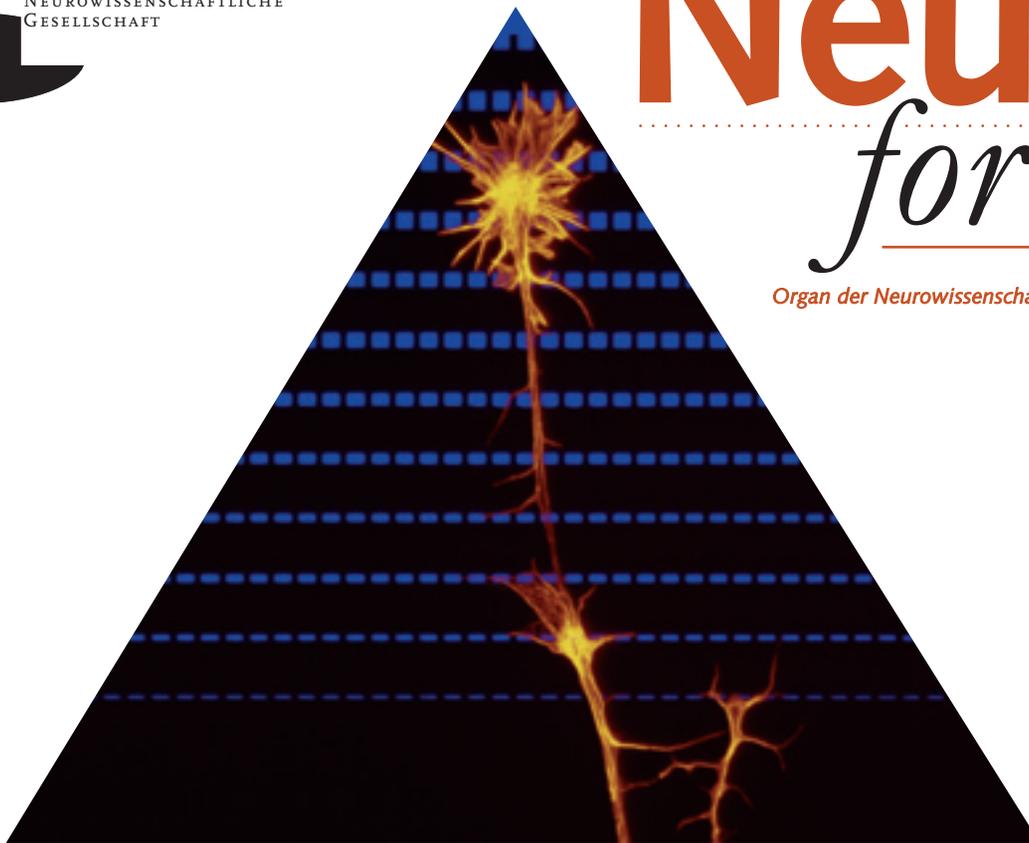


*Perspektiven der Hirnforschung*

# Neuro forum

*Organ der Neurowissenschaftlichen Gesellschaft*

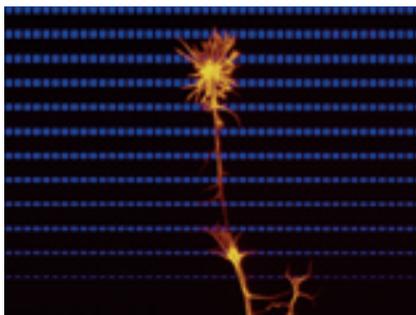


*Zytoskelett und Nukleus: Die Rolle von Aktin als Modulator der neuronalen Genexpression*

*Dendritische Spines: Dynamische Bausteine des Gedächtnisses*

*In vitro-Experimente zur Entwicklung topografischer neuronaler Karten*





**Zum Titelbild: Einzelner Wachstumskegel (gelb/rot) auf einem ephrin-A5-Gradient (blau), (s. Artikel von Gebhardt et al, S. 22).**



**Vorstand der  
Amtsperiode 2009/2011**

*Präsident:*  
**Prof. Dr. Sigrun Korsching, Köln**

*Vizepräsident:*  
**Prof. Dr. Herta Flor, Mannheim**

*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. Mathias Bähr, Göttingen**

*Kognitive Neurowissenschaften:*  
**Prof. Dr. Andreas Engel, Hamburg**

*Molekulare Neurobiologie:*  
**Prof. Dr. Eckart Gundelfinger, Magdeburg**

*Neuropharmakologie und -toxikologie:*  
**Prof. Dr. Rainer Schwarting, Marburg**

*Systemneurobiologie:*  
**Prof. Dr. Stefan Treue, Göttingen**

*Verhaltensneurowissenschaften*  
**Prof. Dr. Monika Stengl, Kassel**

*Zelluläre Neurobiologie:*  
**Prof. Dr. Hanns Hatt, Bochum**

INHALT 3

HAUPTARTIKEL  
**Henning Beck und Bernd Knöll** 4  
Zytoskelett und Nukleus: Die Rolle von Aktin als Modulator der neuronalen Genexpression

**J. Simon Wiegert und Thomas G. Oertner** 12  
Dendritische Spines: Dynamische Bausteine des Gedächtnisses

**Christoph Gebhardt, Franco Weth and Martin Bastmeyer** 22  
*In vitro*-Experimente zur Entwicklung topografischer neuronaler Karten

ARTIKEL DES QUARTALS  
**Maximilian Joesch, Bettina Schnell, Shamprasad Varija Raghu, Dierk F. Reiff und Alexander Borst** 30  
ON and OFF Pathways in Drosophila Motion Detection

HISTORISCHER ARTIKEL  
Zum hundertsten Geburtstag von Richard Jung (27. Juni 1911 - 25. Juli 1986) 33

FORSCHUNGSFÖRDERUNG  
Zukunftsthemen der Neurowissenschaften – Ergebnisse eines Foresight-Prozesses 35

NACHRICHTEN AUS DER NEUROWISSENSCHAFTLICHEN GESELLSCHAFT  
Heimkehrerbörse 38  
Forschungspreise der Neurowissenschaftlichen Gesellschaft 2011 39  
Einladung zur Mitgliederversammlung auf der 9. Göttinger Tagung der Neurowissenschaftlichen Gesellschaft (23.-27. März 2011) 39  
Ergebnisse der Wahl zum Vorstand der Neurowissenschaftlichen Gesellschaft für die Amtsperiode 2011-2013 40  
Reisestipendien für die Göttinger Jahrestagung vergeben 41

BÜCHER  
Neuro im Ohr: „Doping für die grauen Zellen“ und „Seele in Not“ 41

AUSBLICK 42

IMPRESSUM 42



# Zytoskelett und Nukleus: Die Rolle von Aktin als Modulator der neuronalen Genexpression

Henning Beck und Bernd Knöll

## Zusammenfassung

Der traditionelle Blick auf die Funktion des Aktin-Zytoskeletts ist in der Regel auf eine Rolle als zytoplasmatisches Zellgerüst eingeschränkt. In den letzten Jahren wurde dieses Konzept dahingehend maßgeblich erweitert, dass dynamische Veränderungen in der Aktin-Polymerisation ein Signal darstellen, das die Genexpression im Nukleus beeinflusst. Durch diese Kommunikation mit dem Nukleus wird durch zytoplasmatisches und auch nukleäres Aktin eine weitere Ebene der Regulation zellulärer Motilitätsprozesse bereitgestellt. Dabei wurde ein Genregulationskomplex bestehend aus den Transkriptionsfaktoren SRF (Serum Response Faktor) und Mitgliedern der MRTF-Familie (Myocardin Related Transcription Factor) als primäres Ziel dieser Aktin-Signalgebung in den Nukleus identifiziert. Im Rahmen dieses Übersichtsartikels wird diese aus Aktin-MRTF-SRF bestehende Genregulationseinheit in Neuronen vorgestellt.

## Abstract

**Cytoskeleton and nucleus: the role of actin as modulator for the neuronal gene expression**

Actin e.g. arranged in stress fibers provides a fundamental cytoskeletal framework function to all cell types. Notably, there is now mounting evidence that in addition to cytoplasmic cytoskeletal regulation, actin treadmill provides a signal modulating nuclear gene expression. In altering gene regulation, cytoplasmic and most likely also a nucleus-resident actin, provides an additional (gene) regulatory twist to cell motility. So far, the transcription factor SRF alongside with its MRTF (myocardin related transcription factor) cofactors emerged as main target of actin dynamics. In this review, we present the impact of actin signaling on nuclear gene expression in the nervous system. Here the actin-MRTF-SRF module contributes to various processes including neuronal motility.

**Keywords:** actin; SRF; gene expression; cytoskeleton; nucleus

## Einleitung

Mit dem Aktin-Zytoskelett in Zellen assoziiert man zunächst einmal eine z.B. durch Stressfasern gebildete Gerüststruktur im Zytoplasma. Aktin durchläuft dabei Zyklen der Polymerisation in filamentöses F-Aktin und Depolymerisation in das monomere globuläre G-Aktin. Das Aktin-Gleichgewicht wird dabei maßgeblich durch zahlreiche Aktin-Bindeproteine (ABPs) beeinflusst: So stimulieren z.B. Formin, Profilin oder Arp2/3-Komplexe die F-Aktin-Bildung, während Aktin-Schneideproteine wie Gelsolin oder Cofilin F-Aktin zerlegen und somit neue Polymerisationskeime bereitstellen (Dent und Gertler 2003). Ein wichtiger übergeordneter Regulator der Aktin-Dynamik sind

die Rho-GTPasen RhoA, Rac1 und Cdc42. Durch eine gerichtete Polymerisation des Aktin-Zytoskeletts in zelluläre Strukturen wie Stressfasern (RhoA), wellenförmige Lamellipodien (Rac1) und fingerartige Filopodien (Cdc42) modulieren diese Rho-GTPasen die Zellmotilität und -adhäsion (Dent und Gertler 2003).

In den letzten Jahren haben Forschungsergebnisse belegt, dass die durch extrazelluläre Signalmoleküle induzierte Justierung des Aktin-Zytoskeletts im Zytoplasma nicht das Ende der Signalweiterleitung darstellt. Stattdessen baut eine Verschiebung im Aktin-Polymerisations-/Depolymerisations-Gleichgewicht ein Signal auf, das an den Nukleus weitergegeben wird und darin die Genexpression moduliert (Posern und Treisman 2006;

Vartiainen 2008; Olson und Nordheim 2010). Diese Aktin-basierte Signalgebungsfunktion in den Nukleus ist bisher für Mikrotubuli und Intermediärfilamente praktisch unbekannt.

Im Nukleus selbst wurde ein Genregulationskomplex, in dessen Zentrum der Transkriptionsfaktor SRF (*Serum Response Faktor*) steht, als Hauptempfänger der Aktin-Signalgebung identifiziert (Posern und Treisman 2006; Vartiainen 2008; Olson und Nordheim 2010). SRF-regulierte Gene fallen in primär zwei Klassen, deren spezifische Transkription durch SRF-rekrutierte Kofaktoren eingestellt wird. (Posern und Treisman 2006; Knoll und Nordheim 2009) (Abbildung 1). Ein Mechanismus der SRF-Aktivierung sieht die durch MAP-Kinasen vermittelte Phosphorylierung von Kofaktoren der TCF (Ternary Complex Factors)-Familie z.B. nach Serum- oder Wachstumsfaktor-Stimulation vor. Neben MAP-Kinasen reagiert SRF auf Rho-GTPase-/Aktin-vermittelte Signalgebung, wobei Mitglieder der MRTF-Familie (Myocardin related transcription factors) von SRF-Kofaktoren als Sensor fungieren. In Muskelzellen können TCF- und MRTF-Kofaktoren um die SRF-Interaktion konkurrieren, wobei auch Quervernetzungen in den übergeordneten Signalwegen (MAP-Kinasen, Rho-GTPasen) möglich sind (Olson und Nordheim 2010).

Durch die Interaktion von SRF mit den genannten Kofaktoren wird folgende Genantwort angeschaltet:

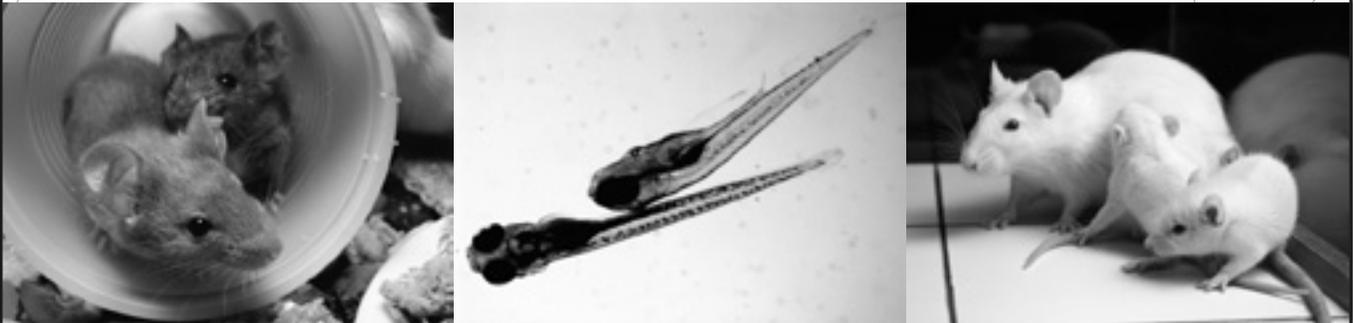
- A) Mithilfe der TCFs (z.B. Elk-1) induziert SRF die „immediate-early“ Genantwort (IEG), die ursprünglich durch Arbeiten von Morgan, Curran, Greenberg und Bading in Neuronen dokumentiert wurde (Curran und Morgan 1995). Dabei werden IEGs wie *c-fos*, *Egr1* und *Arc* sehr rasch (innerhalb weniger Minuten) aber transient nach Stimuluseintritt (z.B. Serum, Wachstumsfaktoren) induziert.
- B) SRF reagiert nicht nur auf Rho-GTPase-/Aktin-Signalgebung, sondern diverse Gene, die für Aktin-Isoformen (*Actb*, *Actc*, *Actg*, *Acta*) oder ABPs (Gelsolin, Vinculin, Tropomyosin, Myosin) codieren, stehen unter SRF-kontrollierter Transkription (Posern und Treisman 2006; Knoll und Nordheim 2009; Olson und Nordheim 2010). Des Weiteren stellt SRF die Aktivität des Aktin-Schneideproteins Cofilin (Alberti et al. 2005) ein. Dazu kann SRF über Cdk16 (Pctaire) Transkription die CDK/Lim-Kinase vermittelte Cofilin-Phosphorylierung beeinflussen (Mokalled et al. 2010).

# Noldus

Information Technology

## Verhaltensuntersuchungen ohne Grenzen!

- Erfassen und beschreiben Sie Wegstrecken präzise und quantitativ
- Nutzen Sie die Hardwarekontrolle für vollautomatisierte Experimente
- Erfassen Sie ergiebige und aussagekräftige Verhaltensdaten
- Integrieren Sie physiologische Daten für ein besseres Verständnis von Verhalten
- Nutzen Sie vielfach validierte und tausendfach zitierte Produkte



**EthoVision® XT** – vielseitige Videotrackingsoftware zur automatisierten Verhaltens-, Bewegungs- und Aktivitäts-Erfassung sowie – Analyse bei Tieren – geeignet für praktisch jeden Versuchsaufbau!

**The Observer® XT** – die leistungsstärkste und nutzerfreundlichste Software zur Erfassung, Analyse und Presentation von Verhaltensdaten.

**CatWalk™ XT** – das innovative, videobasierte System zur Quantifizierung von Lokomotionsmerkmalen und Ganganpassungen, bei sich freiwillig bewegendem Mäusen und Ratten.

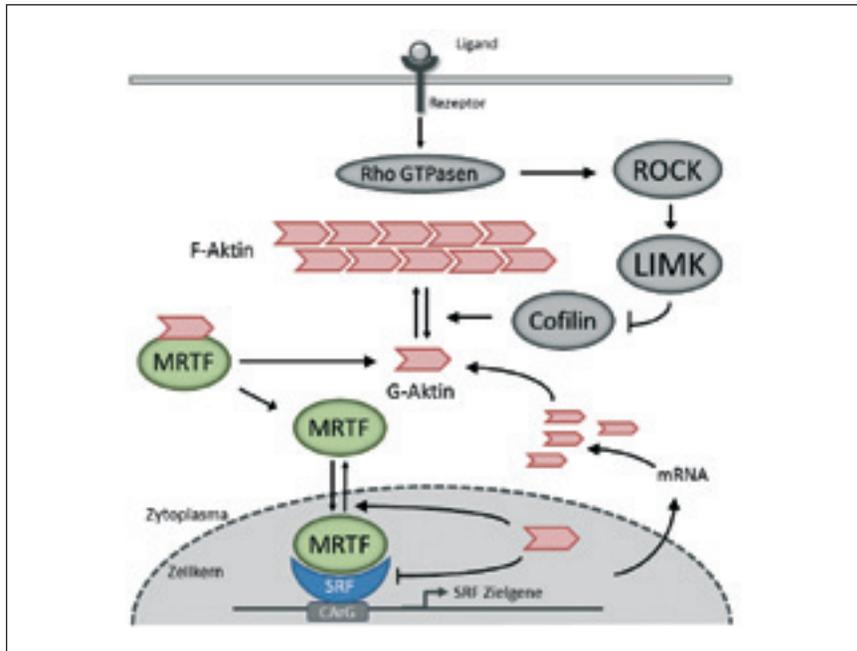
**DanioVision™** – ein kompaktes Plug & Play-System zur effizienten Aktivitäts-, Bewegungs- und Verhaltensfassung bei Zebrafischlarven in Multi-Well Plates – basierend auf EthoVision XT.

**PhenoTyper®** – das hochentwickelte, videobasierte System zur Beobachtung von Nagerverhalten in einem interaktiven Basis- oder Wohnkäfig.

**Hardware components** – Noldus hat eine Vielzahl Geräte und Mazes im Programm, und bietet damit Komplettlösungen für simple bis hochkomplexe Experimente an.

Werkzeuge und Lösungen für die Verhaltens-Neurowissenschaften

[www.noldus.com](http://www.noldus.com)



**Abb. 1: Zytoskelettale Aktin-Dynamik und MRTF-vermittelte Regulation von SRF-Zielgenen.** Durch Bindung an ihren Rezeptor lösen Signalmoleküle die Aktivierung von Rho-GTPasen aus. Diese sorgen für eine Aktivierung von ROCK (Rho-Kinase), welche die LIMK (LIM-Kinase) phosphoryliert. Phosphorylierte LIMK inhibiert Cofilin durch Phosphorylierung, sodass Cofilin-vermittelte F-Aktin-Abbauprozesse vermindert werden. Dadurch verschiebt sich das G/F-Aktin-Gleichgewicht zum F-Aktin. MRTF, das normalerweise durch Assoziation mit G-Aktin im Zytoplasma zurückgehalten wird, kann nun in den Zellkern gelangen. Dort fördert es als Partnerprotein von SRF die Expression von zytoskelettalen Genen, unter anderem Aktin selbst. Dadurch steigt die zytoplasmatische G-Aktin-Menge wieder an und hält MRTF im Zytoplasma zurück. Zusätzlich erhöht nukleäres Aktin den MRTF-A-Export aus dem Kern und reduziert die MRTF-SRF-Aktivität am Promotor von Zielgenen.

### Der MRTF-SRF – Komplex als Ziel der Aktin-Signalgebung

Die Weiterleitung des durch Aktin-Polymerisation/ -Depolymerisation generierten Signals erfolgt an Mitglieder der MRTF-Familie, wie z.B. MRTF-A (= MAL), die als Sensoren des Aktin-Gleichgewichts fungieren. Im Unterschied zu anderen Regulationsmechanismen (z.B. Phosphorylierung im Falle der TCFs), wird die Aktivität der MRTFs maßgeblich durch deren subzelluläre Lokalisation (Zytoplasma vs. Nukleus) eingestellt (siehe Abbildung 1).

In nicht-stimulierten Zellen bindet G-Aktin an MRTF-A im Zytoplasma und verhindert so den nukleären MRTF-A-Import (Abbildung 1). Zusätzlich wird verbleibendes nukleäres MRTF-A durch einen Aktin- und MAP-Kinase abhängigen MRTF-A-Export reduziert (Olson und Nordheim 2010). Bemerkenswerterweise kann ein im Nukleus lokalisiertes G-Aktin zusätzlich eine Aktivierung von MRTF-A und SRF an SRF-regulierten Promotoren

unterbinden. Diese zuvor genannten Mechanismen (siehe Abbildung 1) sorgen für eine niedrige nukleäre MRTF-Lokalisation, die somit eine Aktivierung von SRF verhindert.

Stimulation von Zellen kann eine verstärkte F-Aktin-Polymerisation bewirken. Dies geht einher mit einem Absinken des zytoplasmatischen (und nukleären?) G-Aktin- Spiegels, sodass MRTF-A freigesetzt wird. MRTF-A kann jetzt in den Nukleus eintreten und eine SRF-vermittelte Transkription induzieren. Neben verstärktem MRTF-A-Import wird zusätzlich der Aktin-vermittelte MRTF-A-Export aus dem Kern gedrosselt (Vartiainen et al. 2007; Vartiainen 2008).

Folglich führt G-Aktin zu einer Inhibition, während F-Aktin-Polymerisation SRF-vermittelte Genaktivität steigert. Wie oben bereits angeführt wurde, ist dieser Mechanismus für diverse nicht-neuronale Zelltypen ausgearbeitet. Die Bedeutung dieser Kommunikation von Aktin-Signalgebung mit nukleärer Genexpression steht in Neuronen erst am

Anfang. Jedoch zeigen erste Arbeiten (Mokalled et al. 2010; Stern et al. 2009), wie im nächsten Kapitel dargelegt wird, dass MRTFs auch in Neuronen die zentrale Sensorfunktion des Aktin-Signals zu übernehmen scheinen.

### Das Aktin-MRTF-SRF – Dreigestirn in Neuronen

#### Besonderheiten der neuronalen Aktin-Dynamik

In nicht-neuronalen Zellen wie Fibroblasten sind Aktin-Stressfasern eher homogen über das gesamte Zytoplasma verteilt. Dagegen ist in Neuronen F-Aktin vor allem in den motilen Endstrukturen der Neuriten, der sog. Wachstumskegel (WK) konzentriert (Dent und Gertler 2003) (siehe Abbildung 2A). Die aktinreichen Wachstumskegel liegen in der Regel weit entfernt vom neuronalen Soma. Deshalb könnte man vermuten, dass MRTF-A als möglicher neuronaler Sensor der Aktin-Signalgebung nach Freisetzung von G-Aktin über eine relativ große Distanz durch z.B. retrograden Transport in den Nukleus importiert werden müsste (siehe dazu aber auch nächstes Kapitel).

#### Aktin-vermittelte Signalgebung in Neuronen

Kann Aktin-Signalgebung auch in Neuronen SRF-vermittelte Genaktivität modulieren? Die bisher verfügbaren Daten weisen darauf hin, dass der generelle Mechanismus der Aktin-Signalgebung auf SRF auch in Neuronen ähnlich wie in nicht-neuronalen Zellen verläuft (Stern et al. 2009). Dazu wurden verschiedene Aktin-Mutanten eingesetzt, deren Polymerisationseigenschaften und Interaktion mit ABPs durch einzelnen Aminosäureaustausch verändert wurden (Posern et al. 2002; Posern et al. 2004). So erhöht die Aktin-Mutante G15S die F-Aktin-Polymerisation. In der Tat konnten wir einen Einbau von Aktin G15S in endogene F-Aktin-Polymere in Wachstumskegeln beobachten (Stern et al. 2009). Wie für nicht-neuronale Zellen berichtet (Posern et al. 2002; Posern et al. 2004), erhöhte Aktin G15S in Neuronen die SRF-vermittelte Genexpression (Stern et al. 2009). Zusätzlich stimulierte Aktin G15S das Neuritenwachstum und die Ausbildung von Filopodien in Wachstumskegeln (Abbildung 2B).

Im Unterschied zu Aktin G15S kann die Aktin-Mutante R62D nicht in F-Aktin eingebaut werden und kann somit zu einer Erhöhung des G-Aktin-Spiegels beitragen. In der Tat lokalisierte Aktin R62D primär

außerhalb der Wachstumskegel im neuronalen Soma (Stern et al. 2009). Aktin R62D reduzierte die neuronale SRF-vermittelte Genexpression. Zusätzlich hat Aktin R62D das Neuritenwachstum inhibiert und die neuronale Morphologie dahingehend verändert, dass Aktin R62D exprimierende Neurone jetzt SRF-defizienten Neuronen ähneln (Abbildung 2C). Neben diesem zytoplasmatisch lokalisierten Aktin R62D wurde zusätzlich ein ektopisch in den Nukleus verlagertes Aktin R62D untersucht (Stern et al. 2009). Dazu wurde Aktin R62D mit einem Kernlokalisierungssignal (NLS; nuclear localization signal) versehen (Aktin R62D-NLS). Interessanterweise konnte Aktin R62D-NLS zum einen SRF-vermittelte Genexpression drosseln und zum anderen – wie zytoplasmatisch lokalisiertes R62D Aktin – die neuronale Morphologie beeinflussen (Abbildung 2D). Obwohl Aktin R62D-NLS vom zytoplasmatischen Aktin-Pool getrennt war, sahen Neurone ähnlich aus, wie nach Expression der zytoplasmatischen Aktin R62D-Variante. Wie kann Aktin R62D vom Nukleus aus-

gehend die neuronale Morphologie derart modulieren? Eine Möglichkeit wäre, dass G-Aktin im Nukleus, ähnlich wie für nicht-neuronale Zellen gezeigt (Vartiainen et al. 2007), in Neuronen an MRTF-A gebunden ist. Dieser nukleäre G-Aktin/MRTF-A-Komplex könnte dann SRF-vermittelte Genexpression in Neuronen deaktivieren. Zusätzlich könnte der MRTF-A -Export aus dem Nukleus durch G-Aktin gesteigert werden. Ein solches Szenario könnte die phänotypische Ähnlichkeit von Aktin R62D exprimierenden und SRF-defizienten Neuronen erklären. In Übereinstimmung mit einem solchen Mechanismus wäre der Befund, dass für MRTF-A in manchen, aber nicht allen Arbeiten eine konstitutiv nukleäre Lokalisation in Neuronen berichtet wurde (Knoll und Nordheim 2009). Somit würde nukleärem G-Aktin im Vergleich zum Mechanismus der MRTF-A-Nukleus-Zytoplasma-Translokation eine herausragende Kontrollposition zur Regulation der MRTF-SRF-Aktivität in Neuronen zukommen. Wie könnte jedoch MRTF-A im Falle einer strikten

Nukleus-Lokalisation seine Funktion als Sensor der Aktin-Dynamik in Neuronen übernehmen? Eine Möglichkeit wäre, dass Veränderungen in der Wachstumskegel-Aktin-Dynamik den zytoplasmatischen G-Aktin-Spiegel modulieren. So könnte z.B. ein durch Lenkungsmoleküle wie Ephrine induzierter Wachstumskegel-Kollaps (Knoll und Drescher 2002), der zu einer transienten F-Aktin-Abnahme führt, die G-Aktin-Menge steigen lassen. Diese mögliche Zunahme des zunächst zytoplasmatischen G-Aktin-Spiegels könnte letztlich auch die nukleäre G-Aktin-Menge ansteigen lassen. Nukleäres Aktin könnte dann an MRTF-A binden und die SRF-vermittelte Genaktivität – wie bereits weiter oben angeführt – beeinflussen. Umgekehrt könnte eine durch BDNF vermittelte Zunahme in der Filopodienanzahl und Länge (Gehler et al. 2004), die wahrscheinlich mit einer erhöhten F-Aktin-Menge einhergeht, die G-Aktin-Menge reduzieren. Dies würde mit der von BDNF bekannten Stimulation der SRF-Aktivität korrelieren (Knoll und Nordheim 2009).

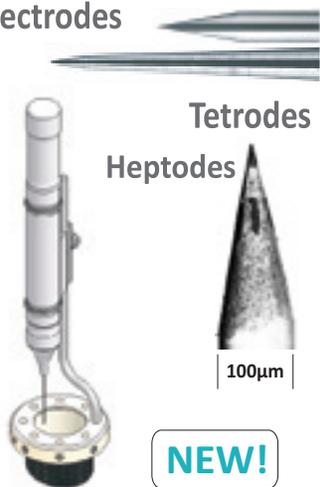


## Thomas RECORDING GmbH

High Tech Made in GERMANY - info@ThomasRECORDING.com

Visit us at the 32nd Göttingen Neurobiology Conference, Booth #30

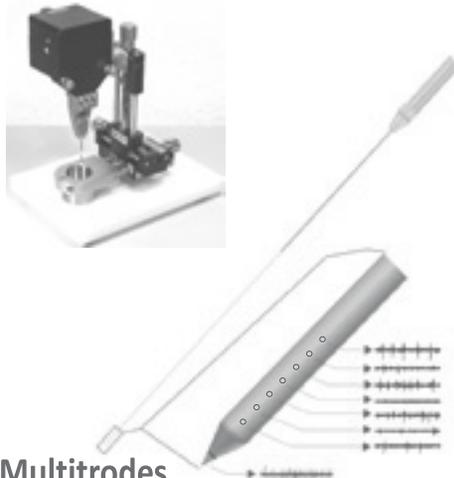
### Electrodes



Thomas Pencil Drive

**NEW!**

### Microdrives



Multitrodes

### Telemetric Controlled Microdrive System



**NEW!**

4 channels wireless



For 20 Years complete Neuro-Laboratory Equipment available from:

[www.ThomasRECORDING.com](http://www.ThomasRECORDING.com)





Da Aktin per se kein nukleäres Importsignal besitzt, stellt sich die Frage, wie Aktin in den Nukleus von Neuronen gelangen könnte? Ein mögliches Szenario sieht vor, dass Aktin entlang von ABPs wie Profilin, die eine NLS enthalten, quasi „huckepack“ in den Nukleus importiert wird. In der Tat ist ein durch synaptische Aktivität induzierter Profilinimport, der Aktin koprotransportieren könnte, in neuronale Nuklei berichtet (Birbach et al. 2006).

Obwohl der genaue Mechanismus, über den die Aktin-Signalgebung in Neuronen SRF-Genaktivität moduliert, vor allem bezüglich der Einbettung von MRTF-A in dieses Dreigestirn noch nicht abschließend geklärt ist, scheint MRTF-A doch ein wichtiger Kommunikator zwischen Aktin-Signalgebung und SRF zu sein.

Dies belegen vor allem auch *in vivo* Daten, die in Mrtf und Srf Mausmutanten berichtet wurden (siehe nächstes Kapitel).

### Neuronale Phänotypen von Mrtf- und Srf-Mausmutanten

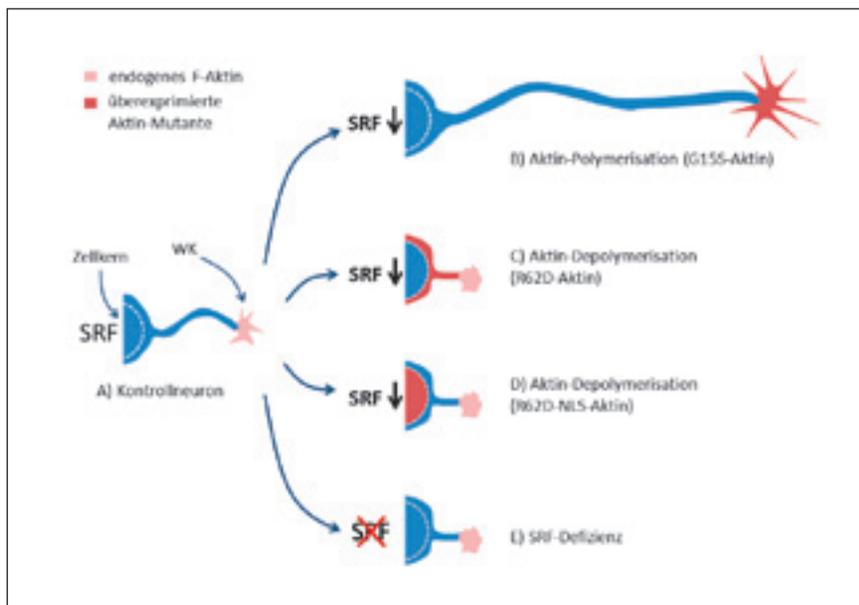
Vorderhirnspezifische konditionale Srf-Mausmutanten zeigen neuronale Phänotypen, die eine Fehlregulation der beiden primär durch SRF-regulierten Genklassen (IEGs und zytoskelettale Gene) reflektieren (siehe Einleitung).

