

Perspektiven der Hirnforschung



Neuro forum

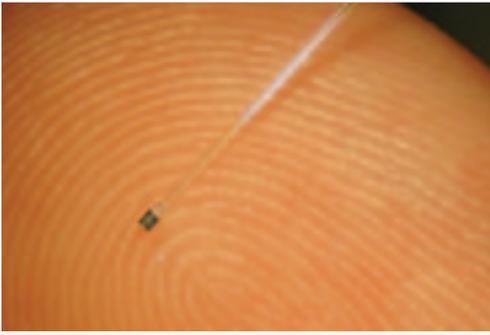
Organ der Neurowissenschaftlichen Gesellschaft



Lost in Elimination: Mechanismen des Axonabbaus

Spinale Neuroplastizität im chronischen Schmerz

Intrazellulärer Transport synaptischer Proteine



HUGO SACHS ELEKTRONIK
HARVARD APPARATUS



ICP-Messung nach Trauma

... mit Samba Preclin Drucksensor System:

Kein Problem!

Nicht größer als ein Salzkorn auf einem Haar messen diese ultra-feinen auf Faseroptik basierenden Sensoren mit einer Sample-Rate von bis zu 40 kHz hochauflösende Druckdaten in Luft und Flüssigkeiten.

Die schnelle Messung und die gute Positionierbarkeit mit Hilfe von Ultraschall oder Röntgen bieten erhebliche Vorteile.

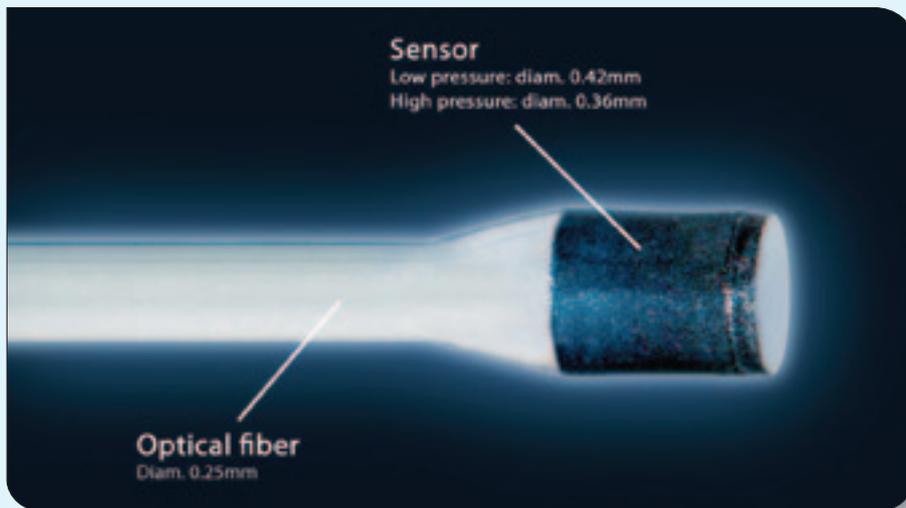
Das Samba Preclin Drucksensor System gewährleistet einfachstes Monitoring und ist unempfindlich gegenüber allen elektromagnetischen Feldern.

Die wichtigsten Features auf einen Blick:

- Komplettes Drucksensor System mit Software

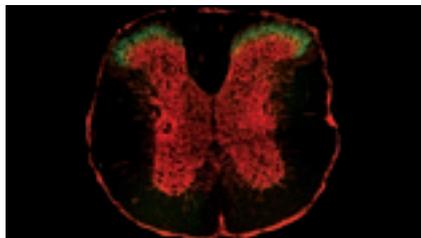


- Ein- oder Zwei-Kanal System ermöglicht die Messung von zwei Drücken gleichzeitig
- Druckdaten können während des Scannens (MRI/CT/PET/SPECT) in Echtzeit abgerufen werden
- Low-Pressure und High-Pressure Versionen
- Triggern von MRI Aufnahmen und Filmen bei bestimmten Druck-Ereignissen
- Geringes Totvolumen für physiologisch signifikantere Messungen
- Vielfältige Einsatzmöglichkeiten z. B. in den Forschungsbereichen Herz/Kreislauf, Neurologie, Lunge und Atmung, Verdauungssystem, Nieren und Harnwege
- Beschichtete Version für Sichtbarkeit im Röntgen oder unbeschichtet
- Analogausgang passend für alle gängigen Datenacquisitionsprogramme



Fordern Sie unsere Informationsbroschüre an oder besuchen Sie uns im Internet:

www.hugo-sachs.de



Zum Titelbild: Expressionsmuster von $\alpha 3$ Glyzinrezeptoren (GlyR $\alpha 3$; grün) im thorakalen Rückenmark der Maus. (Abb. aus Harvey et al., Science 2004; Foto: Heinz Wässle, MPI für Hirnforschung, Frankfurt. Siehe Artikel von Zeilhofer, S. 59).



