensorische Information über unsere Umwelt ist unverändert. Interne Zielsetzungen (z.B. „Durst löschen“) entscheiden darüber, wie sie in ein Bewegungsziel übersetzt wird. Das bedeutet, sensomotorische Transformationen sind vom Handlungskontext abhängig und können nach bestimmten Regeln flexibel gestaltet werden. Um zielgerichtete Bewegungen zu planen, muss die Kontextinformation über aktuell gültige Verhaltensregeln die Übersetzung sensorischer Information in ein Bewegungsziel beeinflussen können.

Will man Signale der willkürlichen Bewegungsplanung aus neuronaler Aktivität extrahieren, muss man verstehen, wie im Gehirn die beiden Aspekte der Bewegungssteuerung, externe sensorische Einflüsse einerseits und interne Zielvorgaben andererseits, miteinander wechselwirken und zu zielgerichtetem Verhalten führen.

Neuronale Implementierung sensomotorischer Transformationen

Die Informationsverarbeitungsschritte, die für die Planung visuell geführter Armbewegungen relevant sind, sind auf mehrere Teilbereiche des Primatengehirns verteilt (Abbildung 3). Dabei greifen zwei komplexe Systeme zur exogenen und endogenen Verhaltenssteuerung ineinander. In den folgenden Abschnitten sollen einige Stationen sensomotorischer Transformationen zur externen Bewegungssteuerung in der

Großhirnrinde skizziert werden. Aspekte der internen Handlungskontrolle werden anschließend erläutert.

Entlang des dorsalen „Wo“-Pfades erfolgten ein großer Teil der willkürlichen Armbewegungsplanung anhand visueller Information und die damit verbundenen sensomotorischen Transformationen (Andersen 1987; Andersen und Buneo 2002; Kalaska 1996; Battaglia-Mayer et al. 2003; Mascaro et al. 2003). Dieser Pfad wird deshalb auch häufig ‚vision-for-action‘-Pfad genannt. Vom posterioren Parietalkortex und den frontal gelegenen (prä-)motorischen Kortextarealen entlang dieses Pfades sind im Primatenhirn nur Teilbereiche spezifisch in die Planung und Kontrolle von Armbewegungen involviert. Im Rhesusaffen erstreckt sich eine funktionell definierte parietale Armbewegungsregion (parietal reach region, PRR) anatomisch entlang der medialen Wand des intraparietalen Sulcus (medial intraparietal area, MIP). Sie überlappt darüber hinaus mit Teilen des angrenzenden Areals V6a in der anterioren Wand des okzipito-parietalen Sulcus und eventuell mit kaudalen Teilen des parietalen Areals 5 (PEc) (Andersen et al. 2002). Ein vergleichbares Areal gibt es auch im Menschen (Connolly et al. 2003; Gidden, Rizzuto, Andersen, unpublished). Die an PRR angrenzenden Bereiche des superioren Parietalkortex zeigen ebenfalls selektive Aktivierung im Zusammenhang mit Armbewegungen (Mountcastle et al. 1975; Kalaska 1996). Bei visuomotorischen Transformationen zur Planung von Greifbewegungen anhand der Form von Objekten ist der anteriore Teil des intraparietalen Sulcus (AIP) mit einbezogen (Sakata et al. 1995; Taira et al. 1990). Dagegen wird auf der lateralen Seite des intraparietalen Sulcus (LIP) die motorbezogene neuronale Aktivität von der Planung sakkadischer Augenbewegungen dominiert (Andersen 1987; Snyder et al. 1997).

Im Frontallappen gibt es eine entsprechende Aufgabenteilung. Der medial und posterior zum Sulcus arcuatus superior und dessen Fortsatz gelegene Teil des dorso-caudalen prämotorischen Kortex (PMdc) und die supplementären Motorareale weisen jeweils intensive wechselseitige anatomische Verbindungen mit Teilen des superioren posterioren Parietalkortex auf. Sie bilden die frontalen Enden parieto-frontaler sensomotorischer Schleifen für Armbewegungen (Wise et al. 1997; Marconi et al. 2001; Rizzolatti und Luppino 2001). Ansonsten projiziert PMdc vornehmlich zur Armbewegungsregion des primär-motorischen Kortex (M1) im Gyrus präcentralis. Von dort

gibt es stark ausgeprägte Verbindungen ins Rückenmark über den kortikospinalen Trakt und damit eine direkte Möglichkeit Armbewegungen auszulösen. Greifbewegungsregionen liegen weiter ventral im prämotorischen Kortex, augenbewegungsrelevante Information dagegen wird in den supplementären Augenfeldern des rostralen dorsalen prämotorischen Kortex und den frontalen Augenfeldern verarbeitet, die meist zum präfrontalen Kortex gezählt werden. Die parietalen und prämotorischen Areale, die an der Vorbereitung von Arm-, Greif- oder Augenbewegungen beteiligt sind, sind jeweils über parallele Rückkopplungsschleifen verknüpft (Rizzolatti et al. 2001).

Typischerweise sind viele Neurone in prämotorischen und parietalen Arealen selektiv aktiv, wenn eine Armbewegung zu einem bestimmten Zielort gemacht werden soll. Wie erkennt man, dass es sich bei der neuronalen Aktivität um einen Bewegungsplan handelt, nicht die Einleitung

oder Kontrolle einer Bewegung, oder den Sinneseindruck, der mit der Bewegung einhergeht? Welche Parameter der Bewegung sind in dieser Planungsaktivität repräsentiert und in welchem Bezugssystem liegen diese vor? Wie unterscheiden sich parietale und prämotorische Armbewegungsareale diesbezüglich?

Zunächst gilt es, einen Bewegungsplan von der Bewegungseinleitung oder -kontrolle zu differenzieren. Den Unterschied erkennt man am Auftreten einer bewegungsselektiven Aktivität, sobald ein (potenzielles) Bewegungsziel feststeht, selbst wenn die Bewegung an sich noch nicht ausgeführt werden soll. Es finden sich viele Neurone mit anhaltender Aktivierung zwischen dem Auftreten eines Hinweisreizes, der ankündigt, welche Bewegung ausgeführt werden soll, und eines zweiten, verzögerten Reizes, der zur eigentlichen Bewegung auffordert, beispielsweise in PMdc (Weinrich und Wise 1982) und PRR (Gnadt und Andersen 1988).

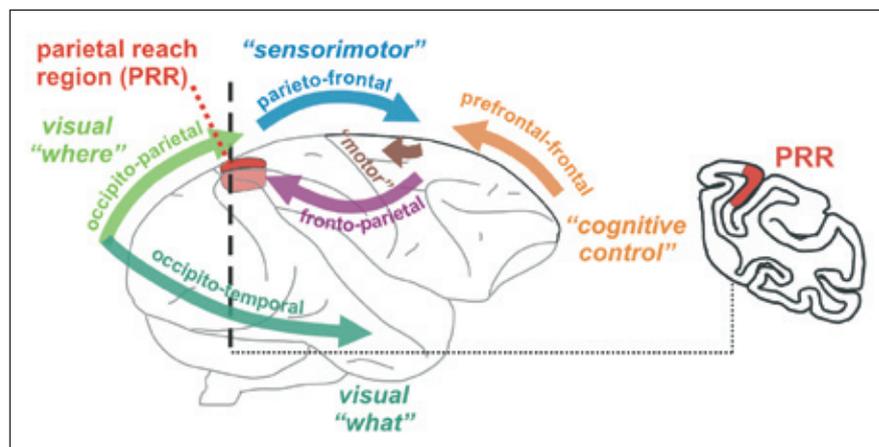


Abb. 3: Parietale Armbewegungsregion und stark vereinfachte Informationsverarbeitungspfade für zielgerichtetes Verhalten im Primatenhirn (Rhesusaffe). Die Lokalisation von Objekten, insbesondere im Zusammenhang mit Bewegungsplanung, ist Aufgabe des dorsalen, okzipito-parietalen Pfades, der vom Hinterhaupts- zum Scheitellappen führt. Der posteriore Teil der parietalen Hirnrinde wiederum ist stark mit frontalen Arealen, insbesondere dem prämotorischen Kortex verschaltet. Diese Verbindungen sind wechselseitig und bilden den Kern mehrerer paralleler sensomotorischer Schleifen, u.a. für die sensomotorische Planung und Kontrolle von Armbewegungen. Neben den Rückverbindungen in den parietalen Kortex projiziert der prämotorische Kortex hauptsächlich zum primären motorischen Kortex, von wo aus kortikale Motoneurone großteils direkt über den kortikospinalen Trakt ins Rückenmark projizieren. Ein präfrontales Netzwerk ermöglicht das Erlernen von abstrakten Regeln und sorgt für die kognitive Kontrolle des Verhaltens. Die neuronalen Mechanismen der Wechselwirkung zwischen interner kognitiver und externer sensomotorischer Verhaltensteuerung sind zu einem großen Teil noch unverstanden. Die parietale Armbewegungsregion (parietal reach region, PRR) ist ein Teil des posterioren Parietalkortex, auf der medialen Seite des intraparietalen Sulcus, und liegt funktionell und anatomisch an der Schnittstelle zwischen visuell-sensorischen und prämotorischen Arealen. Räumliche Armbewegungsziele werden dort vorzugsweise in blickrichtungszentrierten Koordinaten repräsentiert (Batista et al. 1999; Buneo et al. 2002) und spiegeln integrierte sensorische und kognitive Information wider (Gail et al. 2006b; siehe Abb. 4).



Anhaltende Aktivierung in der Zeit zwischen Hinweisreiz und Antwortaufforderung kann auf die Repräsentation eines Bewegungsplans deuten. Die Interpretation ist aber nicht eindeutig. Unweigerlich ist durch die Art der Aufgabenstellung gleichzeitig eine Gedächtnisleistung (Erinnern des Hinweisreizes) oder eine Verlagerung der räumlich selektiven Aufmerksamkeit (zum Ort des Hinweisreizes oder Zielort der Bewegung) erforderlich. Zur Abgrenzung eines Bewegungsplans von anderen kognitiven Leistungen gilt es, den relevanten Bewegungsparameter durch die Art der Aufgabenstellung von Gedächtnis- oder Aufmerksamkeitsparametern zu dissoziieren. Eine elegante Möglichkeit bieten Anti-Sakkaden oder Anti-Zeigebewegungen. Ein Hinweisreiz auf einer Seite (rechts/oben) instruiert eine Augen- oder Zeigebewegung

zur gegenüberliegenden Seite (links/unten). Auf diese Weise konnte gezeigt werden, dass neuronale Aktivität tatsächlich bereits während der Planungsphase einer Bewegung in PMdc (Crammond und Kalaska 1994) und PRR (Gail und Andersen 2006b) im Wesentlichen mit der geplanten Armbewegung, nicht dem erinnerten Hinweisreiz korreliert (Abbildung 4). Räumlich-selektive Aufmerksamkeit scheidet auch aus anderen Gründen als Haupterklärung für die räumliche Selektivität der Aktivierung in den besagten Arealen aus. Die neuronale Selektivität der meisten Neurone ist spezifisch für den Effektor der Bewegung, tritt also z.B. auf bei kontra- nicht aber ipsilateralen Armbewegungen in PMdc (Hoshi und Tanji 2000) und bei Arm- und nicht bei Augenbewegungen in PRR (Snyder et al. 1997). Räumliche Aufmerksamkeit

sollte vom Effektor unabhängig sein. Es handelt sich also selbst im posterioren Parietalkortex, der traditionell als multimodaler, sensorischer Assoziationskortex gilt, tatsächlich häufig um die Repräsentation effektorspezifischer Bewegungspläne, nicht um rein sensorische oder räumliche Gedächtnisrepräsentationen oder fokale Aufmerksamkeitsseffekte.

Entsprechend der starken wechselseitigen Verschaltung weisen einzelne Neurone in korrespondierenden parietalen und prämotorischen Arealen auf den ersten Blick zum Teil sehr hohe funktionelle Ähnlichkeit auf. Einer der Unterschiede zwischen parietalen und prämotorischen sensorischen Arealen besteht darin, wie verschiedene sensorische und motorische Parameter in den Bewegungsplan integriert sind, also im räumlichen Bezugssystem, in dem ein Bewegungsziel repräsentiert ist. Armbewegungsziele sind in PRR in einem visuell-räumlichen Bezugssystem, genauer in blickrichtungszentrierten Koordinaten kodiert. Die Feuerrate einzelner Neurone zeigt die Zielposition der Hand relativ zum aktuellen okularen Fixationspunkt an, nicht relativ zur aktuellen Handposition. Die Ausgangsposition der Hand vor Beginn der Bewegung hat nur modulatorischen Einfluss auf die neuronale Antwort (Batista et al. 1999; Buneo et al. 2002). In PMdc lässt sich die Handausgangsposition nicht mehr als rein modulatorischer Einflussfaktor auf die neuronale Aktivität von anderen Parametern separieren. Die relative Lage von Fixationspunkt, Ziel- und Ausgangsposition der Hand bestimmen gemeinsam und untrennbar die neuronale Selektivität (Pesaran et al. 2006).

Dabei handelt es sich aber sowohl in PRR als auch PMdc um die Repräsentation eines Bewegungszieles in extrinsischen Koordinaten. Eine Repräsentation intrinsischer Parameter, wie Gelenkstellungen (kinematisch) oder Kräften (dynamisch) bleibt, zumindest während der Planungsphase einer Bewegung, dem primären Motorkortex vorbehalten, wie man in Experimenten zeigen kann, bei denen die visuelle Rückmeldung über die Bewegung der eigenen Hand systematisch verfälscht ist (Shen und Alexander 1997a; 1997b). Selbst im primären Motorkortex aber sind intrinsische mit extrinsischen Repräsentationen eines Bewegungszieles vermengt und die Rolle verschiedener Bezugssysteme wird kontrovers diskutiert. Eine feststehende, statische Zuordnung bestimmter Bewegungsparameter oder Bezugssysteme zu einzelnen Arealen oder Neuronen innerhalb einer wechselwirkenden neuro-

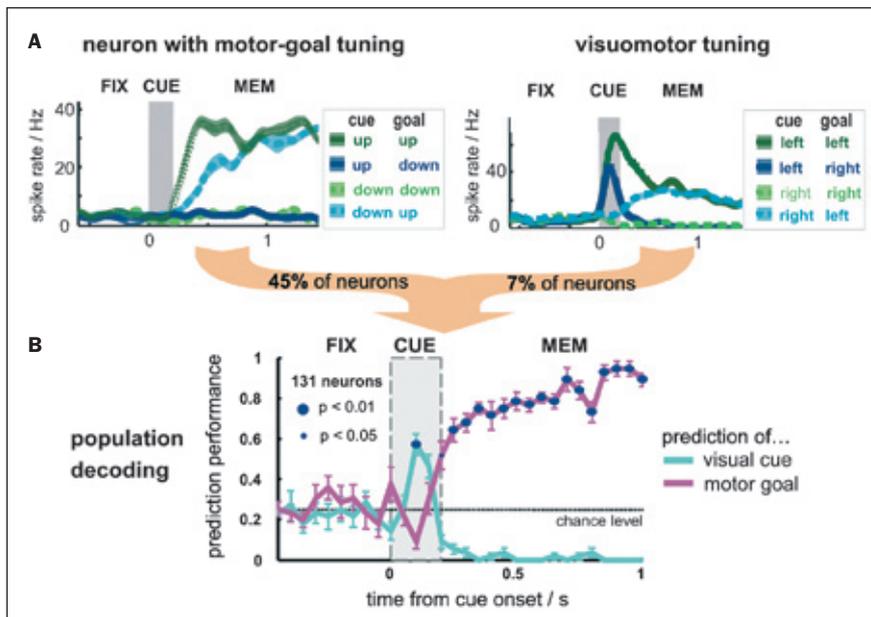


Abb. 4: Dynamische Kodierung von visuell-sensorischen Reizen und Armbewegungsplänen in PRR. Die Verknüpfung eines Hinweisreizes (z.B. „oben“), mit zwei unterschiedlichen Bewegungszielen (oben/unten = pro-/anti-Bewegung) erlaubt, neuronale Aktivität in sensomotorischen Arealen daraufhin zu untersuchen, ob sie die Position des Hinweisreizes oder des Bewegungszieles repräsentiert. **A)** Zwei Beispielneurone aus PRR des Rhesusaffen mit unterschiedlicher räumlich-zeitlicher Antwortcharakteristik. Links: rein „motorisches“ Neuron, das keine Antwort auf den Hinweisreiz (CUE) gibt, aber während einer instruierten Gedächtnisperiode (MEM) anhaltend das Bewegungsziel (goal) repräsentiert, bis irgendwann später die Bewegung ausgeführt werden darf. Rechts: „visuomotorisches“ Neuron, dessen Antwort erst von der Position des Hinweisreizes, dann der Position des Bewegungszieles abhängt. **B)** Neurone in PRR kodieren als Gesamtheit während der Darbietung eines visuellen Hinweisreizes zunächst dessen Position. Diese Ortsinformation wird mit abstrakter Regelinformation (pro/anti) kombiniert, um daraus ein Bewegungsziel zu errechnen. Unmittelbar im Anschluss an die sensorische Repräsentation dominiert diese bewegungsrelevante Ortsinformation über das Bewegungsziel die Populationsaktivität. Das bedeutet, dass in PRR sensorische und kognitive Faktoren der Bewegungsplanung in integrierter Form vorliegen und sensomotorische Transformationen zur Planung von visuell instruierten Armbewegungen kontextabhängig verlaufen (Gail et al. 2006b).

nalen Netzwerkstruktur ist aufgrund der Dynamik sensomotorischer Prozesse im Einzelfall eventuell gar nicht sinnvoll (Gail et al. 2006b).

Ein weiterer Unterschied zwischen parietalen und prämotorischen Armbewegungsregionen liegt wahrscheinlich im Einfluss nicht-sensorischer Faktoren auf die Bewegungsplanung, wie sie im folgenden Abschnitt diskutiert werden.

Kontextabhängigkeit sensomotorischer Transformationen

Wie integrieren wir interne Handlungsziele, bestimmt z.B. durch den Handlungskontext und gerade gültige, abstrakte Regeln, in sensomotorische Transformationen, um zielgerichtete Bewegungen planen und ausführen zu können? Mit anderen Worten, wie bewerkstelligen wir kontextabhängige sensomotorische Transformationen?

Zur Handlungssteuerung über interne Zielvorgaben wird das parietal-prämotorische, sensomotorische Motorkontrollsystem durch ein frontales (sub-)kortikales Netzwerk ergänzt, zu dem der präfrontale Kortex, die supplementär-motorischen Areale, der prämotorische Kortex und die Basalganglien zählen. Der Wechselwirkung zwischen präfrontalen (und prämotorischen) Arealen und den Basalganglien wird dabei häufig eine entscheidende Rolle bei der Kontextkategorisierung und dem Erlernen neuer konditionaler sensomotorischer Assoziationen zugeschrieben (Houk und Wise 1995; Wise et al. 1996; Toni und Passingham 1999; Brasted und Wise 2004; Pasupathy und Miller 2005). Innerkortikale frontale Verbindungen dienen vermutlich der kontextabhängigen Verhaltenssteuerung, indem die im präfrontalen Kortex gespeicherten Regeln die Übersetzung von sensorischer Information in Handlungen in anderen Arealen gezielt beeinflussen (Miller und Cohen 2001). Einzelne Neurone im präfrontalen und auch im prämotorischen Kortex weisen unterschiedliche Aktivierung auf, wenn ein Affe sich ein visuelles Objekt merken muss, um entweder bei Wiedererscheinen desselben oder Auftauchen eines neuen Objektes eine bestimmte, vorgegebene Verhaltensantwort zu zeigen (Wallis et al. 2001). Diese Abhängigkeit der neuronalen Aktivität von abstrakten Regeln verrät aber noch nicht, wie die Übersetzung der sensorischen Information in adäquates Motorverhalten darüber mechanistisch gesteuert werden kann.