So sind verschiedene Prozesse, die auf geordneter Expression zytoskelettaler Gene, die zur neuronalen Motilität beitragen, in SRF-defizienten Mäusen beeinträchtigt (Knoll und Nordheim 2009). In einer ersten Arbeit wurde eine gestörte

Zellmigration von Vorläuferzellen von der Subventrikulären Zone (SVZ) in den olfaktorischen Bulbus berichtet (Alberti et al. 2005). Weitere Arbeiten zeigten dann, dass SRF das Neuritenwachstum, die neuronale Polarisation und die axonale Lenkung von hippocampalen und Axonen des peripheren Nervensystems beeinflusst (Knoll et al. 2006; Wickramasinghe et al. 2008; Stern et al. 2009). SRF-defiziente Neurone weisen ein reduziertes Neuritenwachstum, eine bipolare Ausprägung und fehlende filopodiale Strukturen in Wachstumskegeln auf (Knoll et al. 2006; Stern et al. 2009) (siehe auch Abbildung 2E). Diverse axonale Lenkungsmoleküle (Ephrine, Semaphorine, Neurotrophine, Reelin) können in SRF-defizienten Neuronen das Zytoskelett nicht modulieren (Knoll und Nordheim 2009). Das führt z.B. dazu, dass ein Ephrin-induzierter Wachstumskegel-Kollaps in SRF-defizienten Neuronen zur Ausbildung neuartiger F-Aktin- und Mikrotubuliringe führt (Knoll et al. 2006). Letzteres könnte durch eine gestörte Aktivität des F-Aktin-Schneideproteins Cofilin erklärt werden, dessen Aktivität von SRF reguliert wird (Alberti et al. 2005; Mokalled et al. 2010).

Neben diesen Phänotypen, die primär SRFs zytoskelettale Regulationsfunktion widerspiegeln, sind auch Prozesse, die auf einer durch neuronale Aktivität induzierten Genexpression – wie der IEG-Induktion – beruhen, in SRF-defizienten Mäusen beeinträchtigt (Knoll und Nordheim 2009). So unterbleibt in adulten SRF-defizienten Mäusen eine entweder durch eine neue Umgebung (environmental enrichment) oder durch forcierte synaptische Aktivität (elektrokonvulsive Schocks) induzierte IEG-Antwort (Knoll und Nordheim 2009). Besonders das IEG Arc scheint ein wichtiges SRF-reguliertes Zielgen nach Induktion synaptischer Aktivität zu sein (Smith-Hicks et al. 2010). Diese ausbleibende neuronale IEG-Antwort korreliert mit einer reduzierten Langzeitpotenzierung oder Langzeitdepression hippocampaler Synapsen. Dies könnte zu der ebenfalls berichteten gestörten Habituation der SRF-defizienten Mäuse an eine neue Umgebung führen (Knoll und Nordheim 2009).

Kürzlich wurden konditionale neuronale Mrtfa/Mrtfb-Doppelmutanten analysiert (Mokalled et al. 2010), deren Phänotypen denen von Srf-Mausmutanten in frappierender Weise ähnlich sind. Diese phänotypischen Gemeinsamkeiten beziehen sich bisher hauptsächlich auf die neuronale Motilität. So zeigen Mrtfa/Mrtfb-Mausmutanten ebenfalls eine gestörte neuronale



**Abb. 2: Aktin-Signalgebung verändert die SRF-vermittelte Genaktivität und Neuronenmorphologie.** Die hellrote Farbe zeigt endogenes F-Aktin, dunkelrote Farbe markiert die Lokalisation der überexprimierten Aktin-Mutante. **A)** Ein Kontrollneuron entwickelt mehrere Neuriten, an deren Ende sich Wachstumskegel (WK) mit fingerartigen Filopodien befinden. SRF befindet sich im Zellkern. **B)** Überexpression der G15S-Aktin-Mutante verschiebt das Aktin-Gleichgewicht zum F-Aktin. Die Aktin-Mutante liegt dabei hauptsächlich in den Wachstumskegeln vor. G15S-Aktin erhöht die Neuritenlänge und die Filopodienzahl in den Wachstumskegeln. Wie der nach oben gerichtete Pfeil zeigt, erhöht G15S-Expression die SRF-vermittelte Genexpression. **C)** Die R62D-Aktin-Mutante verschiebt das G/F-Aktin-Gleichgewicht zu monomeren G-Aktin und lokalisiert in komplementären Bereichen zu endogenem F-Aktin. Überexpression von R62D-Aktin vermindert die SRF-vermittelte Genexpression (nach unten gerichteter Pfeil) und führt zu einer veränderten Neuronenmorphologie. Dabei sind die Neuriten auffällig kurz und die Wachstumskegel frei von Filopodien. **D)** Eine mit einem NLS (nukleäres Lokalisationssignal) fusionierte R62D-Mutante lokalisiert im Zellkern des Neurons. Diese verringert ähnlich wie die zytoplasmatische R62D-Mutante (siehe C) die SRF-vermittelte Genexpression und verändert die Neuronenmorphologie in gleicher Weise. **E)** Sowohl die Überexpression der zytoplasmatischen als auch der nukleären R62D-Aktin-Mutante (siehe C und D) resultiert in einem Phänotyp, der auch in SRF-defizienten Neuronen beobachtet wird.

Migration ausgehend von der SVZ und ein reduziertes Neuritenwachstum (Mokalled et al. 2010); siehe oben). Darüber hinaus regulieren MRTFs vergleichbar zu SRF (siehe oben) die Cofilin-Aktivität (Alberti et al. 2005; Mokalled et al. 2010).

Diese Befunde, die eine enge Kooperation von MRTFs und SRF bei neuronalen Prozessen *in vivo* belegen, werden durch weitere *in vitro* Ergebnisse unterstützt. So benötigt eine durch MRTF-A induzierte Veränderung der neuronalen Morphologie SRF (Knoll et al. 2006). Umgekehrt ist SRF-vermittelte Genexpression in Anwesenheit eines dominant-negativen MRTF-A-Proteins gestört (Wickramasinghe et al. 2008).

Zusammenfassend bleibt also festzuhalten, dass Aktin-MRTF-SRF auch in Neuronen eine wichtige funktionelle Einheit bilden. Grundlegende regulatorische Mechanismen dieses Trios scheinen zwischen verschiedenen Zelltypen konserviert zu sein, wobei neuronal-spezifische Besonderheiten existieren, die weiterer Ausarbeitung bedürfen.

## Literatur

- Alberti, S., Krause, S.M., Kretz, O., Philippar, U., Lemberger, T., Casanova, E., Wiebel, F.F., Schwarz, H., Frotscher, M., Schutz, G. und Nordheim, A. (2005): Neuronal migration in the murine rostral migratory stream requires serum response factor. *Proc Natl Acad Sci USA* 102: 6148-6153.
- Bettinger, B.T., Gilbert, D.M. und Amberg, D.C. (2004): Actin up in the nucleus. *Nat Rev Mol Cell Biol* 5: 410-415.
- Birbach, A., Verkuyl, J.M. und Matus, A. (2006): Reversible, activity-dependent targeting of profilin to neuronal nuclei. *Exp Cell Res* 312: 2279-2287.
- Bohnsack, M.T., Stuken, T., Kuhn, C., Cordes, V.C. und Gorlich, D. (2006): A selective block of nuclear actin export stabilizes the giant nuclei of *Xenopus* oocytes. *Nat Cell Biol* 8: 257-263.
- Curran, T. und Morgan, J.I. (1995): Fos: an immediate-early transcription factor in neurons. *J Neurobiol* 26: 403-412.
- Dent, E.W. und Gertler, F.B. (2003): Cytoskeletal dynamics and transport in growth cone motility and axon guidance. *Neuron* 40: 209-227.
- Gehler, S., Shaw, A.E., Sarmiere, P.D., Bamburg, J.R. und Letourneau, P.C. (2004): Brain-derived neurotrophic factor regulation of retinal growth cone filopodial dynamics is mediated through actin depolymerizing factor/cofilin. *J Neurosci* 24: 10741-10749.
- Gettemans, J., Van Impe, K., Delanote, V., Hubert, T., Vandekerckhove, J. und De Corte, V. (2005): Nuclear actin-binding proteins as modulators of gene transcription. *Traffic* 6: 847-857.
- Grummt, I. (2006): Actin and myosin as transcription factors. *Curr Opin Genet Dev* 16: 191-196.
- Jockusch, B.M., Schoenenberger, C.A., Stetefeld, J. und Aebi, U. (2006): Tracking down the different forms of nuclear actin. *Trends Cell Biol* 16: 391-396.
- Knoll, B. und Drescher, U. (2002): Ephrin-As as receptors in topographic projections. *Trends Neurosci* 25: 145-149.
- Knoll, B., Kretz, O., Fiedler, C., Alberti, S., Schutz, G., Frotscher, M. und Nordheim, A. (2006): Serum response factor controls neuronal circuit assembly in the hippocampus. *Nat Neurosci* 9: 195-204.
- Knoll, B. und Nordheim, A. (2009): Functional versatility of transcription factors in the nervous system: the SRF paradigm. *Trends Neurosci* 32: 432-442.
- Mokalled, M.H., Johnson, A., Kim, Y., Oh, J. und Olson, E.N. (2010): Myocardin-related



Streamlined design.

FINE SURGICAL  
INSTRUMENTS  
FOR RESEARCH™

SHIPPING GLOBALLY  
SINCE 1974

Request a catalog  
at [finescience.de](http://finescience.de)  
or call +49 (0) 62 21 - 90 50 50.

F · S · T®  
FINE SCIENCE TOOLS



## Exkurs

### Nukläres Aktin

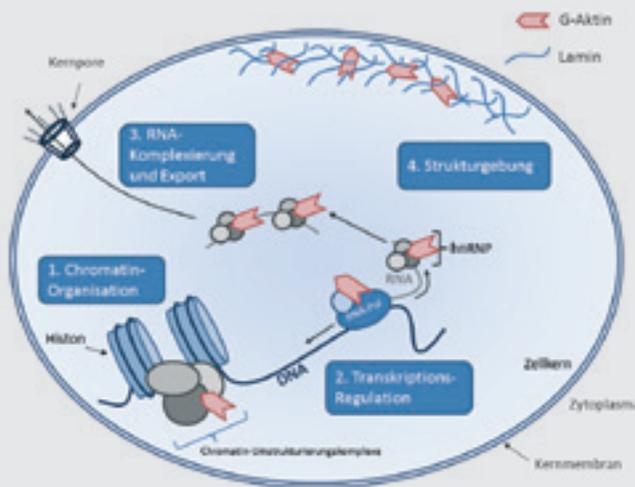
Untersuchungen des Aktin-Mikrofilaments bezogen sich bisher hauptsächlich auf zytoplasmatische Funktionen wie die Bildung des Zytoskeletts. Dass Aktin auch im Zellkern vorkommen kann, war lange umstritten, da nukleäres F-Aktin durch Phalloidin zytochemisch nicht sichtbar gemacht werden kann. In den letzten Jahren ist jedoch klar geworden, dass nukleäres Aktin in vielen Zelltypen und auch in Neuronen vorkommt (Bettinger et al. 2004; Jockusch et al. 2006;

Pederson 2008; Vartiainen 2008). Darüber hinaus befinden sich eine Vielzahl von ABPs, z.B. Profilin, Cofilin, Thymosin (Bettinger et al. 2004; Gettemans et al. 2005; Vartiainen 2008) und ARPs (actin related proteins; Olave et al. 2002) im Zellkern, was eine dynamische Regulation des nukleären Aktins nahe legt.

In den bisherigen Kapiteln ist schon auf die Rolle von nukleärem Aktin bei der Regulation des MRTF-SRF-Signalwegs eingegangen worden. Darüber hinaus spielt nukleäres Aktin bei weiteren zellkernspezifischen Prozessen eine Rolle (Abbildung 3). Über die Regulation der Chromatinstruktur ist Aktin

an der Kontrolle der Genexpression beteiligt. Dabei assoziiert Aktin mit der ATPase-Untereinheit von Chromatin-Umstrukturierungskomplexen der BAF (Brg associated factors)-Familie und reguliert so deren Aktivität (Olave et al. 2002) bzw. die Bindung an Chromatin (Zhao et al. 1998). Für das Ablesen der Erbinformation wird die RNA-Polymerase benötigt, die im Zusammenspiel mit anderen Proteinen an die DNA bindet, wobei Aktin am Aufbau dieses Protein-komplexes beteiligt ist (Ye et al. 2008) und durch Rekrutierung des Motorproteins NM1 (nuclear myosin 1) das Fortschreiten der Transkription ermöglichen kann (Grummt 2006). Die entstehende RNA wird von hnRNPs (heterogenen nukleären Ribonukleoproteinen) komplexiert, wobei Aktin mit einer Reihe von hnRNPs interagieren und Histon-Acetyltransferasen hinzuziehen kann, was ein Fortschreiten der Transkription ermöglicht (Olave et al. 2002; Obrdlik et al. 2008). Auch am anschließenden RNA-Export scheint Aktin beteiligt zu sein, indem es an spezielle hnRNPs bindet, die die RNA bis zu ihrem Transport aus dem Zellkern heraus umgeben können (Percipalle et al. 2002).

Auf diese Weise bildet Aktin eine molekulare Plattform für diverse Ebenen der Transkription (Abbildung 3): von der Chromatin-Umstrukturierung, RNA-Polymeraseaktivität und der Komplexierung neugebildeter RNA bis zum Kernexport. In diesen genannten Fällen scheint Aktin eine Funktion als regulatorische Unter-einheit und Signalgeber einzunehmen. Inwieweit diese Prozesse zytoskelet-tale Strukturgebung, wie im Falle von *Xenopus* Nuklei gezeigt (Bohnsack et al. 2006), einschließt, bedarf weiterer Untersuchung.



**Abb. 3: Nukleäre Aktin-Funktionen.** Aktin ist an einer Vielzahl von zellkernspezifischen Prozessen beteiligt. **1.)** Als Bestandteil von Chromatin-Umstrukturierungskomplexen reguliert Aktin die DNA-Histon-Wechselwirkung. **2.)** Aktin bildet eine strukturelle Unter-einheit des RNA-Polymerase-Transkriptionskomplexes. **3.)** Neugebildete RNA-Moleküle werden von Hilfsproteinen (hnRNPs) umgeben. Aktin stellt dabei einen strukturellen Bestandteil dieser Komplexierung dar und ist an der Regulation des Exports der RNA-Transkripte aus dem Kern beteiligt. **4.)** Aktin kann auch im Zellkern eine Funktion als Gerüstprotein ausüben und mit der Kernlamina interagieren.

transcription factors regulate the Cdk5/Pctaire1 kinase cascade to control neurite outgrowth, neuronal migration and brain development. *Development* 137: 2365-2374.

Obrdlik, A., Kukalev, A., Louvet, E., Farrants, A.K., Caputo, L. und Percipalle, P. (2008): The histone acetyltransferase PCAF associates with actin and hnRNP U for RNA polymerase II transcription. *Mol Cell Biol* 28: 6342-6357.

Olave, I.A., Reck-Peterson, S.L. und Crabtree, G.R. (2002): Nuclear actin and actin-related proteins in chromatin remodeling. *Annu Rev Biochem* 71: 755-781.

Olson, E.N. und Nordheim, A. (2010): Linking actin dynamics and gene transcription to drive cellular motile functions. *Nat Rev Mol Cell Biol* 11: 353-365.

Pederson, T. (2008): As functional nuclear actin

comes into view, is it globular, filamentous, or both? *J Cell Biol* 180: 1061-1064.

Percipalle, P., Jonsson, A., Nashchekin, D., Karlsson, C., Bergman, T., Guialis, A. und Daneholt, B. (2002): Nuclear actin is associated with a specific subset of hnRNP A/B-type proteins. *Nucleic Acids Res* 30: 1725-1734.

Posern, G., Miralles, F., Guettler, S. und Treisman, R. (2004): Mutant actins that stabilise F-actin use distinct mechanisms to activate the SRF coactivator MAL. *Embo J* 23: 3973-3983.

Posern, G., Sotiropoulos, A. und Treisman, R. (2002): Mutant actins demonstrate a role for unpolymerized actin in control of transcription by serum response factor. *Mol Biol Cell* 13: 4167-4178.

Posern, G. und Treisman, R. (2006): Actin' together: serum response factor, its cofactors and

the link to signal transduction. *Trends Cell Biol* 16: 588-596.

Smith-Hicks, C., Xiao, B., Deng, R., Ji, Y., Zhao, X., Shepherd, J.D., Posern, G., Kuhl, D., Haganir, R.L., Ginty, D.D., Worley, P.F. und Linden, D.J. (2010): SRF binding to SRE 6.9 in the Arc promoter is essential for LTD in cultured Purkinje cells. *Nat Neurosci*.

Stern, S., Debre, E., Stritt, C., Berger, J., Posern, G. und Knoll, B. (2009): A nuclear actin function regulates neuronal motility by serum response factor-dependent gene transcription. *J Neurosci* 29: 4512-4518.

Vartiainen, M.K. (2008): Nuclear actin dynamics – from form to function. *FEBS Lett* 582: 2033-2040.

Vartiainen, M.K., Guettler, S., Larijani, B. und Treisman, R. (2007): Nuclear actin regulates dynamic subcellular localization and activity

of the SRF cofactor MAL. *Science* 316: 1749-1752.

Wickramasinghe, S.R., Alvania, R.S., Ramanan, N., Wood, J.N., Mandai, K. und Ginty, D.D. (2008): Serum Response Factor Mediates NGF-Dependent Target Innervation by Embryonic DRG Sensory Neurons. *Neuron* 58: 532-545.

Ye, J., Zhao, J., Hoffmann-Rohrer, U. und Grummt, I. (2008): Nuclear myosin I acts in concert with polymeric actin to drive RNA polymerase I transcription. *Genes Dev* 22: 322-330.

Zhao, K., Wang, W., Rando, O.J., Xue, Y., Swiderek, K., Kuo, A. und Crabtree, G.R. (1998): Rapid and phosphoinositol-dependent binding of the SWI/SNF-like BAF complex to chromatin after T lymphocyte receptor signaling. *Cell* 95: 625-636.

#### Danksagung

B.K. wird durch das DFG Emmy- Noether-Programm und Sachbeihilfe KN543/4-1 sowie durch die Schram-, Gottschalk- und Gemeinnützige Hertie-Stiftung unterstützt. H.B. wird durch ein Promotionsstipendium am Hertie-Institut für Hirnforschung, Tübingen, unterstützt.

#### Kurzbiografien

**Bernd Knöll** studierte Biologie in Darmstadt und Heidelberg und promovierte am Max-Planck-Institut für Entwicklungsbiologie in Tübingen. Anschließend arbeitete er als Post-Doc am MRC Centre for Developmental Neurobiology, King's College London und am Interfakultären Institut für Zellbiologie der Universität Tübingen. Von 2005 bis 2010 war er Nachwuchsgruppenleiter im Rahmen des DFG Emmy-Noether-Programms an der Universität Tübingen. Seit Oktober 2010 ist er Professor am Institut für Physiologische Chemie der Universität Ulm.

Dipl.-Biochemiker **Henning Beck** studierte von 2003 bis 2008 Biochemie an der Universität Tübingen. Seit Dezember 2008 ist er, gefördert durch ein Stipendium der Gemeinnützigen Hertie-Stiftung, Promotionsstudent an der Graduate School of Cellular and Molecular Neuroscience in Tübingen.

#### Korrespondenzadresse

**Bernd Knöll**  
Universität Ulm  
Institut für Physiologische Chemie  
Albert-Einstein-Allee 11, 89081 Ulm  
Tel.: +49 731 500 33839  
E-Mail: bernd.knoell@uni-ulm.de

### Fehlende Mitgliederadressen

Von folgenden Mitgliedern fehlt uns die korrekte Anschrift:

Bundschuh, Sebastian (Basel, Suisse)  
Harzsch, Prof. Dr. Steffen (Greifswald)

Für Hinweise sind wir dankbar.

## Motorized Stereotaxic

The 3rd generation of stereotaxic instruments



- Atlas Integration
- High Accuracy
- High Reproducibility
- High Throughput

#### Smart Add-Ons

- **Drill** Robot
- **Microinjection** Robot
- **Microdialysis** Robot



**www.neurostar.de**  
info@neurostar.de  
+49 7031 415065



# Dendritische Spines: Dynamische Bausteine des Gedächtnisses

J. Simon Wiegert und Thomas G. Oertner

## Zusammenfassung

Eines der größten Rätsel der Naturwissenschaften ist der Computer in unserem Kopf: Wie schafft es die Natur, die richtigen Nervenzellen miteinander zu verknüpfen, ohne einem genauen genetisch festgelegten Schaltplan zu folgen? Man nimmt an, dass sich lokale Kontakte im Kortex zunächst zufällig bilden und die ‚falschen‘ im Laufe der Entwicklung wieder entfernt werden. Nur, woher weiß das Gehirn, welche Verbindungen ‚falsch‘ und welche ‚richtig‘ sind? Die Mehrzahl der erregenden Synapsen im Gehirn befindet sich auf dendritischen Spines, winzigen pilzförmigen Ausstülpungen der dendritischen Zellmembran. Diese Strukturen faszinieren Neurobiologen seit ihrer Entdeckung durch Ramón y Cajal 1896, da sie festlegen, welche Zellen miteinander Informationen austauschen können. In diesem Artikel geben wir einen Überblick über die zahlreichen Funktionen von Spines und erklären, warum die elektrischen und biochemischen Prozesse, die in diesen winzigen Strukturen ablaufen, so wichtig für die Plastizität unseres Gehirns sind.

## Abstract

**Dendritic Spines: a brilliant invention of evolution.**

One of the biggest remaining mysteries of science is right inside our heads: How does nature wire up a high-performance computer without having a detailed blueprint specifying the location and strength of every connection? It is assumed that local connectivity in our cortex is random at first, and during development undergoes refinement until only the ‘right’ connections prevail. But how can the brain tell ‘right’ from ‘wrong’ connections? The majority of excitatory connections are formed on dendritic spines, tiny excrescences that cover almost the entire dendritic surface of most neurons. Since their discovery by Ramón y Cajal in 1896, neuroscientists have been fascinated by these structures, which ultimately determine which neurons in the brain become connected and form functional networks. Here we review the many important functions of spines and explain why electrical and biochemical processes in these tiny structures are thought to be crucial for the plasticity of the brain.

**Keywords:** synaptic transmission; learning; long-term plasticity; coincidence detection; compartmentalization

## Einleitung

Seit dendritische Spines vor über hundert Jahren zum ersten Mal beschrieben wurden, ist ihre Funktion Gegenstand intensiver Spekulation. Mit modernen Mikroskopietechniken können wir heute funktionelle Signale von einzelnen Spines in lebendem Hirngewebe aufzeichnen. In den letzten Jahren sind dadurch spektakuläre Experimente möglich geworden, die wir hier überblicksartig vorstellen wollen. Viele Ergebnisse deuten darauf hin, dass die Struktur von Spines die Regulation von individuellen synaptischen Kontakten erst ermöglicht. Wir sind sogar der Meinung, dass dendritische Spines die elementare Einheit des Gedächtnisses darstellen. Doch

zunächst einmal der Versuch einer Definition: Was sind Spines?

### **Spines sind vielgestaltig: morphologische Parameter korrelieren mit synaptischen Eigenschaften**

Spines treten direkt aus dem dendritischen Schaft hervor und bestehen in der Regel aus dem ‚*spine head*‘, der die eigentliche Synapse enthält und dem engen, schlauchförmigen ‚*spine neck*‘, welcher die Verbindung zum Dendriten der Nervenzelle darstellt. Die Struktur der Spines einer einzelnen Nervenzelle (z.B. einer Pyramidalzelle der Großhirnrinde) kann sehr stark variieren und eine Gruppierung in einzelne morpho-

logische Klassen ist nur bedingt möglich. Die am weitesten verbreitete Klassifizierung unterscheidet zwischen dünnen (‚*thin*‘), pilzförmigen (‚*mushroom*‘) und stummelförmigen (‚*stubby*‘) Spines. Zusätzlich gibt es noch dünne Filopodien, denen einige Spine-Charakteristika fehlen und von welchen man daher annimmt, dass sie Vorläufer von Spines darstellen. Wie die Benennung nahelegt, haben die dünnen Spines, welche am häufigsten vorkommen, einen langen, dünnen *spine neck* und einen kleinen *spine head*. Die pilzförmigen Spines haben dagegen einen großen, voluminösen *spine head* und finden sich vermehrt im adulten Gehirn, während stummelförmige Spines keine *spine necks* besitzen. Diese Klassifizierung täuscht allerdings darüber hinweg, dass die Übergänge zwischen den einzelnen Formen oft fließend sind, was eine eindeutige Zuordnung zu einer der drei Klassen vielfach unmöglich macht. Wie wir später erläutern werden, haben Spines keineswegs eine feste, unveränderliche Struktur, sondern ändern vielmehr in Abhängigkeit von der neuronalen Aktivität ihre Morphologie und somit ihren Beitrag zu synaptischer Signalübertragung. Die Verteilung der verschiedenen Spine-Typen an einer Nervenzelle kann daher zu verschiedenen Zeitpunkten unterschiedlich sein und stellt lediglich eine Momentaufnahme der Verteilung der einzelnen synaptischen Verknüpfungen und ihrer Eigenschaften dar.

Trotz ihrer morphologischen Vielfalt haben Spines einige Gemeinsamkeiten. Zuallererst: Sie sind sehr klein. Ihre Länge beträgt von der Basis bis zum äußeren Ende des *spine heads* maximal 3 µm und der Durchmesser variiert zwischen 0.5 und 1.5 µm. Daraus ergibt sich ein typisches Volumen von 0.05 Femtoliter (0.05 x 10<sup>-15</sup> Liter), was bedeutet, dass die biologischen Prozesse im Spine auf extrem kleinem Raum ablaufen. Hinzu kommt, dass der *spine head* nur durch den engen *spine neck* mit dem Dendriten in Verbindung steht. Abhängig von Länge (zwischen 0.1 und 2 µm) und Durchmesser des *spine necks* ist der *spine head* somit relativ stark von der Nervenzelle isoliert. Das extrem kleine Volumen der Spines deutet darauf hin, dass die Nervenzelle versucht, den synaptischen Empfänger so kompakt wie möglich zu halten, um zum einen mit möglichst vielen präsynaptischen Partnern Kontakt aufnehmen und zum anderen das postsynaptische Signal möglichst effizient verarbeiten zu können. Man kann den Spine als eine Art Nanoreaktor verstehen, in dem schon geringste Substratmengen ausreichen, um eine chemische Reaktion stattfinden zu lassen. Wie die Verarbeitung biochemischer

Signale von dem kleinen Volumen und dem engen *spine neck* profitieren, werden wir im Folgenden im Detail erläutern.

In der Regel bildet jeder Spine eine einzelne erregende Synapse. Die wenigen, die keinen präsynaptischen Partner haben sind klein, dünn, und haben keinen Kopf. Wahrscheinlich repräsentieren sie eine kleine Population, die gerade dabei ist, einen Kontakt herzustellen, oder die sich nach Verlust des präsynaptischen Partners auf dem Rückzug befindet. Spines mit präsynaptischem Partner besitzen an ihrem Ende eine Zone, die eine komplexe, charakteristische Proteinzusammensetzung aufweist und aufgrund ihrer hohen Dichte im Elektronenmikroskop die Bezeichnung ‚postsynaptic density‘ (PSD) erhielt. Sie besteht aus einer Vielzahl von Proteinen, die direkt und indirekt an der postsynaptischen Signalverarbeitung beteiligt sind. Gerade die PSD gibt einen guten Hinweis darauf, wie stark die synaptische Verbindung des Spines ist. Ihre Größe korreliert sowohl mit der Gesamtzahl der präsynaptischen Vesikel als auch mit der Menge der unmittelbar

freisetzbaren Vesikel im präsynaptischen Bouton, was bedeutet, dass eine Synapse mit großem Spine eine höhere Wahrscheinlichkeit hat, Neurotransmitter freizusetzen. Hinzu kommt, dass ein großer *spine head* mit einer großen PSD eine größere Zahl an Glutamatrezeptoren vom AMPA-Typ besitzt, was zur Folge hat, dass größere Ströme im Spine entstehen (Matsuzaki et al. 2001). Von der Größe des Spines kann somit auf die Stärke der Synapse, die er bildet, zurückgeschlossen werden. Die Struktur des Spines steht also in direktem Zusammenhang mit dem ‚Gewicht‘ das seine Synapse im neuronalen Netzwerk hat.

Selten kommt es vor, dass ein Spine zwei Köpfe und somit zwei präsynaptische Partner hat. In diesem Fall stammen die Axone aber in der Regel nicht von der gleichen Nervenzelle. Diese Regel gilt ebenso für benachbarte Spines auf einem dendritischen Segment, die in Kontakt mit Axonen vieler verschiedener präsynaptischer Neuronen sind, anstatt Input vom gleichen Axon zu erhalten. Das erlaubt der Nervenzelle, Informationen von einer Vielzahl verschie-

dener präsynaptischer Nervenzellen zu empfangen und diese Signale zu integrieren (*fan-in*). Die Verteilung von Spines entlang eines Dendriten ist ebenfalls sehr heterogen. Die Struktur eines Spines lässt nicht auf die Position auf dem Dendriten rückschließen, und Abstände zwischen einzelnen Spines scheinen einem zufälligen Muster zu folgen. Diese Beobachtungen unterstützen die Annahme, dass Spines autonome Einheiten repräsentieren. Allerdings sind die Spines, die sich auf distalen Dendriten – also in großer Distanz zum Zellkörper – von CA1-Pyramidalzellen befinden, im Durchschnitt größer. Synapsen auf diesen Spines generieren vermutlich größere Ströme und können so den Signalverlust ausgleichen, der auf dem Weg entlang des Dendriten zum Soma entsteht.

### Dynamische Strukturveränderungen und ihre funktionelle Bedeutung

Dank moderner Laser-Scanning-Mikroskopie kann man Spines mit guter räumlicher und zeitlicher Auflösung in lebendem Gewe-

World Precision Instruments

www.wpi-europe.com

Electrophysiology

Biosensing

Microinjection

Behaviour

Glass & Electrodes

Anesthesia

Stereotaxics

Blood Pressure

NEUROSCIENCE SOLUTIONS FROM WORLD PRECISION INSTRUMENTS

from intracellular recording in single cells to behavioural studies in whole animals

see us next at:

9th Göttingen Meeting of the German Neuroscience Society

Göttingen March 23-27 Booth 32

World Precision Instruments Germany GmbH

Zossener Str. 55-5 D-10961 Berlin

Tel +49 (0)30 6188845 Fax +49 (0)30 6188670

E-mail wptide@wpi-europe.com

WPI



## Exkurs

### Exkurs: Zwei-Photonen-Mikroskopie zur Erforschung von Spines

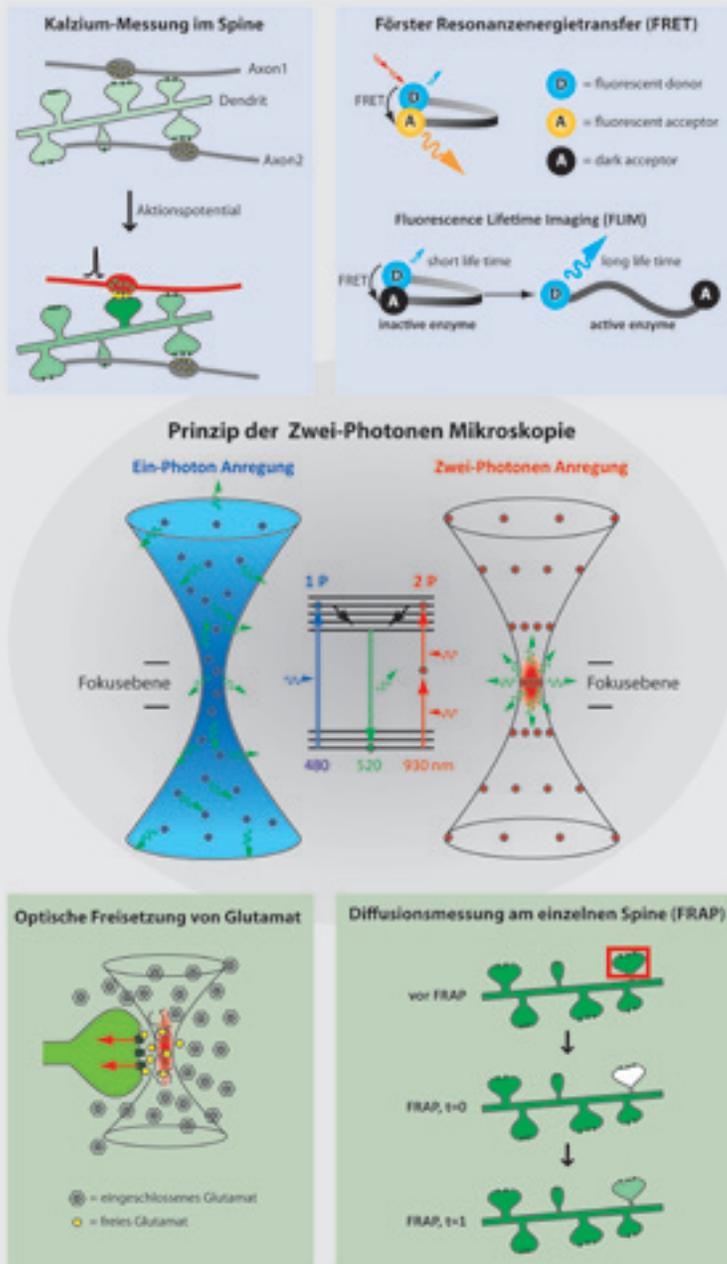
Die rasanten Fortschritte in unserem Verständnis der Funktion von Spines in den letzten 20 Jahren verdanken wir zu einem großen Teil der Entwicklung des Zwei-Photonen-Mikroskops durch Winfried Denk (1990). Erst durch diesen Schritt wurde es möglich, Spines im lebenden Gehirn zu untersuchen. Durch geschickte Kombination mit anderen Techniken ist

die Zwei-Photonen-Mikroskopie nicht nur ein Analysewerkzeug, sondern kann auch dazu verwendet werden, einzelne Spines im Gehirn gezielt zu manipulieren. Die Zwei-Photonen-Mikroskopie nutzt nicht-lineare Anregung von Fluorophoren durch quasi-gleichzeitige Absorption zweier energieärmer Photonen. Energiearmes infrarotes Licht (700-1000 nm) kann sehr tief in lebendes Gewebe eindringen. Da die Anregungswahrscheinlichkeit mit dem Quadrat der Photonendichte zunimmt, wird Fluoreszenz nur in dem winzigen Volumen des Laserfocusses erzeugt (Mitte rechts).