**Vorstand der
Amtsperiode 2011/2013**

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

INHALT 43

HAUPTARTIKEL
Thomas Misgeld 44
Lost in Elimination: Mechanismen des Axonabbaus

Hanns Ulrich Zeilhofer 59
Spinale Neuroplastizität im chronischen Schmerz

Matthias Kneussel 68
Intrazellulärer Transport synaptischer Proteine

ARTIKEL DES QUARTALS
Susanne Diekelmann, Christian Büchel, Jan Born und Björn Rasch 74
Labile or Stable: Opposing Consequences for Memory when Reactivated during Waking and Sleep

HISTORISCHER ARTIKEL
Die „Eccles Collection“ in Düsseldorf 77

FORSCHUNGSFÖRDERUNG
Die Problematik der Befristung von Arbeitsverträgen – Bilanz eines Modells der Hertie-Stiftung 78

NACHRICHTEN AUS DER NEUROWISSENSCHAFTLICHEN GESELLSCHAFT
Gesellschaft heißt ihr erstes Ehrenmitglied willkommen 58
Fortbildungsangebote der NWG – Aufruf zu Einreichung von Angeboten 66
Protokoll der Mitgliederversammlung 79
Who ist who im Vorstand der Neurowissenschaftlichen Gesellschaft – die neuen Vorstandsmitglieder stellen sich vor 82

BÜCHER
Technik im Gehirn 85

AUSBLICK 86

IMPRESSUM 86



Lost in Elimination: Mechanismen des Axonabbaus

Thomas Misgeld

Zusammenfassung

Axonabbau ist ein wichtiger Vorgang sowohl während der Entwicklung, als auch im Verlauf neurologischer Erkrankungen. Während die molekularen Mechanismen des Axonabbaus in vielen Fällen bisher ungeklärt sind, vermitteln moderne Bildgebungsverfahren ein zunehmend klareres Bild der zellulären Vorgänge, die es Nervenzellen ermöglichen, einzelne Axonäste oder auch ganze Teile ihrer Axonprojektion in kontrollierter Art und Weise abzubauen. In diesem Übersichtsartikel diskutiere ich die Charakteristika des bisher am besten verstandenen Axonabbauvorgangs, der post-traumatischen Wallerschen Degeneration. Im Weiteren beschreibe ich die Besonderheiten einer Reihe von Axonabbauprozessen, die in den letzten Jahren entdeckt wurden, und die den Verlust von axonalem Material nach Axotomien im Rahmen von neuroinflammatorischen Erkrankungen und im Verlauf der normalen Entwicklung des Nervensystems teilweise erklären können.

Abstract

Axon loss is an important process both in development and during diseases of the nervous system. While the molecular mechanisms that mediate axon loss are largely elusive, modern imaging technology affords an increasingly clear view of the cellular processes that allow nerve cells to shed individual axon branches or even dismantle entire parts of their axonal projections. In this review, I discuss the characteristics of post-traumatic Wallerian degeneration, the axon loss process, which is currently best understood. Subsequently, I describe the properties of a number of recently discovered axon loss phenomena. These phenomena explain some of the axon loss that occurs locally after axon transection, during neuroinflammatory insults and as part of normal neurodevelopment.

Keywords: Axon loss; degeneration; synapse elimination; *in vivo* imaging; transgenic mice

Einleitung

Während der Entwicklung des Nervensystems entstehen Milliarden von Nervenzellen, die durch ein Netzwerk von Nervenfortsätzen unvorstellbarer Komplexität verbunden sind. Da die Ausbildung dieses Netzwerkes das Wachstum von Axonen und Dendriten und die Ausbildung zahlloser Synapsen voraussetzt, stand das Studium des Ausbildung neuronaler Strukturen (beispielsweise des Axonwachstums und der Synapsenbildung) lange im Vordergrund des Bemühens, die Entwicklung des Nervensystems zu verstehen. Allerdings ist klar, dass ein wesentlicher Vorgang in der Genese neuronaler Netzwerke auch der Tod von Zellen und der Abbau von Axonen und Synapsen ist (Cowan et al. 1984; Luo und O'Leary 2005; Misgeld 2005; Purves und Lichtman 1980). Als Analogie mag die Entstehung einer Skulptur dienen – entweder durch den

Aufbau aus Ton, oder durch das Abschlagen von Marmor. Das entstehende Nervensystem bedient sich beider Strategien.

Es wurde früh entdeckt, dass „regressive“ Vorgänge maßgeblich zur Entwicklung und Physiologie des Nervensystems beitragen (Abbildung 1). Viele Nervenzellpopulationen umfassen während der Entwicklung mehr Zellen, als im ausgebildeten Organismus überleben. Diese Beobachtung war der Ausgangspunkt der Theorie der neuronalen Wachstumsfaktoren und hat unser Verständnis der Nervensystementwicklung maßgeblich mitbestimmt (Abbildung 1C) (Levi-Montalcini 1987). Im Weiteren wurde entdeckt, dass Nervenwachstumsfaktoren nicht nur das Überleben ganzer Zellen beeinflussen, sondern darüber hinaus auch den Erhalt oder den Abbau neuronaler Fortsätze beeinflussen können (Raff et al. 2002). Dies war eine der wesentlichen Entdeckungen, die das Studium des physi-