Aufgrund der anatomischen Verbindungsstruktur scheint der prämotorische Kortex prädestiniert als Schnittstelle zwi-

schen den frontoparietalen sensomotorischen Schleifen (Marconi et al. 2001; Wise et al. 1997) und den präfrontalen Bereichen kognitiver Kontrollfunktionen (Petrides und Pandya 1999). Sowohl parietale wie präfrontale Projektionen haben den prämotorischen Kortex zum Ziel, wenngleich unterschiedliche Teilbereiche. Parietale Projektionen enden mehr in kaudalen prämotorischen Regionen mit direktem Zugang zum kortikospinalen Trakt, präfrontale mehr in rostralen (Rizzolatti et al. 2001). Ein Beispiel für die Wirksamkeit kognitiver Kontrollfunktionen ist, dass der prämotorische Kortex nach einer erfolgten Auswahl aus verschiedenen Handlungsoptionen nur das tatsächlich zur Ausführung ausgewählte Armbewegungsziel weiter repräsentiert (Cisek und Kalaska 2002; 2005), während ein Teil des Parietalkortex die Repräsentation aller im aktuellen Kontext potenziell gültigen Bewegungsziele aufrecht erhält (Kalaska und Crammond 1995).

Dennoch beschränkt sich der Einfluss abstrakter Regeln nicht auf die frontalen (senso-)motorischen Areale, wie den prämotorischen Kortex. Auch im posterioren Parietalkortex verlaufen visuomotorische Transformationen für Augenbewegungen (Zhang und Barash 2000) und Armbewegungen (Gail et al. 2006b) unterschiedlich, je nachdem, welche Transformationsregel (Pro- oder Anti-Bewegung) für die Übersetzung eines räumlichen Hinweisreizes in ein Bewegungsziel gerade gültig ist. So repräsentieren räumlich selektive Neurone in PRR zunächst immer die Position des Hinweisreizes, der ein Bewegungsziel instruiert. Innerhalb von kurzer Zeit (~100ms) ändert sich in Abhängigkeit der Transformationsregel die Repräsentation und PRR zeigt das Bewegungsziel unabhängig vom Hinweisreiz an, selbst wenn die Bewegung selbst erst deutlich später erfolgen soll. Das bedeutet, der Einfluss abstrakter, erlernter Regeln auf die Sensorik umfasst den prämotorischen und parietalen Kortex.

Da der posteriore Parietalkortex als Teil des dorsalen Pfades im Allgemeinen als funktionelles Element der exogenen (sensomotorischen) Handlungssteuerung begriffen wird, ist die Kontextabhängigkeit seiner Aktivität zunächst überraschend. Es könnte sein, dass der Einfluss abstrakter Regeln auf die sensomotorischen Transformationen im Parietalkortex nur unter bestimmten Bedingungen ausgeübt wird. Beispielsweise wenn die erlernte Assoziation zwischen einer Konstellation von Hinweisreizen und der dazugehörigen Verhaltensantwort durch wiederholtes

Einüben schon so gut etabliert ist, dass die Reaktion auf einen Reiz quasi automatisiert stattfindet und sich der neuronale Informationsfluss dahingehend entwickelt hat, dass das Bewegungsziel mit einer reinen Vorwärtserschaltung von sensorischen über parietale hin zu (prä-)motorischen Arealen berechnet werden kann (Grol et al. 2006). Die Abhängigkeit der Latenz des Verhaltens und der neuronalen Antwortlatenzen von der Transformationsregel im Anti-Zeige-Experiment (Anti-Bewegungen erfolgen später), die selbst nach intensivem Training nicht verschwindet, spricht gegen die Hypothese einer vollständigen Automatisierung (Gail et al. 2006b). Alternativ könnte der Parietalkortex immer dann bei kontextabhängigen Transformationen mit einbezogen werden, wenn sich die Regeln auf verschiedene räumliche Assoziationen beziehen, im Gegensatz zu abstrakt-symbolischen Assoziationen, die vielleicht nur den prämotorischen Kortex mit einbeziehen (Quintana und Fuster 1999; Wise und Murray 2000; Toni et al. 2001). Die mutmaßliche Rolle des Parietalkortex in der Steuerung räumlich-selektiver Aufmerksamkeit (Colby und Goldberg 1999) und bei Raumgedächtnisaufgaben (Fuster 2001) unterstreicht dessen hierfür notwendige räumliche Kompetenz.

Die Kontextabhängigkeit räumlich-visueller sensomotorischer Transformationen im Parietalkortex wirft die Frage auf, wie die aktuell gültige Transformationsregel für Armbewegungen dort ihre Wirkung entfaltet. Da es keine ausgeprägten direkten anatomischen Verbindungen vom präfrontalen Kortex zum superioren Parietalkortex gibt, müsste man eine indirekte Vermittlung abstrakter Regeln über prämotorische Areale annehmen, falls die Regeln tatsächlich ausschließlich präfrontal gespeichert werden. Simulationen mit künstlichen neuronalen Netzwerken untermauern die Vorstellung, dass Transformationsregeln, oder allgemein Kontextinformation und interne Handlungsziele, über Rückprojektionen aus höheren Arealen auf die sensomotorischen Zwischenstufen wirken und nicht über eine direkte Vorwärtserschaltung verwirklicht werden (Brozovic et al. 2006). Die Integration des Kontexts kann dabei über dieselben multiplikativ-modulatorischen (gain-field) Mechanismen erfolgen, wie sie für die Integration multimodaler sensorischer Information angenommen wird (Andersen et al. 1985). Eine empirische Bestätigung der neuronalen Mechanismen, über die interne Handlungsziele tatsächlich sensomotorische Transformationen im Parietalkortex beeinflussen, steht aber noch aus.



Kortikale Steuerungssignale für Neuroprothesen

Aus dem Voranstehenden sollte trotz der verkürzten Darstellung deutlich geworden sein, dass in der Hirnrinde von Primaten bewegungsrelevante Information in vielfältiger Weise kodiert wird. Wie lässt sich diese Information zur Steuerung von Prothesen nutzbar machen? Welche Art der Information ist in welcher Form zugänglich?

Im gleichen Maße wie bei der Analyse von Hirnfunktionen gilt es auch bei der Neuroprothetik, den richtigen Kompromiss zu finden zwischen der Invasivität und der räumlich-zeitlichen Selektivität der elektrophysiologischen Messmethode. Erfolgreich getestet wurden kinematische Neuroprothesen (i.w.S.) basierend auf kortikaler Aktivität erfasst über elektroenzephalographische (EEG) (Farwell 1988b; Wolpaw und McFarland 1994; 2004; Birbaumer et al. 1999; Pfurtscheller et al. 2000) und elektrokortikographische (ECoG) (Leuthardt et al. 2004) Signale im Menschen, sowie intrakortikale Einzelsignale im Menschen (Kennedy et al. 2000; Hochberg et al. 2006) und im nicht-humanen Primaten (Wessberg et al. 2000; Taylor et al. 2002; Musallam et al. 2004; Santhanam et al. 2006).

Mit EEG-Signalen wurden Bewegungen eines Computercursors in bis zu zwei Dimensionen (Wolpaw und McFarland 2004), computergestützte Buchstabiergeräte bei gesunden Probanden (Farwell 1988a) und bei ALS-Patienten (Birbaumer et al. 1999), sowie eine Handorthese in einem tetraplegischen Patienten (Pfurtscheller et al. 2000) erfolgreich über eine Mensch-Maschine-Schnittstelle kontrolliert. Während EEG-basierte Methoden risikofrei und komplikationsarm sind, ist die räumliche Auflösung des Ursprungssignals deutlich geringer als bei invasiven Methoden. Durch die Superposition von neuronalen Signalen, deren Quellen über sehr große Neuronenverbände verteilt sind, ist die Detailliertheit der dekodierbaren Information in EEG zwangsläufig begrenzt. Geringe räumliche Auflösung stellt eine ernst zu nehmende Limitation für die Selektivität des extrahierten Signals dar, da – wie oben diskutiert – bewegungsrelevante Parameter unterschiedlicher Bezugssysteme in benachbarten Kortextarealen oder selbst innerhalb derselben Hirnregion verwoben repräsentiert sein können, und Bewegungspläne mit kognitiven Faktoren wie Raumgedächtnis und fokaler Aufmerksamkeit in den relevanten Hirnbereichen parallel

repräsentiert sind. Intrakortikale Mikroelektroden-Messungen dagegen liefern die uneingeschränkte Selektivität einzelner Neuronen und damit – bei Ableitung sehr vieler Zellen – prinzipiell eine beliebige Komplexität des Signals. Beschränkungen in der dekodierbaren Information ergeben sich in der Praxis bis jetzt hauptsächlich aus der begrenzten Zahl der gleichzeitig messbaren Neuronen ($\leq 10^2$) und der Schwierigkeit, deren Signale über längere Zeit stabil zu erfassen. Die kontinuierliche Bewegung eines virtuellen Effektors (Cursors) in bis zu drei Dimensionen (Taylor et al. 2002), die Auswahl aus mehreren (≤ 16) diskreten, erinnerten Bewegungszielen (Musallam et al. 2004; Santhanam et al. 2006) und die Steuerung eines Roboterarms zur Selbstfütterung (Andrew Schwarz, unpublished) wurden in Experimenten mit Rhesusaffen verwirklicht. In ersten klinischen Studien konnte ein tetraplegischer Patient über intrakortikale Elektroden einen Computercursor in zwei Dimensionen auf dem Computerbildschirm erfolgreich kontrollieren (Hochberg et al. 2006).

Zwischen den Extremen der hochauflösenden Einzelzellmessung und dem nicht-invasiven Skalp-EEG bewegen sich Ansätze, die sich neuronale Feldpotenziale entweder über intrakortikale Mikroelektroden (Pesaran et al. 2002; Mehring et al. 2003; Scherberger et al. 2005) oder epikortikale Elektroden (Leuthardt et al. 2004; 2006; Mehring et al. 2004) zunutze machen wollen. Diese Signale könnten einen lohnenden Kompromiss darstellen, da langzeitstabile Ableitungen leichter möglich sind als bei Einzelzellmessungen und die Selektivität des Signals trotzdem noch hoch ist (Pesaran et al. 2002; Mehring et al. 2003; Scherberger et al. 2005; Gail und Andersen 2006a).

Es sollte klar sein, dass invasive, zentralnervös gesteuerte Prothesen aufgrund der mit dem chirurgischen Eingriff und den Dauerimplantaten verbundenen Risiken zunächst nur für manche Patienten mit schwersten Lähmungen vertretbar sind. Welche nicht-invasiven Alternativen zu zentralnervösen Neuroprothesen, neben den erwähnten EEG-basierten Ansätzen, wären denkbar? Wo liegen die Vorteile von kognitiven Neuroprothesen gegenüber anderen Methoden?

Patienten mit Tetraplegie verfügen häufig noch über die Fähigkeit, sprachlich zu kommunizieren. Ansätze, in denen die Prothese, oder andere Hilfsmittel wie Computer, über Spracherkennungssysteme gesteuert werden, böten sich an. Der Patient kann in diesem Fall allerdings nicht

gleichzeitig sprachlich sozial interagieren und seine Prothese bedienen. Ähnlich verhält es sich mit der Verwendung von Augenbewegungen als Steuersignale für kinematische Prothesen. Augenbewegungen werden für die visuelle Erfassung unsere Umwelt gebraucht, sollten also parallel und möglichst unabhängig von der Prothesensteuerung eingesetzt werden können. Deshalb sind kinematische Prothesen wünschenswert, die Bewegungsabsichten des Patienten ohne die Zweckentfremdung von Sprachbefehlen oder Augenbewegungen erfassen können. Neuroprothesen, deren Kontrolle gänzlich von der (Fähigkeit zur) tatsächlichen Generierung willkürlicher Bewegung unabhängig ist, bieten auch die einzige Möglichkeit für Patienten mit Tetraplegie, wenn diese von Stummheit und eingeschränkter Augenbeweglichkeit begleitet wird. Beim besonders schweren Krankheitsbild des Locked-in-Syndrom, z.B. als Folge von Hinter- oder Mittelhirnläsionen, kann dies der Fall sein.

Unabhängig von der Schwere der körperlichen Beeinträchtigung sind grundsätzlich Prothesen erstrebenswert, deren Steuerung nur minimale aktive kognitive Kontrolle erfordert, die also ohne besondere Konzentration und gezielte Aufmerksamkeit bedient werden können. Ebenso sollte das Erlernen des Umgangs mit der Prothese nach Möglichkeit nur geringer Übung bedürfen, d.h. sollte nicht erhebliche kortikale Umstrukturierungen voraussetzen. Diese Voraussetzung sind am besten gegeben, wenn natürliche Bewegungsabsichten erfasst und umgesetzt werden, wie beim 'gedankenlosen' Griff zum Milchglas, der einem Gesunden so mühelos von der Hand geht. Die Nutzung von Strukturen und Signalen, die im intakten sensomotorischen System solche Bewegungsabsichten repräsentieren, wie es beispielsweise für Untereinheiten des parietalen oder (prä-)motorischen Kortex der Fall ist, ermöglicht diese Funktionalität (Musallam et al. 2004; Santhanam et al. 2006). Dabei gilt es, Bewegungsabsichten, gefiltert von sensorischen und anderen kognitiven Faktoren, gezielt mittels hochselektiver neuronaler Signale zu extrahieren, um eine Interferenz der Prothesensteuerung mit anderen, parallel stattfindenden Hirnleistungen zu vermeiden. Diese Selektivität wurde selbst in den bisherigen invasiven Studien zu zentralnervös gesteuerten Prothesen nur bedingt überzeugend demonstriert, sollte sich aber durch eine entsprechende Charakterisierung (Gail et al. 2006b) und Vorauswahl der einzelnen Signalquellen erreichen lassen.

Schlussfolgerungen

Bis zur praxistauglichen kognitiven Neuroprothese gilt es nicht nur praktische Hindernisse zu überwinden, sondern auch konzeptionelle Fragen zu beantworten. Fragen, die elementare Funktionsweisen unseres Gehirns betreffen. Welche Art und in welcher Komplexität Bewegungsinformation mit unterschiedlichen Ansätzen und Messmethoden durch zunehmende Verfeinerung der Methodik zukünftig extrahiert werden kann, ist noch offen. Als optimal könnte sich am Ende eine Kombination verschiedener Ansätze herausstellen. Unabhängig von der Wahl der Messmethode jedoch wird ein gutes Verständnis der dem Signal zugrunde liegenden funktionellen Mechanismen der Handlungsplanung und -kontrolle einen ausschlaggebenden Fortschritt liefern. Das Verständnis der neuronalen Prozesse von der Aufnahme sensorischer Informationen, ihrer Verknüpfung mit verschiedenen Handlungsoptionen, der Planung von Bewegungen, bis hin zur Steuerung motorischer Verhaltensäußerungen ist seit langem Ziel der Grundlagenforschung. Die Anwendbarkeit des gewonnenen Wissens in der Neuroprothetik stellt einen zu erwartenden unmittelbaren klinischen Nutzen dieses Wissens dar. Umgekehrt stellt die Neuroprothetik ein viel versprechendes Instrument für die Untersuchung sensomotorischer Lernprozesse dar. Das Beispiel der Neuroprothetik unterstreicht die Untrennbarkeit von grundlagen- und anwendungsorientierter Forschung in den systemischen Neurowissenschaften.

Literatur

- Andersen, R. A. und Buneo, C. A. (2002): Intentional maps in posterior parietal cortex. *Annual Review of Neuroscience* 25: 189-220.
- Gail, A. und Andersen, R. A. (2006a): Local Field Potentials Represent Context-specific Movement Goals in the Posterior Parietal Cortex of Monkeys. *Society for Neuroscience Abstracts* 307.2.
- Gail, A. und Andersen, R. A. (2006b): Neural Dynamics in Monkey Parietal Reach Region Reflect Context-Specific Sensorimotor Transformations. *Journal of Neuroscience* 26: 9376-9384.
- Hochberg, L. R., Serruya, M. D., Friehs, G. M., Mukand, J. A., Saleh, M., Caplan, A. H., Branner, A., Chen, D., Penn, R. D. und Donoghue, J. P. (2006): Neuronal ensemble control of prosthetic devices by a human with tetraplegia. *Nature* 442: 164-171.
- Musallam, S., Corneil, B. D., Greger, B., Scherberger, H. und Andersen, R. A. (2004): Cognitive Control Signals for Neural Prosthetics. *Science* 305: 258-262.

Eine vollständige Literaturliste kann beim Autor angefordert werden.

Danksagung

Der Autor dankt dem National Institute of Health (USA) und dem Bundesministerium für Bildung und Forschung für die Unterstützung seiner Arbeit, Dr. Axel Lindner für hilfreiche Anmerkungen zum Manuskript und Dr. Andreas Bruns für das Bereitstellen einer Grafikskeizze.

Kurzbiographie

Dr. Alexander Gail: Studium der Physik an der Universität Augsburg und der Philipps-Universität Marburg, Nebenfach Psychologie. Stipendiat der Studienstiftung des deutschen Volkes. Doktorarbeit zum Thema „Neuronale Grundlagen perzeptueller Bindungsprozesse in der visuellen Objektkodierung“ im Rahmen der DFG-Forschergruppe „Dynamik kognitiver Repräsentationen“, Betreuung durch Prof. Eckhorn, Angewandte Physik und Neurophysik, Philipps-Universität Marburg (1997-2002). Postdoctoral fellow am California Institute of Technology im Labor von Prof. Andersen, Forschungstätigkeit auf dem Gebiet der sensomotorischen Transformationen und Neuroprothetik (2003-2006). Seit 2006 Leiter der unabhängigen Nachwuchsgruppe Sensomotorik des Bernstein Center for Computational Neuroscience, Göttingen, angegliedert an die Abteilung Kognitive Neurowissenschaften von Prof. Treue am Deutschen Primatenzentrum.