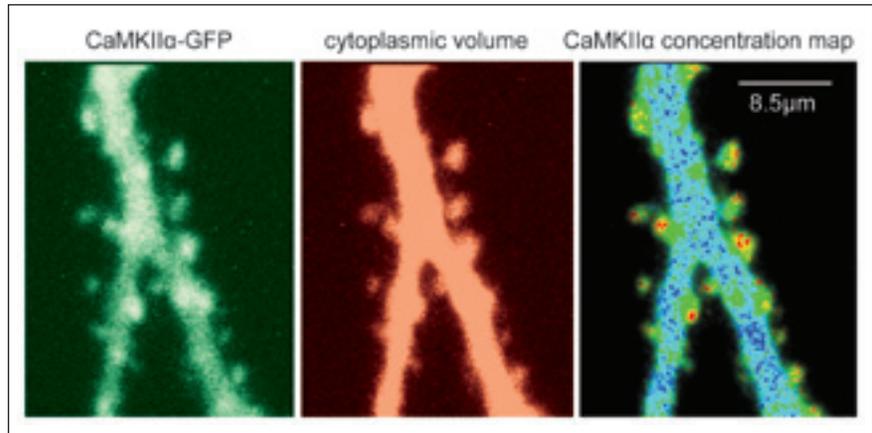
Um eine genügend hohe Photonendichte zu erreichen, wird ein pulsierender Laser verwendet. Konventionelle 1-Photonen-Anregung durch blaues Licht führt dagegen zu Fluoreszenzanregung im gesamten Lichtkegel (Mitte links). Das Energiediagramm eines Fluoreszenzmoleküls (Mitte) verdeutlicht den fundamentalen Unterschied zwischen Ein- und Zwei-Photonen-Anregung.

Wird der Laserfokus rasterförmig durch das Gewebe gescannt, kann die Fluoreszenz in einer Ebene genau gemessen werden. Mit dieser Technik kann man z.B. die Kalziumkonzentration in Neuronen bestimmen (oben links). Mit sogenannten FRET-Sensoren (Förster-Resonanz-Energietransfer, oben rechts) kann die Aktivität von Enzymen optisch gemessen werden. Diese Technik basiert auf Energieübertragung zwischen einem angeregten Donor-Fluorophor und einem Akzeptor-Fluorophor, die an den beiden Enden eines Enzym-Moleküls angebracht werden. Die FRET-Effizienz nimmt sehr stark ab, wenn der Abstand zwischen den beiden Fluorophoren mehr als wenige Nanometer beträgt. Eine elegante Weiterentwicklung von FRET ist FLIM (*fluorescence lifetime imaging*). Dabei wird die Verzögerung der Fluoreszenzemission des Donors nach einem Laserpuls gemessen. FRET führt zu einer Verkürzung dieser Zeitspanne und kann auf diese Weise sehr genau bestimmt werden.

Eine besonders interessante Anwendung von Zwei-Photonen-Mikroskopie ist die lichtinduzierte Freisetzung (Photolyse) von biologisch relevanten Signalmolekülen aus einem biologisch inaktiven Molekülkomplex. Durch die hohe räumliche Auflösung und die tiefe Penetration in lebendem Gewebe können Botenstoffe sehr präzise freigesetzt werden. Glutamatfreisetzung an einzelnen Spines erlaubt es beispielsweise, eine einzelne Synapse zu aktivieren ohne benachbarte Synapsen zu beeinflussen. Gleichzeitig können Kalziumsignale im Spine gemessen werden. Durch gezieltes Bleichen fluoreszenzmarkierter Moleküle (*fluorescence recovery after photobleaching*, unten rechts) kann man deren Dynamik innerhalb der Nervenzelle messen. Durch diese und ähnliche Methoden (z.B. Photoaktivierung) konnte Aufschluss über das Diffusionsverhalten einzelner Moleküle in Spines gewonnen werden.



be über längere Zeiträume beobachten (siehe Exkurs). Dabei hat sich herausgestellt, dass sie sich in ständiger Bewegung befinden. Besonders im jungen Gehirn, wenn das Gewebe seine synaptischen Verbindungen optimiert und neue Verbindungen erstellt, ist die Beweglichkeit von Spines und ihren Vorläufern – den Filopodien – sehr wichtig: Durch kontinuierliches Vorstoßen und Zurückziehen können dünne Spines und Filopodien ihre Umgebung nach aktiven Axonen durchsuchen und somit das Gewebe um den Dendriten innerhalb eines gegebenen Radius ‚erforschen‘. Neben ihrer exploratorischen Funktion erfüllen Spines durch diese Motilität eine zweite Aufgabe: Das Volumen, innerhalb welchem die Nervenzelle Synapsen mit Axonen präsynaptischer Zellen herstellen kann, wird um ein Vielfaches vergrößert. Die präsynaptische Zelle muss also nicht bereits den Dendriten der postsynaptischen Zelle berühren, um einen synaptischen Kontakt knüpfen zu können. Diese Theorie wird durch die Beobachtung bestätigt, dass Axone relativ immobil sind und geradlinig durch das Gewebe verlaufen. Sie schlängeln sich also nicht von Synapse zu Synapse. Dadurch spart die präsynaptische Zelle ‚Kabel‘, was bedeutet, dass sie zum einen weniger Rohmaterial für den Bau von Axonen braucht und zum anderen die Signalleitung zwischen zwei Punkten schneller vonstattengeht. Die hohe Motilität junger Spines ist also entscheidend dafür, dass die postsynaptische Zelle möglichst viele potenzielle präsynaptische Partner



**Abb. 1: Optische Messung der Proteinkonzentration in Spines.** Einzelne Neurone in einer organtypischen Schnittkultur des Hippokampus wurden mit zwei Proteinen transfiziert: Eine Kinase, markiert mit grün fluoreszierendem Protein (CaMKIIα-GFP, links), und ein rot fluoreszierendes zytoplasmatisches Protein (RFP, Mitte). Die Enzymkonzentration (die Anzahl von Kinase-Molekülen pro Volumen) kann über das Verhältnis von grüner zu roter Fluoreszenz ermittelt werden (rechts). Sie ist in dendritischen Spines etwa 40% höher als im Dendriten (Zhang et al. 2008), was darauf hindeutet, dass zahlreiche Kinase-Moleküle schon im Ruhezustand postsynaptisch verankert sind.

kontaktieren und funktionell testen kann, um die korrekten synaptischen Verbindungen zu finden und zu stabilisieren.

Wie oben beschrieben, ist das Auftauchen und Verschwinden von Filopodien und Spines besonders während der frühen Entwicklung ausgeprägt, wenn die synaptischen Verbindungen einzelner Hirnregionen verfeinert werden. Aber auch im erwachsenen Gehirn spielt Spine-Motilität eine wichtige Rolle (Holtmaat et al. 2005).

Spines können ihre äußere Form innerhalb von Sekunden ändern (Fischer et al. 1998), und auch die Größe des *spine heads* ändert sich von Tag zu Tag. Zum Teil handelt es sich bei diesen sogenannten ‚intrinsischen Fluktuationen‘ (Yasumatsu et al. 2008) um einen spontanen Vorgang, der keine synaptische Aktivität benötigt und dessen genaue Funktion noch unklar ist. Andererseits kann starke synaptische Aktivität sehr gezielt langanhaltende Volumenänderungen des

**SCIENCE PRODUCTS**  
for Research and Therapy



Amplifiers  
Data Acquisition and Data Analysis Systems  
Electrodes, Wires and Glasses  
Micropipette Pullers, Microforges and Bevelers  
Micromanipulators  
Microinjection Systems, Perfusion Systems  
Stereotaxic Instruments  
Stimulators and Stimulus Isolators  
Tables and Faraday Cages  
Temperature Controllers ... and more!

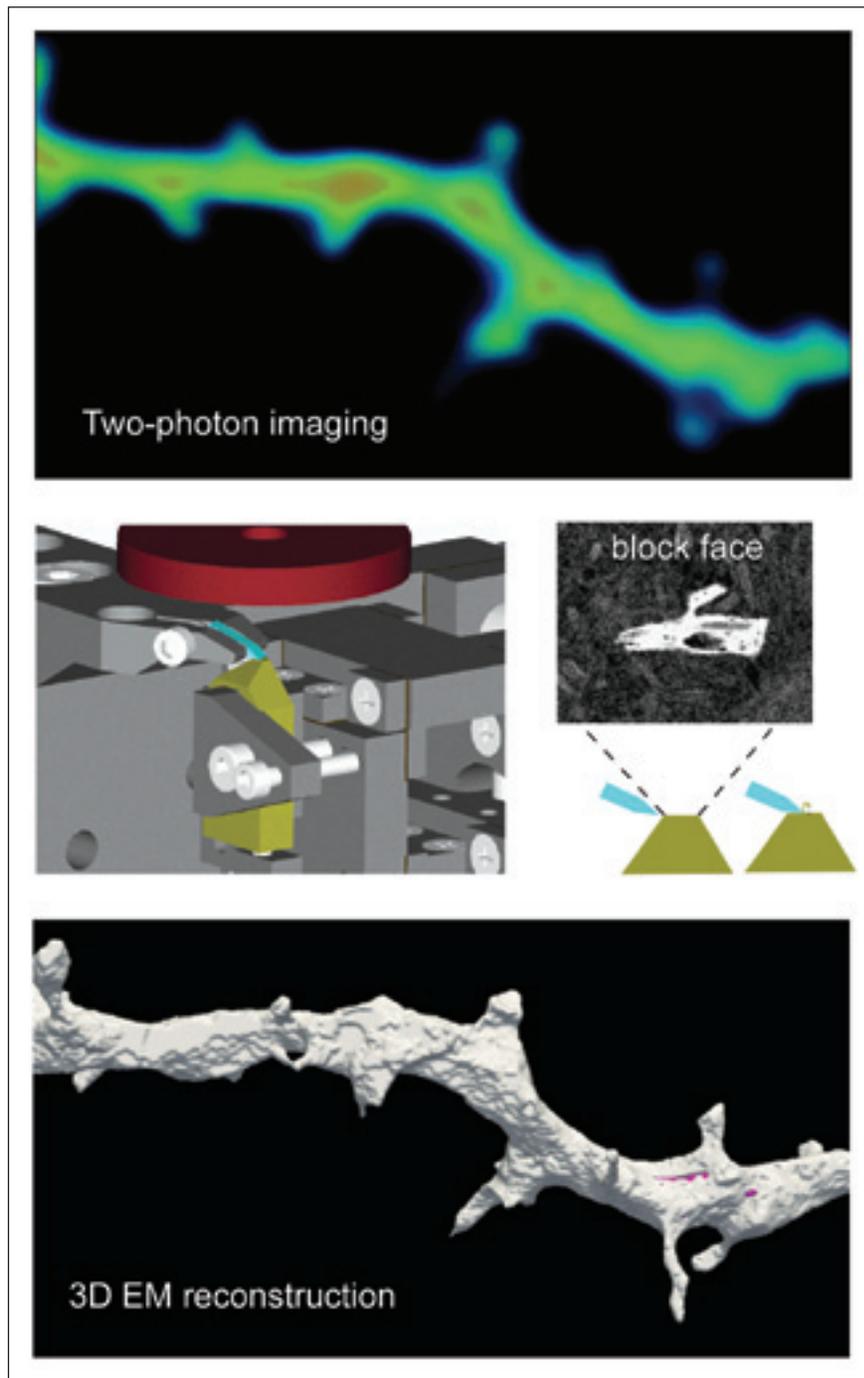






**SCIENCE PRODUCTS GmbH**  
Hofheimer Str. 63 · 65719 Holheim  
Tel.: 06192/901396 · Fax: 06192/901398  
info@science-products.com · www.science-products.com





**Abb. 2: Korrelative Mikroskopie dendritischer Spines.** Spines einer lebenden Zelle wurden mit Zwei-Photonen-Mikroskopie beobachtet (Oertner 2002) und der Diffusionswiderstand durch gezieltes Ausbleichen der Fluoreszenz gemessen. Das Gewebe wurde danach fixiert, in Kunstharz eingebettet und in einem Rasterelektronenmikroskop automatisch geschnitten, eine Technik, die als Serial block-face scanning bezeichnet wird (Denk und Horstmann 2004). Im Schema ist der Gewebekblock (gelb) und das bewegliche Diamantmesser (blau) zu erkennen, die rote Scheibe stellt den Detektor für rückgestreute Elektronen dar. In der resultierenden dreidimensionalen Rekonstruktion kann man die Morphologie einzelner Spines genau vermessen, die mit den vorher gemessenen Eigenschaften korreliert werden (C. Vivien, C. Genoud). Da Synapsen an der Auflösungsgrenze der Lichtmikroskopie liegen, bietet die Kombination mit Elektronenmikroskopie große Vorteile.

*spine heads* hervorrufen. Mittels optischer Freisetzung von Glutamat (siehe Exkurs) konnte gezeigt werden, dass diese Volumenänderungen das anatomische Gegenstück zu synaptischer Potenzierung bzw. synaptischer Depression darstellen (Matsuzaki et al. 2004; Zhang et al. 2008). Strukturelle und funktionelle Plastizität sind somit eng miteinander verknüpft: Spines, die durch synaptische Aktivität potenziert wurden, enthalten später eine größere PSD und mehr AMPA-Rezeptoren. Interessanterweise ist die ursprüngliche Größe des Spines ein wichtiger Gradmesser dafür, ob und in welchem Ausmaß die Stärke der Synapse geändert wird. Synaptische Potenzierung eines sehr großen Spines ist nicht sehr effektiv und sein Volumen bleibt höchstens für kurze Zeit vergrößert. Kleine Spines zeigen hingegen die Fähigkeit, ihre Volumenvergrößerung zu konservieren und somit permanent potenziert zu bleiben. In Anbetracht der Tatsache, dass insbesondere große Spines sehr lange erhalten bleiben (zumindest ein Mäuseleben lang), ist es naheliegend, Spines als elementare Bausteine des Gedächtnisses zu betrachten: Kleine Spines, welche sich deutlich in der Überzahl befinden, sind wenig stabil und verschwinden mit der Zeit, wenn sie nicht im Laufe ihres Lebens eine Potenzierung erfahren. Durch ihre große Zahl ist gewährleistet, dass die Nervenzelle eine Vielzahl von synaptischen Eingängen erfassen kann. Wenn starke Aktivität an einer dieser Synapsen mit der Depolarisation der postsynaptischen Nervenzelle zeitlich zusammenfallen, wird die Synapse potenziert und dieses Ereignis somit im Spine gespeichert. Die Tatsache, dass große Spines stabiler sind und somit länger erhalten bleiben, hat eine interessante Konsequenz: Die Lebensgeschichte des Spines wird durch sein Volumen repräsentiert – alte Spines sind groß. Dies bedeutet, dass Spines nicht nur als binäre Elemente an der Speicherung von Erinnerungen beteiligt sind, sondern dass sie der gespeicherten Erinnerung auch eine Gewichtung verleihen: Es ist zu vermuten, dass sich große Spines sehr effektiv gegen „zufällige“ Entfernung ihrer Synapse zur Wehr setzen können, und damit dem neuronalen Netzwerk, an dem sie beteiligt sind, eine lange Lebensdauer bescheren.

Der mechanische Antrieb für die Neubildung und Vergrößerung von Spines ist die Polymerisierung und Vernetzung von Aktin. Aktin ist das häufigste aller im Spine enthaltenen Proteine und die einzige Komponente des Zytoskeletts, die in allen Spines vorkommt. In der Tat wurde Spine-Motilität mithilfe von fluoreszenzmarkiertem Aktin



zum ersten Mal in lebenden Zellen beobachtet (Fischer et al. 1998). Aktin-Fasern sind nicht stabil, sondern werden ständig durch das sogenannte ‚Treadmilling‘ an einem Ende verlängert und am anderen abgebaut. Fast alle Enzyme, die die Polymerisierung und den Abbau von filamentösem Aktin katalysieren, sind direkt oder indirekt kalziumabhängig. Das erklärt, warum eine starke Aktivierung der Synapse mit morphologischer Expansion des Spines einhergeht: Wenn prä- und postsynaptische Zelle gleichzeitig aktiv sind, kommt es zu einem massiven Kalziumeinstrom in den Spine, der offensichtlich den Aktin-Motor auf Hochtouren bringt. Ob und wie diese kurzlebige Expansion in eine langfristige Strukturvergrößerung umgewandelt wird, ist im Moment Gegenstand zahlreicher Studien. Eine Schlüsselrolle scheint dabei CaMKII einzunehmen, eine kalziumabhängige Kinase, die nach ihrer Aktivierung auch als Strukturprotein zur Stabilität der Postsynapse beitragen kann (Zhang et al. 2008).

Ein interessanter Aspekt von Spines ist, dass sie im Laufe ihres Lebens ihr gesamtes molekulares Inventar kontinuierlich austauschen. Selbst die langlebigsten Proteine der PSD werden bereits nach drei Stunden ersetzt, andere Proteine haben gar eine Verweildauer von nur wenigen Minuten (Gray et al. 2006). Das Einfügen neuer Glutamatrezeptoren und anderer PSD-Proteine während der Potenzierung kann also nicht allein für die langfristige Stabilität eines Spines verantwortlich sein. Möglicherweise kommt aber der strukturellen Veränderung eine wichtige Rolle bei der Erhaltung des molekularen Status des Spines zu: Ist er größer, kann er mehr Glutamatrezeptoren aufnehmen und produziert größere erregende postsynaptische Potenziale (EPSPs). Große EPSPs gehen mit relativ hohen Kalziumkonzentrationen einher, was wiederum die Aktin-Polymerisierung fördert: Es bildet sich eine stabilisierende Rückkopplungsschleife. Ob die morphologische Änderung von Spines letztendlich die treibende Kraft für die aktivitätsabhängige Plastizität synaptischer Stärke ist, oder ob sie nur daraus resultiert, bleibt zu klären. Klar ist jedoch, dass der Spine nicht nur eine elektrisch-biochemische Funktionseinheit ist, sondern auch eine eigenständige Mechanik besitzt.

### **Spines als miniaturisierte biochemische Reaktoren**

Eine der wichtigsten Funktionen von dendritischen Spines ist die biochemische Isolation jeder Synapse von ihren Nachbarn. Durch diese Isolation können biochemische Signalketten in individuellen Spines aktiviert werden, ohne die laufende Datenübertragung an Nachbarsynapsen zu stören. Die Untersuchung dieser Vorgänge in lebendem Hirngewebe hat in den letzten Jahren große Fortschritte gemacht, die nicht zuletzt der Zwei-Photonen-Laser-Scanning-Mikroskopie (2PLSM) zu verdanken sind. So können z.B. Änderungen der Kalziumkonzentration oder aber fluoreszenzmarkierte Enzyme mit 2PLSM in einzelnen Spines optisch nachgewiesen werden. Wenn zusätzlich Information über das Volumen der Spines vorhanden ist, z.B. durch eine Fluoreszenzmarkierung des Zytoplasmas, kann eine Karte der Enzymkonzentration erstellt werden (Abbildung 1). Es stellt sich heraus, dass bestimmte Enzyme, z.B. die Kalzium/Kalmodulin-abhängige Kinase II (CaMKII $\alpha$ ), in Spines stark angereichert sind.

Eine wichtige Frage ist natürlich, wie viele dieser Kinase-Moleküle tatsächlich aktiv sind. Enzyme ändern bekanntlich bei der Aktivierung ihre räumliche Struktur, und diese mechanische Bewegung kann man nutzen, um zwei Fluoreszenzmoleküle in

npi  
Electronic Instruments  
for the Life Sciences

*made to measure*

### **The Universal Amplifier**



#### **ELC-03XS**

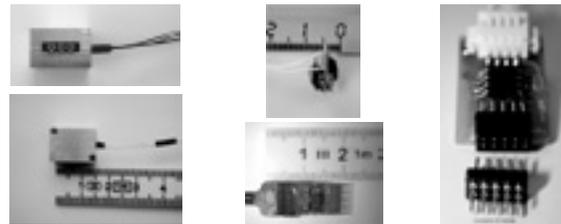
Suitable for **extracellular recordings** with high gain, **juxtosomal filling** of dyes or DNA, **intracellular recordings**, **whole-cell patch clamp** in true CC or VC mode, single cell stimulation and **electroporation**, amperometry and voltammetry, and iontophoresis.

### **Amplifier for Tetrodes**



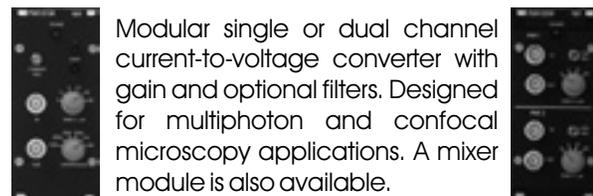
#### **EXT-T2**

### **In Vivo Recordings with Miniature Headstages**



Available for EXT, ELC, SEC and BA Amplifiers

### **I/V Converters for Photomultipliers**



Modular single or dual channel current-to-voltage converter with gain and optional filters. Designed for multiphoton and confocal microscopy applications. A mixer module is also available.

#### **PMT-01M**

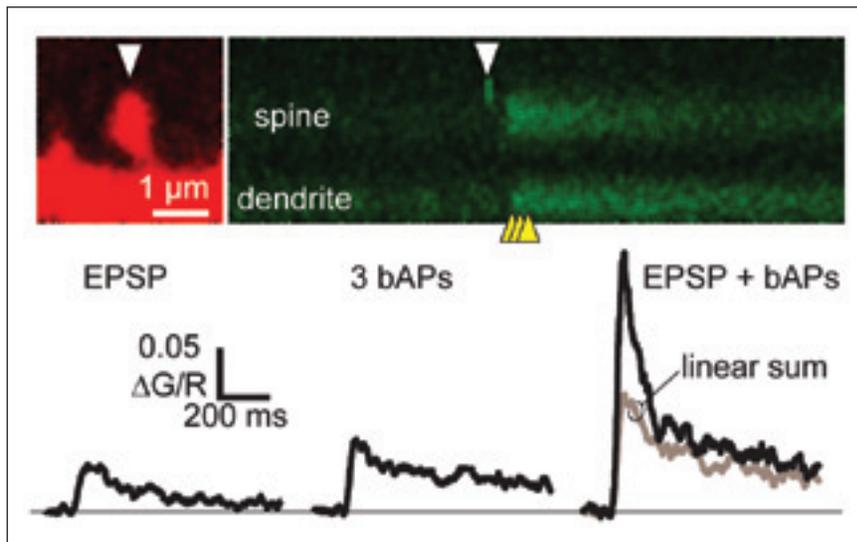
#### **PMT-02M**

### **Other npi electronic Instruments**

- Single Electrode voltage clamp amplifiers
- Two Electrode voltage clamp amplifiers
- Temperature control systems
- Bridge-/Intracellular amplifiers
- Extracellular amplifiers
- EPMS modular system, Bessel filters
- Drug application systems
- Data acquisition hard and software
- Voltammetric / amperometric amplifiers
- ALA Scientific perfusion systems and accessories
- EXFO Burleigh micropositioners and mounts
- Scientifica micropositioners, mounts and SliceScope

### **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>



**Abb. 3: Spine-Kalziummessungen während koinzidenter Aktivität. Sechs Millisekunden nach gezielter optischer Freisetzung von Glutamat im synaptischen Spalt (Pfeilspitze) wurden drei Aktionspotenziale im Dendriten ausgelöst (gelbe Pfeilspitzen). Das resultierende Kalziumsignal im Spine (schwarze Kurve, rechts) ist wesentlich größer, als man bei linearer Summation der Einzelkomponenten (graue Kurve) erwarten würde. Diese Art der Stimulation löst nicht nur starke Kalziumsignale im Spine sondern auch Langzeitpotenzierung der Synapse aus (Holbro et al. 2010).**

Kontakt zu bringen. Das Ergebnis ist ein sogenannter FRET-Sensor für enzymatische Aktivität (siehe Exkurs).

Mithilfe dieser Sensoren ist es gelungen, aktive Signalmoleküle in lebenden Neuronen nach der Aktivierung einzelner Spines zu verfolgen (Lee et al. 2009). Das Ergebnis ist aufschlussreich: Große, langsam diffundierende Enzyme wie CaMKII $\alpha$  inaktivieren lange bevor sie den Nachbarspine erreichen. Kleine, langlebige Signalmoleküle wie z.B. Ras können dagegen durchaus biochemische Information zwischen Nachbarsynapsen austauschen. Die biochemische Isolation ist also nicht absolut, sondern muss für jede Reaktion differenziert betrachtet werden. Eine realistische Simulation dieser diffundierenden Reaktionsprozesse ist extrem aufwendig, zeigt aber, dass individuelle Spines aufgrund ihrer vielgestaltigen Morphologie durchaus sehr unterschiedliche Eigenschaften haben könnten.

Zusammenfassend kann man feststellen, dass der Spine über die lokale Kalziumkonzentration zeitlich korrelierte elektrische Aktivität im neuronalen Netzwerk präzise interpretieren und in biochemische Signale (z.B. CaMKII-Aktivierung, Einbau zusätzlicher AMPA-Rezeptoren, Aktin-Polymerisierung) umwandeln kann. Die daraus resultierende Plastizität bleibt dadurch spezifisch für die individuelle Synapse, an der das Signal ankam. Biochemische

Kompartimentalisierung durch Spines führt also dazu, dass synaptische Plastizität exakt dort stattfindet, wo die Zelle korrelierten Input erhält. Diese Spezifität ist entscheidend, da die Nervenzelle typischerweise von Tausenden bis Zehntausenden anderen erregenden Nervenzellen kontaktiert wird. Nur so bleibt gewährleistet, dass in solch einer Netzwerkmatrix die richtigen Signalknoten moduliert werden und die übrigen Signalknoten unbeeinflusst bleiben.

### Spines als elektrische Funktionseinheiten

Wie im vorherigen Kapitel erklärt, ist die biochemische Isolation individueller Synapsen eine der wichtigsten Funktionen von Spines. Sie wurde in einer Vielzahl von Experimenten dokumentiert und gilt weithin als akzeptiert. Aufgrund von theoretischen Modellen wurde schon in den 80er Jahren vermutet, dass Spines auch eine elektrische Funktion haben könnten (Segev und Rall 1988). In dieser Zeit wurde entdeckt, dass der Dendrit von Nervenzellen elektrisch nicht passiv ist, sondern eine Vielzahl von spannungsaktivierten Kanälen besitzt und dadurch synaptische Signale (EPSPs) sowohl verstärken als auch abschwächen kann. Durch seine extrem geringe Größe hat der Spine im Verhältnis zum Dendriten eine geringe Kapazität und einen hohen Eingangswiderstand, was eine schnelle und starke

Depolarisation durch synaptische Ströme ermöglicht. Befinden sich auf dem Spine zusätzlich spannungsabhängige Kalzium- oder Natriumkanäle, wird bei Aktivierung dieser Kanäle die Depolarisation weiter verstärkt (Bloodgood und Sabatini 2007). NMDA-Rezeptoren tragen durch ihre ausgeprägte Spannungsabhängigkeit ebenfalls zu dieser Verstärkung bei. Die entscheidende Frage ist nun, ob der ‚typische‘ Spine hinreichend von seinem Dendriten isoliert ist, um ein eigenständiges elektrisches Kompartiment darzustellen. Diese Frage wird immer noch kontrovers diskutiert. Messungen des typischen *spine neck* Durchmessers und seines Diffusionswiderstandes haben zu der Annahme geführt, dass der elektrische Widerstand des *spine necks* vernachlässigbar klein ist (Harris und Stevens 1989; Svoboda et al. 1996). Im Gegensatz dazu deuten optische Messungen des Membranpotenzials darauf hin, dass der Spine andere elektrische Eigenschaften hat als sein Dendrit und somit eine gewisse Autonomie besitzt (Palmer und Stuart 2009). Durch optische Freisetzung von Glutamat (siehe Exkurs) wurde gezeigt, dass die Länge des *spine necks* einen direkten Einfluss auf die Amplitude des elektrischen Signals hat. Ein längerer *spine neck* schwächt das Potenzial stärker ab und wirkt somit als elektrischer Filter (Araya et al. 2006). Auch diese Entdeckung deutet folglich darauf hin, dass der elektrische Fluss zwischen Dendrit und *spine head* in gewisser Weise durch den *spine neck* gefiltert werden muss.

Wir vermuten, dass die unterschiedlichen Schätzungen des elektrischen Widerstands vor allem auf zwei Probleme zurückzuführen sind: Erstens ist der *spine neck* erstaunlich plastisch und kann zumindest seinen Diffusionswiderstand innerhalb von Minuten dramatisch ändern (Grunditz et al. 2008). Zweitens haben wir durch korrelative Mikroskopie (Abbildung 2) Hinweise darauf gefunden, dass das Zytoplasma im Spine ganz andere physikalische Eigenschaften hat als im Dendriten. Abschätzungen des elektrischen Widerstands, die auf einer Analyse der Ultrastruktur beruhen, gehen aber von einem völlig homogenen Zytoplasma aus. Bis diese messtechnischen Probleme gelöst sind, kann man nur festhalten, dass es in jedem Fall eine enorme Variabilität des elektrischen Widerstands von Spine zu Spine gibt.