Korrespondenzadresse

Dr. Alexander Gail
Nachwuchsgruppe Sensomotorik des
Bernstein Center for Computational
Neuroscience
Abteilung Kognitive Neurowissenschaften
Deutsches Primatenzentrum
Kellnerweg 4, 37077 Göttingen
Tel: +49 (0) 551 3851 358
e-mail: agail@gwdg.de
www.dpz.eu/smg

Stipendien für die Teilnahme an der 7. Göttinger Tagung der Neurowissenschaftlichen Gesellschaft

Folgende Teilnehmer wurden von der Neurowissenschaftlichen Gesellschaft für ein Stipendium in Höhe von 300 Euro ausgewählt:

Baden, Tom (Cambridge, UK)
Blaesse, Peter (Helsinki, Finland)
Depboylu, Candan (Marburg, Germany)
Diester, Ilka (Tübingen, Germany)
Dockery, Colleen (Tübingen, Germany)
Faivre, Olivier (Cambridge, UK)
Greiner, Birgit (Halifax, Canada)

Harmening, Wolf (Aachen, Germany)
Hellinger, Jens (Bochum, Germany)
Hennig, Matthias Helge (Edinburgh, UK)
Hohoff, Christa (Münster, Germany)
Huck Jojanneke H.J. (Oxford, UK)
Huetheroth, Wolf (Marburg, Germany)
Klyuch, Boris (Düsseldorf, Germany)

Krueppel, Roland (Bonn, Germany)
Ku, Shih-pi (Tübingen, Germany)
Macke, Jakob H. (Tübingen, Germany)
Meuth, Sven (Würzburg, Germany)
Mikhaylova, Marina (Magdeburg, Germany)
Roussarie, Jean-Pierre (Paris, France)
Sajikumar, Sreedharan (Magdeburg, Germany)
Schaub, Christina (Bonn, Germany)
Schindler, Jens (Kaiserslautern, Germany)
Schmid, Michael (Tübingen, Germany)
Szulc, Michal Jozef (Poznan, Poland)
Weislogel, Jan-Marek (Heidelberg, Germany)
Wittlinger, Matthias (Ulm, Germany)
Wurm, Antje (Leipzig, Germany)
Wuttke, Thomas, Volkmar (Ulm, Germany)
Wylie, Christi Jane (Cleveland, USA)
Yamagata, Nobuhiro (Berlin, Germany)
Wir gratulieren!



Was sind und was können olfaktorische Hüllzellen tatsächlich?

Konstantin Wewetzer und Gudrun Brandes

Zusammenfassung

Olfaktorische Hüllzellen (olfactory ensheathing cells, OECs) sind Schwann-Zell-ähnliche Gliazellen des olfaktorischen Systems mit regenerationsfördernden Eigenschaften. Von Cajal (1928) beschrieben und zunächst als olfaktorische Schwann-Zellen eingeordnet, werden OECs heute als ein intermediärer Zelltyp angesehen, der Eigenschaften von zentraler und peripherer Glia in sich vereint. Da OECs vorwiegend bezüglich ihrer regenerativen Effekte nach Transplantation untersucht wurden, sind viele Fragen zu ihrer Biologie unbeantwortet geblieben. Anders als zur Schwann-Zelle, deren Phänotyp während Entwicklung und Regeneration detailliert beschrieben wurde, liegen zu OECs nur vereinzelte Berichte vor. Es ist nach wie vor ungeklärt, inwiefern sich OECs von Schwann-Zellen molekular unterscheiden, und ob beide Zelltypen tatsächlich differenzielle Effekte nach Transplantation vermitteln. Der vorliegende Artikel formuliert aus der aktuellen Literatur drei Hypothesen zur Identität und regenerativen Kapazität von OECs. Die Diskussion dieser Hypothesen kann die Frage, was genau OECs „sind“ und was sie tatsächlich „können“ nicht abschließend klären, soll jedoch helfen, die zurzeit noch offenen Punkte zu präzisieren.

Abstract

What are and what can really do olfactory ensheathing cells?

Olfactory ensheathing cells (OECs) are Schwann cell-like glial cells of the olfactory system with regeneration-promoting properties. Characterized by Cajal (1928) and classified as olfactory Schwann cells, OECs to date are considered an intermediate glial cell type sharing properties with central and peripheral glia. Since OECs have been studied mainly regarding their *in vivo* effects following transplantation, important questions to their biology have remained open. Contrary to the Schwann cell, only fragmentary evidence is available for the OECs. It is a controversy, in how far OECs differ from Schwann cells at molecular terms and whether they in fact mediate superior effects after transplantation. Based on the current literature, this article introduces three hypotheses to the molecular identity and regenerative capacity of OECs. The discussion of these hypotheses will not clarify definitely what OECs 'are' and what they 'are capable of' but may help to define the open issues.

Key words: OEC; phenotype; regeneration; neuron-glia-interaction; olfactory system

Einleitung

Die Transplantation von die axonale Regeneration stimulierenden Zellen in das verletzte Nervensystem ist ein wichtiger Ansatz zur Überwindung der Regenerationsbarriere im ZNS. Grundlage hierfür sind Befunde von Aguayo et al. (1987), die zeigten, dass in das zentrale Nervensystem implantiertes peripheres Nervengewebe axonales Wachstum zu steigern vermag. In der Folge wurden Schwann-Zellen in Form von Nervenexplantaten und gereinigten Einzelzellsuspensionen auf ihre regenerativen Effekte hin untersucht (Harvey et al. 1995; Li und Raisman 1994). Seit einigen Jahren konzentriert sich das Interesse auf das olfaktorische System und seine glialen

Zellen, die olfaktorischen Hüllzellen (olfactory ensheathing cells, OECs), denen ein der Schwann-Zelle überlegenes regeneratives Potenzial zugeschrieben wird (Boyd et al. 2005; Barnett 2004; Ramón-Cueto und Valverde 1995). OECs sind bereits im Rahmen von Phase I-Studien Patienten implantiert worden (Féron et al. 2005; Lima et al. 2006).

Das olfaktorische System ist im Zusammenhang mit zentraler Regeneration interessant, da hier lebenslang Neurogenese erfolgt. Die olfaktorischen Neurone besitzen eine begrenzte Lebensdauer und werden kontinuierlich durch basal im Epithel gelegene Stammzellen ersetzt (Graziadei und Monti-Graziadei 1985). Die Axone der neu gebildeten olfaktorischen Neurone der adul-

ten Riechschleimhaut (Abbildung 1; Bock et al., in Vorbereitung) überwinden auf dem Weg zum Zielgebiet nicht nur die Hirnhäute, sondern navigieren auch innerhalb des Bulbus olfactorius bis zu den Glomerula, in denen sie synaptische Kontakte mit den zweiten Neuronen der Riechbahn etablieren (Field et al. 2003; Raisman 1985).

Dieses lebenslang erfolgende axonale Wachstum im adulten ZNS hat die Fantasie derer beflügelt, die sich mit der Entwicklung neuer therapeutischer Strategien zur Behandlung von Nervensystemverletzungen beschäftigen. Da olfaktorische Neurone im peripheren (Riechnerv) und zentralen (Bulbus olfactorius) Nervensystem ausschließlich mit OECs in unmittelbarem Kontakt stehen (Field et al. 2003; Raisman 1985), hat man diesen Zellen besondere wachstumsfördernde Eigenschaften zugeschrieben (Barnett 2004; Ramón-Cueto und Valverde 1995) und vorgeschlagen, sie für die Behandlung von Verletzungen des Nervensystems zu nutzen (Barnett 2004; Bartholomei und Greer 2000; Raisman 2001). Ausgehend von der Beobachtung, dass OECs, anders als Schwann-Zellen, natürlicher Bestandteil des ZNS sind, wurde für OECs eine im Vergleich zur Schwann-Zelle günstigere Verträglichkeit transplanteder Zellen postuliert (Franklin und Barnett 1997).

In diesem Zusammenhang stellt sich die Frage, was genau OECs sind, und wie sie sich von Schwann-Zellen unterscheiden. OECs wurden bereits von Cajal beschrieben (Cajal 1928) und zunächst als olfaktorische Schwann-Zellen eingeordnet (Barber 1982). Trotz ihrer engen Verwandtschaft mit Schwann-Zellen (Ramón-Cueto und Avila 1998; Wewetzer et al. 2002) werden OECs heute aufgrund ultrastruktureller Gemeinsamkeiten mit Astrozyten als ein intermediärer Zelltyp betrachtet, der Eigenschaften von zentraler und peripherer Glia in sich vereint (Chuah und West 2002). OECs sind *in situ* unter normalen Bedingungen nicht-myelinisierend und umgreifen, anders als Schwann-Zellen, mit filigranen Zellausläufern Bündel von ca. 50-100 Axonen (Abbildung 2a, b). Sie sind darüber hinaus auch am Aufbau der Glia limitans superficialis beteiligt (Doucette 1984; Field et al. 2003; Raisman 1985). Die Zellkörper liegen hierbei peripher im Faszikel und werden von außen aufliegenden Fibroblasten durch eine Basalmembran getrennt (Doucette 1984; Field et al. 2003).

Die ausgeprägten morphologischen Unterschiede von OEC und Schwann-Zelle gehen bei der Kultivierung der Zellen verloren. Beide Zellen besitzen *in vitro* eine spindelförmige, bi- bis tripolare Morpholo-

gie (Abbildung 2c, d). Sie exprimieren die für nicht-myelinisierende Schwann-Zellen typischen Markermoleküle wie z.B. p75NTR (Abbildung 2e, f; Ramón-Cueto und Avila 1998; Wewetzer et al. 2002) und werden auch durch dieselben Wachstumsfaktoren, wie z.B. Neuregulin und Fibroblastenwachstumsfaktor-2 (FGF-2) in ihrer Proliferation gesteigert (Krudewig et al. 2006; Wewetzer et al. 2001; Yan et al. 2001). Des Weiteren spielt das Signalmolekül cAMP in beiden Zelltypen eine ähnliche Rolle. Die Erhöhung des intrazellulären cAMP-Spiegels durch Forskolin oder dibutyryl-cAMP steigert die Proliferation und beeinflusst die Genexpression auf gleiche Art und Weise in beiden Zelltypen (Jessen et al. 1991; Wewetzer et al. 2001; 2002). Befunde, nach denen *in vitro* zwei molekular und morphologisch unterschiedliche OEC-Subtypen existieren, konnten bislang nicht bestätigt werden. Die von Franceschini und Barnett (1996) beschriebene Astrozyten-ähnliche OEC wird heute als meningealer Fibroblast interpretiert (Li et al. 2003).

Eine Vielzahl von Transplantationsstudien hat in den letzten Jahren gezeigt, dass OECs nicht nur axonale Regeneration, sondern auch Remyelinisierung im ZNS und PNS fördern (Boyd et al. 2005; Raisman, 2001; Wewetzer et al. 2002).

Angesichts der bereits begonnenen klinischen Erprobung der Zellen (Féron et al. 2005; Lima et al. 2006) könnte die Frage, wie denn OECs molekular charakterisiert sind, und welche regenerativen *in vivo* Effekte sie tatsächlich besitzen als überflüssig und ihre klinische Nutzung verzögernde Detailfrage empfunden werden. Ein genauere Blick auf die Datenlage überzeugt jedoch vom Gegenteil. Trotz oder vielleicht gerade wegen der intensiven Analyse ihre *in vivo* Effekte, ist die biologische Charakterisierung der OECs unvollständig geblieben. Dies betrifft nicht nur die molekulare Identität, sondern auch die Frage, welche Signale während der Entwicklung den spezifischen Phänotyp determinieren.

Der vorliegende Artikel formuliert auf der Basis der vorliegenden Daten drei Hypothesen zur Identität und regenerativen Kapazität von OECs. Während Hypothesen I und II ein von der jeweiligen zellulären Umgebung unabhängiges regeneratives Potenzial von OECs postulieren, geht Hypothese III davon aus, dass der spezifische OEC-Phänotyp im olfaktorischen System erst durch den Kontakt mit olfaktorischen Neuronen induziert wird. Als Konsequenz hieraus leitet sich durch Hypothese I und II, nicht aber durch Hypothese III eine herausragende therapeutische Nutzung der OECs ab.

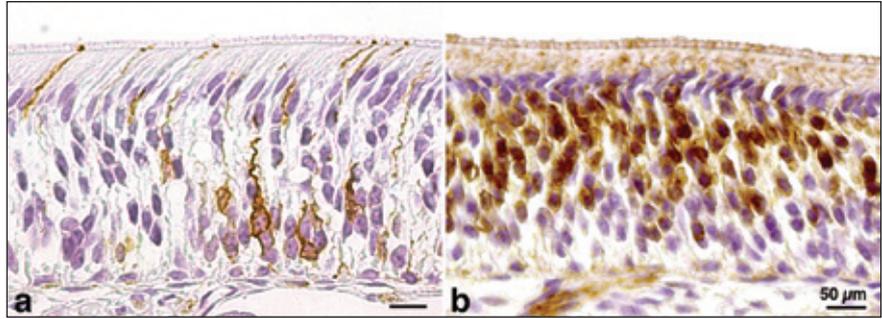


Abb. 1: Immunzytochemischer Nachweis neugebildeter olfaktorischer Neurone der Riechschleimhaut adulter Hunde mit Antikörpern gegen das HNK-1-Epitop (a). HNK-1⁺ Neurone besitzen einen apikalen Dendriten mit ausgeprägtem dendritischem Kolben. Die Gesamtpopulation reifer Neurone (b) exprimiert das olfaktorische Markerprotein (olfactory marker protein, OMP).

Hypothese I

OECs besitzen einzigartige intrinsische Eigenschaften und fördern axonales Wachstum und Remyelinisierung nach Transplantation in das ZNS.

Nach dieser Hypothese besitzen OECs besondere regenerative Eigenschaften, die denen der eng verwandten Schwann-Zelle überlegen sind. Dieses regenerative Potenzial ist intrinsisch und damit unabhängig von der jeweiligen Umgebung (Abbildung 3a-c; Raisman 2001; Ramón-Cueto und Valverde 1995). Während der Kultivierung nehmen OECs zwar eine Schwann-Zell-ähnliche Morphologie an, doch wird angenommen, dass sie sich ein spezifisches molekulares Setup bewahren (Abbildung 3b). Nach Transplantation in das verletzte Nervensystem stimulieren OECs dann nicht nur in besonderem Maße die axonale Regeneration, sondern sind auch anders als unter physiologischen Bedingungen in der Lage, Markscheiden auszubilden (Abbildung 3c). Das gebildete Myelin entspricht morphologisch und molekular dem von Schwann-Zellen gebildeten Myelin.

Grundlage dieser Vorstellung sind Arbeiten von Raisman (1985), der früh die morphologischen Besonderheiten des olfaktorischen Systems *in situ* beschrieb. Auch gehören *in vivo* Studien dieser Arbeitsgruppe zu den wenigen vorliegenden Berichten, in denen OECs und Schwann-Zellen im gleichen Läsionsparadigma auf ihre regenerative Kapazität hin vergleichend untersucht wurden (Li und Raisman 1994; Li et al. 1998). Diese Arbeiten zeigten, dass implantierte Schwann-Zellen das lokale sprouting im Rückenmark proximal der Durchtrennungsstelle förderten, während nur OECs Wachstum über dem Defektbereich hinweg ermöglichten (Li et al. 1998). Obwohl diese Aktivität von OECs in nachfolgenden Stu-

dien weiter charakterisiert wurde, fehlen weiterhin Vergleichsstudien, in denen Schwann-Zellen als Kontrolle verwendet wurden (siehe Wewetzer et al. 2002). Sind die beschriebenen Effekte auch eindrucksvoll, so ist bis heute nicht geklärt, inwieweit OECs tatsächlich für diese Effekte verantwortlich sind. Die zur Transplantation verwendeten Gesamtkulturen enthielten zu gleichen Teilen p75NTR- und Fibronectin exprimierende Zellen (Li et al. 1998). Da Fibronectin neueren Befunden zufolge *in vitro* von meningealen Zellen gebildet wird (Ibanez et al. 2007), ist davon auszugehen, dass die betreffenden Kulturen ca. 50% Fibroblasten enthielten. Diese Tatsache spricht nicht *per se* gegen die erhobenen Befunde, erschwert jedoch deren Interpretation. Es ist bekannt, dass meningeale Fibroblasten die regenerativen Effekte von OECs potenzieren können (Lakatos et al. 2003). Das in diesem Zusammenhang kritische Experiment, gereinigte Schwann-Zellen mit meningealen Fibroblasten zu versetzen und diese Mischung auf ihre regenerativen Effekte nach Implantation hin zu untersuchen, ist bislang nicht veröffentlicht worden.

Die Vorstellung, dass OECs als normaler Bestandteil des ZNS geeigneter für die Transplantation in das ZNS sein könnten als Schwann-Zellen wurde in verschiedenen Studien der Arbeitsgruppe um Susan Barnett untersucht. Astrozyten mischten sich nur mit OECs, nicht aber mit Schwann-Zellen in Kokultur (Lakatos et al. 2000; 2003a). Weiter wurden Schwann-Zellen, nicht aber OECs in der Anwesenheit von Astrozyten nekrotisch (Lakatos et al. 2000). Durch die unterschiedliche Behandlung von OECs und Schwann-Zellen mit Forskolin und Wachstumsfaktoren (Lakatos et al. 2000; 2003a) bleibt unklar, inwieweit die beobachteten Unterschiede auf die unterschiedliche Behandlung oder aber auf

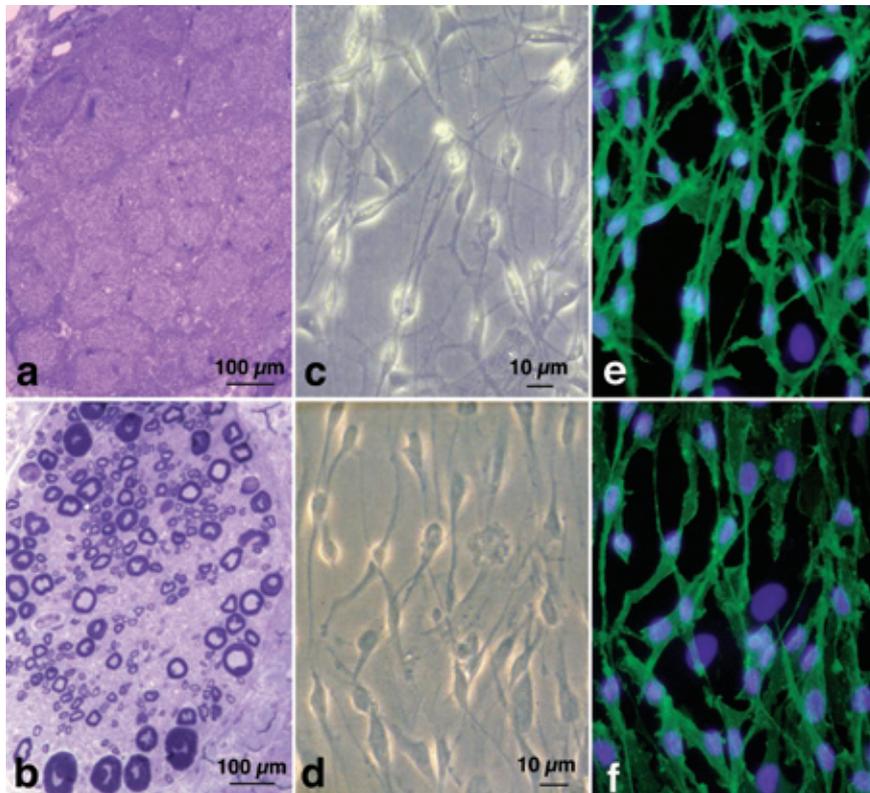


Abb. 2: OECs (a,c,e) und Schwann-Zellen (b,d,f) unterscheiden sich morphologisch *in situ* (a,b), nicht aber *in vitro* (c-f). Während OECs des Riechnervs (a) und Schwann-Zellen des peripheren Nervs (b) adulter Hunde sich in Schnitten Kunststoff-eingebetteter Präparate morphologisch unterschiedlich darstellen, besitzen OECs und Schwann-Zellen *in vitro* beide die gleiche spindelförmige Morphologie (c,d) und exprimieren den niedrig-affinen Neurotrophinrezeptor p75NTR (e,f).

unterschiedliche zelluläre Eigenschaften zurückzuführen sind.

Da bis heute keine differenziellen molekularen Marker für OEC und Schwann-Zelle identifiziert werden konnten, ist es zurzeit nicht möglich, beide Zelltypen *in vitro* selektiv zu visualisieren. Die zentrale Bedeutung dieser Frage zeigt sich in der Kontroverse um die myelinisierende Kapazität von OECs, die im Folgenden diskutiert wird. Während Hypothese I davon ausgeht, dass OECs in Gegenwart geeigneter Neurone Markscheiden ausbilden können, führt Hypothese II die beobachtete Myelinisierung auf die Präparationen kontaminierende Schwann-Zellen zurück.

Hypothese II

OECs besitzen einzigartige intrinsische Eigenschaften und fördern axonales Wachstum, nicht aber Remyelinisierung nach Transplantation in das ZNS.

Hypothese II vertritt noch konsequenter als Hypothese I die Idee eines intrinsisch programmierten OEC-Phänotyps. OECs för-

dern ebenfalls Axonwachstum unabhängig von der jeweiligen Umgebung, sprich den kontaktierenden Neuronen (siehe Hypothese I), sie sind jedoch in ihren nicht-myelinisierenden Eigenschaften derart fixiert, dass Kontakt mit vormals myelinisierten Axonen *in vitro* oder *in vivo* nicht ausreicht, um die Bildung von Markscheiden zu induzieren (Boyd et al. 2005). Der Nachweis von Myelin in Kokultur- und Transplantationsstudien wird auf kontaminierende Schwann-Zellen zurückgeführt (Abbildung 3d-f).

Devon und Doucette (1992) zeigten als Erste, dass embryonale OECs der Ratte *in vitro* Spinalganglionneurone myelinisieren. Basierend auf diesen Arbeiten wurden OECs in das Rückenmark implantiert und die Bildung von peripherem Myelin morphologisch und molekular nachgewiesen (Franklin et al. 1996; Barnett et al. 2000; Radtke et al. 2004). Befürworter von Hypothese II hielten diesen Arbeiten entgegen, die Bildung von Myelin nicht auf Einzelzellniveau nachgewiesen zu haben. Die beobachtete Myelinisierung führten sie auf die Zellpräparationen kontaminierende

Schwann-Zellen aus Hirnhäuten und Gefäßen zurück (Boyd et al. 2005). Ansätze, diese Kontroverse durch die molekulare Markierung transplanteder OECs aufzulösen, verlagerten das Problem lediglich und halfen daher nicht grundsätzlich weiter. Während die Bildung von Myelin durch transgene, das alkalische Phosphatase Marker Gen- (Akiyama et al. 2004) und GFP-exprimierenden OECs (Sasaki et al. 2004) auf Einzelzellebene nachgewiesen werden konnte, zeigten andere Autoren, dass retroviral lacZ markierte OECs nach Transplantation nicht an der Myelinisierung teilnahmen (Boyd et al. 2004). Die Autoren der negativen Befunde führten analog zur oben geschilderten Kontroverse die positiven Befunde der anderen Studien (Akiyama et al. 2004; Sasaki et al. 2004) auf Schwann-Zell-Verunreinigungen zurück (Boyd et al. 2005).

Die Frage, inwieweit es grundsätzlich möglich ist, Schwann-Zell-Kontaminationen aus Hirnhäuten und Gefäßen beim Anlegen von OEC-Kulturen zu vermeiden, kann zurzeit nicht beantwortet werden. Nach wie vor sind keine zelltypspezifischen Marker verfügbar, anhand derer kultivierte OECs und Schwann-Zellen eindeutig identifiziert werden könnten (Wewetzer et al. 2002; Wewetzer und Brandes 2006). Daher ist es weder möglich, die Reinheit von OEC-Präparationen zu überprüfen, noch kann auf Einzelzellebene widerspruchsfrei die Myelinbildung durch OECs belegt werden.

Die Suche nach zelltypspezifischen Markern ist bislang erfolglos verlaufen. Es wurden zwar kürzlich differenziell in kultivierten OECs und Schwann-Zellen exprimierte Moleküle mittels Proteomanalyse und molekularer DNA-Arrays beschrieben, doch besaßen diese Arbeiten grundsätzliche methodische Mängel (Boyd et al. 2006; Vincent et al. 2005). Durch die unterschiedliche Behandlung der kultivierten OECs und Schwann-Zellen mit Wachstumsfaktoren und Forskolin (Boyd et al. 2006) und den Vergleich embryonaler OECs mit adulten Schwann-Zellen (Vincent et al. 2005) ist es wahrscheinlich, dass die beobachteten Unterschiede auf die unterschiedlichen Kulturbedingungen oder das Entwicklungsstadium zurückzuführen sind. So wird das als spezifischer OEC-Marker beschriebene Aktin bindende Protein Calponin (Boyd et al. 2006) tatsächlich in der Mehrheit von Fibroblasten und lediglich 3% der OECs gebildet (Harvey und Plant 2006; Ibanez et al. 2007). Eigene Untersuchungen zeigen, dass das als Schwann-Zell-Marker *in vitro* und *in vivo* diskutierte HNK-1-Antigen (Bianco et al. 2004) ausschließlich von myelinisierenden

den Schwann-Zellen *in situ* exprimiert und die Expression von HNK-1 *in vitro* parallel zu der der Myelinproteine (z.B. myelin basic protein, MBP) herunterreguliert wird (Bock et al., in Vorbereitung).

Die Frage, ob transplantierte oder kultivierte OECs tatsächlich Myelin bilden können, kann zurzeit nicht abschließend beantwortet werden. Da der genaue Anteil von Schwann-Zellen in OEC-Präparationen nicht beziffert werden kann, ist nicht auszuschließen, dass die OEC-Präparationen kontaminierende Schwann-Zellen für die beobachtete Myelinisierung verantwortlich sind. Diese Einschränkung gilt jedoch nicht ausschließlich für die Frage der Myelinisierung, sondern auch prinzipiell für die immer noch ungenau definierten Axonwachstum stimulierenden Effekte von OECs (siehe Hypothese I).

Hypothese III

Der spezifische OEC-Phänotyp *in situ* ist das Resultat axonaler Kontrolle durch olfaktorische Neurone und daher nicht durch Transplantation in anderen ZNS-Arealen realisierbar.

Die bislang erfolglos verlaufende Suche nach zelltypspezifischen Markermolekülen von OEC und Schwann-Zelle ist Hypothese III zufolge nicht in methodischen Schwächen der entsprechenden Arbeiten begründet, sondern auf eine gleichartige molekulare Differenzierung beider Zelltypen *in vitro* zurückzuführen (Wewetzer und Brandes 2006). Grundlage dieser Vorstellung ist der bislang wenig diskutierte Unterschied in der Morphologie und dem molekularen Phänotyp von OECs *in vitro* und *in situ* (Wewetzer et al. 2002). Hypothese III verneint damit besondere intrinsische Eigenschaften der OEC und postuliert im Gegenteil, dass ihr spezifischer Phänotyp *in situ* erst durch Kontakt mit olfaktorischen Neuronen induziert wird (Wewetzer und Brandes 2006). Die mit der Kultivierung einhergehende Auflösung der Neuron-OEC-Interaktion führt demzufolge zum Verlust spezifischer Eigenschaften und zur Ausbildung eines Schwann-Zell-ähnlichen Phänotyps (Abbildung 3g-i). Die Transplantation dieser Zellen in das Rückenmark und der Kontakt mit Neuronen der Hinterstrangbahnen führt zur Bildung von Schwann-Zell-typischen Myelin (Abbildung 3i).

Interessanterweise ist die Frage, inwiefern olfaktorische Neurone den OEC-Phänotyp determinieren bislang kaum untersucht. Die Bedeutung der Neuron-Glia-Interaktion ist bislang hinsichtlich der Zielfindung von Axonen olfaktorischer Neurone im Bulbus

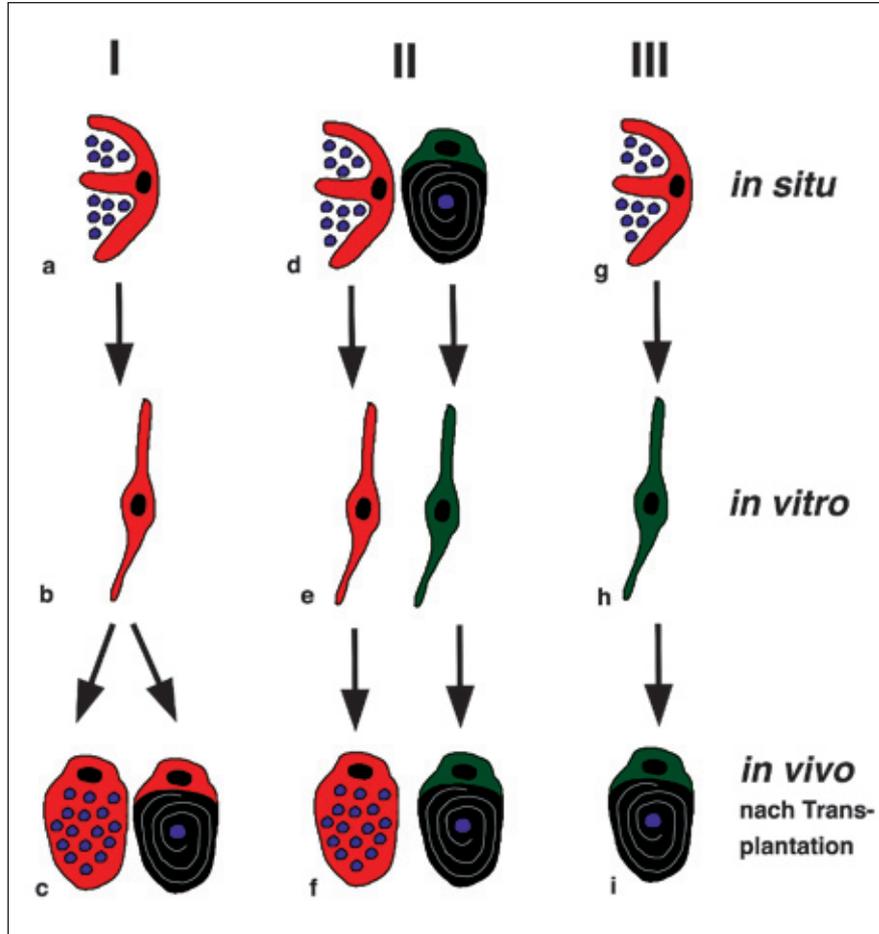


Abb. 3: Drei Hypothesen zur Identität und zum regenerativen Potenzial olfaktorischer Hüllzellen. Hypothese I (a-c) geht davon aus, dass der besondere morphologische und molekulare OEC-Phänotyp (rot) intrinsisches Merkmal ist. Während Kultivierung ändert sich die Morphologie, nicht aber die Genexpression der Zellen (b). Transplantation in das verletzte Rückenmark stimuliert dann in besonderer Art und Weise axonale Regeneration und Remyelinisierung (c). Hypothese II (d-f) führt die Stimulierung axonaler Regeneration durch OECs ebenfalls auf intrinsische Eigenschaften zurück, macht aber für die nach Transplantation beobachtete Remyelinisierung (f) Schwann-Zell-Kontaminationen der transplantierten OEC-Kulturen (e) verantwortlich. Hypothese III (g-i) verneint besondere intrinsische Eigenschaften kultivierter und transplantierte OECs und führt ihre besondere Differenzierung *in situ* (g) auf die induzierende Kapazität olfaktorischer Neurone zurück. Der Verlust der Neuron-OEC-Interaktion während der Kultivierung führt zum Verlust des spezifischen OEC-Phänotyps (z.B. Heraufregulierung der p75NTR Expression) und zur Ausprägung eines Schwann-Zell-Phänotyps (h), dessen Transplantation zur Schwann-Zell-ähnlichen Myelinisierung führt (i).

olfactorius diskutiert worden (St John et al. 2002). Dies überrascht umso mehr, da die Bedeutung axonaler Signale für die Differenzierung der mit OECs eng verwandten Schwann-Zellen seit Jahren Gegenstand intensiver Untersuchungen ist (Jessen und Mirsky 2002; Taylor und Suter 1997). So wurde kürzlich Neuregulin-1 als eines der seit Langem postulierten axonalen Signale identifiziert (Michailov et al. 2004), die die Myelinisierung der Schwann-Zelle kontrollieren. Darüber hinaus ist seit Längerem bekannt, dass die Genexpression der nicht-

myelinisierenden Schwann-Zellen ebenfalls axonaler Kontrolle unterliegt (Jessen et al. 1987; Lee et al. 1997; Jirounek et al. 2002). So postulierten Lee et al. (1997) die Gegenwart eines die Myelinisierung unterdrückenden Signals, da der Verlust axonalen Kontakts während Denervation die Expression des peripheren Myelinproteins P0 in nicht-myelinisierenden Schwann-Zellen induzierte (Lee et al. 1997).

Die Daten zur möglichen Regulation des OEC-Phänotyps durch olfaktorische Neurone beziehen sich bislang auf die Ex-



pression des Neurotrophinrezeptors p75^{NTR}. Die selektive Ausschaltung olfaktorischer Neurone *in vivo* induziert eine massive Heraufregulierung von p75^{NTR} in OECs (Turner und Perez-Polo 1993). Diese Beobachtung korreliert gut mit Zellkulturbefunden, nach denen olfaktorische, nicht aber kortikale Neurone die p75^{NTR}-Expression in OECs kontaktabhängig inhibieren (Chung et al. 2004; Ramón-Cueto et al. 1993). Kürzlich konnten wir zeigen, dass mit axonalen Fragmenten assoziierte OECs in primären Frischdissoziaten p75^{NTR} negativ sind, und die Expression in der Kultur in Abwesenheit von Neuronen heraufregulieren (Wewetzer et al. 2005). Ein zweiter OEC-Phänotyp war nicht mit axonalen Fragmenten assoziiert und exprimierte p75^{NTR} bereits *in situ* (Wewetzer et al. 2005).

Zusammengenommen sprechen diese Befunde dafür, dass olfaktorische Neurone die Expression von p75^{NTR} kontaktabhängig *in vitro* und *in vivo* inhibieren und damit zur Etablierung eines spezifischen OEC-Phänotyps beitragen. Mit dieser aus Zellkultur- und *in vivo* Läsionsstudien abgeleitete These ist auch die Expression von p75^{NTR} in OECs und Schwann-Zellen während der normalen Entwicklung vereinbar. Denn während neonatale Schwann-Zellen *in situ* unter normalen Bedingungen ausnahmslos p75^{NTR} exprimieren (Jessen und Mirsky 2004), und diese Expression in nicht-myelinisierenden Schwann-Zellen bis in das adulte Stadium persistiert (Jessen und Mirsky 2004), exprimiert der überwiegende Teil der neonatalen und adulten OECs kein p75^{NTR} (Franceschini und Barnett 1996; Gong et al. 1994; Wewetzer et al. 2005).

Die Beobachtung, dass sich OECs und Schwann-Zellen morphologisch und molekular *in situ* nicht aber *in vitro* unterscheiden (Wewetzer et al. 2005), deutet daraufhin, dass bislang nicht charakterisierte Signale *in vivo* den spezifischen OEC-Phänotyp determinieren. Die These, dass olfaktorische Neurone hierbei eine herausragende Rolle spielen, wird durch die diskutierten Befunde zur p75^{NTR}-Expression in OECs gestützt. Hypothese III überträgt damit das für Schwann-Zellen bestens etablierte Konzept der Neuron-Glia-Interaktion erstmalig auf das olfaktorische System (Wewetzer und Brandes 2006).

Schlussbemerkungen

Die Diskussion der drei vorgestellten Hypothesen macht deutlich, wie groß die Kontroverse um die Identität und regenerative Kapazität von OECs zurzeit noch ist. Der

deutliche Unterschied zwischen Hypothesen I/II und III lässt bereits heute erahnen, dass nur eines der beiden Konzepte sich zukünftig als zutreffend erweisen kann.

Die Vorstellung, dass in das verletzte Nervensystem implantierte OECs ein einzigartiges intrinsisches regeneratives Potenzial besitzen und effektiver als Schwann-Zellen Regeneration fördern (Hypothese I, II) gründet auf theoretischen Annahmen und muss durch die *in vivo* Applikation von vergleichbar isolierten OEC- und Schwann-Zell-Präparationen gleicher Reinheit überprüft werden. Voraussetzung hierfür ist jedoch die Identifizierung von zelltypspezifischen Markern, die es ermöglichen, die zelluläre Zusammensetzung der transplantierten Zellpräparationen zu kontrollieren.

Die Vorstellung, dass olfaktorische Neurone die molekulare Identität von OECs determinieren und ihre Abwesenheit einen Schwann-Zell-ähnlichen Phänotyp induziert (Hypothese III) gründet sich zurzeit auf die Expression von p75^{NTR} in OECs. Weitere experimentelle Studien müssen auf der einen Seite das Ziel haben, zusätzlich zu p75^{NTR} weitere Moleküle zu identifizieren, deren Expression durch olfaktorische Neurone reguliert wird. Zum anderen muss in Kokulturrexperimenten und durch Transplantation geklärt werden, inwiefern olfaktorische Neurone auch in Schwann-Zellen die Expression von p75^{NTR} und anderen Molekülen zu inhibieren und damit einen OEC-spezifischen Phänotyp zu induzieren in der Lage sind.

Angesichts der heterogenen Datenlage und der Kontroverse um die molekulare Identität und regenerative Kapazität von OECs muss die klinische Erprobung der Zellen als verfrüht erscheinen. Befürworter von Hypothese I/II müssten einräumen, dass aufgrund des Mangels an zelltypspezifischen Markern in Riechschleimhautbioptaten nicht zwischen OEC und Schwann-Zelle unterschieden werden kann und damit tatsächlich keine Kontrolle über die zelluläre Zusammensetzung des Transplantats besteht. Des Weiteren ist nicht geklärt, inwieweit der mit der Isolierung und Transplantation von OECs verbundene Verlust der Neuron-Glia-Interaktion im olfaktorischen System zu einem Verlust spezifischer OEC Eigenschaften führt (Hypothese III). Dies könnte bedeuten, dass durch Transplantation aus OECs Schwann-Zellen hergestellt würden.

Literatur

Barnett, S.C. (2004): Olfactory ensheathing cells: unique cell types? *J. Neurotrauma* 21:

375-382.

- Boyd, J.G., Doucette, R. und Kawaja, M.D. (2005): Defining the role of olfactory ensheathing cells in facilitating axon remyelination following damage to the spinal cord. *FASEB J.* 19: 694-703.
- Harvey, A.R. und Plant, G.W. (2006): Olfactory ensheathing glia and spinal cord injury: basic mechanisms to transplantation. *Future Neurol.* 1: 453-463.
- Raisman, G. (2001): Olfactory ensheathing cells: another miracle cure for spinal cord injury? *Nat. Rev. Neurosci.* 2: 369-375.
- Wewetzer, K. und Brandes, G. (2006): Axonal signalling and the making of olfactory ensheathing cells: a hypothesis. *Neuron Glia Biol.* (im Druck).