### Spines erkennen Kausalität und beeinflussen die Stärke von Synapsen

Nach dieser eher technischen Diskussion der biophysikalischen Eigenschaften von Spines wollen wir nun auf unsere Eingangsfrage zurückkommen, wie das

Gehirn ‚falsche‘ von ‚richtigen‘ Synapsen unterscheidet. Der kanadische Psychologe Donald Hebb hatte schon 1949 vorgeschlagen, dass diejenigen Synapsen verstärkt werden sollten, die kurz vor einem postsynaptischen Aktionspotenzial aktiv waren und somit aktiv zu der Auslösung des Aktionspotenzials beigetragen haben. Diese Vorhersage hat sich in der Tat glänzend bestätigt und ist heute als ‚Hebbsche Regel‘ bekannt. Wie aber erkennt die Synapse, dass sie genau zum richtigen Zeitpunkt aktiv war? Wir konnten vor Kurzem zeigen, dass drei verschiedene Signale zusammenfallen müssen, um das Signal zur Verstärkung der Synapse auszulösen (Abbildung 3): Erstens muss der Spine durch die Aktivität von AMPA-Rezeptoren depolarisiert sein, was nur 10-20 ms nach dem präsynaptischen Aktionspotenzial der Fall ist. Zweitens muss ein postsynaptisches Aktionspotenzial den Dendriten depolarisieren. Drittens müssen NMDA-Rezeptoren in der Synapse durch Glutamat aktiviert worden sein. Obwohl diese NMDA-Rezeptoren letztendlich für den starken Kalziumeinstrom verantwort-

lich sind, der die intrazelluläre Potenzierungsmechanismen auslöst, regulieren die viel schnelleren AMPA-Rezeptoren das genaue zeitliche Fenster, in dem dieser Einstrom stattfinden kann (Holbro et al. 2010). Es wird nun klar, dass Spines darauf optimiert sind, Koinzidenz von prä- und postsynaptischer Aktivität mit hoher zeitlicher Genauigkeit (wenige tausendstel Sekunden) zu detektieren, dementsprechend kalziumabhängige Enzyme zu aktivieren und diese aktivierten Enzyme auch noch in unmittelbarer Nähe zur eigentlichen Synapse festzuhalten (Zhang et al. 2008; Oertner 2009). Da die Geometrie von Spines sehr variabel ist und sowohl Diffusionsprozesse als auch den Eingangswiderstand von Synapsen beeinflusst, ist zu vermuten, dass jede Synapse ihre eigene Potenzierungsschwelle hat.

Für sich allein genommen führt die Hebbsche Regel zu gewissen logischen Problemen, weil sie einen selbstverstärkenden Mechanismus enthält: Starke Synapsen sind mit größerer Wahrscheinlichkeit an der Auslösung postsynaptischer Akti-

onspotenziale beteiligt und sollten daher immer weiter verstärkt werden. Die Natur hat jedoch selbstverständlich auch Mechanismen entwickelt, um Synapsen wieder abzuschwächen. Einer dieser Mechanismen ist die synaptische Depression nach Aktivierung metabotroper Glutamatrezeptoren (mGluR-LTD). Faszinierenderweise ist diese ‚synaptische Notbremse‘ tatsächlich nur in den größten Spines mit den stärksten Synapsen vorhanden, wirkt dort also dem Hebbschen Mechanismus entgegen. Wir konnten zeigen, dass ihre Funktion mit dem Endoplasmatischen Retikulum in Spines zusammenhängt, das nach wiederholter Aktivierung von mGluR-Rezeptoren große Mengen von Kalzium freisetzt (Holbro et al. 2009). Durch diese Experimente wurde klar, dass selbst unmittelbar benachbarte Synapsen auf demselben Dendriten völlig unterschiedliche Formen von Plastizität ausprägen können.

Abschließend möchten wir betonen, dass der ‚typische Spine‘ ein eher theoretisches Konstrukt ist. Spines sind vor allem deshalb interessant, weil sie individuell stark

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](http://www.mbfbioscience.com) | email [info@mbfbioscience.com](mailto:info@mbfbioscience.com) | phone +49 (0)391 732 6989

*Providing solutions to neuroscience researchers for over 18 years*



unterschiedliche Eigenschaften haben, die in Wechselwirkung mit der Funktion und Stabilität ihrer Synapse stehen. Es ist deshalb nicht verwunderlich, dass menschliche Erbkrankheiten, die zu schweren geistigen Behinderungen führen, häufig mit einer Veränderung der Spine-Morphologie verbunden sind (Irwin et al. 2000). Die Untersuchung biochemischer Signalketten in einzelnen Spines ‚in situ‘ ist immer noch eine technische Herausforderung, aber durch moderne Mikroskopie-Methoden und genetisch codierte Indikatoren immer besser möglich. Ein Heiliger Gral der Neurobiologie, Gedächtnisspuren im Gehirn sichtbar zu machen, rückt dadurch in greifbare Nähe (Xu et al. 2009). Ein genaues Verständnis der Regulation individueller Synapsen könnte erklären, wie die ‚Verdrahtung‘ des Gehirns im Laufe der Individualentwicklung immer weiter optimiert wird, und wie wir trotzdem bestimmte Erinnerungen über Jahre speichern können.

## Literatur

- Araya, R., Jiang, J., Eiselthal, K.B. und Yuste, R. (2006): The spine neck filters membrane potentials. *Proc Natl Acad Sci USA* 103: 17961-17966.
- Bloodgood, B.L. und Sabatini, B.L. (2007): Ca<sup>2+</sup> signaling in dendritic spines. *Curr Opin Neurobiol* 17: 345-351.
- Denk, W. und Horstmann, H. (2004): Serial block-face scanning electron microscopy to reconstruct three-dimensional tissue nanostructure. *PLoS Biol* 2: e329.
- Fischer, M., Kaech, S., Knutti, D. und Matus, A. (1998): Rapid actin-based plasticity in dendritic spines. *Neuron* 20: 847-854.
- Gray, N.W., Weimer, R.M., Bureau, I. und Svoboda, K. (2006): Rapid redistribution of synaptic PSD-95 in the neocortex *in vivo*. *PLoS Biol* 4: e370.
- Grunditz, A., Holbro, N., Tian, L., Zuo, Y. und Oertner, T.G. (2008): Spine neck plasticity controls postsynaptic calcium signals through electrical compartmentalization. *J Neurosci* 28: 13457-13466.
- Harris, K.M. und Stevens, J.K. (1989): Dendritic spines of CA 1 pyramidal cells in the rat hippocampus: serial electron microscopy with reference to their biophysical characteristics. *J Neurosci* 9: 2982-2997.
- Holbro, N., Grunditz, A. und Oertner, T.G. (2009): Differential distribution of endoplasmic reticulum controls metabotropic signaling and plasticity at hippocampal synapses. *Proc Natl Acad Sci USA* 106: 15055-15060.
- Holbro, N., Grunditz, A., Wiegert, J.S. und Oertner, T.G. (2010): AMPA receptors gate spine Ca<sup>2+</sup> transients and spike-timing-dependent potentiation. *Proc Natl Acad Sci USA* 107: 15975-15980.
- Holtmaat, A.J., Trachtenberg, J.T., Wilbrecht, L., Shepherd, G.M., Zhang, X., Knott, G.W. und Svoboda, K. (2005): Transient and persistent dendritic spines in the neocortex *in vivo*. *Neuron* 45: 279-291.
- Irwin, S.A., Galvez, R. und Greenough, W.T. (2000): Dendritic spine structural anomalies in fragile-X mental retardation syndrome. *Cereb Cortex* 10: 1038-1044.
- Lee, S.J., Escobedo-Lozoya, Y., Szatmari, E.M. und Yasuda, R. (2009): Activation of CaMKII in single dendritic spines during long-term potentiation. *Nature* 458: 299-304.
- Matsuzaki, M., Honkura, N., Ellis-Davies, G.C. und Kasai, H. (2004): Structural basis of long-term potentiation in single dendritic spines. *Nature* 429: 761-766.
- Matsuzaki, M., Ellis-Davies, G.C., Nemoto, T., Miyashita, Y., Iino, M. und Kasai, H. (2001): Dendritic spine geometry is critical for AMPA receptor expression in hippocampal CA1 pyramidal neurons. *Nat Neurosci* 4: 1086-1092.
- Oertner, T.G. (2002): Functional imaging of single synapses in brain slices. *Exp Physiol* 87: 733-736.
- Oertner, T.G. (2009): How do synapses measure milliseconds? *Front Comput Neurosci* 3: 7.
- Palmer, L.M. und Stuart, G.J. (2009): Membrane potential changes in dendritic spines during action potentials and synaptic input. *J Neurosci* 29: 6897-6903.
- Segev, I. und Rall, W. (1988): Computational study of an excitable dendritic spine. *J Neurophysiol* 60: 499-523.
- Svoboda, K., Tank, D.W. und Denk, W. (1996): Direct measurement of coupling between dendritic spines and shafts. *Science* 272: 716-719.
- Xu, T., Yu, X., Perlik, A.J., Tobin, W.F., Zweig, J.A., Tennant, K., Jones, T. und Zuo, Y. (2009): Rapid formation and selective stabilization of synapses for enduring motor memories. *Nature* 462: 915-919.
- Yasumatsu, N., Matsuzaki, M., Miyazaki, T., Noguchi, J. und Kasai, H. (2008): Principles of long-term dynamics of dendritic spines. *J Neurosci* 28: 13592-13608.
- Zhang, Y.P., Holbro, N. und Oertner, T.G. (2008): Optical induction of plasticity at single synapses reveals input-specific accumulation of alphaCaMKII. *Proc Natl Acad Sci USA* 105: 12039-12044.

2000-2001 Postdoc-Stipendium der Swartz Initiative for Computational Neuroscience. Sonstiges: Mitglied des Lehrkörpers für den Sommerkurs „Neurobiology“ am Marine Biological Laboratory in Woods Hole, MA, USA (2005-2008); Mitglied im Editorial Board von *Frontiers in Cellular Neuroscience* und *Frontiers in Synaptic Neuroscience* (seit 2007).

**Dr. J. Simon Wiegert:** 2000-2005 Studium der Biologie an der Ruprecht-Karls-Universität Heidelberg. 2005-2009 Promotion am Interdisziplinären Zentrum für Neurowissenschaften, Heidelberg. Seit 2009 Postdoc am Friedrich-Miescher-Institut (FMI) der Novartis Forschungsförderung in Basel, Schweiz. Seit 2010 Marie-Curie-Stipendiat des FP7-Programms der EU.

## Korrespondenzadresse

**Thomas G. Oertner, J. Simon Wiegert**  
*Friedrich Miescher Institute for Biomedical Research*  
 Maulbeerstrasse 66  
 CH-4058 Basel  
 Tel.: +41 61 697 8273  
 E-Mail: [thomas.oertner@fmi.ch](mailto:thomas.oertner@fmi.ch)  
[simon.wiegert@fmi.ch](mailto:simon.wiegert@fmi.ch)

## Kurzbiografien

**Dr. Thomas G. Oertner:** 1992-1997 Studium der Biologie an der Albert-Ludwigs-Universität Freiburg und der University of Edinburgh, Schottland. 1997-2000: Promotion am Friedrich-Miescher-Laboratorium der Max-Planck-Gesellschaft, Tübingen. 2000-2003: Postdoc am Cold Spring Harbor Laboratory, NY, USA. 2003-2009: Nachwuchsgruppenleiter am Friedrich-Miescher-Institut (FMI) der Novartis Forschungsförderung in Basel. Seit 2009 Senior Scientist am FMI in Basel. Stipendien: 1997-99 Mitglied des Graduiertenkollegs Neurobiologie der Universität Tübingen;



# Spektrum Sachbücher

## Bildungsfutter und Lesespaß in einem!

Spektrum  
AKADEMISCHER VERLAG  
Sachbuch

### ▶ Warum machen so wenig Frauen Karriere an der Uni?



Neu!

1. Aufl. 2011, 384 S., 69 Abb., geb.  
€ (D) 24,95 / € (A) 25,65 / CHF 33,50  
ISBN 978-3-8274-2431-0

Birgit Piechulla  
**Professorin und Mutter – wie geht das?**

Der Anteil der Frauen, die studieren, liegt an deutschsprachigen Hochschulen bei knapp 50 Prozent. Der Anteil der Frauen, die eine Hochschulprofessur erlangen, liegt im unteren zweistelligen Bereich; der Anteil der Frauen, die zudem noch Kinder bekommen und betreuen, liegt im einstelligen Bereich. Woher rührt diese Diskrepanz? Fehlt es an (Lebens-) Vorbildern, die zeigen, wie es gelingen kann, in der Zeit der intensiven Forschung und Bewerbungen genügend Zeit für die Familie aufzubringen?

In diesem Buch berichten 28 Frauen, die diesen doppelten Weg gegangen sind, wie sie es gemeistert haben, Familie und Professur „unter einen Hut“ zu bekommen. Als Besonderheit kommen auch Ehemänner oder Lebenspartner und Kinder mit ihrer Sichtweise zu diesem Lebens-Spagat zu Wort. Als direkt Beteiligte müssen sie den Lebensweg Hochschulkarriere der Partnerin und Mutter mit tragen und mit leben. Mit ihren lebendigen Erzählungen und sehr nützlichen Tipps zeigen die Beiträge, wie es gelingen kann, Hochschulkarriere und Familie zu vereinen.

### ▶ Angeber haben mehr vom Leben, oder ... ?



Neu!

1. Aufl. 2011, 240 S., kart.  
€ (D) 12,95 /  
€ (A) 13,31 / CHF 17,50  
ISBN 978-3-8274-2807-3

Matthias Uhl / Eckart Voland  
**Angeber haben mehr vom Leben**

Platzhirsche und Partylöwen, eitle Pfauen und arrogante Snobs: Was treibt sie um? Wen wollen sie beeindrucken? Haben Angeber etwa mehr vom Leben? Und was hat das alles mit Evolution zu tun? In diesem ebenso aufschlussreichen wie unterhaltsamen Buch geht es um Selbstdarsteller und Egoisten, um Protzer und Prahler, um Macht und Moral – bei Menschen wie bei Tieren. Mit zahlreichen Beispielen und in klarer Sprache machen die Autoren deutlich, wie die Übertreibung auf die Welt gekommen ist. Und sie beschreiben die Konzepte und Theorien, mit denen Biologen und Evolutionspsychologen Angeberei, Extravaganz und Show erklären.

### ▶ Tipps für das (Über)Leben an der Universität



Neu!

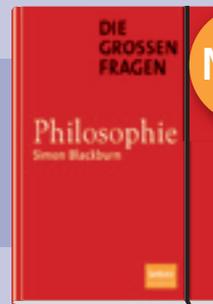
1. Aufl. 2011, 220 S., kart.  
€ (D) 14,95 /  
€ (A) 15,37 / CHF 20,50  
ISBN 978-3-8274-2755-7

Axel Brennicke  
**Wollen Sie wirklich Wissenschaftler werden?**

Sie wollen Wissenschaftler werden. Wollen Sie das wirklich? Die große Warnung von Seiten des Autors: Ziehen Sie „Wissenschaft“ als Beruf nur als Berufung in Betracht. Denken Sie über eine Zukunft in Labor und Forschung nur nach, wenn es gar nicht anders geht. Nur wenn Sie sich getrieben fühlen, Wissenschaft zu machen. Nur wenn es das ist, was Sie wirklich wollen, und wenn nichts anderes infrage kommt ... Und wenn Sie noch ein paar Tipps fürs Studium und für Ihren Weg als Wissenschaftler suchen, dann lesen Sie dieses Buch.

## DIE GROSSEN FRAGEN

### ▶ Die großen Fragen – eine neue Reihe zu den bedeutendsten Fragestellungen und Herausforderungen verschiedener Wissenschaftsdisziplinen

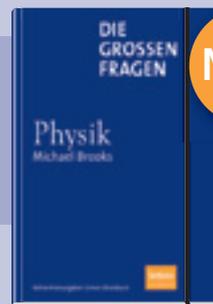


Neu!

Simon Blackburn  
**Die großen Fragen – Philosophie**  
1. Aufl. 2011, 208 S., 17 Abb., geb.  
€ (D) 19,95 / € (A) 20,50 / CHF 29,–  
ISBN 978-3-8274-2619-2

#### Aus dem Inhalt:

- Was ist das Wesen des Menschen?
- Ist der Mensch frei?
- Bin ich ein vernunftbegabtes Tier?
- Können Maschinen denken?
- Wozu gut sein?
- Ist alles relativ?
- Was füllt den Raum aus?
- Brauchen wir einen Gott?
- Müssen wir den Tod fürchten?



Neu!

Michael Brooks  
**Die großen Fragen – Physik**  
1. Aufl. 2011, 208 S., 30 Abb., geb.  
€ (D) 19,95 / € (A) 20,50 / CHF 29,–  
ISBN 978-3-8274-2621-5

#### Aus dem Inhalt:

- Wozu ist Physik da?
- Was ist Zeit?
- Sind feste Stoffe wirklich fest?
- Ist letztlich alles Zufall?
- Was ist Gottes Teilchen?
- Können wir durch die Zeit reisen?
- Ist Chaos gleich Katastrophe?
- Was ist Licht?
- Warum gibt es überhaupt etwas?
- Leben wir in einer Simulation?

Die Bände erscheinen im schicken Moleskine-Notizbuch-Look!

### Erhältlich in jeder Buchhandlung oder direkt beim Verlag:

- ▶ unter [www.spektrum-verlag.de](http://www.spektrum-verlag.de)
- ▶ telefonisch: + 49 6221 345-0
- ▶ per Post: Springer Verlag Heidelberg
- ▶ per E-Mail: [SDC-bookorder@springer.com](mailto:SDC-bookorder@springer.com)
- ▶ per Fax: + 49 6221 345-4229
- ▶ Kundenservice Bücher • Haberstrasse 7 • D- 69126 Heidelberg

Alle Preise zzgl. Versandkosten (D: € 3,50 / A: € 3,90 / CH: SFR 6,20, jeweils pro Lieferung). Sämtliche Preise inkl. Mehrwertsteuer. Preise unter Vorbehalt. Der € (A)-Preis ist uns vom dortigen Importeur als Mindestpreis genannt worden. Der sFr-Preis ist eine unverbindliche Preisempfehlung.

Spektrum  
AKADEMISCHER VERLAG



# In vitro-Experimente zur Entwicklung topografischer neuronaler Karten

Christoph Gebhardt, Franco Weth und Martin Bastmeyer

## Zusammenfassung

Topografische axonale Projektionen sind ein weit verbreitetes Muster der neuronalen Konnektivität. Das am besten untersuchte Modellsystem für diese Verbindungen ist die retinotektale Projektion. Ihre Entstehung wird im Allgemeinen erklärt durch eine Interaktion gradiert verteilter Marker des ephrin-A/EphA-Systems, welche sowohl auf den Wachstumskegeln retinaler Ganglienzellen als auch auf dem tektalen Zielgebiet exprimiert sind. Die wichtigsten Einsichten in die Entstehung der retinotektalen Projektion lieferten bemerkenswerterweise *in vitro*- und nicht *in vivo*-Experimente. So ermöglichten funktionelle *in vitro*-Assays nicht nur die biochemische Identifikation der postulierten Lenkungsmoleküle, sondern halfen auch, die von ihnen übermittelten Signale zu verstehen. So zeigte sich, dass sowohl forward (ephrin-A → EphA) als auch reverse signalling (EphA → ephrin-A) für eine topografiegemäße Lenkung retinaler Axone benötigt werden. Trotz allem existiert im Moment kein Assay, welcher die Topografieentstehung *in vitro* vollständig reproduzieren kann. Neue *in vitro*-Techniken wie micro-contact printing oder micro-fluidic networks können dabei helfen, vorhandene Assays weiterzuentwickeln und so ein hinreichendes Set von funktionellen Komponenten der Entstehung topografischer Projektionen zu identifizieren.

## Abstract

*In vitro* experiments reconstituting topographic map formation.

Topographic axonal projections are a prevalent feature of brain connectivity. The retinotectal mapping of the chick is the best-studied model system of this type of neuronal connectivity. Its formation is commonly explained by interactions between graded markers of the ephrin-A/EphA family expressed on both retinal ganglion cell growth cones and on the tectal target area. Surprisingly, most insights into retinotectal development have been gathered through *in vitro* rather than *in vivo* experiments. *In vitro* assays not only enabled the biochemical identification of the postulated molecular markers but also helped to understand the signals conveyed by them. Thus, it was established *in vitro* that forward (ephrin-A → EphA) as well as reverse signalling (EphA → ephrin-A) are simultaneously needed for topographically appropriate guidance of retinal axons. However, no *in vitro* assay exists that fully reproduces topography formation yet. New *in vitro* techniques like micro-contact printing or micro-fluidic networks may help to improve existent assays and to identify a sufficient set of functional components that reconstitutes topography formation.

**Keywords:** axon guidance; retinotopy; explant assays; micro-contact printing; ephrin-A/EphA-System

## Entwicklung der retinotektalen Projektion

Topografische Karten sind ein fundamentales Organisationsmuster der Verdrahtung in zentralen Nervensystemen. Sie sind dadurch gekennzeichnet, dass benachbarte Neurone im Projektionsgebiet mit benachbarten Neuronen des Zielgebiets verbunden sind. Dadurch wird die räumliche Ordnung des Stimulus in höheren Hirnarealen in skaliertem aber intakter Form abgebildet.

Das am besten untersuchte Modellsystem für topografische Projektionen ist die retinotektale Projektion, d.h. die axonale Verbindung zwischen retinalen Ganglienzellen (RGZ) im Auge und Zielneuronen im optischen Tektum (OT) des Mittelhirns.

Die retinotektale Projektion ist so orientiert, dass RGZ im schläfenseitigen, temporalen Teil des Auges zum anterioren (a) Tektum projizieren, während nasale RGZ im posterioren (p) Tektum terminieren (Abbildung 1A). Entlang der dazu ortho-

gonalen Achse projizieren dorsale RGZ zu lateralen tektalen Neuronen und ventrale RGZ terminieren im medialen Tektum. Es wird im Allgemeinen angenommen, dass die Mechanismen der Entstehung dieser Projektionskarte entlang beider Achsen im Prinzip gleich sind. Deshalb liegt das Augenmerk in diesem Übersichtsartikel auf der Entstehung der Projektion von der retinalen temporal-nasal Achse auf die tektale anterior-posterior Achse.

## Untersuchung der Topografieentstehung durch embryologische Experimente

Erste Einsichten in die mechanistischen Prinzipien der Topografieentstehung wurden von Roger Sperry und Kollegen primär aus Verhaltensauffälligkeiten der Tiere nach mikrochirurgischer Störung und Regeneration des retinotektalen Systems abgeleitet. Das Durchschneiden des optischen Nerven und Drehung des Auges von Fischen und Amphibien führte zu einer zielgetreuen Regeneration der Topografie, was zu vorhersehbar fehlerhaftem Verhalten der Tiere führte (Sperry 1943). Weiterhin fanden Attardi und Sperry, dass nach Entfernung der temporalen Retina Axone der verbleibenden nasalen Hälfte nur im posterioren Teil des Tektums terminierten (Attardi und Sperry 1963). Das heißt, die Axone ignorierten freie Terminationszonen im anterioren Tektum, um stattdessen ins weiter entfernte, dafür aber korrekte, posteriore Zielgebiet einzuwachsen. Aufgrund solcher Beobachtungen formulierte Sperry seine Chemoaffinitätshypothese: Er postulierte chemische Marker auf retinalen und tektalen Zellen, die die Axone in die Lage versetzen, das korrekte Zielgebiet zu finden. Er vermutete auch schon, dass die zur Verfügung stehende genetische Information des Organismus nicht ausreichen würde, um jede einzelne der riesigen Zahl von Neuronen mit einem eigenen qualitativ verschiedenen chemischen Marker auszustatten. Er schlug deshalb vor, dass die für die Topografieentstehung benötigten Positions- und Richtungsinformationen auf dem Zielgebiet stattdessen durch quantitative Verteilungen, d.h. durch Konzentrationsgradienten einiger weniger Marker realisiert werden könnten (Sperry 1963). Kritik an der Chemoaffinität wurde laut, als in weiteren Regenerationsexperimenten eine markante Plastizität der topografischen Karte nachgewiesen wurde, welche nicht durch eine starre Chemoaffinität erklärbar war. Zum Beispiel entstand eine neu skalierte, aber topologisch perfekte Karte sogar nach Entfernung einer tektalen Hälfte („Kartenkompression“) oder einer Hälfte

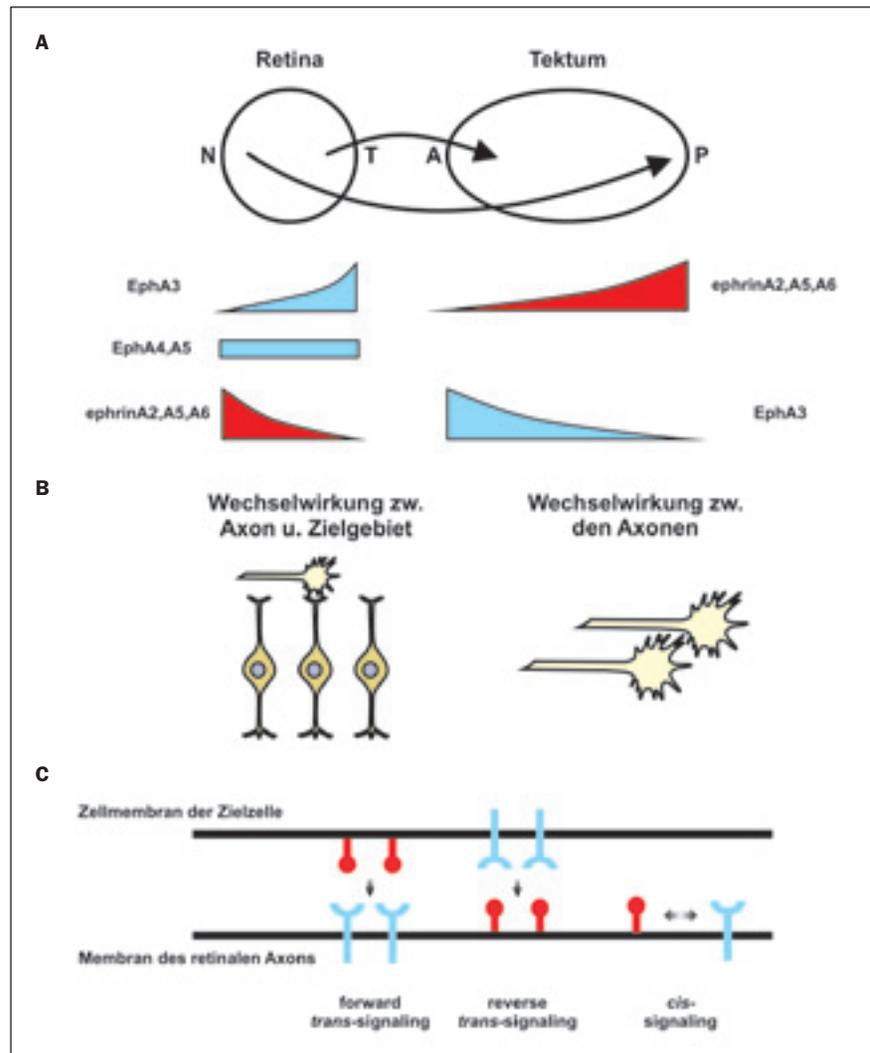
der Retina („Kartenexpansion“; zur Übersicht siehe Goodhill und Richards 1999). Diese Kartenplastizität ist jedoch erst Monate nach der primären, nach strikter Chemoaffinität zu erwartenden Regeneration beobachtbar, und es ist deshalb wahrscheinlich, dass zusätzliche Mechanismen dabei eine Rolle spielen.

### **In vitro-Analyse der Entstehung topografischer Karten**

Das Hauptziel von *in vitro*-Untersuchungen ist es, ein vereinfachtes Äquivalent eines biologischen Systems zu identifizieren. Es ist nahe liegend, diese Ansätze als zu simpel und artefaktanfällig zu kritisieren. Ihre Vorteile liegen jedoch in der relativ einfachen Interpretation und darin, dass sie es ermöglichen, ein hinreichendes Teilsystem, welches eine bestimmte biologische Funktion realisieren kann, zu identifizieren (Abbildung 2). Die wichtigsten Einsichten zur Entstehung der retinotektalen Karte, einschließlich der Identifikation der beteiligten Lenkungssignale wurden aus *in vitro*-Experimenten gewonnen.

Die erste Studie, die Topografieentstehung *in vitro* nachzubilden versuchte, wurde von Bonhoeffer und Kollegen durchgeführt. Sie ordneten zwei, mit Einzelzellschichten unterschiedlicher neuronaler Herkunft bedeckte, Deckgläser so an, dass auswachsende retinale Axone zwischen beiden als Wachstumssubstrat wählen konnten. RGZ aus dem Huhn zeigten dabei unterschiedliche Affinitäten für tektale vs. retinale, d.h. Ziel- vs. Nichtzielzellen (Bonhoeffer und Huf 1980). Der deutlichste Hinweis auf Chemoaffinität war jedoch der experimentelle Nachweis einer gradierten Aktivität, die entlang der a-p-Achse des Tektums verläuft (Bonhoeffer und Huf 1982). Für dieses Experiment benutzten die Autoren Wachstumssubstrate aus vereinzelt Zellen des anterioren bzw. posterioren Tektumgewebes. Temporale Axone wuchsen vorwiegend auf anterioren tektalen Zellen, während nasale Axone keine Präferenz zeigten. Wenn dabei Wachstumssubstrate aus aufeinander folgenden Fünfteln des Tektums verwendet wurden, entschieden sich temporale Axone immer für das Zellsubstrat, das aus dem weiter anterior gelegenen Tektumgewebe gewonnen wurde. Somit zeigte sich, dass im Tektum ein a-p-Gradient existiert und temporale Axone sensitiv darauf reagieren können. Diese Ergebnisse untermauerte die Chemoaffinitätshypothese.

Einige theoretische Modelle hatten vorgeschlagen, dass allein oder Kombination



**Abb. 1: Topografie entlang der anterior-posterior-Achse im retinotektalen System des Huhns. A) Nasale Axone terminieren im posterioren Tektum und temporale Axone im anterioren Tektum. Die topografische Zielfindung wird gesteuert durch Interaktionen zwischen gegenläufig gradierten EphA-Rezeptoren und ephrin-As in Retina und Tektum. B) Auf dem Weg zur topografisch korrekten Position im Tektum werden retinale Wachstumskegel durch Lenkungssignale auf den Zellen im Zielgebiet gelenkt. Weiterhin können sie mit anderen retinalen Wachstumskegeln (Faser-Faser-Wechselwirkungen) interagieren, was ebenso eine Bedeutung für die Topografieentstehung haben kann. C) Übersicht über alle nachgewiesenen molekularen Interaktionen zwischen ephrin-As und EphAs, die die topografische Kartenentstehung steuern.**

mit differenziellen Affinitäten zum Zielgebiet differenzielle Affinitäten zwischen einzelnen retinalen Axonen die Topografie organisieren könnten (Abbildung 1B). Durch raffinierte *in vitro*-Experimente, in denen retinale Axone zwischen Axonen unterschiedlicher retinaler Herkunft in Y-förmigen Wachstumspfaden wählen konnten, wurde gefunden, dass temporale Axone andere temporale Axone gegenüber nasalen Axonen bevorzugen, während nasale Axone keine Präferenz zeigten (Bonhoeffer und Huf 1985). Faser-Faser-

Wechselwirkungen tragen also tatsächlich auch zur Axonlenkung bei.