Eine vollständige Literaturliste kann bei den Autoren angefordert werden.

Abkürzungen

OEC(s): olfaktorische Hüllzellen, olfactory ensheathing cell(s)

Danksagung

Unsere Studien wurden durch die Hochschulinterne Leistungsförderung (HiLFII) der Medizinischen Hochschule Hannover gefördert.

Kurzbiographien

Konstantin Wewetzer: geboren 1962; studierte Humanbiologie in Marburg. Promotion 1992 am Institut für Anatomie und Zellbiologie. 1992-1994 Postdoc bei der F. Hoffmann-La Roche AG (Basel). 1995-98 Anatomisches Institut Freiburg. Seit 1998 Medizinische Hochschule Hannover. 2004 Forschungs Kooperation mit der Stiftung Tierärztliche Hochschule Hannover. 2006 außerplanmäßige Professur für Anatomie.

Gudrun Brandes: geboren 1958, studierte Humanmedizin in Hannover. Promotion 1996 am Institut für Zellbiologie und Elektronenmikroskopie. Seit 1996 Forschungstätigkeit im Institut Zellbiologie des Zentrums Anatomie (Medizinische Hochschule Hannover).

Korrespondenzadresse

Prof. Dr. Konstantin Wewetzer
 Stiftung Tierärztliche Hochschule
 Hannover / Institut für Pathologie
 Bünteweg 17
 30559 Hannover
 Tel: +49 (0) 511 953 8670
 Fax: +49 (0) 511 953 8675
 e-mail: konstantin.wewetzer@tiho-han-

ARTIKEL DES QUARTALS

Vorgestellt von Paola Pedarzani und Martin Stocker, Departments of Physiology and Pharmacology, University College London, Gower Street, London WC1E 6BT, United Kingdom.

BK_{Ca}-Cav channel complexes mediate rapid and localized Ca²⁺-activated K⁺ signaling

Henrike Berkefeld, Claudia A. Sailer, Wolfgang Bildl, Volker Rohde, Jörg-Oliver Thumfart, Silke Eble, Norbert Klugbauer, Ellen Reisinger, Josef Bischofberger, Dominik Oliver, Hans-Günther Knaus, Uwe Schulte und Bernd Fakler

Erschienen in Science 2006 October 27; 314: 615-620

Der Transport von Ionen über die Zellmembran ist für eine Vielzahl fundamentaler physiologischer Prozesse, wie zum Beispiel die Sekretion, die Muskelkontraktion oder die Erregungsleitung, von zentraler Bedeutung. Um diesen Transport zu ermöglichen, sind die Zellen mit spezialisierten Membranproteinen ausgestattet. Diese Membranproteine ermöglichen es den geladenen und damit hydrophilen Ionen, die hydrophobe Membran zu durchqueren. Eine große Gruppe der integralen Membranproteine bilden die Ionenkanäle, die über eine hydrophile Pore verfügen, welche von der äußeren bis zur inneren Zellmembran reicht und somit die Passage durch die Membran ermöglicht. Wenn ein Ionenkanal geöffnet ist, erlaubt er bestimmten Ionen die passive Diffusion durch seine Pore entlang ihres elektrochemischen Gradienten.

Es ist der elektrochemische Gradient, der bewirkt, dass bestimmte Ionen in die Zelle hinein und andere aus der Zelle hinaus diffundieren. Die meisten Ionenkanäle sind nicht immer geöffnet, sondern öffnen und schließen in Abhängigkeit von verschiedensten Faktoren. Ionenkanäle besitzen ferner die Fähigkeit, mit hoher Geschwindigkeit zwischen der leitenden und der nicht leitenden Konformation hin- und herzuschalten. In der leitenden Konformation ist der Kanal offen und die Ionen können passieren, wohingegen der Kanal in der nicht leitenden Konformation geschlossen ist, was eine Permeation der Ionen unterbindet. Die mit der Permeabilität verbundene Selektivität kennzeichnet die Fähigkeit der Kanäle, zwischen verschiedenen Ionen zu unterscheiden. Häufig basiert die Klassifizierung der verschiedenen Ionenkanäle auf deren Selektivität und auf den Faktoren, die zu ihrer Öffnung führen. Im Falle der spannungsabhängigen Ionenkanäle induziert

die Änderung des Membranpotenzials eine Ladungsverschiebung und Umordnung von Dipolmomenten, welche eine Konformationsänderung und so das Öffnen des Kanals bewirkt. Alle spannungsabhängigen Ionenkanäle verfügen über eine Spannungssensor-Domäne, welche mit der Poren-Domäne in Verbindung steht. Zur Familie der spannungsabhängigen Ionenkanäle gehören unter anderem Natrium-, Kalzium- und Kaliumkanäle.

Der kalzium- und spannungsabhängige Kaliumkanal mit seinem charakteristisch großen Leitwert ist in der Literatur bekannt als „BK“. Dieser große Einzelkanalleitwert

im Bereich von 200-300 pS ist 10-50 mal größer als für viele andere Kaliumkanäle und hat zum Akronym „BK“ seinen Beitrag geleistet, denn „B“ steht für „big“. Aufgrund des großen Leitwertes kann das Öffnen von nur wenigen BK-Kanälen, zu einem substantziellen Kaliumausstrom führen. BK-Kanäle sind spannungsabhängige Kanäle, jedoch wird ihre Offenwahrscheinlichkeit zusätzlich durch Kalziumionen (Ca²⁺), welche in der carboxyterminalen Sensor-Domäne von BK binden, reguliert.

Die immunhistochemische Analyse der Verteilung von BK-Kanälen im zentralen Nervensystem der Säuger konstatiert eine Expression in vielen Gehirnbereichen. Sowohl in den verschiedenen Neuronen als auch in unterschiedlichen Regionen eines Neurons können die BK-Kanäle unterschiedliche Kinetiken, pharmakologische Eigenschaften sowie Kalzium- und Spannungsabhängigkeiten aufweisen. Obwohl die Forschung der letzten Jahre enorm zu einem besseren Verständnis der Funktion der BK-Kanäle beigetragen hat, stehen wir doch erst am Anfang der Entschlüsselung der molekularen Grundlagen, welche maßgeblich für die Diversität der BK-Kanäle im zentralen Nervensystem verantwortlich sind. Der BK-Kanal ist ein heteromeres Protein aus α - und β -Untereinheiten, wobei nur ein Gen für diese α -Untereinheiten codiert. Die hohe Diversität der α -Untereinheiten entsteht aufgrund extensiven alternativen Spleißens. Die vier identifizierten β -Untereinheiten der BK-Kanäle sind das Produkt verschiedener

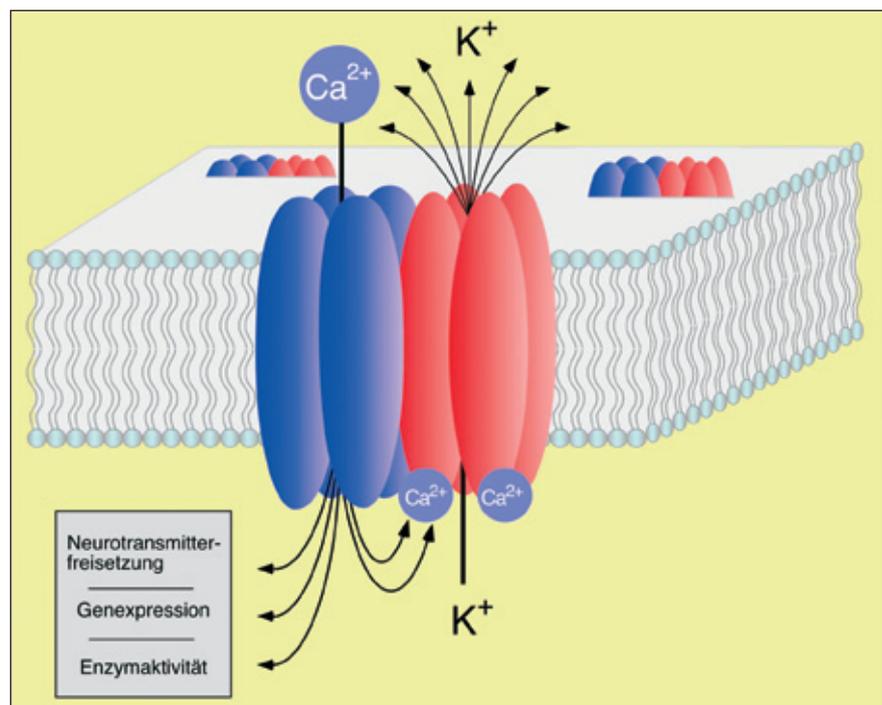


Abb.: Schematische Darstellung der BK-Cav-Komplexe



ELSEVIER
SPEKTRUM
AKADEMISCHER
VERLAG

Hochwertige Fachlexika

▶▶ Sparen Sie jetzt bis zu 80% ◀◀



Biologie

Psychologie

Naturwissenschaftler

Bestellen können Sie

- ▶ telefonisch: (070 71) 93 53 14
- ▶ per Fax: (062 21) 912 63 38
- ▶ per mail: bestellung@elsevier.de

Bei Online-Bestellungen: bis 31.12.06 keine Versandkosten innerhalb Deutschlands!

www.elsevier.de

Lexikon der Psychologie

▶ Sechs Bände auf einer CD-ROM zum Sonderpreis

Früher € 720,-
jetzt € 99,- !!



2002, CD ROM; Früher € 720,-,
jetzt € (D) 99,- / € (A) 102,50 /
sFr 147,-; ISBN 3-8274-0466-5

Führende Vertreter der Psychologie dokumentieren in 20.000 Stichwörtern, illustriert durch rund 500 Abbildungen und Tabellen die Wissenschaft vom menschlichen Erleben und Verhalten. Hinzu kommen 130 Essays renommierter Autoren, 500 Biographien und etwa 1.000 diagnostische Testverfahren. Ein differenziertes Verweissystem vernetzt die Einzelstichwörter mit den Übersichtsbeiträgen und verdeutlicht so die Gesamtzusammenhänge.

Früher € 387,-
jetzt € 99,- !!

Lexikon der bedeutenden Naturwissenschaftler

▶ Das *Who is Who* des Fortschritts



Das *Lexikon der bedeutenden Naturwissenschaftler* porträtiert in drei Bänden mit je 500 Seiten Leben und Werk von über 1500 bedeutenden Mathematikern, Naturwissenschaftlern und Technikern, die in der Weltgeschichte der Naturwissenschaft deutliche Spuren hinterlassen haben. Ihr Spektrum erstreckt sich von den antiken Denkern über die Naturphilosophen des Mittelalters und der arabisch-islamischen Welt bis zu den Begründern und Klassikern der modernen Naturwissenschaft und zu herausragenden Vertretern von Mathematik, Physik, Chemie, Biologie, Geowissenschaften, forschender Medizin und Technik aus der jüngeren und jüngsten Vergangenheit.

Gesamtausgabe Buch (3 Bände):

2004, 1.500 S., 1200 s/w Abb., geb.
Früher € 387,-, jetzt € (D) 99,- / € (A) 101,80 / sFr 152,-; ISBN 3-8274-1874-6

Gesamtausgabe CD-ROM:

Früher € 387,-, jetzt € (D) 99,- / € (A) 102,50 /
sFr 147,-; ISBN 3-8274-0404-5

Gesamtausgabe Buch + CD-ROM:

Früher € 580,50, jetzt € (D) 149,- / € (A) 153,20 / sFr 229,-; ISBN 3-8274-1884-5

„Dieses *Lexikon* ist nicht eine Sammlung von alphabetisch abgehefteten Biographien, sondern, wie Lichtenbergs *Sudelbücher*, Einladung zu absichtlosem Schweifern, spontanem Sprung und genießendem Verweilen.“

BIOSpektrum

Lexikon der Biologie

▶ Das weltweit größte Biologie-Lexikon Jetzt als preisgünstige Studienausgabe!!

Früher € 2.235,-
jetzt € 399,- !!



Gesamtausgabe Buch:

Früher € 2.235,-, jetzt € (D) 399,- /
€ (A) 410,20 / sFr 611,-
ISBN 3-8274-1736-8

Gesamtausgabe CD-ROM:

Früher € 2.235,-, jetzt € (D) 399,- /
€ (A) 412,80 / sFr 593,-
ISBN 3-8274-1737-6

Gesamtausgabe Buch + CD-ROM:

Früher € 3.352,50, jetzt € (D) 599,- /
€ (A) 615,80 / sFr 918,-
ISBN 3-8274-1738-4

Erscheint im Okt. 2006

Mit 14 Bänden ist das *Lexikon der Biologie* das weltweit größte alphabetische Nachschlagewerk zur Biologie. In ca. 75.000 Artikeln bietet es eine umfassende Orientierung und präzise Informationen zu allen Teildisziplinen der Biowissenschaften. Über 50 enzyklopädische Artikel zu speziell ausgewählten, aktuellen Themen der Biologie, über 400 großenteils mehrfarbige Bildtafeln und ca. 100 Großtabellen unterstreichen die Qualität des Lexikons als ebenso inhaltlich anspruchsvoll wie visuell ansprechendes Nachschlagewerk. **Mit der kartonierten Studienausgabe sparen Sie € 1.836,- im Vergleich zur (gebundenen) Originalausgabe!!**

- 14 Alphanetbände, ca. 480 Seiten pro Band, kartoniert, im Schuber
- verfasst von über 220 namhaften Autoren
- ca. 75.000 Artikel und über 400.000 Verweise
- 1.000 biographische Artikel über bedeutende Forscher
- über 50 vertiefende enzyklopädische Artikel zu aktuellen Themen u. v. m.
- Abbildung zeigt gebundene Originalausgabe



„Das *Lexikon der Biologie* wird seinen von Redaktion, Fachberatern und Autoren hochgesteckten Zielen 100%ig gerecht! Gratulation!“

Robert Huber

Prof. Dr. Robert Huber
Nobelpreisträger für Chemie

Wissen was dahinter steckt. Elsevier.

Sämtliche Preise verstehen sich zzgl. Versandkosten (Im Inland: € 3,50 pro Lieferung) – Preise unter Vorbehalt

Gene. Jeder dieser β -Untereinheiten moduliert den BK-Kanal auf eine bestimmte Art und Weise, zusätzlich zu der ohnehin komplexen Regulation durch Spannung und Ca^{2+} . Die Anzahl der möglichen BK-Kanäle ist eindrucksvoll, da der BK-Kanal, der aus bis zu vier verschiedenen α -Untereinheiten aufgebaut ist, mit bis zu vier β -Untereinheiten (die genaue Zahl ist noch nicht bekannt) einen funktionellen Kanal bilden kann.

Eine weitere bemerkenswerte Eigenschaft des BK-Kanals ist dessen Modulation durch unterschiedliche Kinasen und Phosphatasen. Frühe Experimente an nativen BK-Kanälen, die in künstlichen Lipiddoppelschichten rekonstituiert wurden, deuteten darauf hin, dass sowohl Kinasen als auch Phosphatasen direkt mit dem Kanal verbunden sind und einen regulatorischen Komplex bilden. Nach der Klonierung der BK- α -Untereinheit konnte gezeigt werden, dass diese sowohl die Tyrosinkinase (Src) als auch die katalytische Untereinheit der Proteinkinase A bindet und dass beide den Kanal über Phosphorylierung modulieren. Des Weiteren ist das Spleißen der BK-Kanal α -Untereinheiten durch Phosphorylierung reguliert und die Selektion bestimmter Exone determiniert die Wahrscheinlichkeit, mit der die resultierenden BK-Kanaluntereinheiten phosphoryliert und damit moduliert werden. Diese Beispiele zeigen deutlich das enorme Potenzial für eine ausgefeilte Modulation des BK-Kanals.

Was aber ist die physiologische Rolle dieser Signalkomplexe mit dem BK-Kanal im Zentrum? Die BK-Knockout-Maus, welche die funktionelle Expression der BK- α -Untereinheit unterbindet, ist gekennzeichnet durch eine Kleinhirnataxie sowie progressiven Hörverlust. Die BK- $\beta 1$ -Knockout-Maus, welche die funktionelle Expression der BK- $\beta 1$ -Untereinheit unterbindet, zeigt einen konstant erhöhten arteriellen Blutdruck und ein vergrößertes Herz, was auch häufig bei Menschen mit Bluthochdruck beobachtet wird. Die genetische Eliminierung der vorwiegend im Gehirn exprimierten $\beta 4$ -Untereinheit (BK- $\beta 4$ -Knockout-Maus) führt zu einer erhöhten Feuerrate neuronaler Aktionspotenziale sowie einer Temporallappen-Epilepsie, was darauf hindeutet, dass die BK-Kanäle, welche die $\beta 4$ -Untereinheit enthalten, die neuronale Erregbarkeit regulieren.

In Neuronen sind die BK-Kanäle unter anderem für zwei wichtige Funktionen verantwortlich. Im Soma tragen sie zur Repolarisation des Aktionspotenzials bei und generieren das schnelle hyperpolarisierende Nachpotenzial (fAHP), wodurch sie sowohl die Frequenz einzelner Aktionspotenziale als auch die Frequenz von Aktionspotenzialsalven bestimmen. In präsynaptischen Nervendi-



Henrike Berkefeld

gungen regulieren sie die Dauer des Aktionspotenzials, begrenzen somit die Menge von einfließendem Ca^{2+} und modulieren somit die Menge von freigesetztem Neurotransmitter. Kalziumionen sind ein vielfältiger intrazellulärer Botenstoff mit der Fähigkeit, neuronale Aktivität in verschiedene zellbiologische Funktionen zu übersetzen (z. B. Neurotransmitterfreisetzung, Transkription, Induktion des neuronalen Zelltods, siehe Abbildung). Die Regulation der Aktionspotenzialdauer macht die BK-Kanäle zu essenziellen Kontrolleuren des Kalziumioneneinstroms, welches hauptsächlich während der Repolarisationsphase des Aktionspotenzials in die Zelle gelangt. Die BK-Kanäle haben damit eine wichtige Schutzfunktion für Neuronen, indem sie eine übermäßige Akkumulation von Ca^{2+} während repetitiver neuronaler Aktivität verhindern. Die Modulation der Aktivität der BK-Kanäle sowohl durch Spannung als auch durch einströmende Kalziumionen macht sie zu idealen negativen Rückkopplungsregulatoren eben dieses Kalziumeinstroms. Um eine aktive Rolle bei der Repolarisation des Aktionspotenzials und damit bei der Regulation des Kalziumioneneinstroms zu spielen, ist es notwendig, dass BK-Kanäle schnell öffnen. Da die BK-Kanäle eine relativ geringe Sensitivität gegenüber Kalziumionen zeigen, muss eine recht hohe Ca^{2+} -Konzentration auf der zytoplasmatischen Seite des Kanals erreicht werden, um diese schnelle Öffnung zu gewährleisten. In Neuronen, wie auch in einigen anderen Zellen, sind hohe Konzentrationen von Ca^{2+} sowohl zeitlich und räumlich auf so genannte „ Ca^{2+} -signaling domains“ begrenzt, in deren Zentrum sich ein spannungsabhängiger Kalziumkanal befindet. Die schnelle Aktivierung von BK-Kanälen kann gewährleistet werden, wenn BK-Kanäle und Kalziumkanäle extrem nahe beieinander angeordnet sind, wie dies für verschiedene Neuronen von Invertebraten, der

neuromuskulären Endplatte des Frosches, den Haarzellen der Ohrschnecke und der Präsynapse des Ziliarganglion im Hühnchen gezeigt wurde. Neueste elektrophysiologische Messungen legen auch eine enge Assoziation von BK- und Kalziumkanälen in kortikalen und hippocampalen Neuronen nahe. Was ist die molekulare Grundlage für diese funktionelle (und unter Umständen sogar direkte) Kopplung zwischen den BK- und Kalziumkanälen in neuronalen Somata und Präsynapsen?

Die elegante Studie von Bernd Fakler und Kollegen an der Universität Freiburg hat sich dieser fundamentalen Frage mit innovativen und topaktuellen biochemischen Techniken der Proteomforschung in Kombination mit elektrophysiologischen Methoden angenommen. Gemeinsam mit der Arbeitsgruppe von Hans-Günther Knaus, bekannt für seine Pionierarbeit zur biochemischen Aufreinigung der BK- α - und β -Untereinheit an der Universität Innsbruck, haben Bernd Fakler und seine Gruppe BK-Kanalkomplexe aus Plasmamembranfraktionen des Rattenhirns mittels spezifischer Antikörper aufgereinigt. Die nachfolgende massenspektroskopische Analyse zeigte eine enorme Bandbreite von im Gehirn vorhandenen BK-Kanalkomplexen. Neben der BK- α -Untereinheit, fanden die Forscher zwei BK- β -Untereinheiten (BK- $\beta 2$ und BK- $\beta 4$) sowie mehrere spannungsabhängige Kalziumkanal α - und β -Untereinheiten. Die mit dem BK-Kanal assoziierten Kalziumkanaluntereinheiten kodieren für die porenbildenden α -Untereinheiten des L- (Cav1.2), P/Q- (Cav2.1) und N-typ (Cav2.2) Kalziumkanals sowie der Cav $\beta 1b$ -, Cav $\beta 2$ - und Cav $\beta 3$ -Untereinheiten. Im Gegensatz hierzu konnten die α -Untereinheiten des R-typ (Cav2.3) Kalziumkanals sowie die Cav $\beta 4$ -Untereinheit nicht in Assoziation mit den BK-Kanalkomplexen isoliert werden, was auf die Spezifität der gefundenen Assoziationen hinweist. In einer beeindruckenden Serie von Experimenten unter Einsatz heterologer Expressionssysteme, welche die Rekonstitution subtyp-spezifischer Interaktionen zwischen dem BK-Kanal und den verschiedenen Kalziumkanaluntereinheiten erlauben, demonstrierten die Autoren, dass die funktionelle Kopplung zwischen den beiden Kanaltypen schon bei einem Membranpotenzial von 0 mV zu einer sehr schnellen Aktivierung der BK-Kanäle führt. Die deutliche und schnelle Aktivierung der BK-Kanäle bei diesem Membranpotenzial weist darauf hin, dass Kalziumkanäle des L-, P/Q- und N-Typs genug Kalziumionen in die Zelle lassen, so dass eine Ca^{2+} -Konzentration $\geq 10 \mu\text{M}$ am Kalziumsensor des BK-Kanals vorliegt. Die enge funktionelle Kopplung zwischen BK- und Kalziumkanälen konnte mittels BAPTA, einem „schnellen“ Kalziumpuffer,



jedoch nicht mit EGTA, einem „langsamen“ Kalziumpuffer, spezifisch unterbunden werden, wobei sich „schnell“ und „langsam“ auf die Kinetik, mit der die beiden Puffer Kalziumionen binden, beziehen. Die Messungen in Gegenwart dieser Kalziumpuffer erlauben eine Bestimmung des Abstandes von 10-15 nm zwischen den BK- und Kalziumkanälen innerhalb der „Ca²⁺-Nanodomäne“ in der Nähe der Plasmamembran. Die Nanodomäne ist ein dynamisches Konzept. Sie entsteht in Gegenwart mobiler Kalziumpuffer, sobald Kalziumionen nach der Öffnung eines L-, P/Q- oder N-typ Ca²⁺- Kanals in die Zelle diffundieren und dort einen Raum einnehmen, der an seinen Flanken steile Ca²⁺-Konzentrationsgradienten aufweist. Die Öffnung des R-Typ-Kalziumkanals resultierte nicht in einer schnellen Aktivierung des koexprimierten BK-Kanals, und die funktionelle Kopplung konnte mit dem „langsamen“ Kalziumpuffer EGTA unterdrückt werden. Zu guter Letzt lieferten die Autoren durch elektrophysiologische Messungen an chromaffinen Zellen noch den experimentellen Nachweis, dass diese enge funktionelle Assoziation auch im physiologischen Kontext vorliegt.

Dieses ausgezeichnete Manuskript schlägt einen molekularen Mechanismus vor, welcher erklärt, wie Neuronen die biophysikalischen Eigenschaften von BK-Kanälen ausnutzen,



Bernd Fakler

um die Dauer von Aktionspotenzialen und letztendlich den Kalziumeinfluss unter physiologischen und pathophysiologischen Zuständen zu kontrollieren. Die Ergebnisse des Teams um Bernd Fakler zeigen, dass die porenbildenden α -Untereinheiten der BK- und Kalziumkanäle wichtige Determinanten für deren Assoziation in makromolekularen Komplexen sind, deren funktionellen Eigenschaften mit den Kriterien von Ca²⁺-Nanodomänen übereinstimmen, einem Abstand von etwa 10 nm zwischen den Kanälen. Auf der zellulären

Ebene erklärt die Bildung des Kalzium-BK-Kanalkomplexes wie Neurone die selektive, kurze, schnelle und verlässliche Aktivierung von BK-Kanälen während des Aktionspotenzials gewährleisten. Dies ist ein schönes Beispiel eines molekularen Mechanismus, dem ein fundamentales Phänomen zugrunde liegt - die Choreographie von Ionenkanälen, welche elektrochemische Nachrichten, die Währung schneller neuronaler Signale, formt und bestimmt.

Kurzbiographien

Henrike Berkefeld: 1995-2000 Studium der Biologie an der Eberhard-Karls-Universität Tübingen, University of Sussex, Brighton, und der Albert-Ludwigs-Universität Freiburg. 2001 Diplomarbeit in der Arbeitsgruppe von Prof. Ad Aertsen im biologischen Institut der Universität Freiburg über thalamocorticale Interaktion. 2002-2006 Doktorarbeit bei Prof. Bernd Fakler im physiologischen Institut der Universität Freiburg; Promotion über die funktionelle Interaktion zwischen Kalziumkanälen und Kalzium-aktivierten Kaliumkanälen.

Bernd Fakler: 1985-1992 Studium der Medizin und Physik an der Albert-Einstein-Universität Ulm, Promotion über das Schaltverhalten spannungsgesteuerter Natriumkanäle, Promotionspreis der Universität Ulm. 1993-1998 Postdoktorand an der HNO-Klinik sowie am Physiologischen Institut der Eberhard-Karls-Universität Tübingen bei J. Peter Ruppertsberg; dort Arbeiten zum molekularen Mechanismus des aktiven Verstärkers im Innenohr sowie zu Struktur und Funktion einwärtsgerichteter Kaliumkanäle. 1998 Sabbatical am Vollum Institute for Advanced Biomedical Research in Portland, Oregon, USA; Arbeiten an der funktionellen und strukturellen Charakterisierung Kalzium-aktivierter Kaliumkanäle vom SK-Typ zusammen mit J.P. Adelman. 1999 Leiter einer Arbeitsgruppe am Interdisciplinary Center of Clinical Research in Tübingen. Seit 2001 Direktor am Physiologischen Institut der Albert-Ludwigs-Universität Freiburg und seit 2007 Sprecher des SFB 746 ‚Functional specificity by coupling and modification of proteins‘. Der Arbeitsschwerpunkt der Abteilung liegt in der Aufklärung von Multiproteinsignaldomänen in der Zellmembran von Neuronen.

Korrespondenzadresse

Prof. Dr. Bernd Fakler
 Institut für Physiologie
 Hermann-Herder-Str. 7, 79104 Freiburg
 Tel./Fax: + 49 (0) 761 203 5175 / 5191
 bernd.fakler@physiologie.uni-freiburg.de

STELLENMARKT

In der Abteilung Experimentelle Therapie der Friedrich-Alexander-Universität Nürnberg-Erlangen ist zum nächstmöglichen Zeitpunkt eine

Doktorandenstelle (Entgeltgruppe (EGr. 13.) 50%)

befristet für drei Jahre zu besetzen.

Die Arbeit wird sich im Rahmen eines drittmittelfinanzierten EU-Projekts „Ratstream“ mit der Erforschung von neurodegenerativen Erkrankungen Morbus Huntington, Morbus Parkinson und spinal-cerebellare Ataxie 17 (SCA17) in transgenen Rattenmodellen (siehe auch Stephan von Hörsten et al., 2003. Transgenic rat model of Huntington's disease. Human Molecular Genetics, 12 (6): 617-624) befassen.

Grundlegende Aufgabenbereiche umfassen die Phänotypisierung von transgenen Ratten durch automatisierte Verhaltensexperimenten (Studien zum Nahrungsverhalten, Bewegungsaktivität, Depressions-/Angstverhalten und Lernen/Gedächtnis). Hinzu kommt die immunhistochemische Identifizierung von krankheitsrelevanten, molekularen Markern und deren Veränderung im zentralen Nervensystem.

Als Einstellungsvoraussetzung ist ein abgeschlossenes Hochschulstudium in den Fachbereichen Biologie, Biochemie oder Ernährungswissenschaft obligatorisch.

Falls Sie eine interessante wissenschaftliche Fragestellung im Rahmen einer Doktorarbeit bearbeiten wollen, sich zutrauen mit Tieren zu arbeiten und damit kombiniert, molekularbiologische Techniken vertiefen wollen, freuen wir uns auf Ihre aussagekräftige Bewerbungsunterlagen mit Angabe zur Verfügbarkeit an:

Prof. Dr. Stephan von Hoersten/Thomas Appl • Experimentelle Therapie • Franz-Penzholdt-Zentrum • Palmsanlage 5 • 91054 Erlangen • Kontakt: thomas.appl@ze.uni-erlangen.de

HISTORISCHER ARTIKEL

In Memoriam Philipp Schwartz (1894-1977): Neuropathologe – Patriot – Weltbürger

Gerald Kreft

Am 1. Dezember 1997 starb Philipp Schwartz in Ford Lauderdale, Florida. Sein Name dürfte mittlerweile nur noch Spezialisten, die sich mit den Folgen des Nationalsozialismus für die Wissenschaften beschäftigen, ein Begriff sein. Hätte Schwartz selbst diesen Sachverhalt anders aufgefasst als 1972? Damals erklärte er in einer Rede vor dem 2. Symposium zur Erforschung des deutschsprachigen Exils nach 1933 in Kopenhagen: „Ich möchte nicht versäumen darauf hinzuweisen, dass meine Tätigkeit als Begründer und Entwickler einer Emigrantenorganisation, in Deutschland, nicht nur während der Hitlerherrschaft, sondern auch nach ihrem Zusammenbruch als deutschfeindlich betrachtet wurde. Ich habe genügend Veranlassung anzunehmen, dass diese Einstellung von manchen meiner deutschen Universitätsgenossen noch heute bewahrt wird.“ 35 Jahre später, im 40. Jahr nach Schwartz' Tod, soll an die herausragenden wissenschaftlichen, wissenschaftspolitischen und menschlichen Leistungen dieses außergewöhnlichen Mannes erinnert werden, der für seine Verdienste hierzulande keinen Dank erfahren hat.

Jüdische Herkunft

Geboren wurde Schwartz am 19. Juli 1894 in Werschetz im Banat. Diese Region erfuhr 1918 eine Dreiteilung und gehört heute zu Rumänien, Ungarn und Serbien. Historisch handelte es sich um einen jener südosteuropäischen Vielvölkerstaaten *en miniature*, dessen alltagsgeschichtlich gewachsenes Miteinander verschiedensprachiger Volksgruppen im Rückblick auf die ethnischen Säuberungen des 20. Jahrhunderts geradezu modellhafte Züge angenommen hatte. Seit Österreichs Niederlage gegen Preußen im Jahre 1866 erfuhr das österreichisch-ungarische Banat bereits eine rücksichtslose ungarische Nationalisierungspolitik, deren grassierender Antisemitismus viele Angehörige der jüdischen Volksgruppe nach Deutschland trieb, wo die Juden im 19. Jahrhundert einen – trotz Ambivalenzen



Abb. 1.: Philipp Schwartz, Mitte der 1930er Jahre.

und Rückschlägen – beispiellosen gesellschaftlichen Aufstiegsprozess erlebten. Dass Schwartz, der als Angehöriger der k.u.k. Monarchie den gesamten Ersten Weltkrieg mitmachte und 1919 sein Medizinstudium in Budapest abschloss, anschließend nach Frankfurt am Main kam, mahnt überdies an die enorme Anziehungskraft, welche die seinerzeit international führende deutsche Wissenschaft ausübte.

Die Frankfurter Jahre

1919 wurde Schwartz Assistent am Pathologischen Institut der Frankfurter Universität, an der jüdische Ordinarien rund ein Viertel des Lehrkörpers stellten. Als „Ausländer“ konnte er allerdings „im städtischen Dienst nicht angestellt werden“, musste daher „seinen gesamten Lebensunterhalt“, teilweise sogar die „Kosten von wissenschaftlichen Arbeiten“ aus eigenen Mitteln bestreiten und hat sich so „jahrelang geradezu durchgehungen“. Allerdings traf Schwartz am Pathologischen Institut auf einzigartige Kooperationsbeziehungen mit dem Neurologischen Institut, die seinen eigenen Forschungsinteressen

entgegenkamen. Bereits 1913 hatte Ludwig Edinger (1855-1918), der das erste Ordinariat für Neurologie in Deutschland bekleidete, zusammen mit Schwartz' Chef, Bernhard Fischer[-Wasels] (1877-1941), eine neuropathologische Untersuchung über den seltenen Fall eines im Alter von dreieinhalb Jahren verstorbenen „Mensch[en] ohne Großhirn“ veröffentlicht. Daran anknüpfend erforschte Schwartz systematisch die „Erkrankungen des Zentralnervensystems nach traumatischer Geburtsschädigung“. In seiner Habilitation wies er 1923 erstmals das in seiner Häufigkeit nicht für möglich gehaltene Vorkommen von geburts-traumatisch bedingten Hirnblutungen bei Neugeborenen nach und wurde so zum „Vater der Perinatalogie“. In einer von Sozialdarwinismus geprägten Zeit, in der nicht nur Fehlbildungen und Entwicklungsstörungen des Kindes, sondern auch die hohe Neugeborenen- und Säuglingssterblichkeit als überwiegend erblich bedingt angesehen wurden, reichten die aufklärerischen und humanen Implikationen seiner Ergebnisse, die den Primat der (sozialen und physiologischen) Lebensweise betonten, weit über den Bereich der Wissenschaft hinaus.

Auch nach 1923 blieb Schwartz als Privatdozent, ab 1927 als außerplanmäßiger Professor, Ehemann und zweifacher Vater auf finanzielle Unterstützung durch befristete Stipendien angewiesen. Nur 1926 bis 1927, als er vertretungsweise eine Assistentenstelle am Neurologischen Institut innehatte, erhielt er aus den Mitteln der Ludwig-Edinger-Stiftung ein reguläres Gehalt. In der Zusammenarbeit mit Edingers Nachfolger Kurt Goldstein (1878-1965) und dessen Assistenten Hans M. Cohn (1900-?) erweiterten sich Schwartz' neuropathologische Forschungen auf durch Schlaganfall bedingte Schädigungen des Erwachsenen Gehirns sowie anatomische Erkrankungen des Zentralnervensystems, insbesondere der Hirntumoren. Ab 1930, als das Neurologische Institut aus Geldmangel seine Arbeit einschneidend reduzieren musste, konzentrierte sich Schwartz zunehmend auf Fragestellungen der Pathologie im engeren Sinne. Als seine Monographie über „Empfindlichkeit und Schwindsucht“, welche die Veränderungen des „Organismus als Ganzheit“ als Reaktion auf das Eindringen des Tuberkuloseerregers untersuchte, 1935 in Leipzig erschien, hielt er selbst sich bereits nicht mehr in Deutschland auf.

Die Notgemeinschaft

Am Vormittag des 23. März 1933 – dem Tag, an dem ein nationalsozialistischer Sturmtrupp Hans M. Cohn unter den Augen der ihm anvertrauten Patienten aus der

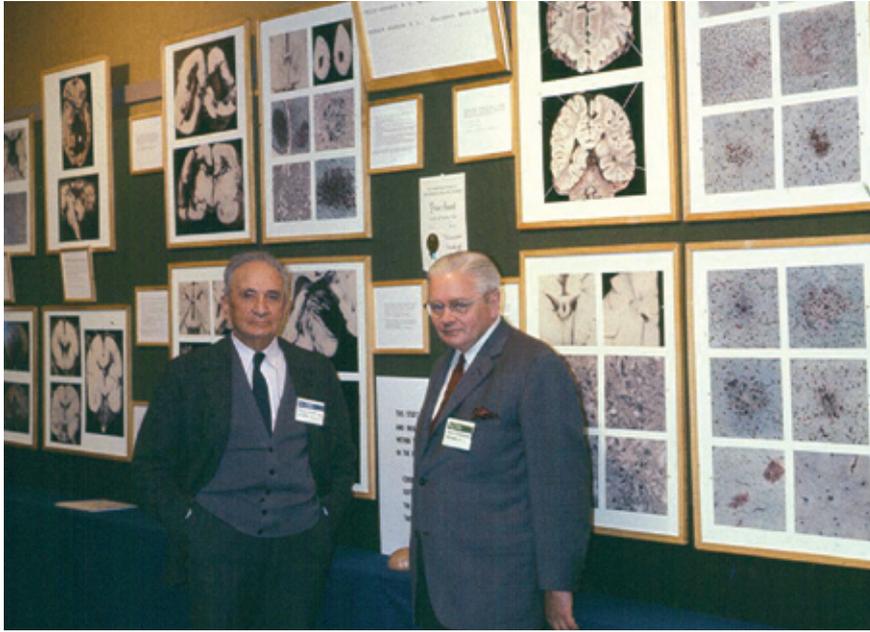


Abb. 2.: Philipp Schwartz (links) mit einem US-amerikanischen Kollegen, 1960.

klinischen Abteilung des Neurologischen Instituts hinauswarf – warnten nichtjüdische Kollegen Schwartz vor seiner unmittelbar bevorstehenden Verhaftung. Noch am gleichen Abend nahm er seinen fünfjährigen Sohn und flüchtete mit dem Nachtzug nach Zürich, wo die Schwiegereltern lebten; seine Frau folgte mit der zwei Jahre alten Tochter wenig später. Täglich kamen in der Schweiz nicht nur „Schreckensmeldungen über Suspension, Verhaftung, Misshandlung und Selbstmord von Universitätslehrern in ganz Deutschland [an]. Schon Anfang April traf man in Zürich auf Schritt und Tritt Kollegen, die normalerweise ihren Unterrichtsverpflichtungen in Frankfurt-M., Berlin oder Würzburg hätten nachgehen müssen“. Mit dem ihm eigentümlichen Sarkasmus konstatierte Schwartz 1972 in seinem Bericht „Notgemeinschaft“: „Der Spießler bemächtigte sich Nietzsches. Der Ignorant bekam *arbiter mundi*. Viele Gebildete, Bekleider hoher Stellen in Wissenschaft, Kunst und Wirtschaft gefielen sich darin, unbestraft Spießler und Ignoranten sein zu können.“

Bereits Mitte April 1933 erschien in der „Neuen Zürcher Zeitung“ eine kleine Notiz, die auf die Arbeit einer „Beratungsstelle für deutsche Wissenschaftler“ hinwies und eine wahre „Lawine der Anfragen und Anmeldungen“ auslöste. Schwartz und seine aus Deutschland vertriebenen Mitstreiter reagierten mit der Versendung von Fragebögen. Dank der Unterstützung durch Schweizer Freunde verfügten sie schon bald „über ein imposantes Büro, hatten

freiwillige und bezahlte Hilfen, die bis zu 14 Stunden am Tag arbeiteten, besaßen eine fast komplette Karthothek der aktuellen und der prospektiven Opfer des Rassenwahns aus wissenschaftlichem Gebiet und waren jedem bekannt geworden, der Hilfe und Hoffnung suchte.“ Diese nahm konkrete Gestalt an, als Ende Mai eine Postkarte des Genfer Pädagogikprofessors Albert Malche (1876-1956) eintraf, der darauf hinwies, dass unter seiner Leitung in der Türkei eine Universitätsreform vorbereitet werde.