Die Identifikation der Moleküle, die dem tektalen a-p-Gradienten zugrunde liegen, wurde durch ein mittlerweile klassisches *in vitro*-Experiment ermöglicht: Um zu zeigen, dass die mutmaßlichen Lenkungssignale membrangebunden sind, wurden retinale Explantate, anstatt auf Einzelzellschichten, auf isolierten Membran-vesikeln verschiedener tektaler Herkunft (anterior vs. posterior) kultiviert. Diese binären Membransubstrate wurden als parallele,



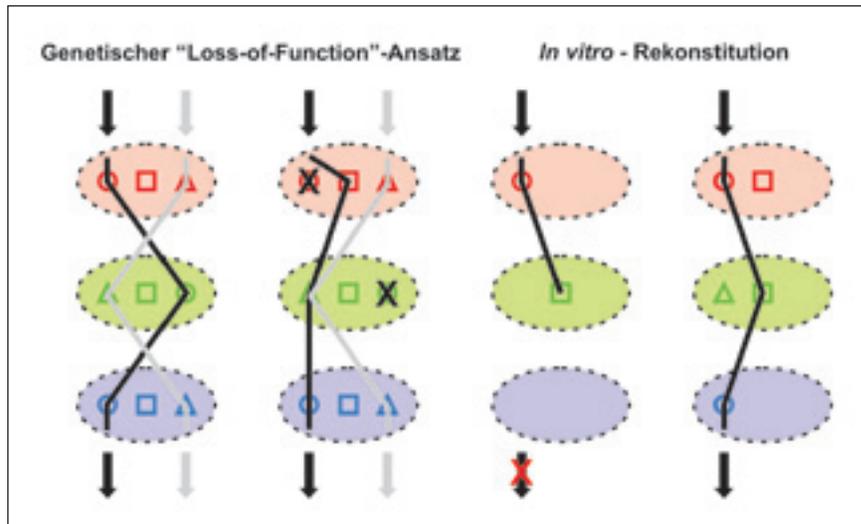
alternierende Streifen orthogonal zum Explantat angeboten, daher der Name Streifenassay. Temporale Axone vermieden es, auf Membranen aus dem posterioren Drittel des Tektums (p-Membranen) zu wachsen, wogegen die nasalen Axone erneut keine Präferenz zeigten (Walter et al. 1987a). Überraschenderweise konnte diese anteriore Präferenz der temporalen Axone durch Erhitzung oder Behandlung der p- aber nicht der a-Membranen mit Phosphatidylinositol-spezifischer Phospho-

verankerten ephrin-A-Proteinfamilie charakterisiert werden (Drescher et al. 1995; Cheng et al. 1995). Ephrin-A5 (früher RAGS) und ephrin-A2 (früher ELF-1) sowie deren Rezeptoren, die EphAs, sind als Gegengradienten in Hühnertektum bzw. Retina exprimiert (Abbildung 1 A). Des Weiteren lösten Membranen von ephrin-A-überexprimierenden Zellen ein ähnliches Vermeidungsverhalten temporaler Axone aus wie zuvor p-Membranen (Drescher et al. 1995; Nakamoto et al. 1996).

man, dass retinale ephrin-As ebenso als topografische Lenkungsrezeptoren und tektale EphAs als ihre Liganden wirken könnten (Abbildung 1C). Durch *in vitro*-Assays mit aufgereinigtem EphA7 konnte die Bedeutung des „reverse signalling“ für die topografische Lenkung retinaler Axone gezeigt werden (Rashid et al. 2005). Darüber hinaus ermöglicht die Existenz von EphAs und ephrin-As auf demselben Axon theoretisch auch Interaktionen beider Proteine in *cis*. Evidenz dafür lieferte ein modifizierter ephrin-A-Streifenassay (Hornberger et al. 1999): Geringe ephrin-A2-Konzentrationen in den Streifen lösen lediglich bei temporalen Axonen eine Entscheidung gegen den Liganden aus, während nasale Axone keine Antwort zeigen. Nachdem jedoch ephrin-A5 retroviral in der Retina überexprimiert wurde, zeigten auch temporale Axone keine Vermeidung der ephrin-A2-Streifen mehr. Umgekehrt wurden, nachdem die GPI-verankerten, axonalen ephrin-As mittels PI-PLC entfernt wurden, nasale Axone sensitiv und vermieden nun die ephrin-A2-Streifen genauso wie die temporalen Axone. Die Autoren schlugen vor, dass *cis*-Interaktionen zwischen axonalem Ligand und Rezeptor zu einer Maskierung des axonalen Rezeptors für weitere Liganden in *trans* führen könnten. Die Existenz unterschiedlicher Liganden-Bindungsstellen am EphA-Rezeptor und die somit mögliche sterische Unterscheidung von *cis*- und *trans*-Interaktionen (Carvalho et al. 2006) unterstützen dieses Konzept.

Zusätzlich zu ephrin-As und EphAs wurden andere Moleküle durch *in vitro*-Assays identifiziert, die die topografische Lenkung beeinflussen könnten. Bei der Analyse der tektalen Membranen des Streifenassays wurde ein weiteres GPI-verankertes 33 kDa großes Protein mit erhöhter Konzentration in p-Membranen gefunden (Stahl et al. 1990). Dieses RGM genannte Protein (Repulsive Guidance Molecule, Monnier et al. 2002) ist beteiligt an der Regulation der neuronalen Differenzierung und dem Schließen des Neuralrohrs. Seine Rolle bei der topografischen Kartenentstehung ist jedoch strittig (Matsunaga et al. 2006; Niederkofler et al. 2004).

Neueste Befunde deuten auf die Homöobox-Transkriptionsfaktoren Engrailed-1 und Engrailed-2 (Brunet et al. 2005) als weitere Lenkungssignale hin. Diese werden in a<p-Gradienten im sich entwickelnden Mittelhirn exprimiert. Es war bereits bekannt, dass deren virale Missexpression zu Defekten der topografischen Karte führt: Temporale Axone vermieden Engrailed-



**Abb. 2: Vorteile der *in vitro*-Rekonstitution gegenüber *in vivo*-„loss-of-function“-Ansätzen.** Kreise, Quadrate und Dreiecke repräsentieren Knoten des komplexen molekularen Netzwerkes mit einer bestimmten biologischen Funktion. Input/Output und die Signalwege durch das Netzwerk werden symbolisiert durch Pfeile und Linien. Farbige Ellipsen stellen funktional äquivalente (zumindest teilweise redundante) Elemente dar. Im normalen Zustand ist jeder Signalweg bevorzugt mit den Elementen der gleichen Form assoziiert. Zwei Signalwege sind in schwarz und grau dargestellt, die den beobachteten und einen beliebigen anderen Pfad darstellen. Sogar ein doppelter Funktionsverlust der roten und grünen Kreise im schwarzen Signalweg führt nicht zwingend zu einer beobachtbaren Änderung des Netzwerk-Outputs, da äquivalente Knoten (rotes Quadrat und grünes Dreieck) stattdessen verwendet werden. Der loss-of-function-Ansatz ist deshalb in diesem Zusammenhang nicht aussagekräftig, ein in genetischen knock-outs *in vivo* oft beobachteter Effekt. Im Gegensatz dazu liefert eine *in vitro*-Rekonstitution den erwarteten Output nur unter der Bedingung, dass ein hinreichender Satz von Elementen verwendet wird. Dieser Ansatz ist deshalb exzellent geeignet, um solche funktionalen Modulsets zu identifizieren. Die individuellen Elemente aus jeder funktional äquivalenten Gruppe müssen bei der Rekonstitution nicht notwendiger auf dem molekularen Level mit den im normalen Zustand des Systems benutzten (z.B. grünes Quadrat anstatt grüner Kreis) übereinstimmen.

lipase C (PI-PLC) (Vielmetter et al. 1990; Walter et al. 1987b; Walter et al., 1990) aufgehoben werden. Dies deutete auf die Existenz eines GPI-verankerten Proteins in p-Membranen hin, welches verantwortlich ist für das beobachtbare Verhalten temporaler Axone das eher eine „posteriore Vermeidung“ als „anteriore Präferenz“ darstellt. Basierend auf diesem Assay konnten Kandidatenmoleküle biochemisch identifiziert und als Mitglieder der GPI-

Genexpressionsstudien in Huhn und Maus deuteten darauf hin, dass zusätzlich zum tektalen ephrin-A-Gradient ein tektaler EphA-Gegengradient und zusätzlich zum retinalen EphA-Gradienten ebenso ein ephrin-A-Gegengradient existiert (Abbildung 1A, Connor et al. 1998; Marcus et al. 1996). Da die Mitglieder der Eph-Familie die Fähigkeit zur bidirektionalen Signalweiterleitung besitzen (Davy et al. 1999; Kullander und Klein 2002), vermutete

Expressionsfelder, während nasale Axone in diesen terminieren (Friedman und O'Leary 1996; Itasaki und Nakamura 1996). En1/2-Misexpression führt zu einer Hochregulation von ephrin-A. Deshalb schien es verständlich, dass Engrailed Transkriptionsfaktoren eine wichtige Rolle bei der Induktion der ephrin-A-Gradienten im Zielgebiet spielen (Logan et al. 1996; Shigetani et al. 1997). *In vitro*-Streifenassays deuten jedoch darauf hin, dass extrazelluläres En1/2 die Sensitivität retinaler Axone für unterschiedliche Ephrin-A5-Konzentrationen erhöhen kann (Wizenmann et al. 2009). Unklar jedoch ist, wie das Zusammenspiel von Engrailed, RGM und ephrin-A während der Topografieentstehung realisiert wird.

Zusammenfassend kann man feststellen, dass *in vitro*-Experimente überaus wichtig für die Aufklärung der mechanistischen Prinzipien und die Identifikation der molekularen Signale bei der topografischen Kartenentstehung waren. Sie haben somit die nachfolgende reverse genetische *in vivo*-Analyse der Topografie überhaupt erst ermöglicht. Trotz ihrer theoretischen Bedeutung, notwendige Komponenten eines biologischen Systems zu identifizieren (Abbildung 2), wurde die Interpretation genetischer loss-of-function-Studien an der retinotektalen Projektion jedoch erschwert durch die funktionelle Redundanz und Robustheit des Systems (McLaughlin et al. 2003).

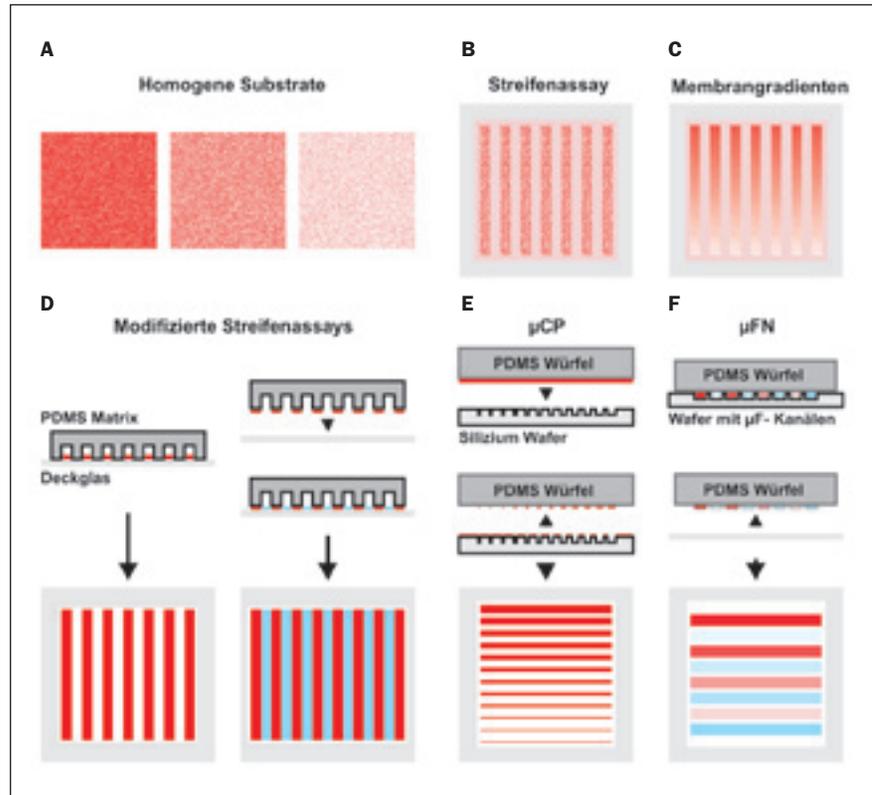
### Neue *in vitro*-Ansätze für ein umfassenderes Verständnis der Entstehung topografischer Projektionen

Obwohl *in vitro*-Assays sehr wichtig für die Aufklärung erster Prinzipien der retinotektalen Kartenentstehung waren, existiert bisher kein Assay, mit welchem man das gesamte topografische *in vivo*-Systemverhalten reproduzieren kann. Deswegen wurden in den letzten Jahren neue *in vitro*-Ansätze entwickelt, um diesem Ziel näher zu kommen.

#### Substrate mit einem einzigen Lenkungssignal

Der größte konzeptionelle Vorteil des Streifenassays ist, dass man damit binäres axonales Entscheidungsverhalten (z.B. a- vs. p-Membranen; hohe vs. niedrige EphA-Konzentration etc.) untersuchen kann (Abbildung 3B). Bisher konnte jedoch mit diesem experimentellen Ansatz nie kontinuierlich topografiegemäßes Axonwachstum entlang der ganzen retinalen Achse beobachtet werden.

Auf der Suche nach solch einem Verhalten kultivierten Hansen und Kollegen



**Abb. 3: Verschiedene Techniken zur Herstellung von *in vitro*-Lenkungssubstraten für retinale Axone.** A) Homogene Substrate (rot) unterschiedlicher Zellmembran-Konzentrationen zur Untersuchung des differentiellen Auswachsverhaltens von retinalen Axonen (Hansen et al. 2004). B) Binäre Substrate aus abwechselnden Streifen anteriorer und posteriorer Membranen (Streifenassay) zur Analyse des Entscheidungsverhaltens von retinalen Axonen (Walter et al. 1987a). C) Gradierte Streifensubstrate aus tektalen Membranen für die Analyse des Stoppverhaltens retinaler Axone (Baier und Bonhoeffer 1992; Rosentreter et al. 1998). D) Modifizierte Streifenassays, bei denen aufgereinigte Lenkungsproteine anstatt tektalen Membranen verwendet werden. Dafür wird eine Silikonmatrix mit durch Stege getrennten 90µm-Kanälen auf ein Deckglas oder eine Plastikoberfläche gelegt. Protein kann dann durch Adsorption aus den Kanälen (links, Vielmetter et al. 1990) oder durch Drucken des Proteins mit den Stegen auf die Oberfläche gebracht werden (rechts, Gebhardt et al. 2008). E) Für hoch präzise, geometrische Verteilungen von Lenkungsmolekülen kann micro-contact printing (µCP) verwendet werden (von Philipsborn et al. 2006). Dafür wird ein Silikonwafer hergestellt, in den mittels Elektronenstrahlolithografie das gewünschte Muster eingegraben wurde. Dann wird ein PDMS-Würfel homogen mit Protein bedeckt und direkt auf den Wafer gelegt. Nach dem Entfernen ist das Muster des Wafers auf den PDMS-Würfel übertragen, welcher dann als Stempel auf eine Deckglas- oder Plastikoberfläche gedrückt wird. Nach dem Drucken wird die freie Oberfläche mit Laminin (weiß) überschichtet. Das hier dargestellte Muster ist ein Gradient bestehend aus Linien, die mit einer konstanten Proteinkonzentration hergestellt wurden, aber in Linienstärke und Linienabstand variieren. F) Die Herstellung von Gegengradienten aus ephrin-As (rot) und EphAs (blau) mit micro-fluidic networks. Diese können dazu benutzt werden, um ephrin-A- und EphA-Lösungen unterschiedlicher Konzentrationen auf einen PDMS-Würfel zu übertragen, ohne dass sich diese vermischen. In einem anschließenden contact printing-Schritt können die Proteine dann auf eine Plastik- oder Glasoberfläche aufgebracht werden. Dadurch können stufenförmige substratgebundene Gegengradienten der Lenkungsmoleküle hergestellt werden.

(Hansen et al. 2004) retinale Explantate von benachbart gelegenen Positionen der Retina für eine definierte Dauer auf homogenen Zellmembransubstraten (Abbildung 3A). Diese Substrate enthielten unterschied-

liche transfizierte ephrin-A2-Mengen und simulierten damit verschiedene tektale Zielpositionen. Die Autoren berichteten, dass topografisch differenzielles und biphasisches Auswachsen der retinalen Explan-

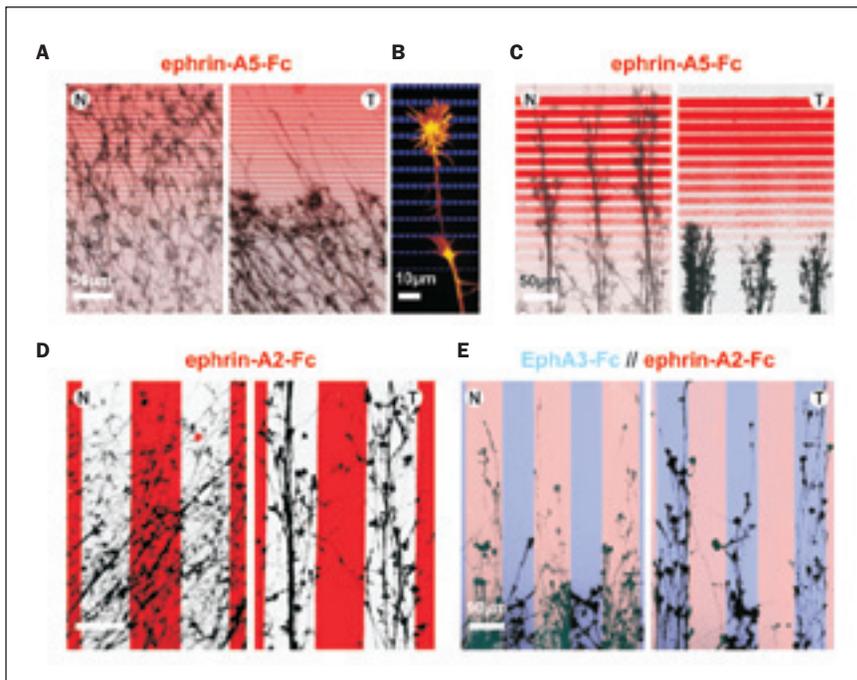


Abb. 4: Lenkung retinaler Axone auf verschiedenen *in vitro*-Substraten.

**A)** Retinale Axone auf einem durch micro-contact printing ( $\mu$ CP) hergestellten ephrin-A5-Gradienten (rot). Nasale Axone zeigen keine Reaktion, während temporale Axone eine deutliche Stoppzone bilden. **B)** Höhere Vergrößerung eines einzelnen Wachstumskegels (gelb/rot) auf einem ephrin-A5-Gradient (blau) wie in A. **C)** Retinale Axone auf einem durch micro-fluidic networks hergestellten ephrin-A5-Gradienten (rot). Überlagerte Lamininstreifen sorgen für ein streifenartiges Auswachsen der retinalen Axone auf dem ephrin-A5-Muster. Temporale Axone stoppen, während nasale Axone das nicht tun. Das ist konsistent mit den Beobachtungen aus den Experimenten mit  $\mu$ CP-Gradienten und deutet darauf hin, dass mikrostrukturierte Substrate reproduzierbar für die *in vitro*-Untersuchung von Axonlenkung benutzt werden können. **D)** Modifizierter Streifenassay mit ephrin-A2 (in rot). Temporal Axons bevorzugen die Lamininstreifen (weiß), wogegen nasale Axone nicht reagieren. **E)** Modifizierter Streifenassay mit EphA3 (blau) und ephrin-A2 (rot). Retinale Axone zeigen eine topografiegemäßes Verhalten, d.h. temporale Axone wachsen auf den EphA3-Streifen (ähnlich der Rezeptorverteilung an ihrem Zielgebiet im anterioren Tektum) und nasale Axone wachsen auf ephrin-A2 (entsprechend der Verteilung an ihrem Ziel im posterioren Tektum).

tate auf den ephrin-A2-Membranen sichtbar war, welches von der n-t-Position des Explantats und der benutzten ephrin-A2-Konzentration abhing. Bei niedrigeren Konzentrationen wuchsen die Axone schneller und bei höherer Konzentration langsamer als auf einem neutralen Substrat („biphasisch“). An der erwarteten Zielkonzentration stoppten die Axone somit jedoch nicht, sondern wuchsen genau so gut, wie auf neutralem Substrat. Die Autoren folgerten, dass ihre Ergebnisse Hinweis für eine bifunktionale topografische Lenkung retinaler Axone durch ephrin-A2 wären (bifunktional: repulsiv oder attraktiv je nach Konzentration). Gemäß der generellen Interpretation der Chemoaffinitätshypothese sind es Konzentrationsunterschiede von Lenkungsmolekülen, die ihren direk-

tionalen Effekt (Repulsivität/Attraktivität) auf Axone bestimmen (Gierer 1981; Gierer 1987). Daraus ergibt sich, dass homogene Substrate suboptimal für die Analyse topografischer Lenkung sind und die Autoren der Studie möglicherweise eher das generelle Auswachsen der Axone als ihre Lenkung untersuchten.

Laut der Chemoaffinitätshypothese werden retinale Axone durch Lenkungsmolekül-Gradienten topografisch gelenkt. Mehrere Studien versuchten solche gradierten Substrate herzustellen (Abbildungen 3C, E, F) und gewannen dabei wichtige Erkenntnisse, wie retinale Wachstumskegel solche Gradienten interpretieren. Baier und Kollegen konnten erstmals sigmoidale Gradienten aus tektalen Membranen herstellen (Baier und Bonhoeffer 1992). Sie

berichteten, dass das Anhalten temporaler Axone im Gradienten mit dem maximalen Gradientenanstieg korreliert. Spätere Arbeiten, die lineare und exponentielle Gradienten verwendeten, ergaben jedoch, dass temporale Axone in diese Gradienten unabhängig vom Anstieg einwachsen und ein Ausweichverhalten bei spezifischen Membrankonzentrationen zeigen (Rosen-treter et al. 1998). Membranpräparationen aus dem Tektum sind jedoch undefinierte Wachstumssubstrate bezüglich ihres Lenkungsproteingehalts, und eine präzise gradierte Verteilung ist nur schwer zu generieren.

Micro-contact printing ( $\mu$ CP) dagegen kann zur Herstellung hochpräziser und definierter Substratgeometrien eines Lenkungsmoleküls benutzt werden (Abbildung 3E). Ebenso können die Konzentrationen der verwendeten Lenkungsproteine mit dieser Technik genau eingestellt werden.

Von Philipsborn und Kollegen nutzten diese innovative Technologie, um lineare substratgebundene ephrin-A-Gradienten herzustellen (von Philipsborn et al. 2006). Diese Gradienten bestanden aus Punkten und Linien, die mit einer konstanten Proteinkonzentration gedruckt wurden. Durch graduelles Variieren der Größe und der Abstände der Punkte und Linien konnten diskontinuierliche lineare Gradienten mit definierten Anstiegen in höchster Präzision hergestellt werden. Auswachsende temporale Axone zeigten in diesen Gradienten eine klare Stoppreaktion, aber blieben dabei in einem nichtkollabierten motilen Zustand (Abbildung 4A, B). Dieses Anhalten war vorwiegend konzentrationsabhängig, jedoch wurde auch eine leichte Abhängigkeit vom Anstieg der ephrin-A-Gradienten beobachtet: Je steiler der Gradient, desto höher auch die ephrin-A-Konzentration, bis zu der die retinalen Axone wachsen konnten. Konsistent mit dem Ergebnis der Streifenassays zeigten nasale Axone keine Antwort auf die mit dieser Methode hergestellten Gradienten.

Eine andere neuartige Technologie, um gradierte Lenkungssubstrate mit hoher Präzision herzustellen, sind sogenannte micro-fluidic networks ( $\mu$ FN). Diese bestehen hier aus parallelen Kanälen, in welche Proteinlösungen gefüllt werden können (Lang et al. 2008, Abbildung 3F). Anschließend werden die Proteine auf ein Deckglas übertragen (Lang et al. 2008; von Philipsborn et al. 2007). Im Unterschied zu  $\mu$ CP können  $\mu$ FNs dazu genutzt werden, um Proteinmuster mit unterschiedlichen Proteinkonzentrationen in den einzelnen Kanälen herzustellen. Die resultierende

Verteilung der Lenkungsmoleküle ist im Mikromaßstab stufenartig. Temporale Axone stoppten in den  $\mu$ FN-Gradienten an reproduzierbaren ephrin-A5-Konzentrationen, wogegen nasale Axone nicht reagierten (Abbildung 4C). Dies ist konsistent mit den Ergebnissen aus den  $\mu$ CP-Gradienten und Streifenassays und verdeutlicht insbesondere wegen seiner hohen Reproduzierbarkeit das außerordentliche Potenzial mikrostrukturierter Substrate für die Untersuchung der topografischen Lenkung *in vitro*.

### Substrate mit zwei Lenkungssignalen

*In vitro*-Assays konnten bisher lediglich topografisch differenzielles, aber nicht exakt topografiegemäßes Verhalten retinaler Axone reproduzieren. Das heißt, temporale Axone vermieden allesamt ein topografisch unpassendes Substrat (p-Membranen/ephrin-As, Abbildung 4D) oder stoppten in ephrin-A-Gradienten, wogegen nasale Axone niemals eine Antwort zeigten. Ein seltener Fall topografiegemäßer Antwort wurde durch von Boxberg und Kollegen gefunden (von Boxberg et al. 1993). Sie führten Streifenassays durch, bei denen die tektalen Membranen durch eine spezielle Fraktionierungstechnik gewonnen wurden. In diesen Experimenten bevorzugten temporale Axone a- und nasale Axone p-Membranen gemäß der *in vivo*-Topografie. Die genaue Zusammensetzung dieser Membranen ist allerdings nicht bekannt, sodass es nicht möglich ist, dieses Ergebnis mit der Aktivität bestimmter Lenkungsmoleküle zu erklären.

Obwohl die Relevanz der ephrin-A und EphA-Gegengradienten in Tektum und Retina für den Lenkungsprozess überzeugend belegt wurde, wurden retinale Axone in konventionellen *in vitro*-Assays ephrin-As und EphAs bisher nur einzeln ausgesetzt (z.B. Abbildung 3D links). Es ist vorstellbar, dass dies der Grund ist, warum eine topografiegemäße Axonentscheidung unter definierten *in vitro*-Bedingungen bisher nicht beobachtet werden konnte. Dieses Problem lässt sich mit einem Streifensubstrat adressieren, welches es Axonen ermöglicht, sich zwischen ephrin-As und EphAs zu entscheiden. Damit lässt sich nach vorläufigen Ergebnissen in der Tat zum ersten Mal unter definierten *in vitro*-Bedingungen ein topografiegemäßes Verhalten retinaler Axone beobachten (Abbildung 4E). Hierfür werden Streifenassays mit alternierenden EphA- und ephrin-A-Streifen durchgeführt (Gebhardt et al. 2008). Die Substratherstellung erfolgt, indem eines der Moleküle zuerst mittels

einer Silikonmatrix, die aus benachbarten Kanälen und Stegen besteht, auf eine Petrischalenoberfläche gedruckt wird. Anschließend wird das andere Protein in die Kanäle injiziert und an die Oberfläche adsorbiert, wodurch abwechselnde Streifen beider Proteine entstehen (Abbildung 3D, rechts). In solchen Experimenten wachsen temporale Axone auf EphA- und nasale Axone auf ephrin-A-Streifen, entsprechend ihrer *in vivo*-Zielgebiete.

Das Ziel jeder *in vitro*-Rekonstruktion der topografischen Kartenentstehung ist es letztlich, ein entlang der ganzen retinalen n-t-Achse kontinuierlich topografiegemäßes Stoppen zu erzeugen. Das könnte vielleicht erreicht werden, indem man retinale Axone in Gegengradienten von EphA und ephrin-A *in vitro* einwachsen lässt. Vom technischen Standpunkt aus ist dieses jedoch schwierig zu realisieren. Erstens werden funktionelle Gradienten von EphA und ephrin-A in passenden Konzentrationsbereichen benötigt. Zweitens müssen sich diese funktionellen Gradienten in direkter Nähe zueinander befinden, ohne sich gegenseitig zu inaktivieren (ephrin-As and EphA binden sehr stark aneinander und verhindern so das Auslesen durch den Wachstumskegel). Microfluidic networks könnten benutzt werden, um Substrate mit Gegengradienten auf einen Silikonstempel zu übertragen, indem aufeinander folgende Kanäle mit ephrin-As und EphAs unterschiedlicher Konzentration gefüllt werden (Abbildung 3F).

### Plastizität der Kartenentstehung

Wie in diesem Artikel erwähnt und an anderer Stelle ausgiebig diskutiert (Goodhill und Richards 1999), wird strikte Chemoaffinität als Mechanismus für das topografische Sortieren von Axonen kontrovers diskutiert. Chemoaffinität ist zum Beispiel nicht einfach mit Kartenexpansion und Kartenkompression nach Entfernung von Retina- oder Tektumhälften in Einklang zu bringen, ohne dass man Änderungen der Gradienten oder deren Detektion annimmt. Es existiert jedoch keine Evidenz für eine Anpassung der Lenkungsmolekülkonzentrationen nach derartigen Manipulationen. Strikte Chemoaffinität besitzt außerdem auch nicht die Robustheit, die benötigt wird angesichts von in biologischen Systemen immer zu erwartenden Fluktuationen der Gradienten oder anderen Störungen. Trotzdem entsteht *in vivo* nahezu immer eine präzise topografische Projektion. Regulationsmechanismen wie aktivitätsabhängiges Refinement (Ruthazer und Cline 2004) oder Kompetition um synaptische

Kontakte (Fraser und Perkel 1990) werden zur Erklärung dieser Kartenplastizität diskutiert.

Da Adaptation an wechselnde Umweltbedingungen ein wiederkehrendes Motiv in biologischen Systemen ist, könnte man sich vorstellen, dass adaptive, vom Lenkungssignal abhängige Mechanismen ebenso für Plastizität des Systems sorgen könnten.

Es konnte in der Tat bereits überzeugend gezeigt werden, dass neuronale Wachstumskegel in der Lage sind, an diffusible Lenkungsmoleküle zu adaptieren (Ming et al. 2002). Wachstumskegel spinaler Neurone aus *Xenopus* zeigten konsequente Phasen der De- und Resensitivierung, wenn sie mit zunehmenden Konzentrationen des diffusiblen Lenkungssignals Netrin-1 konfrontiert wurden. Solche kontinuierliche Adaptation erinnert an bakterielle Chemotaxis (Wadhams und Armitage 2004). Allerdings kann dies, wie in Bakterien, lediglich dazu benutzt werden, um sich in einem Gradienten zu einer attraktiven oder weg von einer repulsiven Quelle zu bewegen und nicht als Stoppsignal an einer definierten Stelle im Gradienten.

*In vitro*-Daten für Wachstumskegeladaptation gegen topografische Lenkungssignale sind rar und werden auch oft missverstanden: Temporale Axone bevorzugen normalerweise a-Membranen, wenn sie sich zwischen diesen und p-Membranen entscheiden sollen. Trotz dieses „repulsiven“ Effekts der p-Membranen wachsen sowohl nasale als auch temporale Axone gut auf ihnen, wenn sie als homogenes Substrat vorliegen (Walter et al. 1987a). Das wird oft als Zeichen für Adaptation der retinalen Axone gewertet. Dieses Verhalten kann jedoch bereits durch die Chemoaffinitätshypothese erklärt werden: Topografische Axonlenkung basiert demnach auf der Ausnutzung der Richtungsinformationen, d.h. den Konzentrationsunterschieden, die durch die Gradienten bereitgestellt werden (Gierer 1983; Gierer 1987). Auf homogenen Substraten ist dieses Richtungssignal jedoch nicht vorhanden und es sollte keine Repulsion auftreten. Das oben beschriebene Experiment ist deshalb bereits konsistent mit der gegenwärtigen Interpretation der Chemoaffinität und macht die Einbeziehung adaptiver Mechanismen allein auf Basis dieser Evidenz unnötig.

Ein überzeugenderer Hinweis für die tatsächliche Adaptation retinaler Wachstumskegel auf homogen verteilte topografische Lenkungssignale sind Experimente, in denen ein temporales Explantat auf ein



„Konzentrationspodest“ aus p-Membranen unter linearen Membrangradienten gelegt wurde. Retinale Axone wuchsen auf diesen Substraten bis zu einer um den Podestlevel höheren Konzentration als ohne Podest (Rosentreter et al. 1998). Dies deutet daraufhin, dass Wachstumskegel auf einen homogenen Lenkungssignalhintergrund wirklich adaptieren können, ohne Verlust der Fähigkeit, das topografische Signal zu detektieren.

Wegen dieser Hinweise werden bessere *in vitro*-Lenkungssubstrate benötigt, um Wachstumskegeladaptation zu verstehen, und zu untersuchen, wie sie mit Topografieentstehung in Einklang zu bringen ist.

Die außergewöhnliche Präzision, mit der sich  $\mu$ CP-Gradienten herstellen lassen, könnte ausgenutzt werden, um die Regeln der Wachstumskegeladaptation herauszuarbeiten und zu quantifizieren. Zum Beispiel könnte man subtile Änderungen der Stoppreaktion als Antwort auf eine Prä-Adaptation mit definierten Konzentrationen von löslichem, dem Medium zugesetzten, ephrin-A messen.

*In vitro*-Assays sind ein wichtiges Werkzeug für die Entschlüsselung des molekularen Lenkungscode, der die Entstehung der retinotektalen Karte steuert. Im Moment gibt es jedoch kein hinreichendes *in vitro*-System, das die gesamte Topografieentstehung reproduzieren kann. Neue Methoden zur Lenkungssubstratherstellung, wie in diesem Artikel diskutiert, sollten helfen, diese Hürde zu überwinden und so zu einem umfassenden Verständnis der Entstehung topografischer Karten im Hirn führen.