Am 5. Juli traf Schwartz in Istanbul ein. Dank seines hervorragenden Französisch, der Diplomatensprache in der Türkei, aber auch aufgrund seines biographischen Hintergrunds – das Banat hatte über Jahrhunderte zum Osmanischen Reich gehört – stellte sich ihm sofort ein spontanes Gefühl der Nähe und Vertrautheit ein. Es waren „Klänge, die ich in meiner Kindheit in ungarischen, rumänischen und arabischen Volksliedern und in den erhabenen Klängen der jüdischen Liturgie hörte [...] in der türkischen Sprache fand ich ungarische, rumänische und semitische Elemente, die mir von meiner Kindheit geläufig waren.“ Bereits bei seinen ersten Gesprächen mit den Vertretern der türkischen Regierung gelang es Schwartz, dreißig verfolgte Professoren auf Lehrstühle der neuen Universität in Istanbul zu vermitteln. Während der Zeit des Dritten Reiches sollten auf diesem Wege etwa 300 Akademiker mit 200 Angehörigen und Hilfskräften Zuflucht am Bosphorus finden. Insgesamt vermittelte die von Schwartz initiierte „Notgemeinschaft

deutscher Wissenschaftler im Ausland“ in den 14 Jahren ihres Bestehens rund 2000 deutschsprachige Akademiker auf neue Arbeitsplätze in aller Welt.

Mit ihrem Namen erinnerte die (1935 von Zürich nach London umgezogene) Hilfsorganisation an die nach dem Ersten Weltkrieg entstandene „Notgemeinschaft deutscher Wissenschaft“, die 1929 in „Deutsche Forschungsgemeinschaft“ umbenannt worden war. Sie berief sich auf den patriotischen Geist der älteren, grenzte sich von dem stattfindenden Rückfall in die Barbarei ab und beanspruchte, das andere, bessere und eigentliche Deutschland zu repräsentieren. In diesem Sinne formulierte Schwartz: „Wir sahen uns beauftragt, den wahren Geist der deutschen Nation in der Welt zu vertreten.“ Unter „deutscher Nation“ verstand er dabei weniger den politischen Nationalstaat, sondern vielmehr – in der Tradition des deutschen Bildungsbürgertums nach der kleindeutschen Lösung von 1866 – die deutsche Kulturnation. Insofern drückte jenes „Wir“, das Schwartz immer wieder als kollektives Subjekt der Notgemeinschaft einsetzte, vornehmlich sein eigenes Selbstverständnis aus. Während er eigenes Geld in die Notgemeinschaft steckte, in der er mehr als nur eine Agentur zur Vermittlung von Stellen sah, „die uns zu einem gesicherten Einkommen verhelfen“, ließen ungezählte Kollegen, die an ausländische Universitäten erfolgreich vermittelt worden waren, selbst den vereinbarten, bescheidensten Beitrag zur Selbstfinanzierung der Hilfsorganisation vermissen. Trotz alledem bekannte sich Schwartz noch 1972 zu der „unverbrüchliche[n] Dankbarkeit, [...] Treue und [dem] Vertrauen [...], die ich und viele meiner Freunde der deutschen Kultur gegenüber fühlen. Wir verdanken ihr unser Wissen, Können, und die Entfaltung unserer Persönlichkeit.“

Exil in der Türkei

Im Oktober 1933 gab Schwartz die Leitung der Notgemeinschaft ab und nahm den Ruf an die Universität Istanbul an. In den 19 Jahren, die er dort verbrachte, half er nicht nur weiterhin generös in Deutschland verfolgten Kollegen, denen er mitunter buchstäblich das Leben rettete, oder reiste als Emissär der türkischen Regierung während des Zweiten Weltkriegs mehrfach nach England. Vielmehr baute Schwartz unter großem persönlichen Einsatz das Institut für allgemeine Pathologie und pathologische Anatomie auf, an dem sich unter seiner Leitung Standards modernen wissenschaftlichen Arbeitens etablierten, die noch in der heutigen türkischen Medizin

nachwirken. Bald beherrschte er fließend die Landessprache und qualifizierte unter seinen Studenten vier Assistenzprofessoren, die ihm etwa 1942 seine bis dahin allein getragenen, enormen Unterrichtsverpflichtungen erleichterten. Überdies veröffentlichte er acht pathologische Lehrbücher auf Türkisch und engagierte sich insbesondere auf den in der Republik Kemal Atatürks (1880-1938) sozialpolitisch brisanten Problemfeldern der hohen Tuberkulose-, Neugeborenen- und Säuglingssterblichkeit. Schließlich wirkte Schwartz als Vermittler europäischer Aufklärung und hielt im Rahmen des *Studium generale* öffentliche und allgemeinverständliche Vorträge, etwa über „Sigmund Freud und die Psychoanalyse“.

In einem Brief aus dem Jahre 1948 schilderte Schwartz subjektive Ambivalenzen jener Jahre: „Persönlich ist da nicht viel zu berichten, es geht mir und meiner Familie ausgezeichnet. [...] Wir werden anständig bezahlt und leben – wie man früher so schön sagte – standesgemäß.“ Allerdings gab es keine „Alterspension“ und „unsere Kinder“, die bereits im Ausland studierten, „haben hier keine Zukunft“ [...] „Wir – wie wohl alle, die noch seit der Heroenzeit hier blieben oder inzwischen nach der Türkei kamen – sind aber trotzdem überzeugt, seinerzeit richtig gehandelt zu haben. [...] Gewiss, es gibt Kollegen – sehr wenige –, die noch immer schimpfen [...] und] erklären, dass eine wirkliche Universität hier noch immer nicht möglich ist. Ich glaube aber, dass eine derartige Einstellung [...] nur persönliche Unzulänglichkeiten verdeckt. Denn jeder, der überhaupt schöpferisch zu arbeiten befähigt ist, kann auch im Rahmen unserer Universität seinen mitgebrachten Besitz vermehren, vertiefen und neue Wege finden. [...] Mir selbst scheint es [...], dass ich überall zu Hause bin, wo ich meine Arbeit gut besorgen kann.“

Als die Universitätsreform Anfang der 1950er Jahre zu einem gewissen Abschluss gekommen war, entschloss sich Schwartz, die Türkei zu verlassen, in der er sich länger als die meisten anderen Emigranten aufgehalten hatte. Zum Abschied erfuhr er vielfache Würdigungen seiner Verdienste. Rückblickend auf die Zeit seines Exil sprach Schwartz von dem „Gefühl der Erleichterung, der Befreiung und Dankbarkeit [...], eine[r] Verbundenheit mit dem türkischen Volk, die bei mir und vielen meiner Freunde noch heute unverändert besteht.“

Die späten Jahre

Angesichts Schwartz' beeindruckender Leistungen in der Türkei lässt der Blick auf seine wissenschaftliche Publikations-

liste die ganze Janusköpfigkeit jener Jahre erahnen. Außer wenigen Arbeiten über Schlaganfall und Hirntumoren waren dort alle der Tuberkulose gewidmet. Dies änderte sich sofort, als Schwartz 1953 in die USA übersiedelte und eine Professur am Warren State Hospital, Pennsylvania, übernahm. Nunmehr veröffentlichte er eine nicht mehr abreißende Flut an Forschungsergebnissen, die das gesamte Interessenspektrum seiner Frankfurter Zeit ausfüllte.

Neben Geburtstrauma, Schlaganfall, Tumorphathologie und Tuberkulose trat mit den Altersveränderungen des Gehirns zudem ein weiteres neuropathologisches Gebiet, auf dem er 1967, im Alter von 75 Jahren, die Leitung einer eigens eingerichteten Forschungsanstalt für Geriatrie erhielt,



Abb. 3.: Blick in die von Philipp Schwartz zu Lehrzwecken konzipierte Ausstellung „The Transparent Brain“, ausgestellt in Miami Beach, Florida, 1960.

an der er noch zehn Jahre lang tätig blieb. Ein Schlaglicht auf Schwartz' Renommee wirft sein Beitrag „Apoplectic lesions of the brain in adults“ im *Handbook of Clinical Neurology* (Vol. 11, 1972).

Dieser internationalen Anerkennung kontrastieren Erfahrungen, die Schwartz mit Nachkriegsdeutschland machen musste. Im Rahmen der bundesrepublikanischen „Wiedergutmachung“ erhielt er 1957 (rückwirkend auf das Jahr 1954) erneut den Professoratstitel an der Frankfurter Universität. Seine 1952 und 1957 unternommenen Bemühungen, dorthin auf einen Lehrstuhl zurückzukehren, scheiterten jedoch am Desinteresse der Medizinischen Fakultät. Durch ein „Versehen“ wurde er erst ab dem Sommersemester 1967 im Vorlesungsverzeichnis als „ordentlicher Professor“ geführt mit dem Zusatz: „Liest nicht“.

Weiterführende Literatur

Kreft, G.: „...beauftragt, den wahren Geist der deutschen Nation in der Welt zu vertreten.“ Philipp Schwartz (1894-1977) und die Ärztemigration in die Türkei nach 1933. In: Emigrantenschicksale. *Einfluss der jüdischen Emigranten auf Sozialpolitik und Wissenschaft in den Aufnahmeländern*. Hrsg. v. Albrecht Scholz und Caris-Petra Heidel. Frankfurt am Main (Mabuse) 2004, S. 99-114.

Kreft, G.: Mitarbeiter – Verehrer – Lebensretter: Philipp Schwartz (1894-1977) im Umfeld des Neurologischen Instituts. In: *Miscellanea medicohistorica Francofurtensis*. Hrsg. v. Helmut Siefert. Frankfurt am Main (Mabuse) 2007 (im Druck).

Beide Sammelbände enthalten weitere Beiträge über Philipp Schwartz sowie die wissenschaftliche Emigration in die Türkei.

Danksagung

Ich danke Linda N. Reed und Carl Wolf, ehemaligen Mitarbeitern von Philipp Schwartz am Warren State Hospital, Pennsylvania, für die freundliche Überlassung der verwendeten Abbildungen.

Korrespondenzadresse

Dr. Gerald Kreft
Neurologisches Institut / Edinger Institut
Johann Wolfgang Goethe-Universität
Deutschordenstr. 46, 60528 Frankfurt/M.
Tel.: +49 (0) 69 6301 6042
Fax: +49 (0) 69 67 94 87
e-mail: g.kreft@gmx.net



Programmübersicht der 7. Göttinger Tagung der Neurowissenschaftlichen Gesellschaft vom 28. März -1.April '07

Wednesday, March 28, 2007

14:00 - 18:15 Satellite Symposium I, Hall 8 Neurotropic viruses

Chair: Bernd Heimrich and Martin Schwemmler, Freiburg

15:00 - 18:00 Satellite Symposium II, Hall 9

Ion transport in the brain and beyond: from function to genes

Chair: Eleni Roussa, Göttingen

14:00 - 19:00 Satellite Symposium III, Hall 10

Neural stem cells and neuronal specification

Chair: Tanja Vogel and Andreas Wodarz, Göttingen

Thursday, March 29, 2007

9:00-12:00 Symposia I (S1 - S6)

9:00-12:00 Symposium 1, Hall 9

Gene silencing by RNA interference in models of de- and regeneration

Chair: Paul Lingor and Nicole Déglon, Göttingen and Orsay (FR)

9:00 - 12:00 Symposium 2, Hall 105

Experience-induced plasticity in the olfactory pathway: From single neurons to neural odor representation

Chair: Jean-Christophe Sandoz and C. Giovanni Galizia, Toulouse (FR) and Konstanz

9:00 - 12:00 Symposium 3, Hall 10

Neuronal dendrites: Synaptic function, plasticity and information processing

Chair: Knut Holthoff and Arthur Konnerth, München

9:00 - 12:00 Symposium 4, Hall 8

Structure and function of the vertebrate retina

Chair: Oliver Biehlmaier and Stephan C. F. Neuhauss, Zürich (CH)

9:00 - 12:00 Symposium 5, Hall 104

Cannabinoids and the nervous system: Different views on multiple actions

Chair: Dirk Czesnik, Göttingen

9:00 - 12:00 Symposium 6, Hall 102

The cortical nerve impulse

Chair: Fred Wolf and Maxim Volgushev, Göttingen and Bochum

12:00 - 12:45 Lunch Break

12:45 - 14:45 Poster Session I: Posters A

12:45 - 13:45 Odd serial numbers

13:45 - 14:45 Even serial numbers

14:45 - 15:00 Opening Ceremony, Hall 11

15:00 - 16:00 Plenary Lecture, Hall 11 receptor activation to cytoplasmic signal transduction

Chair: Kerstin Kriegelstein, Göttingen
Christof Niehrs, Heidelberg
Casein kinase 1 gamma couples Wnt

16:00 - 18:00 Poster Session II: Posters A

16:00 - 17:00 Odd serial numbers

17:00 - 18:00 Even serial numbers

18:00-19:00 Plenary Lecture, Hall 11 (K.J. Zülch Lecture)

Chair: Mathias Bähr, Göttingen
Hans Lassmann, Vienna (AT)
Success and failure of translational research: The example of multiple sclerosis

19:00 - 20:00 Cold Buffet in the Foyer

20:00 - 21:00 Plenary Lecture, Hall 11 Breaking the silence: Brain-computer- interface research and paralysis

Chair: Brigitte Rockstroh, Konstanz
Niels Birbaumer, Tübingen

Friday, March 30, 2007

9:00 - 12:00 Symposia II (S 7 - S 12)

9:00 - 12:00 Symposium 7, Hall 10

Molecular aspects of synapse function and dysfunction in the mammalian brain

Chair: Matthias Kneussel, Hans-Jürgen Kreienkamp and Stefan Kindler, Hamburg

9:00 - 12:00 Symposium 8, Hall 105

Olfactory development: Common principles and differences across phyla

Chair: Joachim Schachtner and Wolfgang Rössler, Marburg and Würzburg

9:00 - 12:00 Symposium 9, Hall 102

Recent advances in the use of cell penetrating peptides

Chair: Gunnar P.H. Dietz, Göttingen

9:00 - 12:00 Symposium 10, Hall 8

Generating rhythmic movement: From microcircuits to complex motor programs

Chair: Ansgar Büschges and Hans-Joachim Pflüger, Köln and Berlin

9:00 - 12:00 Symposium 11, Hall 104

Brain tumors

Chair: Rainer Glass and Michael Synowitz, Berlin

9:00 - 12:00 Symposium 12, Hall 9

Computational models of vision

Chair: Laurenz Wiskott and Gustav Deco, Berlin and Barcelona (ES)

12:00 - 13:00 Lunch Break

13:00 - 15:00 Poster Session III: Posters B

13:00 - 14:00 Odd serial numbers

14:00 - 15:00 Even serial numbers

15:00 - 16:00 Awarding and Lectures, Hall 11

Chair: Andreas Faissner, Bochum
Thomas Misgeld, Martinsried (Schilling Research Award Lecture)

In vivo imaging of axon development and degeneration

Chair: Christine Rose, Düsseldorf

Werner Goebel, Zürich (CH) (TILL photonics Prize Lecture)

Imaging cellular network dynamics in three dimensions using fast 3D laser scanning

16:00 - 18:00 Poster Session IV: Posters B

16:00 - 17:00 Odd serial numbers

17:00 - 18:00 Even serial numbers

18:00 - 19:00 Cold Buffet in the Foyer

19:00 - 20:00 Plenary Lecture, Hall 11 (Roger Eckert Lecture)

Chair: Erwin Neher, Göttingen

Rodolfo Llinas, New York (USA)

Intrinsic electrical properties of neurons: Their role in global brain function

Saturday, March 31, 2007

9:00 - 12:00 Symposia III (S 13 - S 18)

9:00 - 12:00 Symposium 13, Hall 104 Functional role of nucleotide signaling in the nervous system

Chair: Peter Illes and Herbert Zimmermann, Leipzig and Frankfurt/M.

9:00 - 12:00 Symposium 14, Hall 9 Cell Intrinsic mechanisms in the regulation of neural development

Chair: Dorothea Schulte and Dieter Engelkamp, Frankfurt/M.