## Literatur

- Drescher, U., Kremoser, C., Handwerker, C., Löschinger, J., Noda, M. und Bonhoeffer, F. (1995): *In vitro* guidance of retinal ganglion cell axons by RAGS, a 25 kDa tectal protein related to ligands for Eph receptor tyrosine kinases. *Cell* 82: 359-370.
- Lang, S., von Philipsborn, A.C., Bernard, A., Bonhoeffer, F. und Bastmeyer, M. (2008): Growth cone response to ephrin gradients produced by microfluidic networks. *Anal Bioanal Chem* 390: 809-816.
- McLaughlin, T., Hindges, R. und O'Leary, D.D. (2003): Regulation of axial patterning of the retina and its topographic mapping in the brain. *Curr Opin Neurobiol* 13: 57-69.
- Sperry, R.W. (1963): Chemoaffinity in the Orderly Growth of Nerve Fiber Patterns and Connections. *Proc Natl Acad Sci USA* 50: 703-710.
- von Philipsborn, A.C., Lang, S., Loeschinger, J., Bernard, A., David, C., Lehnert, D., Bonhoeffer, F. und Bastmeyer, M. (2006): Growth

cone navigation in substrate-bound ephrin gradients. *Development* 133: 2487-2495.

Walter, J., Henke-Fahle, S. und Bonhoeffer, F. (1987a): Avoidance of posterior tectal membranes by temporal retinal axons. *Development* 101: 909-913.

Eine vollständige Literaturliste kann bei den Autoren angefordert werden.

## Danksagung

Die Autoren bedanken sich bei Anne von Philipsborn und Martin Fritz für die freundlicherweise zur Verfügung gestellten Originalversionen einiger Bilder, die für diesen Artikel benutzt wurden. Diese Arbeit wurde unterstützt durch die DFG (Karlsruhe School of Optics and Photonics GSC 21/1 und BA 1034/14-3).

## Kurzbiografien

**Christoph Gebhardt:** Studium der Zoologie, Neurobiologie und Theoretischen Biologie an der Friedrich-Schiller-Universität, Jena. Dissertation in der Abteilung Zell- und Neurobiologie (Karlsruher Institut für Technologie, KIT) über die Entstehung topografischer neuronaler Karten (Betreuer: M. Bastmeyer).

**Franco Weth:** Studium der Biochemie, Physikalischen Chemie und Neurobiologie an der Universität Tübingen und am MPI für Biochemie in Martinsried. Promotion unter Betreuung von S. Korsching, Abteilung von F. Bonhoeffer am MPI für Entwicklungsbiologie in Tübingen. Postdoc bei J. Bolz in Jena. Nachwuchsgruppenleiter am Klinikum der Universität Jena. Seit 2007 wissenschaftlicher Angestellter am Karlsruher Institut für Technologie (Lehrstuhl M. Bastmeyer).

**Martin Bastmeyer:** Studium der Biologie an der Universität Kaiserslautern und von 1984-1988 Doktorand am Max-Planck-Institut für Biologie in Tübingen. 1988-1990 Postdoc am Friedrich-Miescher-Labor der MPG in Tübingen bei C. Stürmer. 1993-1994 Postdoc am Salk Institute in San Diego bei D. O'Leary. 1990-1998 wissenschaftlicher Mitarbeiter und Oberassistent an der Universität Konstanz. 1998 Heisenberg-Stipendium der DFG. 2001-2004 Professor für Neurobiologie an der Universität Jena. Seit 2004 Professor für Zell- und Neurobiologie am Karlsruher Institut für Technologie (KIT) und Leiter des Zoologischen Instituts. Forschungsinteressen: Entwicklung des Nervensystems

beim Zebrafisch, Mechanismen der Axonlenkung, Zelladhäsion und Migration, Zellmechanik, Oberflächenbiofunktionalisierung, Zellwachstum in 3D-Substraten.

## Korrespondenzadresse

### Christoph Gebhardt

Karlsruher Institut für Technologie (KIT)  
Zoologisches Institut, Abteilung für Zell- und Neurobiologie  
Haid-und-Neu-Str. 9  
76131 Karlsruhe  
Tel.: +49 721 608 43354  
Fax: +49 721 608 44848  
E-Mail: christoph.gebhardt@kit.edu

## Neueintritte

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

Anders, Dr. Silke (Lübeck)  
Bockhorst, Tobias (Marburg)  
Brix, Britta (Lübeck)  
Ferreira dos Santos Pereira, Michael (Berlin)  
Garvert, Mona (Martinsried)  
Goepfert, Dr. Martin C. (Göttingen)  
Jaepel, Juliane (Würzburg)  
Joshi, Yashashree (Tübingen)  
Kaethner, Ivo (Tübingen)  
Klein, Jan-Christopher (Merzig)  
Klietz, Martin (Marburg)  
Kreile, Anne (Martinsried)  
Krupp, Ferdinand (Potsdam)  
Kummer, Michael (Jena)  
Luethy, Kevin (Freiburg)  
Medini, Dr. Paolo (Genua)  
Mendl, Christian (Martinsried)  
Patimiche, Dinu-Mihai (Planegg-Martinsried)  
Pennuto, Dr. Maria (Genua)  
Rathbun, PhD Daniel (Tübingen)  
Schmidt, PD Dr. Jens (Göttingen)  
Schwintzer, Lukas (Jena)  
Semar, Sandra (Zweibrücken)  
Stemme, Torben (Hannover)  
Stilling, Roman (Göttingen)  
Zipp, Prof. Dr. Frauke (Main)

Der Mitgliedsstand zum 1. Februar 2011 beträgt 2.132 Mitglieder.

# Ganz einfach mehr Wissen!

## 50 **schlüssel** ideen

Die 50 wichtigsten Konzepte & Ideen der

### Wirtschaftswissenschaft



Neu!

Conway, Edmund  
**50 Schlüsselideen Wirtschafts-**  
**wissenschaft**

Finanzkrise, Wirtschaftsboom, Börsenkrach – die Spielregeln und Kräfte der Ökonomie werden in 50 anregenden Essays leicht verständlich erklärt. In Zeiten, in denen ökonomische Themen die Schlagzeilen beherrschen, bietet dieses Buch die perfekte Hintergrundlektüre!

1. Aufl. 2011, 208 S., geb. m. SU  
€ (D) 24,95 / € (A) 25,65 / € CHF 33,50  
ISBN 978-3-8274-2634-5

### Religion



Neu!

Peter Stanford  
**50 Schlüsselideen Religion**

Eine Entdeckungsreise zu den Religionen der Welt: *50 Schlüsselideen Religion* widmet sich den zentralen Fragen der Religion und rückt falsche Vorstellungen über die verschiedenen Glaubenssysteme zurecht.

1. Aufl. 2011, 208 S., geb. m. SU  
€ (D) 24,95 / € (A) 25,65 / € CHF 33,50  
ISBN 978-3-8274-2638-3

### Management



Neu!

Edward Russell-Walling  
**50 Schlüsselideen Management**

*50 Schlüsselideen Management* erläutert die wichtigsten Theorien, Strategien und Konzepte, die jeder Unternehmer oder Manager beherrschen muss. Dabei entschlüsselt das Buch die Geheimnisse von Führung, Strategie, Innovation und Loyalität.

1. Aufl. 2011, 208 S., geb. m. SU  
€ (D) 24,95 / € (A) 25,65 / € CHF 33,50  
ISBN 978-3-8274-2636-9

### Weitere Bände



#### **50 Schlüsselideen Mathematik** (Tony Crilly)

1. Aufl. 2009, 208 S., 150 Abb., geb. m. SU  
ISBN 978-3-8274-2118-0

#### **50 Schlüsselideen Physik** (Joanne Baker)

1. Aufl. 2009, 208 S., 150 Abb., geb. m. SU  
ISBN 978-3-8274-2119-7

#### **50 Schlüsselideen Genetik** (Mark Henderson)

1. Aufl. 2010, 208 S., 150 Abb., geb. m. SU  
ISBN 978-3-8274-2380-1

#### **50 Schlüsselideen Philosophie** (Ben Dupré)

1. Aufl. 2010, 208 S., 150 Abb., geb. m. SU  
ISBN 978-3-8274-2394-8

#### **50 Schlüsselideen Psychologie** (Adrian Furnham)

1. Aufl. 2010, 208 S., 150 Abb., geb. m. SU  
ISBN 978-3-8274-2378-8

Preis pro Band: € (D) 24,95 / € (A) 25,65 / CHF 33,50

## Die neue Reihe für Clevere!



## ARTIKEL DES QUARTALS

Vorgestellt von Martin Egelhaaf; Neurobiologie & Center of Excellence, Cognitive Interaction Technology (CITEC), Universität Bielefeld, 33501 Bielefeld

# ON and OFF Pathways in *Drosophila* Motion Detection

Maximilian Joesch, Bettina Schnell, Shamprasad Varija Raghu, Dierk F. Reiff und Alexander Borst

Erschienen in *Nature* 468 (2010): 300-304.

Wenn man versucht, die virtuoson Flüge von Fliegen mit bloßem Auge zu beobachten oder eine Fliege zu fangen, ist man fasziniert von deren oftmals atemberaubenden Manövern. Während das menschliche Sehsystem ohne technische Hilfsmittel kaum in der Lage ist, die Bewegungen der Tiere angemessen zu registrieren, sind diese z.B. in der Lage, sicher und ohne Kollisionen auch in engen Umwelten herumzufliegen und auf geeigneten Objekten zu landen. Diese Verhaltensleistungen beruhen zu einem erheblichen Teil auf der Information, die in den komplexen retinalen Bildverschiebungen enthalten ist, die durch Eigenbewegung des Tiers induziert werden. Diese Bewegungsinformation wird in einer Serie von Verarbeitungsschritten von den neuronalen Schaltkreisen im visuellen System ausgewertet und in Signale transformiert, die zur Flugsteuerung verwendet werden können.

In den letzten Jahren haben wir sehr viel darüber gelernt, welche Information am Ausgang des Bewegungssehsystems vorliegt, sogar unter den komplexen raumzeitlichen Reizbedingungen, wie sie in natürlichen Flugsituationen auftreten (Reviews: Egelhaaf 2009; Borst et al. 2010). Trotzdem sind die neuronalen Mechanismen der Bewegungsdetektion, die an jedem Punkt des Sehfelds Informationen über den entsprechenden lokalen Bewegungsvektor auswerten, noch immer weitgehend unbekannt. Neue Untersuchungen weisen jedoch den Weg, wie dieser Schlüsselprozess des Bewegungssehens durch eine Kombination von genetischen Techniken mit gezielten Untersuchungen von Verhaltensreaktionen bzw. der Antworteigenschaften von Ausgangsneuronen in der visuellen Bewegungsbahn, den sog. Tangentialzellen, entschlüsselt werden könnte. Joesch et al. sind auf diesem Weg einen entscheidenden Schritt weiter gekom-

men, indem sie spannende Erkenntnisse zur Transformation der Ausgangssignale der Photorezeptoren in die Eingangssignale des Bewegungsdetektionssystems gewinnen konnten. Interessanterweise gibt es bei diesem Transformationsschritt erstaunliche Parallelen, aber auch Unterschiede zur Signalverarbeitung, wie sie für die Wirbeltierretina bekannt ist.

Auch wenn das visuelle System von Fliegen schon seit Langem zu den am besten untersuchten Bereichen von Nervensystemen gehört, weiß man über die zellulären Mechanismen der lokalen Bewegungsdetektion noch relativ wenig. Das meiste, was wir zu diesem grundlegenden Prozess der visuellen Bildverarbeitung bei Fliegen wissen, stammt entweder aus Verhaltensexperimenten oder aus elektrophysiologischen Studien an Tangentialzellen (Egelhaaf 2009; Borst et al. 2010). Alle diese Erkenntnisse sind deshalb indirekt. Sie haben jedoch schon vor vielen Jahren zur Entwicklung eines der erfolgreichsten Modelle der visuellen Informationsverarbeitung geführt, des sog. Korrelationsbewegungsdetektors (oder oft auch nach dessen einflussreichstem Entdecker Reichardt-Detektor genannt; Reichardt 1961; Borst und Egelhaaf 1989). Dieses Modell wurde seither in vielfältiger Weise kontinuierlich weiterentwickelt, sodass sich alle wesentlichen Eigenschaften des Bewegungssehsystems von Fliegen erklären lassen, bis hin zu dessen Antworten auf dynamisch komplexe Bewegungsmuster, wie sie in Freiflugsituationen auftreten (z.B. Borst et al. 2003; Lindemann et al. 2005; Brinkworth und O'Carroll 2009).

Dieses Modell beschreibt die grundlegenden Algorithmen der Bewegungsdetektion; es nimmt jedoch keinerlei Bezug auf die zugrunde liegenden neuronalen Mechanismen. Die Mechanismen der Be-

wegungsdetektion beruhen u.a. auf einer multiplikativen Verrechnung von zuvor in geeigneter Weise räumlich und zeitlich gefilterten Signalen, die von benachbarten Punkten auf der Retina herrühren. Auch wenn während der vergangenen 30 Jahre immer wieder Versuche unternommen wurden, die zelluläre Basis dieser Mechanismen aufzuklären, ist man lange nicht über Erklärungsansätze und Hypothesen hinausgekommen. Ein wesentlicher Grund hierfür liegt in der geringen Größe der relevanten Neuronen, die sie für systematische elektrophysiologische Untersuchungen nur schwer zugänglich macht. Die derzeit rasante Entwicklung elaborierter genetischer Ansätze, mit denen gezielt einzelne Neuronentypen in neuronalen Schaltkreisen von *Drosophila* manipuliert, d.h. selektiv blockiert oder aktiviert werden können, könnte den entscheidenden Schlüssel zur Lüftung der Geheimnisse der zellulären Mechanismen der Bewegungsdetektion darstellen. Aus den Folgen solcher Manipulationen für die Leistungen des Bewegungssehsystems, die sich entweder in bewegungsabhängigen Verhaltensreaktionen oder in den Antwortsignalen von Tangentialzellen manifestieren, lassen sich dann recht spezifische Schlüsse auf die zellulären Mechanismen der Informationsverarbeitung ziehen (z.B. Riestter et al. 2007; Katsov und Clandinin 2008).

Von diesem Methodenrepertoire haben Joesch et al. virtuos Gebrauch gemacht. Ziel ihrer genetischen Manipulationen waren zwei identifizierte Neuronentypen (die sog. L1- und L2-Zelle), die jeweils einmal pro Punkt des retinalen Bilds vorhanden sind und die ihre Eingangssignale direkt von Photorezeptoren erhalten (Fischbach und Dittrich 1989; Meinertzhagen und O'Neil 1991). L1 und L2 spielen eine wichtige Rolle bei der zeitlichen Filterung der retinalen Eingangssignale der Bewegungssehbahn (Laughlin 1994; Juusola et al. 1996). Auf der Basis des Einsatzes eines breiten Spektrums genetischer Ansätze sowie der Überwindung der großen Schwierigkeiten, bei *Drosophila* überhaupt die bewegungsinduzierten Signale von Tangentialzellen elektrophysiologisch zu registrieren, folgt die Analyse von Joesch et al. in vier konzeptionell klaren Schritten.

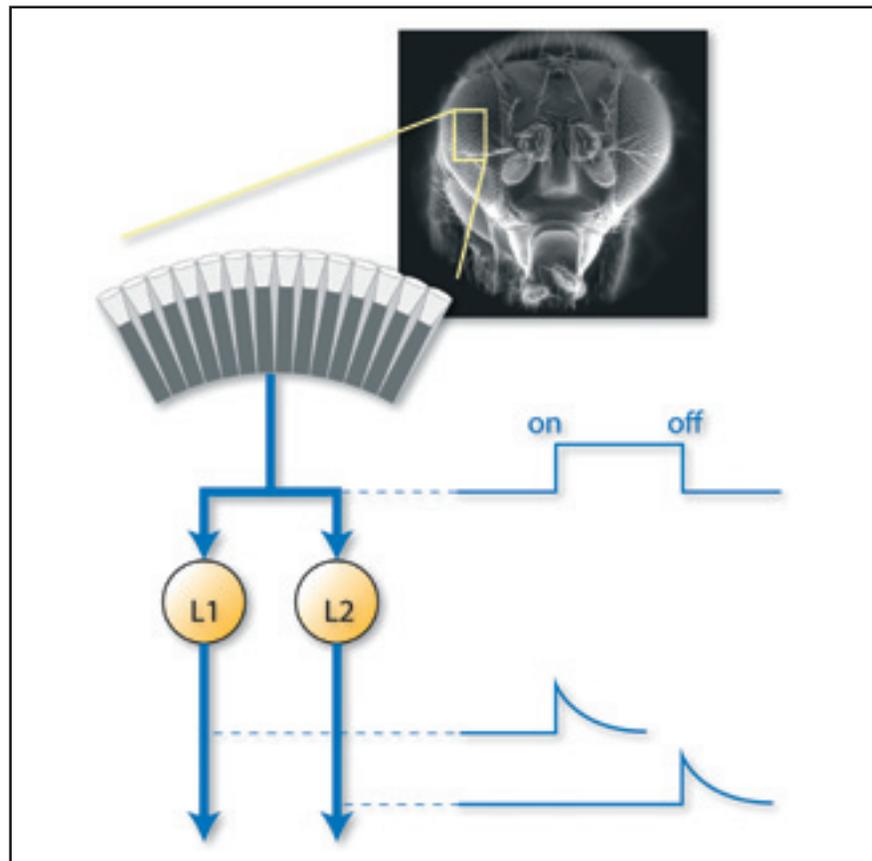
**1. Blockierung des synaptischen Ausgangs von L1- bzw. L2-Zellen:** Die Blockierung der chemischen Ausgangssynapsen sowohl von L1 als auch von L2 führt zu einer fast vollständigen Reduktion der Antwort von Tangentialzellen auf Reizung durch Bewegung eines großflächigen Streifenmusters.

Diese Antwortreduktion ist unabhängig vom Musterkontrast. Selektive Blockierung von entweder L1 oder L2 führt zu einer partiellen Reduktion der neuronalen Antworten. Diese Ergebnisse zeigen, dass für die Generierung von Bewegungsantworten sowohl L1 als auch L2 notwendig sind.

**2. Wiederherstellung der synaptischen Übertragung zwischen Photorezeptoren und L1- bzw. L2-Zellen:** In Mutanten, in denen die synaptische Übertragung zwischen Photorezeptoren und deren postsynaptischen Neuronen unterdrückt war, wurde diese selektiv entweder für L1 oder L2 wiederhergestellt. In beiden Fällen kam es unabhängig vom Kontrast des großflächigen Bewegungsmusters zu einer fast wildtypischen Antwort. Diese Resultate legen den Schluss nahe, dass – entgegen der vorherigen Schlussfolgerung – sowohl L1 als auch L2 hinreichend für die Erzeugung von Bewegungsantworten in den Tangentialzellen sind.

**3. Elektrische Kopplung zwischen L1- und L2-Zellen:** Das Paradoxon, das sich scheinbar aus den Schlussfolgerungen der beiden ersten Analyseschritte ergibt, konnte durch Evidenzen für eine elektrische Kopplung von L1 und L2 über ‚gap junctions‘ aufgelöst werden. So konnte gezeigt werden, dass L1 und L2 farbstoffgekoppelt sind. Darüber hinaus konnte durch Expression eines einwärts-gleichrichtenden Kaliumkanals entweder in L1 oder L2 die Bewegungsantwort in den Tangentialzellen fast vollständig blockiert werden. Dies legt nahe, dass die elektrische Kopplung relativ stark ist. Daher hat eine Blockade des synaptischen Ausgangs von L1 oder L2 gravierende Konsequenzen, während eine Blockade des synaptischen Eingangs von entweder L1 oder L2 aufgrund deren elektrischer Kopplung kompensiert werden kann.

**4. Funktionelle Spezialisierung von L1- und L2-Zellen als Eingangselemente für ein ON- bzw. ein OFF-System:** Die Präsentation von bewegten Kanten mit einer bestimmten Helligkeitspolarität führt nach selektiver Blockierung von L1 bzw. L2 zu qualitativ unterschiedlichen Antworten in den Tangentialzellen: Nach Blockierung von L1 wurden die neuronalen Antworten auf eine bewegte Kante, die zu einer Helligkeitszunahme führte (ON-Kante), fast vollständig reduziert, während deutliche Reaktionen auf bewegte Kanten, die zu einer Helligkeitsabnahme führen (OFF-Kanten) vorhanden sind. Im Gegensatz dazu führt die Blockierung von L2 zu nur wenig



**Aufspaltung der Eingangssignale des Bewegungssystems der Fliege in ein paralleles System von ON- und OFF Kanälen.** Für jeden Bildpunkt bilden Photorezeptoren des Komplexauges von Fliegen synaptische Kontakte mit einer L1- und einer L2-Zelle. Während die L1-Zellen die Eingangselemente des ON-Systems darstellen, das auf Helligkeitszunahmen antwortet, sind die L2-Zellen Eingangselemente des OFF-Systems, das auf Helligkeitsdekremente antwortet.

reduzierten ON-Reaktionen, während die OFF-Reaktionen weitgehend unterdrückt sind. Dieser Befund macht deutlich, dass die Eingangssignale des Bewegungsdetektionssystems funktionell in einen ON- und einen OFF-Kanal spezialisiert sind.

Eine ähnliche funktionelle Aufspaltung der visuellen Eingangssignale in ein ON- und OFF-System ist für die Wirbeltierretina schon seit Langem bekannt (Wässle 2004). Offensichtlich folgt die Informationsverarbeitung im peripheren visuellen System auch in phylogenetisch sehr unterschiedlichen Tiergruppen ganz ähnlichen Prinzipien. Trotzdem scheinen die zugrunde liegenden zellulären Mechanismen bei *Drosophila* anders zu sein: Im Gegensatz zu ON- und OFF-Bipolarzellen in der Wirbeltierretina besitzen L1 und L2 denselben Transmitterrezeptor und antworten im Dendriten mit sehr ähnlichen elektrischen Signalen auf alle bislang getesteten visuellen Stimuli. Die Ähnlichkeit der dendritischen Antworten wird durch die von Joesch et al.

beschriebene starke elektrische Kopplung beider Zelltypen noch verstärkt.

Wo findet die funktionelle Spezialisierung dann statt? Joesch et al. können hier nur Vermutungen diskutieren. Grundsätzlich gibt es zwei Möglichkeiten: entweder dadurch, dass die Signale innerhalb von L1- bzw. L2-Zellen zwischen Dendriten und Ausgangsterminal unterschiedlich rektifiziert werden, oder auf der Ebene nachgeschalteter Zellen. Das Methodenrepertoire steht zur Verfügung, um auch diese Frage vollends aufzuklären und so unser Verständnis der zellulären Mechanismen der Bewegungsdetektion bei Fliegen einen weiteren bedeutenden Schritt voranzubringen.

Die Ergebnisse von Joesch et al. werfen die Frage auf, welchen Vorteil eine Aufspaltung der visuellen Eingangssignale des Bewegungssystems in einen ON- und einen OFF-Kanal haben könnte. Diese Frage wurde, wenn auch vor einem ganz anderen Hintergrund, bereits in den ersten Untersuchungen zum Mechanismus der



Alexander Borst und Maximilian Joesch

Bewegungsdetektion gestellt (Hassenstein und Reichardt 1956). Ein Hauptgrund dafür, warum solche ON- und OFF-Kanäle, die jetzt von Joesch et al. (2010) experimentell belegt werden konnten, zuvor immer wieder postuliert wurden, ist das Problem, mit biophysikalischen Mechanismen eine multiplikative Interaktion zu implementieren. Eine Trennung in ON- und OFF-Kanäle könnte die zelluläre Umsetzung einer Multiplikation, die ein ganz wesentliches Element von Bewegungsdetektoren des Korrelationstyps darstellt, durch plausible zelluläre Mechanismen ermöglichen. Eine weitere Komplikation für einen zellulären Multiplikationsmechanismus resultiert aus den Evidenzen, dass bei der Bewegungsdetektion nicht nur räumlich benachbarte ON- und OFF-Signale jeweils getrennt verrechnet werden, sondern dass es auch zu einer Interaktion von ON- und OFF-Signalen kommt. Letztere führt dann zu Bewegungssignalen mit umgekehrtem Vorzeichen (Hassenstein und Reichardt 1956; Egelhaaf und Borst 1992). Derzeit lässt sich allenfalls spekulieren, warum ein solches Informationsverarbeitungsprinzip vorteilhaft sein könnte. So könnte es z.B. zu besonders störunanfälligen Signalen führen (Egelhaaf und Borst 1992). Es ist eine große Herausforderung an zukünftige Untersuchungen, nicht nur die zellulären Mechanismen des Multiplikationsprozesses aufzuklären, sondern auch die funktionelle Bedeutung der einzelnen Verarbeitungsschritte zu verstehen. Diese Herausforderung wird nur durch den Einsatz eines innovativen experimentellen Methodenrepertoires in Kombination mit Modellierungsansätzen zum Testen der Tragfähigkeit experimentell etablierter Hypothesen zu meistern sein.

### Literatur

- Borst, A. und Egelhaaf, M. (1989): Principles of visual motion detection. *Trends Neurosci* 12: 297-306.
- Borst, A., Haag, J. und Reiff, D. (2010): Fly motion vision. *Annu Rev Neurosci* 33: 49-70.
- Borst, A., Reisenman, C. und Haag, J. (2003): Adaptation to response transients in fly motion vision: II. Model studies. *Vision Res* 43: 1309-1322.
- Brinkworth, R.S.A. und O'Carroll, D.C. (2009): Robust models for optic flow coding in natural scenes inspired by insect biology. *PLoS Comput Biol* 5: e1000555. doi:10.1371/journal.pcbi.1000555.
- Egelhaaf, M. (2009): Insect motion vision. *Scholarpedia*, 4: 1671, www.scholarpedia.org/article/Insect\_motion\_vision
- Egelhaaf, M. und Borst, A. (1992): Are there separate on- and off-channels in fly motion vision? *Visual Neuroscience* 8: 151-164.
- Fischbach, K.F. und Dittrich, A.P.M. (1989): The optic lobe of *Drosophila melanogaster*. I. A Golgi analysis of wild-type structure. *Cell Tissue Res* 258: 441-475.
- Hassenstein, B. und Reichardt, W. (1956): Systemtheoretische Analyse der Zeit-, Reihenfolgen- und Vorzeichenauswertung bei der Bewegungsperzeption des Rüsselkäfers *Chlorophanus*. *Z Naturforsch* 11b:5 13-24.
- Juusola, M., French, A.S., Uusitalo, R.O. und Weckström, M. (1996): Information processing by graded-potential transmission through tonically active synapses. *Trends Neurosci* 19: 292-297.
- Katsov, A.Y. und Clandinin, T.R. (2008): Motion processing streams in *Drosophila* are behaviorally specialized. *Neuron* 59:3 22-35
- Laughlin, S.B. (1994): Matching coding, circuits, cells, and molecules to signals: General principles of retinal design in the fly's eye. *Progress in Retinal and Eye Research* 13: 165-196.
- Lindemann, J.P., Kern, R., van Hateren, J.H., Ritter, H. und Egelhaaf, M. (2005): On the computations analyzing natural optic flow:

- quantitative model analysis of the blowfly motion vision pathway. *J Neurosci* 25: 6435–6448.
- Meinertzhagen, I.A. und O'Neil, S.D. (1991): Synaptic organization of columnar elements in the lamina of the wild type in *Drosophila melanogaster*. *J Comp Neurol* 305: 232–263.
- Reichardt, W. (1961): Autocorrelation, a principle for the evaluation of sensory information by the central nervous system. In: Rosenblith, W.A. (ed.) *Sensory Communication*. New York, London: M.I.T. Press and John Wiley & Sons, pp. 303-317.
- Riester, J., Pauls, D., Schnell, B., Ting, C.Y., Lee, C.H., Sinakevitch, I., Morante, J., Strausfeld, N.J., Ito, K. und Heisenberg, M. (2007): Dissection of the peripheral motion channel in the visual system of *Drosophila melanogaster*. *Neuron* 56: 155-170.
- Wässle, H. (2004): Parallel processing in the mammalian retina. *Nature Rev Neurosci* 5: 747-757.

### Kurzbiografien

**Alexander Borst** geboren in Bad Neustadt/Saale am 18. August 1957. Studium der Biologie an der Universität Würzburg (1976-1981); Promotion bei Martin Heisenberg an der Universität Würzburg (1984); wissenschaftlicher Mitarbeiter am Max-Planck-Institut für Biologische Kybernetik in Tübingen (1984-1993). Nachwuchsgruppenleiter am Friedrich-Miescher-Laboratorium der MPG in Tübingen (1993-1999); Professor an der University of California, Berkeley (1999-2001); Direktor am Max-Planck-Institut für Neurobiologie in Martinsried (seit 2001).

**Maximilian Joesch**, geboren in Viña del Mar, Chile, studierte Biochemie an der Eberhard-Karls-Universität Tübingen (2005). Im Rahmen des Studiums verbrachte er ein Jahr am Max-Planck-Institut für Neurobiologie, bei dem er darauffolgend seine Diplomarbeit und Doktorarbeit im Sehsystem der Fliege *Drosophila* durchführte. Ende 2009 beendete er seine Promotion unter Leitung von Prof. Alexander Borst und Dr. Dierk Reiff. Nach einem kurzem PostDoc bei Prof. Borst und einer kleinen Weltreise setzt Maximilian Joesch seit September 2010 seine Forschung bei Prof. Markus Meister an der Harvard University in der Maus-Retina fort.

### Korrespondenzadresse

**Prof. Dr. Alexander Borst**  
 MPI für Neurobiologie  
 Systems and Computational Neurobiology  
 Am Klopferspitz 18  
 82152 Martinsried  
 Tel.: +49 89 8578 2150  
 Fax: +49 89 8578 2152  
 E-Mail: borst@neuro.mpg.de

# Zum hundertsten Geburtstag von Richard Jung (27. Juni 1911 – 25. Juli 1986)

Johannes Dichgans und Hans-Joachim Freund

Richard Jung war der Lehrer und Förderer einer großen pathophysiologisch orientierten Neurologenschule, deren Denken die anthologisch syndromatische Betrachtungsweise überwunden hat, ein guter, breit gebildeter Physiologe und Neurologe und ein Vorkämpfer der die Grenzen von Fachdisziplinen überwindenden Hirnforschung, der Gründer der klinischen Neurophysiologie in diesem Lande.

Die Freiburger Schule hat ihre Anfänge von einem EEG-Labor genommen, das Richard Jung bei Beringer an der Psychiatrischen und Nervenklinik seit 1938 aufgebaut hat. Mit der Entwicklung weiterer neurophysiologischer Methoden ist daraus im Laufe der Jahre die Abteilung für Klinische Neurophysiologie entstanden. Sie wurde später in Neurologische Klinik mit Abteilung für Neurophysiologie umbenannt.

## Der Werdegang von Richard Jung

Mit der Neurophysiologie kam Jung 1929 erstmals durch Paul Hoffmanns Physiologievorlesung in Berührung. Schon als Student war Jung von Bergers Entdeckung des EEG angezogen, da sich so eine erste Möglichkeit bot, den psychophysischen Phänomenen menschlicher Natur biophysikalische Ereignisse gegenüberzustellen und durch deren vergleichende Analyse Wahrnehmung und Verhalten beim Menschen zu erforschen. Das EEG lernte er dann eingehender während seiner Volontärzeit in Berlin kennen, wo der Neurochirurg Heymann mit einem von Jan Friedrich Tönnies 1933 am Vogt'schen Hirnforschungsinstitut in Berlin-Buch entwickeltem EEG Differenzialverstärker intraoperative Ableitungen am offenen Hirn durchführte.

Bevor sich Jung wissenschaftlich ganz der Neurophysiologie zuwandte, begann er 1934 bei Hugo Spatz eine neuropathologische Doktorarbeit über cerebelläre Angioblastome. Sie wurde von Harvey Cushing als beste Arbeit zum Thema gepriesen. 1936 ging er mit einem Stipendium der Rockefeller Foundation zu Carmichael an das National Hospital Queen Square London und nachfolgend zu Hess nach Zürich, wo er mit Weisschedel tierexperimentell arbeitete.

Seine klinische Ausbildung erfuhr Richard Jung überwiegend bei Beringer in Freiburg, ergänzt durch die Londoner Zeit und einen Aufenthalt 1943 bei Kleist in Frankfurt/Main, wo er Erfahrungen mit der topologischen Diagnostik bei Hirnverletzten sammelte.

## Die Freiburger Zeit

1938 begann Jung in Freiburg mit dem Aufbau eines EEG- und Polygraphielabors. Hier entstand eine enge Zusammenarbeit



mit Jan Friedrich Toennies, der in Freiburg eine Firma für elektrophysiologische Messgeräte gründete und zusammen mit Hermann Kapp die Elektromyographie, Elektronystagmographie und Polygraphie zur Aufzeichnung autonomer Messgrößen etablierte. Wie oft in der Frühphase neuer methodischer Entwicklungen waren diese frühen Jahre der klinischen Neurophysiologie wissenschaftlich und klinisch besonders ergiebig. Eine Zusammenfassung der eigenen Ergebnisse und des Standes der klinischen Neurophysiologie dieser Zeit findet sich in Jungs umfassenden Beitrag zum Handbuch der Inneren Medizin von 1953.

Zudem konnte er in Freiburg in der stereotaktischen Neurochirurgie bei Riechert und Munding an seine Interessen an der subkortikalen Elektrophysiologie aus der Zeit bei Hess anknüpfen. Zusammen mit Hassler, einem Schüler von Oskar Vogt, der als Nervenarzt und Anatom damals ebenfalls an der Freiburger Psychiatrie arbeitete, entstand das bekannte Kapitel über das extrapyramidale System.

## Die Ära der Mikrophysiologie

Aufbauend auf seinen Erfahrungen aus der Londoner Zeit mit Lord Adrian und bei Hess in Zürich begann ab 1950 die Ära der Mikrophysiologie und die Einrichtung tierexperimenteller Labore in Freiburg. Toennies hatte bereits 1938 mit dem Bau des ersten Kathodenfolgers für Hodgkin in New York die Voraussetzung für die Mikroelektroden-technik geschaffen. Thematisch stand zunächst die Physiologie des Sehens im Vordergrund. Konzeptuell suchte Jung nach Parallelen zwischen Wahrnehmungsphänomenen beim Menschen und neuronaler Aktivität beim Tier, also der Brücke zwischen subjektiver und objektiver Sinnesphysiologie. Für das visuelle System fand er zusammen mit Baumgartner und Grüsser solche psycho-neuralen Korrelationen, von der Codierung der Helligkeit durch neuronale Entladungsraten bis hin zu komplexen Wahrnehmungsphänomenen bei den vielfachen optischen Täuschungen. Später hat die Einführung neuronaler Ableitungen beim wachen Affen durch seinen Mitarbeiter Fischer und die Verwendung multipler Mikroelektroden durch Krüger die Beziehung zwischen neuronalen Einzelzellaktivitäten und Verhalten experimentell direkt zugänglich gemacht.

## Okulomotorik

Als weitere Brücke zum besseren Verständnis der neuronalen Codierung von Verhalten entwickelte sich die Okulomotorik bald zu einem zweiten Forschungsschwerpunkt. Die klinische Elektronystagmographie als quantitatives Verfahren zur Diagnostik vestibulärer und okulomotorischer Störungen objektiviert die klinische Differenzierung pathologischer Nystagmen und ergab neue Einblicke in die Pathophysiologie des Gleichgewichtssystems. Hans H. Kornhuber, Johannes Dichgans und Thomas Brandt haben dieses Gebiet sowohl experimentell als auch klinisch weiterentwickelt und die topische Hirnstammdiagnostik vestibulärer Störungen auf eine neue Grundlage gestellt. Experimentell haben zunächst Fedrickson und Kornhuber und später Otto-Joachim Grüsser und Mitarbeiter den vestibulären Kortex identifiziert und damit auch für dieses Sinnessystem die lange gesuchte kortikale Repräsentation gefunden.

## Die Beziehung zwischen einzelneuronaler Aktivität und Feldpotenzialen

Die EEG-Forschung hatte durch die Mikrophysiologie ebenfalls wichtige Impulse



erhalten. Die Arbeitsgruppe von Otto Creutzfeldt ist den Zusammenhängen zwischen der Aktivität einzelner Neurone und den von neuronalen Ensembles generierten EEG-Potenzialen nachgegangen. Dabei zeigte sich, dass die Bildung regionaler kortikaler Rhythmen maßgeblich von kortiko-subkortikalen Rückkopplungsschleifen beeinflusst wird. Experimente an der isolierten Kortexinsel haben nachgewiesen, dass hochfrequente Gruppenentladungen und pathologische Synchronisationsprozesse bei der Epilepsie zwar rein fokal entstehen können, die Generalisierung des Anfalls aber durch abnorme Synchronisation zwischen Hirnregionen zustande kommt. Die Untersuchung des physiologischen Zusammenspiels kortikaler Areale wurde später von Wolf Singer, einem Schüler von O. Creutzfeldt in München und Frankfurt/Main mit verbesserten Techniken, weiterentwickelt. Damit ergab sich ein Zugang zur Erforschung des Bindungsproblems, also der Frage, wie merkmalsbezogene Aktivität in einem distributiven Netzwerk zeitlich organisiert und damit interaktiv wird.

### Das Bereitschaftspotenzial

Ein Durchbruch für die Erfassung der Summenaktivität kortikaler Neuronenverbände durch die intakte Kopfhaut des Menschen war die Entdeckung des Bereitschaftspotenzials durch Hans H. Kornhuber und Lueder Deecke. Damit erschloss sich ein neues Forschungsfeld für die Handlungsmotorik und für die Vorbereitung von Willkürbewegungen bis hin zu dem berühmt gewordenen Experiment von Benjamin Libet zur Frage der Willensfreiheit.

Bereitschaftspotenziale spielten eine Schlüsselrolle für den Wechsel der Forschungsrichtung von Richard Jung, der sich in seinen späten Jahren der Motorik zuwandte. Jung, Dietz und Berger haben den im Hinblick auf die Libet-Debatte interessanten Befund erhoben, dass die von Dietz und Noth beschriebene posturale Vorinnervation des Armes maßgeblich zur Entstehung der viel diskutierten frühen Potenzialkomponenten des Bereitschaftspotenzials bei Handbewegungen beiträgt. Zusammen mit Altenmüller gefundene Potenzialasymmetrien bei der Schreibmotorik von Rechts- und Linkshändern erbrachten Hinweise auf lateralisierte Hirnfunktionen als zerebrale Korrelate der Händigkeit.

Die Untersuchung der Beziehung zwischen dem Entladungsverhalten einzelner motorischer Einheiten und dem Populationsverhalten des Muskels durch Büdingen, Dietz und Freund ergab Anknüpfungspunkte



zu Befunden, die Jung in den dreißiger Jahren im Rahmen seiner Habilitationsarbeit zum Tremor erhoben hatte. Jung war durch die Arbeiten von Erich von Holst zur Koordination der Flossenbewegungen bei Fischen auf die Phasenbeziehung des Tremors in den verschiedenen Extremitäten aufmerksam geworden. Die Synchronisationsphänomene des pathologischen Tremors ließen sich damals nicht, wie erwartet, auf einen zentralen Schrittmacher zurückführen. Die vermuteten Zusammenhänge ließen sich mit der damaligen Methodik noch nicht erfassen und wurden erst in letzter Zeit durch Modelle gekoppelter Oszillatoren verständlicher.

### Die Freiburger Schule

Das Konzept der Freiburger Schule beruhte auf der Überzeugung, dass sich Klinik und wissenschaftliche Arbeit wechselseitig anregen und dass die Analyse der gestörten Funktion dem klinischen Verständnis ebenso zugute kommt wie klinische Beobachtungen den wissenschaftlichen Fragestellungen. Methodisch stand die Neurophysiologie ganz im Vordergrund. Pathogeneseforschung war darüber nur indirekt zugänglich. Bildgebende Verfahren des Gehirns und molekulare Neurobiologie gab es noch nicht. Die klinische Neurophysiologie war deshalb das damals innovativste neurowissenschaftliche Gebiet und eröffnete neue Zugänge zur Untersuchung der Pathophysiologie neurologischer, aber auch psychiatrischer Störungen. Die Neurophysiologie war essenzieller Bestandteil der Klinik. Offensichtlich war diese Kombination so attraktiv, dass Jung über vier Jahrzehnte ausgezeichneten Nachwuchs für seine Abteilung gewinnen konnte.

Die Entwicklung der klinischen und experimentellen Neurowissenschaften in Freiburg durch Richard Jung zwischen 1940 und 1980 ist dadurch charakterisiert, dass er eine klinische Neurologenschule begründete und gleichzeitig auch eine Reihe von Theoretikern auf den Weg brachte, welche die Entwicklung der systemischen Neurowissenschaften in Deutschland nachhaltig geprägt haben. Eine weitere Besonderheit ist die Weitergabe dieser Dynamik an die nächste Generation, die sein wissenschaftliches Erbe weitergeführt und an ihre zahlreichen Schüler, die „Enkelgeneration“ weitergegeben hat.

Einige der Mitarbeiter wie von Baumgarten, Creutzfeldt und Grüssler, die ursprünglich Kliniker werden wollten, sind experimentelle Neurophysiologen geworden, ebenso wie die Physiker Fischer, Krüger, oder Psychophysiker, wie der Psychologe Spillmann. Andererseits sind auch eine ganze Reihe reiner Kliniker aus der „Neurophys“ hervorgegangen, die meist zugleich erfahrene klinische Neurophysiologen waren. Hierzu gehörten Kendel, Kuhlo, Meier-Mickeleit, Rau, Schulz und Sindermann.

Viele der Mitarbeiter folgten aber dem dominierenden Muster einer Kombination von Klinik und neurophysiologischer Grundlagenforschung. Hierzu gehörten Baumgartner, Kornhuber, Conrad, Deecke, Dichgans, Brandt, Diener, Spehlmann, Freund, Dietz, Büdingen, Hennerici, Noth, Thoden, Berger und Altenmüller. Man arbeitete tags mit den Kranken und abends und nachts experimentell mit den Tieren, natürlich auch an Wochenenden. Wissenschaft und Privatleben wurden nicht so deutlich getrennt wie heute. Den diffamierenden Begriff Feierabendwissenschaft gab es noch nicht.

Aber auch andere, nicht main stream Projekte hat Jung nachhaltig gefördert. Jerusalem hat mit Noetzel, der die für die Ausbildung wichtigen klinisch-neuropathologischen Konferenzen organisierte, neuropathologisch gearbeitet. Cramer hat nach seiner Zeit bei Axelrod ein neurochemisches Labor aufgebaut und mit Clarenbach ein Schlaflabor gegründet. Hacker und nachfolgend Voigt übernahmen den Aufbau der Neuroradiologie, damals in einem einzigen Raum. Freund, Kendel, Voigt, Hennerici, Büdingen und von Reutern etablierten eine Ultraschallgruppe mit elektronischem Sektor-Scan und Doppelsonographie, die damals von Freiburg aus ihren Ausgangspunkt in Deutschland nahm. Der elektronische Sektor-Scan, von Somer in Utrecht konstruiert und von Einighammer weiterentwickelt, ergab vor der Ära der Bildgebung mittels CT und MRT erste Vorahnungen der kommenden Schnittbildverfahren des Gehirns.



## Die Persönlichkeit Richard Jungs

Jung hatte durch seine Ausbildung ein ungewöhnlich breites Spektrum der Neurowissenschaften kennengelernt. Diese Vielseitigkeit verbunden mit wissenschaftlicher und philosophischer Neugier waren Merkmale seiner ungemein anregenden Persönlichkeit. Nicolai Hartmann war sein Lieblingsphilosoph. Dessen Schichtenmodell der Wirklichkeit, nach dem jeder Realitätsschicht eine eigene Gesetzmäßigkeit zukommt, half ihm, biologische Vorgänge zu verstehen und zu interpretieren, so zum Beispiel die Kluft zwischen der Welt der Wahrnehmung und der Neurophysiologie.

Darüber hinaus war Jung seit seinen frühen Jahren ein passionierter Sammler von Handzeichnungen und druckgrafischen Blättern des 16.-18. Jahrhunderts – eine optimale Ergänzung zu seinem wissenschaftlichen Leitthema, der Psychophysik des visuellen Systems. Grundfragen der Wahr-

nehmungspsychologie und der klassischen Psychophysik des 19. Jahrhunderts nach der Objektivität von Sinnesinformationen bildeten eine Brücke zur Philosophie. Die Störung bildnerischer Gestaltungsprozesse bei Malern fand ihren Niederschlag in Expertisen, z.B. über die Rückbildung des visuellen Neglekts nach Schlaganfall. Seine beachtliche Sammlung hat er später der Staatlichen Kunsthalle Karlsruhe und der Staatsgalerie Stuttgart gestiftet.

R. Jung gewährte seinen Schülern große thematische Freiheit. So erklären sich Vielfalt und Originalität der Themen an seinem Hause. Er achtete ihre Eigenständigkeit und begleitete sie mit Interesse, manchmal auch Bewunderung. Er förderte sie durch Bekanntmachung ihrer Ergebnisse in seinen zahlreichen synoptischen Schriften. Jung war ein strenger Klinikchef. Er liebte die Visite und die Diskussion in kleinen Gruppen und persönlichen Seminaren weit mehr als große Kongresse. Die Profilierung

in Fachgesellschaften und die große Bühne entsprachen nicht seiner Neigung. Ehrenvolle Rufe nach Zürich, wo ihm später die Ehrendoktorwürde verliehen wurde, und an das Max-Planck-Institut in München hatte er abgelehnt. Er war ein Denker und ein ungemein anregender Gesprächspartner. Die Diskussionen in den Seminaren mit den vielen illustren Gästen – insbesondere den Freunden Donald Mackay, J.C. Eccles und J. Szentágothai – sind für viele seiner Schüler prägend gewesen. Es muss wohl an diesen Eigenschaften gelegen haben, dass Jung eine solch maßgebliche Rolle für die Entwicklung der klinischen und systemischen Neurowissenschaften in Deutschland spielen konnte.

### Korrespondenzadresse

*Prof. Dr. em. Johannes Dichgans*

*Bei der Ochsenweide 6*

*72076 Tübingen*

*E-Mail: johannes.dichgans@uni-tuebingen.de*

## Zukunftsthemen der Neurowissenschaften – Ergebnisse eines Foresight-Prozesses

*Bernd Beckert*

Welche Themen werden in den Neurowissenschaften in Zukunft besonders relevant? Von welchen Forschungsbereichen versprechen sich Wissenschaftlerinnen und Wissenschaftler die größten Erkenntnisgewinne bei der Erforschung des menschlichen Gehirns? Und: Welche Themen sollten aus innovationspolitischer Sicht von der Forschungsförderung künftig besonders berücksichtigt werden? Diese Fragen standen im Mittelpunkt eines umfangreichen, vom BMBF geförderten Foresight-Prozesses, der von Fraunhofer ISI und Fraunhofer IAO durchgeführt wurde. In diesem Beitrag werden die zentralen Ergebnisse des Foresights für den Forschungsbereich der Neurowissenschaften dargestellt sowie das neu entwickelte Themenfeld der „Mensch-Technik-Kooperationen“ vorgestellt.

### 1 Der Foresight-Prozess: Hintergrund und Methode

Im November 2007 wurden die Fraunhofer-Institute ISI und IAO von der Strate-

gieabteilung des Bundesministerium für Bildung und Forschung (BMBF) mit der Durchführung eines umfangreichen Foresight-Prozesses zur Identifizierung zukunftsweisender Forschungsthemen beauftragt. Der Prozess wurde im Sommer 2009 abgeschlossen, die Ergebnisse wurden im Mai 2010 der Öffentlichkeit zugänglich gemacht (Cuhls et al. 2009a und 2009b).

Der Foresight-Prozess bestand aus einer Analyse von Zukunftstrends in 14 etablierten, technisch orientierten Forschungsbereichen, wie z.B. der Materialforschung, der Informations- und Kommunikationstechnologie, der Nanotechnologie, der Neurowissenschaften oder der Biotechnologie (Phase 1) und einer Zusammenschau von Entwicklungen und Trends über diese Bereiche hinweg (Phase 2). Ziel des Foresight-Prozesses war es, die HighTech-Strategie der Bundesregierung um eine längerfristige Perspektive zu ergänzen.

Den Startpunkt der „Suchphase“ von Zukunftsthemen in den jeweiligen Ausgangsfeldern bildeten neben der Literaturanalyse mehrere Workshops mit internen

und externen Expertinnen und Experten aus den jeweiligen Forschungsfeldern. Die Befunde wurden anschließend in zahlreichen Einzelgesprächen mit nationalen und internationalen Experten diskutiert und ergänzt. Eine bibliometrische Analyse diente zur Bestätigung und Anreicherung der bis dahin erzielten Ergebnisse. Außerdem wurde eine Online-Befragung durchgeführt, in der die erarbeiteten Zukunftsthemen von einer größeren Zahl von Experten bewertet wurden. Damit lag nach Abschluss von Phase 1 für jedes der vierzehn Felder eine Zusammenstellung von relevanten Zukunftsthemen vor. In diesem Aufsatz werden die Ergebnisse für den Bereich der Neurowissenschaften vorgestellt.

Parallel zur Suche innerhalb der definierten Felder wurde von Beginn an eine kontinuierliche Zusammenschau betrieben. So hatten schon in den Auftaktworkshops jeweils zwei Fachgruppen gemeinsam getagt und jede Fachgruppe eine Matrix mit Querbezügen zu allen anderen Feldern erarbeitet. Nachdem die ersten Befunde vorlagen, wurde der gesamte Pool aus Schnittstellen und Einzelthemen, denen herausragende Zukunftsrelevanz attestiert worden war, in den Blick genommen. Dabei wurden „Zukunftsfelder neuen Zuschnitts“ identifiziert. In Zusammenhang mit der Neurowissenschaft ist insbesondere das so entstandene neue Thema „Mensch-Technik-Kooperationen“ von Bedeutung, das im zweiten Teil dieses Aufsatzes vorgestellt wird.

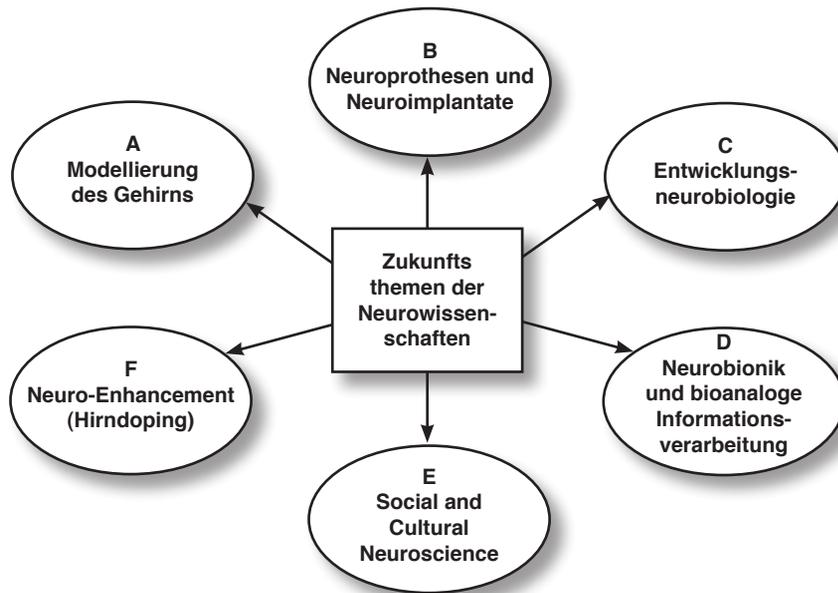


Abb. 1: Die sechs identifizierten Zukunftsthemen der Neurowissenschaften

**2 Zukunftsthemen in der neurowissenschaftlichen Forschung**

Am Ende des beschriebenen Prozesses von Phase 1 standen sechs Zukunftsthemen für die Neurowissenschaften für die kommenden 15 bis 20 Jahre. Sie sind in Abbildung 1 dargestellt und werden anschließend erläutert.

Bevor auf die Zukunftsthemen im Einzelnen eingegangen wird, soll die Bedeutung der medizinischen Forschung zur Behandlung von Erkrankungen des Gehirns und des Nervensystems für den Erkenntnisfortschritt in den Neurowissenschaften betont werden. Die medizinisch-klinische Forschung wird in Deutschland und anderen Ländern bereits umfassend gefördert und es existieren etablierte Strukturen (vgl. Roloff und Beckert 2006). Da im Foresight-Prozess Zukunftsthemen und noch nicht etablierte Bereiche im Vordergrund standen, wurde der Bereich der medizinischen Forschung ausgeklammert. Allerdings kommen immer wieder zentrale Impulse aus diesem Bereich, was sich auch in der Zukunft fortsetzen wird.

**A. Modellierung des Gehirns**

Das erste Zukunftsfeld, das sich im Foresight-Prozess für die Neurowissenschaften als relevant herausgestellt hat, ist die Modellierung des Gehirns. Die Hirnforschung lässt sich bekanntlich in drei Ebenen unterteilen: Auf der unteren Ebene werden Vorgänge auf dem Niveau einzelner Zellen und Moleküle untersucht. Auf der mittleren Ebene steht die Beschreibung des Geschehens innerhalb von Verbänden von Neuronen und Zellen im Vordergrund. Und auf der oberen Ebene

sollen diejenigen Hirnareale bestimmt werden, die bei spezifischen Handlungen bzw. Denkvorgängen aktiv sind.

Nach Ansicht führender Neurowissenschaftler ist es insbesondere die mittlere Ebene, die in Zukunft eine wichtige Rolle in der Forschung spielen sollte. Hier geht es darum, jene neuronalen Prozesse zu verstehen, die beim Lernen, Erkennen und Planen von Handlungen vorkommen. Eine Hauptfrage ist, wie „Schaltkreise“ von Hunderten oder Tausenden von Neuronen im Verbund des ganzen Gehirns Informationen codieren, bewerten, speichern und auslesen. Allerdings fehlt heute noch eine „Theorie des Gehirns“. Tatsächlich schwillt die Datenflut aus den Laboren in einem Ausmaß an, das die Experimentatoren mit deren Deutung und Verarbeitung überfordert. Hier sind die empirisch arbeitenden Neurowissenschaftler auf die Unterstützung von Mathematikern, Physikern und Informatikern angewiesen. Damit ist das Gebiet der Computational Neurosciences benannt, das in Zukunft immer wichtiger werden dürfte (vgl. auch Ritzert 2006, BMBF 2006a).

**B. Neuroprothesen und Neuroimplantate**

Die Forschungs- und Technologiegebiete Neuroprothetik und Neuroimplantate beschäftigen sich mit der Wiederherstellung sensorischer und motorischer Fähigkeiten durch die elektrische Stimulation neuronaler Prozesse und sind im weiten Sinne dem medizinisch-klinischen Bereich zuzuordnen. Die Prozesse zur Steuerung von Sensorik und Motorik im Gehirn werden von elektrischer

Aktivität begleitet, die eine Basis für die Signalübertragung zwischen den einzelnen neuronalen Elementen im zentralen Nervensystem darstellt. Dadurch ergibt sich die Möglichkeit, technische Systeme über neuroelektrische Schnittstellen an Nerven anzukoppeln (vgl. Stieglitz und Rosahl 2005).

Die Entwicklung neuroelektrischer Schnittstellen profitiert von Fortschritten in der IuK-Technologie, der Miniaturisierung mechanischer und elektronischer Systeme sowie von jüngsten Erkenntnissen über die Funktionsweise des Gehirns. Neuartige Kombinationen unterschiedlicher Wissens- und Technologiefelder ermöglichen z.B. neue Gehirn-Computer- Schnittstellen. Beispielhaft für diesen Bereich steht das Projekt der mentalen Schreibmaschine, die von Fraunhofer FIRST und Charité in Berlin entwickelt wurde, und die es gelähmten Menschen ermöglicht, einen Text durch reine Gedankenanstrengung zu „tippen“.

Die Themen „Modellierung des Gehirns“ und „Neuroprothesen und -implantate“ stießen – zusammen mit dem Thema „Entwicklungsneurobiologie (siehe unten) – auf große Akzeptanz bei den für den Foresight-Prozess befragten Expertinnen und Experten. Bei der Frage nach der Relevanz der einzelnen Themengebiete in zehn Jahren wurde diesen drei Themen die höchste Wichtigkeit zugeschrieben.

Bei der Modellierung des Gehirns handelt es sich um ein grundlagenorientiertes Themengebiet. Neuroprothesen und Neuroimplantate sind dagegen eher anwendungsorientiert und ingenieurwissenschaftlich geprägt. Dass beide Themengebiete von den befragten Expertinnen und Experten ungefähr gleich relevant eingestuft werden, reflektiert die Tatsache, dass sich in der Hirnforschung die Weiterentwicklung theoretischer Konzepte und die Entwicklung praktischer Anwendungen stark wechselseitig bedingen.

**C. Entwicklungsneurobiologie**

Generell beschäftigt sich die Entwicklungsneurobiologie mit der Entstehung und Reifung von Nervensystemen (Neurogenese). Beim Menschen wird u.a. erforscht, wie das Gehirn zunächst grobe, dann immer detailliertere Baupläne entwirft. Haupterkenntnisse der institutionalisierten Entwicklungsneurobiologie beziehen sich auf die Produktion und Funktion von Botenstoffen im Gehirn. So konnte z.B. gezeigt werden, dass Gehirnnervenzellen in den ersten 30 Lebenstagen ihre Funktionen für das ganze Leben „einüben“. Die Gehirnnervenzellen sind anfangs in der Lage, viele verschiedene Botenstoffe herzustellen, bis sie sich für ein bestimmtes Repertoire entscheiden. Im erwachsenen



Zustand greifen sie dann im Notfall – etwa bei einem epileptischen Anfall – auf das früh Gelernte zurück.

Ein wichtiges Thema innerhalb der Entwicklungsneurobiologie ist die Plastizität des Gehirns. Darunter versteht die Neurowissenschaft die Fähigkeit des menschlichen Gehirns, sich an wandelnde Umweltanforderungen durch Umstrukturierungen anzupassen. Sogenannte fluide Fähigkeiten, d.h. prozessorientierte Fähigkeiten werden überwiegend in den ersten drei Lebensjahrzehnten erlernt. Aber auch im weiteren Lebensverlauf können diese Fähigkeiten, genutzt und weiterentwickelt werden. Bestimmte Verarbeitungsmechanismen können die Plastizität des menschlichen Gehirns bis ins hohe Alter beeinflussen.

#### **D. Neurobionik und bioanalogue Informationsverarbeitung**

Bei der Neurobionik handelt es sich um ein neues, sich rasch entwickelndes Forschungsgebiet, bei dem es Schnittstellen zur Materialforschung, der Nanotechnologie und der Informations- und Kommunikationstechnologie gibt. Merkmal der Neurobionik ist es, dass der Informationsfluss in eine andere Richtung als bei der „normalen“ Hirnforschung verläuft, nämlich von der Neurobiologie zu den Ingenieurwissenschaften oder zur Informatik. Die Biologie zeigt hier Lösungswege auf, die die Techniker für die Lösung spezifischer Probleme nutzen können. So lassen sich die besonderen Leistungen tierischer Nervensysteme nutzen, um bioinspirierte Sensoren zu entwickeln (vgl. Ritzert 2006, BMBF 2007).

Wichtige Bereiche mit großem künftigen Potenzial sind die bioanalogen Informationsverarbeitungsmethoden und der Bio-Computer mit Gedächtnis- und Lernfunktionen (3). Dabei werden Programmier- und Hardwareprinzipien genutzt, die bei der Untersuchung der Funktionsweisen des Gehirn entdeckt wurden. Dadurch werden nicht nur neue Softwareanwendungen, sondern auch neue, nicht auf Silizium basierende Hardwarelösungen möglich. Stichworte sind hier: Biohardware, optische Speicher und DNA-Computing.

Ein besonderes Ziel in diesem Forschungsbereich muss es nach Auffassung der Expertinnen und Experten in Zukunft sein, eine künstliche biochemische Synapse zu entwickeln, sodass Implantate ohne Nebenwirkungen eingesetzt werden können.

#### **E. Social and Cultural Neuroscience**

Die Ergebnisse der Hirnforschung zeigen, dass Verschaltungsprozesse im Gehirn bei Kleinkindern und Jugendlichen häufig mit sozialen Erfahrungen aus dem direkten Umfeld

der Heranwachsenden zusammenhängen. Derzeit entwickelt sich aus diesen Erkenntnissen eine neue Forschungsdisziplin, die die Hirnforschung auch an die sozial- und kulturwissenschaftliche Forschungslandschaft anschließt: „Social Neuroscience“.

Die Wissenschaftlerinnen und Wissenschaftler in diesem Forschungsfeld sehen die neuronalen Prozesse in einem Wechselspiel mit dem Sozialen (vgl. z.B. Markowitsch und Welzer 2005). Dabei wird insbesondere die historische Perspektive bedeutsam: Das Gehirn und seine Potenziale koevoluieren mit der Kultur, die selbst Voraussetzungen schafft, dass sich bestimmte Potenziale entwickeln können.

Beim Forschungsfeld „Social and cultural Neuroscience“ waren sich Workshopteilnehmer und Interviewpartner dahingehend einig, dass es in Zukunft ein wichtiges Thema wird und dass es momentan noch zu wenig vorangetrieben wird. Es gab aber auch kritische Stimmen, die vorbrachten, dass die Gefahr der Banalisierung besteht, weil der gemeinsame Nenner, der in Zusammenarbeit der verschiedenen Disziplinen erzeugt werden kann, eher gering ist.

#### **F. Hirndoping / Neuro-Enhancement**

Der Fortschritt im Wissen über die Manipulation neuronaler Prozesse ermöglicht über die Behandlung von Krankheiten hinaus auch die Verbesserung von Gehirnleistungen beim gesunden Menschen. In diesem Fall spricht man von „Hirndoping“ oder „Neuro-Enhancement“ und meint damit die Steigerung von Konzentrationsfähigkeit und Erinnerungsvermögen, die Verlängerung von Wachphasen und die Verbesserung von Wahrnehmung durch Medikamente (sog. Hirnpillen), neurochirurgische Eingriffe oder neurostimulierende Verfahren (Implantation von Elektroden oder Elektroden Head-sets).

In den Interviews mit den Wissenschaftlerinnen und Wissenschaftlern wurde betont, dass Fortschritte und Weiterentwicklungen im Bereich des Neuro-Enhancements vor allem von dem Prozess der gesellschaftlichen Auseinandersetzung abhängig sind. Die zentralen Fragen sind dabei, was zulässig und gesellschaftlich akzeptabel ist. Weiterhin wurde darauf hingewiesen, dass es notwendig ist, feinere Tools zu entwickeln, um die Nebenwirkungen zu reduzieren.

Bei der Bewertung des Themas „Hirndoping/ Neuro-Enhancement“ in der Online-Befragung fiel auf, dass insbesondere die deutschen Expertinnen und Experten diesem Thema oft zurückhaltend gegenüberstehen. Die Forschung zum Hirndoping hat nach Einschätzung dieser Befragten keine Auswirkungen auf die Lebensqualität der Men-

schen oder die wirtschaftliche Entwicklung Deutschlands. Selbst einen Beitrag zum wissenschaftlichen Fortschritt wollten viele deutsche Experten dem Thema nicht zugestehen. Im angelsächsischen und asiatischen Raum wird das Thema Neuro-Enhancement weit weniger skeptisch beurteilt. Dort wird die Enhancement-Aussicht teilweise sogar als die treibende Kraft der Forschungsanstrengungen im Neuro-Bereich gesehen (siehe auch Beckert et al. 2006).

### **3 „Mensch-Technik-Kooperationen“ als Zukunftsfeld neuen Zuschnitts**

In Phase 2 des Foresight-Prozesses ging es darum, „Zukunftsfelder neuen Zuschnitts“ zu identifizieren, in denen sich jeweils übergreifende Merkmale bzw. Themen wieder spiegeln. Ein solches Zukunftsfeld neuen Zuschnitts, das sich insbesondere aus den Entwicklungen in den Neurowissenschaften speist, ist das Themenfeld „Mensch-Technik-Kooperationen“.

Die Zusammenschau von Entwicklungen in den Neurowissenschaften, den Informations- und Kommunikationstechnologien, der Nanotechnologie, der Biotechnologie, der Gesundheitsforschung sowie der Materialforschung zeigte in unseren Analysen ein gemeinsames Phänomen: Die Technik rückt dichter an den Menschen heran.

Innovationen in Bereichen wie Neuroprothetik, Nanomedizin, Bio-Sensorik, Autonome Robotik, Ambient Intelligence, kontextsensitive adaptive Umgebungen oder pharmakologisches „Enhancement“ interagieren in unmittelbarer Weise mit dem menschlichem Denken, Wahrnehmen, Fühlen und Handeln.