9:00 - 12:00 Symposium 15, Hall 105 Microglia: Role in neurodegeneration and repair

Chair: Harald Neumann and Marco Prinz, Bonn and Göttingen

9:00 - 12:00 Symposium 16, Hall 10 Active sensing: How nervous systems explore the external world

Chair: Martin Göpfert and Harald Luksch, Köln and Aachen

9:00 - 12:00 Symposium 17, Hall 102 Genetics and molecular mechanisms of Parkinson's disease

Chair: Marius Ueffing and Thomas Gasser, München-Neuherberg and Tübingen

9:00 - 12:00 Symposium 18, Hall 8 Compositionality: Neuronal basis of complex behavior

Chair: Theo Geisel and Moshe Abeles, Göttingen and Ramat Gan (IL)

12:00 - 13:00 Annual General Assembly of the Neurowissenschaftliche Gesellschaft (NWG), Hall 11

13:00 - 15:00 Poster Session V: Posters C

13:00 - 14:00 Odd serial numbers

14:00 - 15:00 Even serial numbers

15:00 - 16:00 Plenary Lecture, Hall 11 (Ernst Florey Lecture)

Chair: Uwe Homberg, Marburg

Gilles Laurent, Pasadena (USA)

Pattern learning and recognition: Lessons from small olfactory systems

16:00 - 18:00 Poster Session VI: Posters C

16:00 - 17:00 Odd serial numbers

17:00 - 18:00 Even serial numbers

18:00 - 19:00 Cold Buffet in the Foyer

19:00 - 20:00 Plenary Lecture, Hall 11 (Otto Creutzfeldt Lecture)

Chair: Klaus-Peter Hoffmann, Bochum

Uwe Heinemann, Berlin

Cellular mechanisms of memory consolidation in the hippocampal formation

21:00 Neuro-Disco-Night

Sunday, April 1, 2007

9:00 - 12:00 Symposia IV (S 19 - S 24)

9:00 - 12:00 Symposium 19, Hall 105

Spatial cognition: From rodents to humans

Chair: Hanspeter A. Mallot and Johannes Thiele, Tübingen

9:00 - 12:00 Symposium 20, Hall 104 The Drosophila NMJ: Unravelling principal mechanisms of synapse formation, function and plasticity

Chair: Andreas Prokop and Stephan Sigrist, Manchester (UK) and Göttingen

9:00 - 12:00 Symposium 21, Hall 10 Glia development: Molecular control of specification, migration, differentiation and myelination of oligodendrocytes and Schwann cells

Chair: Michael Wegner, Erlangen

9:00 - 12:00 Symposium 22, Hall 9 Real-time voltage-sensitive dye imaging of cortical network activities across sensory modalities

Chair: Dirk Jancke and Hartwig Spors, Bochum and Heidelberg

9:00 - 12:00 Symposium 23, Hall 102 Synchronization of circadian and neuronal oscillators

Chair: Monika Stengl, Marburg

9:00 - 12:00 Symposium 24, Hall 8 Do we know what the early visual system computes?

Chair: Matthias Bethge and Christoph Kayser, Tübingen

12:00 - 13:00 Plenary Lecture, Hall 11

Chair: Hermann Wagner, Aachen

Benedikt Grothe, München

New concepts in sound localization - inhibition matters

13:00 Departure

Fehlende Mitgliederadressen

Von folgenden Mitgliedern fehlt uns die korrekte Anschrift:

Danos, Dr. Peter (vormals: Gießen)
 Eckhorn, Prof. Dr. Reinhard (vormals: Marburg)
 Giese, Dr. Martin A. (vormals: Tübingen)
 Helmeke, Carina (vormals: Magdeburg)
 Henrich-Noak, Dr. Petra (vormals: Magdeburg)
 Herzog, Dr. Karl-Heinz (vormals: Stuttgart)
 Huster, René (vormals: Münster)
 Kanakis, Dr. Dimitrios (vormals: Berlin)
 Lisse, Charlotte (vormals: Berlin)
 Mechai, Nadja (vormals: Berlin)
 Peele, Dr. Philipp (vormals: Berlin)
 Pitschke, Dr. Martin (vormals: Erkrath)
 Schall, Thomas (vormals: Köln)
 Seelig, A. H. Alexander (vormals: Montreal, Canada)
 Vollmer, Grit (vormals: Oldenburg)
 Walz, Prof. Bernd (vormals: Potsdam)
 Woldeyesus, Masresha (vormals: Berlin)
 Zappe, Anne-Catherin (vormals: Stuttgart)

Für Hinweise sind wir dankbar.



Ergebnisse der Wahl zum Vorstand der Neurowissenschaftlichen Gesellschaft für die Amtsperiode 2007/2009

		Ja-Stimmen	Nein-Stimmen Enthaltungen
Präsident	Prof. Dr. Mathias Bähr (Göttingen)	522	74/23
Vizepräsident	Prof. Dr. Sigrun Korsching (Köln)	535	55/29
Generalsekretär	Prof. Dr. Ulrich Dirnagl (Berlin)*	570	25/24
Schatzmeister	Prof. Dr. Andreas Draguhn (Heidelberg)	580	12/27
Sektionssprecher			
Computational Neuroscience	Prof. Dr. Ad Aertsen (Freiburg)	59	
	Prof. Dr. Hans-Peter Mallot (Tübingen)	24	
	Prof. Dr. Klaus Pawelzik (Bremen)*	19	
Entwicklungsneurobiologie/Neurogenetik	Prof. Dr. Michael Frotscher (Freiburg)	107	
	Prof. Dr. Magdalena Götz (München)	85	
Klinische Neurowissenschaften	Prof. Dr. Hans-Peter Hartung (Düsseldorf)	43	
	Prof. Dr. Thomas Klockgether (Bonn)	35	
	Prof. Dr. Frauke Zipp (Berlin)*	34	
Kognitive Neurowissenschaften	Prof. Dr. Niels Birbaumer (Tübingen)	69	
	Prof. Dr. Frank Roesler (Marburg)	38	
Molekulare Neurobiologie	Prof. Dr. Eckart Gundelfinger (Magdeburg)	114	
	Prof. Dr. Hans-Werner Müller (Düsseldorf)	38	
	Prof. Dr. Michael Wegner (Erlangen)	30	
Neuropharmakologie/-toxikologie	Prof. Dr. Rainer Schwarting (Marburg)*	52	4
Systemneurobiologie	Prof. Dr. Ulf Eysel (Bochum)	70	
	Prof. Dr. Stefan Treue (Göttingen)	61	
	Prof. Dr. Horst Bleckmann (Bonn)	53	
	Prof. Dr. Herta Flor (Mannheim)	30	
Verhalten	Prof. Dr. Uwe Homberg (Marburg)	73	5
Zelluläre Neurowissenschaften	Prof. Dr. Hanns Hatt (Bochum)	81	
	Prof. Dr. Arthur Konnerth (München)	55	
	Prof. Dr. Christine Rose (Düsseldorf)	44	

Zum Stichtag 31. Januar 2007 wurden 727 Wahlzettel eingesandt. Das entspricht einer Wahlbeteiligung von 41,6 %. Davon waren 619 Wahlzettel gültig, 108 mussten als ungültig gewertet werden und sind nicht in das Abstimmungsergebnis eingegangen. Die ordnungsgemäße Durchführung der Wahl wurde vom Wahlleiter, Prof. Dr. Herbert Zimmermann, Frankfurt/M., bestätigt.

Damit setzt sich der Vorstand der Amtsperiode 2007 – 2009 wie folgt zusammen:

Präsident: Prof. Dr. med. Mathias Bähr
Vizepräsident: Prof. Dr. Sigrun Korsching
Schatzmeister: Prof. Dr. Andreas Draguhn
Generalsekretär: Prof. Dr. Ulrich Dirnagl
Sektionssprecher

Computational Neurosciences:

Prof. Dr. Ad Aertsen

Entwicklungsneurobiologie und Neurogenetik: Prof. Dr. Michael Frotscher

Klinische Neurowissenschaften:

Prof. Dr. Hans-Peter Hartung

Kognitive Neurowissenschaften:

Prof. Dr. Niels Birbaumer

Molekulare Neurobiologie:

Prof. Dr. Eckart Gundelfinger

Neuropharmakologie/-toxikologie:

Prof. Dr. Rainer Schwarting

Systemneurobiologie: Prof. Dr. Ulf Eysel

Verhaltensneurowissenschaften:

Prof. Dr. Uwe Homberg

Zelluläre Neurobiologie:

Prof. Dr. Hans Hatt

Einladung zur Mitgliederversammlung auf der 7. Göttinger Tagung der Neurowissenschaftlichen Gesellschaft

(29. März – 1. April 2007)

Termin: Samstag, 31. März 2007,
12.00 - 13.00 Uhr

Raum: Hörsaal 11

Vorläufige Tagesordnung:

1. Begrüßung durch den Präsidenten
2. Bestätigung des Protokolls der letzten Mitgliederversammlung

3. Mitteilungen
4. Bericht des Schatzmeisters
5. Bericht zur Göttinger Tagung
6. Wahl des neuen Vorstandes
7. Aktivitäten der Gesellschaft
8. Verschiedenes

Vorschläge für weitere Tagesordnungspunkte

reichen Sie bitte bis spätestens 15. März 2007 bei der Geschäftsstelle ein.

Neurowissenschaftliche Gesellschaft e.V.
 Max-Delbrück-Centrum für Molekulare Medizin (MDC)

Robert-Rössle-Str. 10, 13092 Berlin

e-mail: gibson@mdc-berlin.de



Gottgen und Großmutterneuron

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

Gottgen und Großmutterneuron, diese beiden Kapitelüberschriften stehen beispielhaft für die verschiedenen Themen, die Manfred Spitzer in seiner neuesten Artikelsammlung aufgegriffen hat. Der Ärztliche Direktor der Psychiatrischen Universitätsklinik in Ulm und Leiter des von ihm gegründeten Transferzentrums für Neurowissenschaften und Lernen, der außer Medizin auch Psychologie und Philosophie studiert hat, hat bereits zahlreiche neurowissenschaftliche Bücher veröffentlicht. Die in dem vorliegenden Buch zusammengefassten Texte sind im Rahmen seiner Herausgeber Tätigkeit des psychiatrischen Anteils der Zeitschrift „Nervenheilkunde“ entstanden.

Spitzer beschäftigt sich darin mit aktuellen neurobiologischen Erkenntnissen aus den verschiedensten Bereichen: Er bespricht ein 2004 erschienenes Buch mit dem Titel „Das Gott-Gen“ und erläutert, was sich hinter dieser Entdeckung wirklich verbirgt. Er beschreibt anhand von neuen Studien aus der Mikroökonomie und Sozialpsychologie, dass Menschen – wie auch schon Primaten – im Gegensatz zu dem heute viel gepriesenen Ellenbogenverhalten von sich heraus eigentlich die Neigung zu fairem Verhalten haben. In zwei Texten beschäftigt er sich mit dem Thema Vertrauen und schildert, wovon es abhängt und wie man heute sichtbar machen kann, welche Hirnstrukturen bei vertrauensbasierten Entscheidungen eine Rolle spielen. Ein Artikel über die Moai-Statuen der Osterinseln zeigt eindrucksvoll, zu welchen gesellschaftlichen Folgen die Verbreitung von Angst führen kann. Weitere Themen sind z.B. die Großmutterneuronen, die innere Uhr oder die Rolle der Farbe Rot. Den Schwerpunkt bildet ein Bereich, der bereits in Spitzers Büchern „Lernen“ und „Selbstbestimmen“ angesprochen wurde und der hier in insgesamt vier Artikeln von verschiedenen Seiten beleuchtet wird: Der Einfluss der modernen Medien auf die Entwicklung von Kindern und Jugendlichen am Beispiel von Übergewicht, Bildung und Gewaltbereitschaft.

Zu all diesen Fragestellungen werden verschiedene Arbeiten vorgestellt und in einem größeren Kontext diskutiert, und wer sich über diesen Überblick hinaus noch weiter informieren möchte, der findet zu jedem Artikel die notwendigen Referenzlisten.

Spitzer schreibt über all diese Themen in dem für ihn bekannten informativen und unterhaltsamen Stil, so dass man nicht nur viel lernt, sondern dabei auch noch seine Freude hat. Demjenigen, der bereits das eine oder andere Spitzer-Buch gelesen hat, werden einige Textpassagen bekannt vorkommen. Da sich die Artikel aber oft auf aktuelle Veröffentlichungen beziehen, finden sich auch in diesen Abschnitten neue Informationen. Was die prinzipiell sehr gute Lesbarkeit für den interessierten Laien allerdings möglicherweise an einigen Stellen einschränkt, ist die Tatsache, dass ein Teil der zitierten Texte nur im englischen Originalwortlaut wiedergegeben wird. Von dem Leser einer Fachzeitschrift, aus der die Texte ursprünglich stammen, kann man annehmen, dass dies für ihn kein Hindernis darstellt. Für eine Buchausgabe, die eine darüber hinausgehende Leserschaft ansprechen soll, hätte ich mir aber eine Überarbeitung solcher Textpassagen gewünscht. Außerdem ließen sich auch manche englischen Begriffe, die immer selbstverständlicher durch unsere Alltagssprache geistern, einfach und verständlich ins Deutsche übertragen (z.B. „Treffer“ statt „Hits“).

Diese kleinen Kritikpunkte kommen mir gerade deshalb in den Sinn, weil man sich wünscht, dass dieses Buch von möglichst vielen Menschen und gerade nicht nur von Fachleuten gelesen wird und weil man manchen Artikel gerne einigen Eltern oder Lehrern in die Hand drücken möchte. Man kann hier nämlich nicht nur die Begeisterung eines Wissenschaftlers an seinem Forschungsbereich miterleben, sondern in diesen Texten wird noch ein anderes Anliegen des Autors deutlich, das durch den Untertitel „Geschichten von Gehirnforschung und Gesellschaft“ bereits klar umrissen ist. Spitzer belässt es nicht nur bei einer Beschreibung von Forschungsergebnissen und deren Einordnung in einen neurobiologischen Zusammenhang, sondern er geht darüber hinaus: Er legt dar, welche Bedeutung diese Erkenntnisse für unsere Gesellschaft gegenwärtig haben, haben könnten oder haben sollten, denn: „Aus (s)einer Sicht kann man Wissenschaft nicht ernsthaft betreiben (bzw. nimmt man entweder sie oder sich nicht ernst), wenn man nicht über die Konsequenzen der Erkenntnisse für unsere Gesellschaft nach-

denkt.“ Spitzer spricht dabei auch Punkte an, die ungern gehört werden, die nachdenklich stimmen und dazu auffordern, endlich tatkräftige Schlussfolgerungen zu ziehen. Besonders klar nachvollziehbar wird dies in den Texten zum Einfluss der modernen Medien und in dem Bericht über den Untergang der Kultur der Osterinseln. Letzteren schließt Spitzer mit den Worten: „Eine Kultur der Angst ist langfristig keine gute Strategie für das Überleben. Wir leben alle auf der Osterinsel; und wir haben nur die eine; wir nennen sie Erde.“

Spitzer wird mit diesen kritischen und unbequemen Ansichten nicht immer auf Gegenliebe stoßen, aber um aufmerksam zu machen, bedarf es klarer Worte. Und selbst die inhaltlich ersten Geschichten, die ja nur einen Teil der Sammlung ausmachen, sind so spannend erzählt, dass man gerne weiter mit ihm über Gott und die Welt philosophieren möchte.

Manfred Spitzer

*Gottgen und Großmutterneuron
Geschichten von Gehirnforschung
und Gesellschaft*

Schattauer Verlag, 2006

144 S., 68 Abb., 4 Tab., Kart.

ISBN 3-7945-2498-5

EUR 24,95 / CHF 39,90

Neueintritte

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

Albrecht, Konstanze (Leipzig)
Becker, Nadine (Martinsried)
Binder, Ellen (Frankfurt/Main)
Bruestel, Maria (Leipzig)
Funke, Dr. Frank (Göttingen)
Gloel, Matthias Michael (Pinneberg)
Grossmann, Dr. Harry Leon (Hanau)
Grund, Alexandra (Celle)
Haase, Kathrin (Brandenburg/Havel)
Haegi, Sammy (Mainz)
Hillmer, Dr. Verena (München)
Knoll, Diana (Magdeburg)
Moser, Prof. Dr. Tobias (Göttingen)
Raddatz, Dr. Günter (Tübingen)
Schmid, Michael (Tübingen)
Schneider, Prof. Dr. Dr. Frank (Aachen)
Tabatabai, Dr. Ghazaleh (Tübingen)
Toellner, Kathrin (Hannover)

Der Mitgliedsstand zum 1. Februar 2007 beträgt 1.744 Mitglieder.



Ausblick

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

Riechen, Schmecken, sich Erinnern – Was wir von der Fliegenlarve lernen können

B. Gerber, S. Wegener

Visuelle Aufmerksamkeit: Von Orten, Eigenschaften und Objekten

Stefan Treue

Dissoziative („psychogene“) Gedächtnisstörungen – Neuropsychologie und funktionelle Hirnbildgebung

Matthias Brand und Hans J. Markowitsch

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.
Neuroforum ist das Publikationsorgan der
Neurowissenschaftlichen Gesellschaft.

Bezugspreise: Jahresabonnement (4 Hefte)
Einzelperson Inland EUR 49,10, Ausland
EUR 51,20; Firmen, Bibliotheken Inland
EUR 93,10, Ausland EUR 95,20; Studenten
(bei Vorlage der Immatrikulationsbescheinigung o. ä.) Inland EUR 19,10, Ausland EUR 21,20. Einzelheft Inland EUR 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, Erfüllungsort u. Zahlungsort ist Heidelberg.

Der Nerventurm

*Besprochen von Georg W. Kreutzberg,
MPI für Neurobiologie
Am Klopferspitz 18, 82152 Martinsried*

Eine neurologische Zeitreise nennt der Autor sein, wie ich annehme, drittes Buch über unser „Gehirn als Metapher“. Es ist eine gelungene Montage von Wissenschaftsgeschichte, aktueller Hirnforschung und psychiatrisch-neurologischer Kasuistik. Für den Leser, besonders für jenen mit einem medizinischen Hintergrund, ist dieses Cuvée von besonderer Delikatesse, zumal es sich als Medium der nuancenreichen Variante der deutschen Sprache, des farbigen Schönbrunner-Deutschen meisterhaft bedient.

Seine Krankengeschichten sind Leidensgeschichten von Menschen, die erfahren müssen, wie ein nie hinterfragtes Funktionieren ihres Nervensystems seine Dienstbarkeit verliert.

Auf dem Hintergrund der historischen Hirnwissenschaften und der Erkenntnisse moderner experimenteller und klinischer Neurowissenschaften erfährt der Leser gerade das über Hirnfunktionen und ihre Defizite, was dem betroffenen Patienten so enigmatisch erscheint. Der Autor fühlt sich als Vermittler der Botschaft einer Individualisierung der Krankheit, die immer ein Individuum erfasst und ein Leben verändert. Diese Sicht und ihre Darstellung gelingt ihm durch einen Kunstgriff, den schon Homer als Teichoskopie kannte. Er macht sich zum Beobachter als fiktiver Mitpatient und berichtet in einer Art Mauerschau vom Leben der Anderen.

Seit Paul Brocas Entdeckung der motorischen Aphasie bei seinem Patienten Monsieur „Tan-tan“ hat die Hirnforschung ohne Ende Erkenntnisnutzen aus der klinischen Beobachtung gezogen. Die Analyse der funktionellen Defizite und die Korrelation mit den anatomischen bzw. neuropathologischen Befunden waren stets eine reiche Quelle zum Verständnis des Gehirns.

Dieses Buch offenbart diesen heuristischen Weg der Hirnforschung in origineller, faktenreicher und spannender Art. Es ist „Edutainment“ auf hohem Niveau.

Manfred Schmidbauer

*Der Nerventurm
Eine neurologische Zeitreise
Springer Wien, New York 2006
277 S., geb.,
ISBN 3-211-25288-6
EUR 29,80 / CHF 51,00*

❖ 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



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



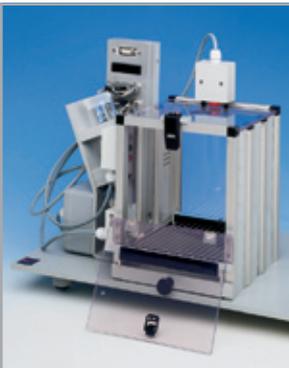
- High-resolution food & liquid consumption data
- For all home cage sizes
- Custom configuration with up to 4 sensors per cage
- Detailed graphical & numerical evaluation

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