Das immer stärkere Heranrücken der Technologie an den Menschen führt teilweise zu regelrechten „Fusionen“. Die Fusionen können dabei unterschiedliche Grade aufweisen: Bei adaptiven Lernsettings, bei denen sich Computer an die Lernfortschritte anpassen oder bei neuartigen Virtual Reality Technologien handelt es sich um einen anderen Grad der Fusion von Mensch und Technik als z. B. bei Gehirn-Computer-Schnittstellen oder bei zellulären Kopplungen von Lebewesen mit Informationstechnologie im Labor. Dass sich die Grenze allerdings grundsätzlich hin zu einer immer stärkeren „Einverleibung“ der Technik verschiebt, wurde bei der Analyse der Entwicklungslinien in den unterschiedlichen Feldern sehr deutlich.

Dass damit eine Reihe von ethischen Fragestellungen verknüpft sind, ist offensichtlich. Daneben stellen sich innovationsbezogene Forschungsfragen, die sich insbesondere auf die Organisation von interdisziplinären und



bereichsübergreifenden Forschungsprojekten mit Blick auf die neuartigen Anwendungen an der Schnittstelle zwischen Mensch und Maschine beziehen.

Um diesen Herausforderungen gerecht zu werden, bedarf es, so das Ergebnis des Foresight-Prozesses, einer transdisziplinären Forschungsperspektive, die sich auf Mensch-Technik-Kooperationen und darauf basierende Innovationen richtet (Beckert et al. 2010).

#### Literatur

- Beckert, B., Gransche, B., Warnke, P. und Blümel, C. (2011): *Mensch-Technik-Grenzverschiebung. Perspektiven für ein neues Forschungsfeld*. Stuttgart: Fraunhofer IRB.
- Beckert, B., Roloff, N. und Friedewald, M. (2006): *R&D Trends in Converging Technologies. Deliverable 1.3 of the CONTECS Project*. August: Fraunhofer ISI, Online: www.contecs.fraunhofer.de.
- BMBF (2006): *Leitvision „Das Denken Verstehen“ FUTUR: Der deutsche Forschungsdi-*

- log. Eine erste Bilanz*. Bundesministerium für Bildung und Forschung, Berlin.
- BMBF (2006a): *Bernstein Zentren – Forschung für die Zukunft*. Bundesministerium für Bildung und Forschung, Berlin.
- BMBF (2007): *Roadmap für das Gesundheitsforschungsprogramm der Bundesregierung*. Bundesministerium für Bildung und Forschung, Berlin. Online: www.bmbf.de/pub/roadmap\_Gesundheitsforschung07\_lang.pdf.
- Cuhls, K.; Ganz, W. und Warnke, P. (Hrsg.) (2009a): *Foresight-Prozess im Auftrag des BMBF. Etablierte Zukunftsfelder und ihre Zukunftsthemen*. Karlsruhe und Stuttgart.
- Cuhls, K.; Ganz, W. und Warnke, P. (Hrsg.) (2009b): *Foresight-Prozess im Auftrag des BMBF. Zukunftsfelder neuen Zuschnitts*. Karlsruhe und Stuttgart. Online: www.bmbf.de/de/12673.php.
- Markowitsch, H.J. und Welzer, H. (2005): *Das autobiographische Gedächtnis. Hirnorganische Grundlagen und biosoziale Entwicklung*. Stuttgart: Klett-Cotta.
- Ritzert, B. (2006): *Der Kosmos im Fokus der Forschung*. Innovationsreport, 6. Juli.

- Roloff, N. und Beckert, B. (2006): *Staatliche Förderstrategien für die Neurowissenschaften. Programme und Projekte im internationalen Vergleich*. TAB Hintergrundpapier Nr. 15, April. Berlin: Büro für Technikfolgen-Abschätzung beim Deutschen Bundestag (TAB).
- Stieglitz, T. und Rosahl, S. (2005): *Neuroelektrische Schnittstellen zum zentralen Nervensystem des Menschen*. Wissenschaftliches Gutachten im Auftrag des Deutschen Bundestages im Rahmen der TAB-Vorstudie zur Hirnforschung. Berlin: Büro für Technikfolgen-Abschätzung beim Deutschen Bundestag (TAB).

#### Korrespondenzadresse

**Dr. Bernd Beckert**  
 Fraunhofer-Institut für System- und Innovationsforschung ISI  
 Breslauer Str. 48  
 76139 Karlsruhe  
 Tel.: +49 721 6809171  
 E-Mail: Bernd.Beckert@isi.fraunhofer.de

## HEIMKEHRERBÖRSE

### Susanne Brummelte, Vancouver, Kanada



Ich habe meine Promotion im Jahr 2007 in Neurobiologie an der Universität Bielefeld mit ‚summa cum laude‘ abgeschlossen. Meine Doktorarbeit beschäftigte sich mit den Auswirkungen einer frühen postnatalen Methamphetamin-Intoxikation auf die Entwicklung und Plastizität von Dopaminergen und GABAergen Strukturen in diversen Hirnregionen der Mongolischen Wüstenrennmaus. Danach ging ich (wieder) an die University of British Columbia in Vancouver, Kanada, wo ich als Postdoc im *Behavioural Neuroendocrinology*

Labor von Dr. Liisa Galea gearbeitet habe. Ich habe dort ein Tiermodell zur postpartalen Depression entwickelt, welches die Untersuchung sowohl für die Mutter als auch den Nachwuchs erlaubt. In diesem Modell wird eine hohe Dosis an Corticosteron verabreicht, was zu reduziertem mütterlichen und depressiv-ähnlichem Verhalten in den Rattenmüttern und komplexen Veränderungen im Verhalten des Nachwuchses führt. Vor Kurzem habe ich einen zweiten Postdoc am BC Children’s Hospital in Vancouver begonnen. Hier untersuche ich die kognitiven, neuroendokrinen und neuroanatomischen (mittels MRT und Diffusions-Tensor-Bildgebung) Auswirkungen von medikamentöser Behandlung und schmerzhaften Prozeduren während der frühen Lebensphase von Frühgeborenen.

Ich habe im Laufe der Jahre mehrere Doktoranden- und Postdoc-Stipendien erhalten und mir wurden zwei *Young Investigator Awards* (SBN und ISPNE) verliehen. Mit meiner ausgiebigen Erfahrung in tierexperimenteller als auch humaner Forschung hoffe ich nun in naher Zukunft mein eigenes Labor etablieren zu können, um weiter an den Konsequenzen von frühen negativen Lebens-

erfahrungen für die Gehirnentwicklung und die anschließenden Verhaltens- und neuroanatomischen Veränderungen bei Nagern (und Menschen) zu forschen.

#### Ausgesuchte Publikationen

- Brummelte S., Neddens J., and Teuchert-Noodt G. (2007): Alteration in the GABAergic network of the prefrontal cortex in an animal model of psychosis. *J Neural Trans* 114(5):539-47
- Brummelte S., Pawluski J.L. and Galea L.A.M. (2006): High postpartum levels of corticosterone given to dams influence postnatal hippocampal cell proliferation and behaviour of offspring: A model of post-partum stress and possible depression. *Horm Behav*. 50(3):370-82
- Brummelte S., Grunau R.E., Zaidman-Zait A., Weinberg J., Nordstokke D. and Cepeda I.: Cortisol levels in relation to maternal interaction and child internalizing behavior in preterm and full term children at 18 months corrected age. *Dev Psychobiol (in press)*  
 (insgesamt: 19)

#### Kontakt

**Susanne Brummelte, Ph.D.**  
*Developmental Neurosciences & Child Health*  
 Department of Pediatrics University of British Columbia  
 F609-4480 Oak Street  
 Vancouver, BC V6H 3V4  
 Tel.: +1 604 875-2000 ext. 5201  
 Fax: +1 604 875-2384  
 E-Mail: sbrummelte@cw.bc.ca

## Forschungspreise der Neurowissenschaftlichen Gesellschaft 2011



**Dr. Shahaf Peleg (European Neuroscience Institute Göttingen)**

Wie alle zwei Jahre wurden auch 2011 wieder der Schilling-Forschungspreis und der TILL Photonics Technologiepreis der Neurowissenschaftlichen Gesellschaft verliehen.

Der Schilling-Forschungspreis der Neurowissenschaftlichen Gesellschaft 2011 wurde an Dr. Shahaf Peleg (European Neuroscience Institute Göttingen) für seine Arbeiten über epigenetische Mechanismen

und deren Beteiligung an altersbedingtem Gedächtnisverlust verliehen. Er fand heraus, dass eine Steigerung der Histon 4 Lysin 12 (H4K12)-Azetylierung im Hippokampus durch Histondeazetylase (HDAC)-Inhibitoren dazu führt, dass die durch Lernen ausgelöste Genexpression wieder in Gang gesetzt und damit die Gedächtnisfunktion und kognitiven Fähigkeiten bei älteren Mäusen wieder verbessert wird.

Dieser von der Schilling-Stiftung finanzierte Preis wird durch die Neurowissenschaftliche Gesellschaft e.V. für herausragende Leistungen auf dem Gebiet der Hirnforschung verliehen. Der Förderpreis von 20.000 Euro soll junge Wissenschaftler/innen bis zu einem Alter von 35 Jahren unterstützen. Voraussetzung ist eine durch Publikationen dokumentierte hervorragende Forschungsarbeit. Der/die Bewerber/in sollte in einem deutschen Labor arbeiten oder als Deutsche/r im Ausland tätig sein. Die Bewerbung kann entweder direkt oder durch Vorschlag erfolgen. Bewerbungen können aus allen Gebieten der Neurowissenschaften kommen.

Der TILL Photonics Technologiepreis der Neurowissenschaftlichen Gesellschaft 2011 wurde an Dr. Jan Klohs, Universität Zürich und ETH, für seine Arbeiten über die Entwicklung der Nahinfrarot-Fluoreszenzbildgebung zur nicht-invasiven Darstellung



**Dr. Jan Klohs (Universität Zürich und ETH)**

der Pathophysiologie des Schlaganfalls verliehen.

Dieser Preis wird für herausragende Arbeit auf dem Gebiet der Entwicklung neuer Technologien in der Hirnforschung verliehen. Der von der Till Photonics GmbH gestiftete Förderpreis von 2.500 Euro soll junge WissenschaftlerInnen bis zu einem Alter von 35 Jahren unterstützen. Die Voraussetzungen entsprechenden denen des Schilling-Preises.

Die Verleihung beider Preise erfolgt auf der Göttinger Tagung der Neurowissenschaftlichen Gesellschaft vom 23.-27. März 2011. Die Preisträger halten dort einen Vortrag über ihre Arbeit.

### Einladung zur Mitgliederversammlung auf der 9. Göttinger Tagung der Neurowissenschaftlichen Gesellschaft (23. – 27. März 2011)



**Termin: Samstag, 26. März 2011, 12.00 – 13.00 Uhr, Hörsaal 11**

**Vorläufige Tagesordnung:**

- |   |                                 |
|---|---------------------------------|
| 1. Begrüßung durch die Präsidentin                              | 5. Bericht zur Göttinger Tagung |
| 2. Bestätigung des Protokolls der letzten Mitgliederversammlung | 6. Wahl des neuen Vorstandes    |
| 3. Mitteilungen   | 7. Aktivitäten der Gesellschaft |
| 4. Bericht des Schatzmeisters                                   | 8. Satzungsänderung             |
|   | 9. Verschiedenes                |

Ergänzungen zur Tagesordnung werden bis zum 10. März 2011 an die Geschäftsstelle ([gibson@mdc-berlin.de](mailto:gibson@mdc-berlin.de)) erbeten.



# Ergebnisse der Wahl zum Vorstand der Neurowissenschaftlichen Gesellschaft für die Amtsperiode 2011 – 2013

Zum Stichtag 31. Januar 2011 wurden 784 Wahlzettel eingesandt. Das entspricht einer Wahlbeteiligung von 37 %. Davon waren 695 Wahlzettel gültig, 89 mussten als ungültig gewertet werden und sind nicht in das

Abstimmungsergebnis eingegangen. Die ordnungsgemäße Durchführung der Wahl wurde vom Wahlleiter, Prof. Dr. Klaus-Peter Hoffmann, Bochum, bestätigt.

**Damit setzt sich der Vorstand der Amtsperiode 2011–2013 wie folgt zusammen:**

<b>Präsident</b>	Prof. Dr. Herta Flor (Mannheim)	
	<b>Ja: 583</b>	Nein: 43
<b>Vizepräsident</b>	Prof. Dr. Helmut Kettenmann (Berlin)	
	<b>Ja: 587</b>	Nein: 52
<b>Generalsekretär</b>	Prof. Dr. Ulrich Dirnagl (Berlin)	
	<b>Ja: 601</b>	Nein: 22
<b>Schatzmeister</b>	Prof. Dr. Andreas Draguhn (Heidelberg)	
	<b>Ja: 620</b>	Nein: 13

**Präsident:**

*Prof. Dr. Herta Flor, Mannheim*

**Vizepräsident:**

*Prof. Dr. Helmut Kettenmann, Berlin*

**Generalsekretär:**

*Prof. Dr. Ulrich Dirnagl, Berlin*

**Schatzmeister:**

*Prof. Dr. Andreas Draguhn, Heidelberg*

**Sektionssprecher**

**Computational Neuroscience:**

*Prof. Dr. Fred Wolf, Göttingen*

**Entwicklungsneurobiologie/  
Neurogenetik:**

*Prof. Dr. Michael Frotscher, Freiburg*

**Klinische Neurowissenschaften:**

*Prof. Dr. Mathias Bähr, Göttingen*

**Kognitive Neurowissenschaften:**

*Prof. Dr. Andreas Engel, Hamburg*

**Molekulare Neurobiologie:**

*Prof. Dr. Sigrun Korsching, Köln*

**Neuropharmakologie und -toxikologie:**

*Prof. Dr. Rainer Schwarting, Marburg*

**Systemneurobiologie:**

*Prof. Dr. Stefan Treue, Göttingen*

**Verhaltensneurowissenschaften:**

*Prof. Dr. Monika Stengl, Kassel*

**Zelluläre Neurobiologie:**

*Prof. Dr. Nils Brose, Göttingen*

Sektionssprecher		
<b>Computational Neuroscience</b>	<b>Prof. Dr. Fred Wolf (Göttingen)</b> Prof. Dr. Florentin Wörgötter (Göttingen)	<b>49</b> 37
<b>Entwicklungsneurobiologie/ Neurogenetik</b>	<b>Prof. Dr. Michael Frotscher (Freiburg)</b> Prof. Dr. Kerstin Kriegelstein (Freiburg)	<b>174</b> 44
<b>Klinische Neurowissenschaften</b>	<b>Prof. Dr. Mathias Bähr (Göttingen)</b> <b>Ja: 95</b>	Nein: 12
<b>Kognitive Neurowissenschaften</b>	<b>Prof. Dr. Andreas Engel (Hamburg)</b> <b>Ja: 73</b>	Nein: 7
<b>Molekulare Neurobiologie</b>	<b>Prof. Dr. Sigrun Korsching (Köln)</b> <b>Ja: 83</b>	Nein: 6
<b>Neuropharmakologie/ -toxikologie</b>	<b>Prof. Dr. Rainer Schwarting (Marburg)</b> Prof. Dr. Andreas Zimmer (Bonn)	<b>45</b> 35
<b>Systemneurobiologie</b>	<b>Prof. Dr. Stefan Treue (Göttingen)</b> Prof. Dr. Klaus Unsicker (Freiburg)	<b>142</b> 54
<b>Verhaltensneurowissenschaften</b>	<b>Prof. Dr. Monika Stengl (Kassel)</b> Prof. Dr. Roland Strauss (Mainz)	<b>89</b> 45
<b>Zelluläre Neurowissenschaften</b>	<b>Prof. Dr. Nils Brose (Göttingen)</b> Prof. Dr. Robert Nitsch (Mainz) Prof. Dr. Martin Göpfert (Göttingen)	<b>145</b> 80 42

## Reisestipendien für die Göttinger Jahrestagung vergeben

Für die Göttinger Jahrestagung (23.-27. März 2011) wurden 21 Reisestipendien in Höhe von 300 Euro an junge Wissenschaftler vergeben.

Es waren 115 Stipendienanträge eingegangen, von denen folgende Bewerber erfolgreich waren:

Tom Baden (Tübingen, Germany)  
Carlos Bas Orth (Heidelberg, Germany)

Susanne Brummelte (Vancouver, Canada)  
Stefano Cardanobile (Freiburg, Germany)  
Moritz Deger (Freiburg, Germany)  
Daniela Flügge (Aachen, Germany)  
Felipe Gerhard (Lausanne, Switzerland)  
Max Happel (Magdeburg, Germany)  
Stuart Johnson (Sheffield, UK)  
Veronika Kuscha (Edinburgh, UK)  
Nicola Maggio (Rehovot, Israel)  
Gemma Mazzuoli (Freising, Germany)

Angela Neitz (Mainz, Germany)  
Wiebke Nissen (Oxford, UK)  
Sreedharan Sajikumar (Braunschweig, Germany)  
Nicoletta Savalli (Milan, Italy)  
Biswa Sengupta (Cambridge, UK)  
Tanja Steininger (Salzburg, Austria)  
Sergiy Sylantyev (London, UK)  
Sandra Tolnai (Oxford, UK)  
Sandra Werner (Freiburg, Germany)

Das Stipendium wird in bar am Stand der Neurowissenschaftlichen Gesellschaft in Göttingen während der Tagung ausbezahlt werden.

## Neuro im Ohr: „Doping für die grauen Zellen“ und „Seele in Not“

Besprochen von Anja Hoffmann, Bayer Schering Pharma AG, Müllerstr. 178, 13342 Berlin

Nachdem ich das letzte Mal bereits ein Hörbuch aus dem Bereich der Neurowissenschaften vorgestellt habe, möchte ich heute einen Überblick über weitere Angebote dieser Art geben. Beide oben genannten Zusammenstellungen drehen sich um interessante Themen, aber sie verfolgen in der Aufarbeitung Konzepte, die sich von der zuletzt vorgestellten CD, die als Gespräch zwischen zwei Wissenschaftlern gestaltet war, unterscheiden.

Das Audiodossier „Hirnforschung 3 – Doping für die grauen Zellen“ ist Teil einer Reihe von „Wissen-Hörbüchern“, die von der „Frankfurter Allgemeinen Zeitung“ zusammengestellt wurden. Der Hörer findet auf der Doppel-CD 13 Artikel, die im Zeitraum von Oktober 2007 bis Dezember 2008 in der oben genannten Zeitung oder in der „Frankfurter Allgemeinen Sonntagszeitung“ erschienen sind. Die Beiträge stammen von unterschiedlichen Autoren, teilweise haben Wissenschaftler, wie z.B. Wolf Singer, die Texte verfasst. Der Untertitel verheißt, dass es in erster Linie darum gehen soll, wie man die Hirnfunktion beeinflussen bzw. positiv unterstützen kann. Und in der Tat ist dieses der Themenbereich, den die meisten Artikel aus unterschiedlichen Blickwinkeln beleuchten. Es gibt mehrere Beiträge zum Thema kognitive Leistungssteigerung durch Medikamente („Ein Wettrüsten, das unser Denken bedroht“ oder „Stoff

für's Hirn“) und dazu, wie bestimmte Nahrung, Musizieren oder Meditieren die Hirnfunktion beeinflussen können („Das Abenteuer unseres Bewusstseins“). Darüber hinaus werden aber auch andere Themenbereiche wie die Neuroökonomie, die Gliazellforschung oder die Epigenomik und ihre Bedeutung für die Neurowissenschaften betrachtet.

Daraus ergibt sich insgesamt ein interessanter Überblick, zumal die meisten Artikel auch gut recherchiert und sprachlich sehr ausgefeilt sind. Es gelingt den Autoren in der Mehrheit der Fälle, vielfältige Facetten des Themas darzustellen und kritisch zu bewerten, ohne dabei die Neutralität zu verlieren. Eine ärgerliche Ausnahme in dieser Hinsicht stellt allerdings der Artikel „Reißt Eure Zeitfenster zum Lernen auf!“ dar, der inhaltlich fehlerhaft ist, und bei dem zudem die abschätzige Haltung der Autorin aus beinahe jedem Satz zu hören ist. Schade!

Auch bleibt das Hörbuch bedingt durch das zugrunde liegende Konzept nur eine Zusammenstellung vorgelesener Zeitungsartikel, die am Ende zwar eine Sammlung, aber keine geschlossene Geschichte ergeben. Die Schriftsprache erfordert ein sehr konzentriertes Zuhören, und die Gestaltung ist eintönig und macht keinen Gebrauch von den Möglichkeiten, die gerade eine Audio-Aufarbeitung gegenüber einem Buch bietet. Dennoch empfinde

ich die Gestaltung dieses Bandes als eine Verbesserung gegenüber dem zweiten Teil, den ich vor knapp zwei Jahren ebenfalls in „Neuroforum“ vorgestellt habe. Die Zusammenstellung der Artikel ist sortierter geworden, und was mich besonders gefreut hat, ist die Tatsache, dass das Booklet nun Hinweise zu den Wissenschaftlern nebst Buchangaben und Internet-Links enthält, sodass der interessierte Hörer einfach Zugang zu weiterführenden Informationen hat. Wenn man also über die monotone Gestaltung hinweghört, bietet diese CD einen vernünftigen Einblick in einen aktuellen Themenbereich der Neurowissenschaften, der eine breite Aufmerksamkeit verdient.

Das zweite Hörbuch „Seele in Not – Einblicke in die Psychologie“ ist ebenfalls Teil einer Hörbuchreihe, die in Zusammenarbeit mit einer Zeitung, der „WELT“, entstanden ist. Es unterscheidet sich aber im Hinblick auf die Gestaltung grundlegend von dem ersten Dossier. Das liegt sicher (mit) daran, dass es sich hierbei um eine Produktion handelt, die mit dem Bayrischen Rundfunk erfolgte und die damit wahrscheinlich von Anfang an für eine Hörergemeinde gedacht war. Aber zunächst zum Inhalt: Der Focus der drei Beiträge, die von zwei Autorinnen stammen, liegt auf verschiedenen Bereichen der Psychologie. Im ersten Kapitel wird ein kurzer Abriss über die Entstehungsgeschichte der Psychologie gegeben. Dieser spannt sich von den Ägyptern, die als erstes eine Art Seele beschrieben haben, über die Hebräer und Griechen (Hippokrates lokalisierte die Seele bereits im Gehirn) nach Indien und Fernost, um schließlich bei Freud zu enden. Das zweite Kapitel nimmt diesen Faden auf und gibt Einblicke in die Lebens- und Wirkungs-



geschichte von Sigmund Freud, und heute tätige Psychiater schildern ihre Einschätzungen und Erfahrungen im Umgang mit Freuds Theorien. Im dritten Kapitel wird schließlich der Bogen zur Psychosomatik – der Verbindung von Seele und körperlichen Symptomen – geschlagen, und verschiedene Ärzte und Wissenschaftler berichten über Konzepte, Fälle und Forschungsergebnisse aus diesem Arbeitsfeld.

Damit bietet diese CD eine abgerundete Darstellung eines Themas, die in sich schlüssig ist und deren einzelne Kapitel stimmig aufeinander aufbauen. Innerhalb des dritten Beitrages gibt es inhaltliche Wiederholungen, die man vielleicht hätte einsparen können, aber abgesehen von dieser Kleinigkeit empfand ich die Zusammenstellung als einen ansprechenden Überblick. Besonders gut hat mir die lebendige Gestaltung gefallen, die mich an ein Hörspiel erinnert hat: Die sprachliche Aufarbeitung ist weniger maniert und damit dem Hör-Medium angemessener, mehrere Sprecher wechseln sich ab, es gibt Interviews mit Wissenschaftlern und musikalische Einspielungen, sodass die CD einen sehr abwechslungsreichen Charakter aufweist und sich gut anhören lässt. Was leider hier versäumt wurde, ist eine ebenso gute Aufarbeitung des Belegtextes. Das ausklappbare Pappcover enthält zwar Zusammenfassungen von den drei Kapiteln, die die Inhalte auch gut widerspiegeln, aber Verweise auf die zitierten Wissenschaftler oder entsprechende Literatur finden sich nicht. Das aber mindert die Freude an der CD kaum. Ich halte sie insgesamt für sehr gelungen, und sie entspricht für mich dem, was ich mir unter einer hörengerechten Aufarbeitung eines Themas und unter kurzweiliger Wissensvermittlung über das Medium Hörbuch vorstelle.

### **Hirnforschung 3 - Doping für die grauen Zellen**

*Das Audio-Dossier der Frankfurter Allgemeinen Zeitung produziert vom Frankfurter Allgemeinen Zeitung Archiv in Zusammenarbeit mit just GmbH, Studios für audiovisuelle Produktionen, 2009*

*2 CDs, Gesamtspieldauer 2:09:28  
19,90 Euro*

### **Seele in Not - Einblicke in die Psychologie aus der Reihe Hörenswert. Die ganze Welt des Wissens.**

*Bayern2 radioWissen präsentiert von der WELT EDITION, 2009*

*Laufzeit ca. 65 Minuten  
14,99 Euro*

## **Ausblick**

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

### **Intrazellulärer Transport synaptischer Proteine**

*Matthias Kneussel*

### **Strategien, um das Innenleben von Synapsen zu beleuchten**

*Stephan Sigrist*

### **Mechanismen des Abbaus von Axonen**

*Thomas Misgeld*

### **Spinale Schmerzkontrolle durch inhibitorische Interneurone.**

*Hanns Ulrich Zeilhofer*

### **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>

#### **Editor in Chief:**

Helmut Kettenmann (v.i.S.d.P.)  
Max-Delbrück-Centrum für  
Molekulare Medizin (MDC)  
Robert-Rössle-Str. 10, 13125 Berlin  
Tel./Fax: 030 9406 3325/-3819  
E-Mail: [kettenmann@mdc-berlin.de](mailto:kettenmann@mdc-berlin.de)  
[www.neuroglia.de](http://www.neuroglia.de)

#### **Redaktionsanschrift:**

Meino Alexandra Gibson  
Max-Delbrück-Centrum für  
Molekulare Medizin (MDC)  
Robert-Rössle-Str. 10, 13125 Berlin  
Tel./Fax: 030 9406 3336/-2813  
E-Mail: [gibson@mdc-berlin.de](mailto:gibson@mdc-berlin.de)

#### **Redaktionsgremium:**

Ad Aertsen, Freiburg  
Mathias Bähr, Göttingen  
Ulrich Dirnagl, Berlin  
Andreas Draguhn, Heidelberg  
Andreas Engel, Hamburg  
Herta Flor, Mannheim  
Michael Frotscher, Freiburg  
Eckart Gundelfinger, Magdeburg  
Hanns Hatt, Bochum  
Klaus-Peter Hoffmann, Bochum  
Sigismund Huck, Wien  
Sigrun Korsching, Köln  
Georg W. Kreutzberg, Martinsried  
Wolfgang H. Oertel, Marburg  
Hans-Joachim Pflüger, Berlin  
Rainer Schwarting, Marburg  
Monika Stengl, Kassel  
Petra Störig, Düsseldorf  
Stefan Treue, Göttingen

#### **Verlag:**

Spektrum Akademischer Verlag (Spektrum  
Akademischer Verlag ist ein Imprint der  
Springer-Verlag GmbH)  
Tiergartenstr. 17, 69121 Heidelberg

Tel./Fax: 06221/487-8041 /-68041  
<http://www.spektrum-verlag.de>

#### **Geschäftsführer:**

Derk Haank, Martin Mos, Peter Hendriks

#### **Anzeigen:**

top-ad Bernd Beutel  
Hammelbacherstr. 30, 69469 Weinheim  
Tel./Fax: 06201/29092-0 /-20  
E-Mail: [info@top-ad-online.de](mailto:info@top-ad-online.de)

#### **Satz und Layout:**

it's FRITZ, Heiko Fritz  
Weinbergweg 11A, 15806 Zossen  
Tel./Fax: 03377/303408 /-332372

#### **Druck und Auslieferung:**

Stürtz GmbH, Würzburg

#### **Abo-Service:**

Springer Customer Service Center GmbH  
Haberstraße 7, 69126 Heidelberg  
Tel./Fax: 06221/345-4304 /-345-4229  
E-Mail: [subscriptions@springer.com](mailto:subscriptions@springer.com)

#### **Titelgestaltung:** Eta Friedrich, Berlin

Erscheinungsweise viermal im Jahr.

*Neuroforum* ist das Publikationsorgan der Neurowissenschaftlichen Gesellschaft.

Bezugspreise: Jahresabonnement (4 Hefte)  
Einzelperson Inland EUR 64,26, Ausland  
EUR 66,40; Firmen, Bibliotheken Inland EUR  
219,26, Ausland EUR 221,40; Studenten (bei  
Vorlage der Immatrikulationsbescheinigung o.  
ä.) Inland EUR 34,26, Ausland EUR 36,40. Einzelheft  
Inland EUR 26,75. Alle Preise inkl. Versandkosten  
(Abonnement: Inland EUR 19,26,  
Ausland EUR 21,40; Einzelheft: Inland EUR  
2,86) und MwSt. Eine Abonnement-Bestellung  
kann innerhalb von zwei Wochen schriftlich  
beim Abo-Service in Heidelberg 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 Nicht-  
lieferung aus Gründen, die nicht vom Verlag  
zu vertreten sind, besteht kein Anspruch auf  
Nachlieferung o. Erstattung vorausbezahlter  
Bezugsgelder. Gerichtsstand, Erfüllungsort u.  
Zahlungsort ist Heidelberg.

## Beitrittserklärung:

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

## Eintrag in das Mitgliederverzeichnis:

Name \_\_\_\_\_

Vorname \_\_\_\_\_

Titel \_\_\_\_\_

## Dienstadresse

Universität/Institut/Firma \_\_\_\_\_

Straße \_\_\_\_\_

PLZ, Ort \_\_\_\_\_

Tel./Fax/eMail \_\_\_\_\_

## Privatadresse

Straße \_\_\_\_\_

PLZ, Ort \_\_\_\_\_

Tel./Fax \_\_\_\_\_

**Datum/Unterschrift des neuen Mitglieds**

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

**Datum/Unterschrift**

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

**Datum/Unterschrift**

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

D-13092 Berlin

## Ich optiere für folgende 2 Sektionen: (bitte ankreuzen)

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

## Ich bin Student

(Bescheinigung anbei)

ja  nein

## Jahresbeitrag:

(bitte ankreuzen)

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

## Überweisung:

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

## Einzug über VISA-Kreditkarte:

## Einzug über EUROcard:

Kartenummer \_\_\_\_\_

Exp.Date \_\_\_\_\_

Betrag \_\_\_\_\_

Name \_\_\_\_\_

Unterschrift \_\_\_\_\_

## BANKEINZUGSERMÄCHTIGUNG

Ich ermächtige die Neurowissenschaftliche Gesellschaft e.V. von meinem

Konto Nr. \_\_\_\_\_

bei der Bank \_\_\_\_\_

BLZ \_\_\_\_\_

einmal jährlich den Mitgliedsbeitrag in Höhe von € \_\_\_\_\_ einzuziehen

Ort, Datum \_\_\_\_\_

Unterschrift \_\_\_\_\_

Kontoinhaber \_\_\_\_\_

Anschrift \_\_\_\_\_



Sophisticated Life Science Research Instrumentation

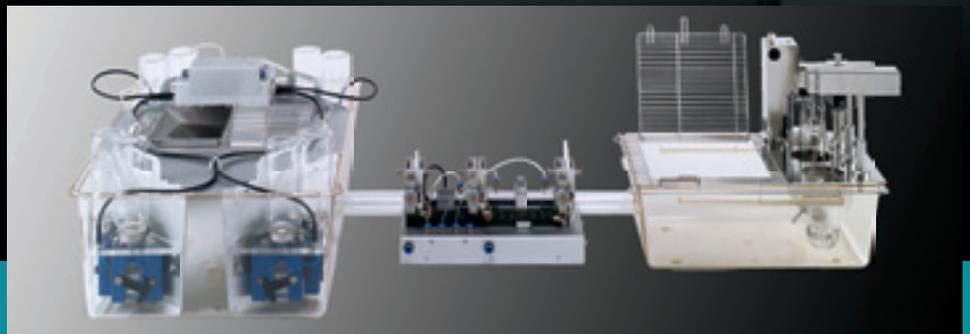
# PhenoWorld

## Integrated Behavior & Metabolism Analysis

Meet us in  
Göttingen

March 24-26  
2011

- Customized Rodent Testing:  
Addiction, Cognition,  
Obesity & more
- Based on PhenoMaster and  
IntelliCage Principles
- Low-stress, Social Interaction  
Home Cages



PhenoWorld: Customize Your Research

[www.TSE-Systems.com](http://www.TSE-Systems.com)