ologischen Axonabbaus als eigenständigem Forschungsbemühen begründet haben. Ein anderer Einfluss, der diese Fragestellung ins Blickfeld der Neurobiologie gerückt hat, geht noch weiter zurück – zur Entdeckung der post-traumatischen Axondegeneration durch Augustus Waller (Abbildung 1A) (Waller 1850). Diese Entdeckung hat die Neurowissenschaften wesentlich beeinflusst: Zum einen als zentrales Argument dafür, dass es sich bei Axonen tatsächlich um Differenzierungen von Nervenzellen handelt, die dauerhaft in einer trophischen Abhängigkeit vom Zellkörper in neuronalen Kerngebieten stehen. Zum anderen als Ausgangspunkt für die auf der kontrollierten Degeneration beruhenden Kartierung neuronaler Verbindungen. Die Signifikanz der post-traumatischen Degeneration für Fragen der Neuropathologie hat Waller auch bereits betont. Dass lokale Degenerationsphänomene, die auf Nervenfortsätze beschränkt bleiben, zur Entwicklung des Nervensystems beitragen könnten, wurde jedoch erst später offenbar – obwohl bereits Ramon y Cajal das exzessive Wachstum von unreifen Neuriten festgehalten hatte (Abbildung 1B) (Garcia-Lopez et al. 2010). Die Arbeiten von Hubel und Wiesel (Abbildung 1D) zeigten, wie wesentlich transiente synaptische Verbindungen zur Verfeinerung adulter Verschaltungsmuster beitragen (Hubel und Wiesel 1977). Mit dieser Beobachtung begannen die Bemühungen, ein zelluläres Korrelat für solche transienten Verschaltungen zu finden und die Mechanismen zu verstehen, die es Nervenzellen erlauben, ihre Fortsätze in kontrollierter Art und Weise abzubauen.

Wie für fast alle Aspekte der synaptischen Physiologie und Pathologie war es die neuromuskuläre Endplatte, an der Untersuchungen zu den Mechanismen des physiologischen Axonabbaus zuerst durchgeführt wurden. Redfern entdeckte 1970 mittels elektrophysiologischer Methoden, dass unreife Muskelfasern mehrere erregende Eingänge empfangen – und interpretierte diese Ergebnisse korrekt als „Polyinnervation“ der Endplatte (Redfern 1970). Tatsächlich wurde diese Deutung umgehend durch morphologische Methoden bestätigt (Abbildung 1E) (Brown et al. 1976; Riley 1977). Das folgende Jahrzehnt brachte eine große Anzahl von Untersuchungen, die darauf abzielten, ein schlüssiges Modell der Umwandlungsvorgänge zu formulieren, die es unreifen Synapsen ermöglichen, ihre Innervation in Abhängigkeit von Aktivität so zu verändern, dass das reife Verschaltungsmuster resultiert. Dabei war klar, dass als Teil dieser Umbauvorgänge ein massiver

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 bewegenden 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

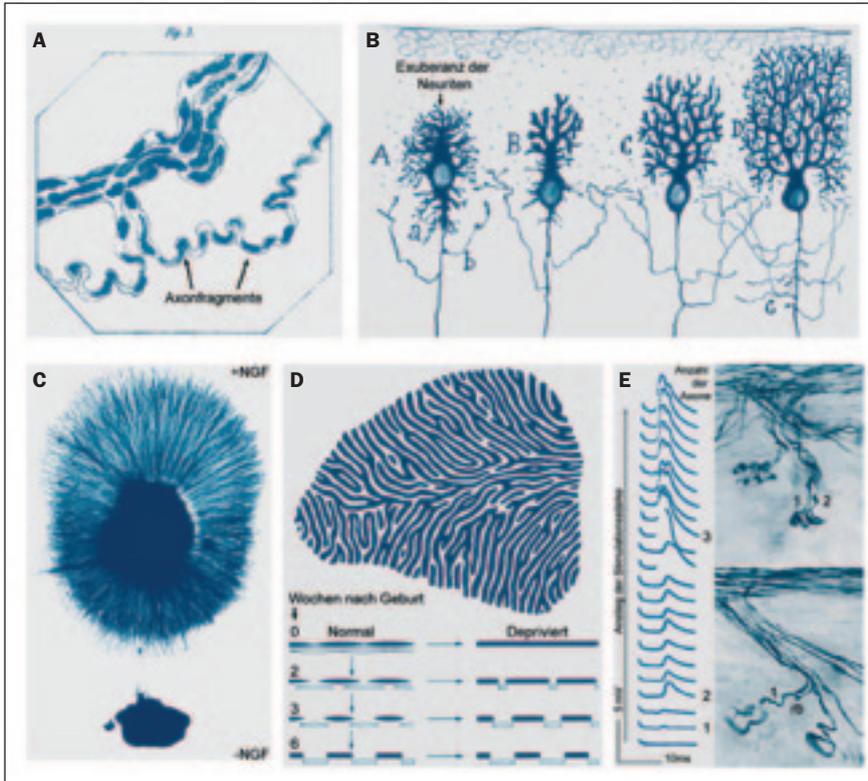


Abb. 1: Historische Wurzeln des Studiums des Axonabbaus.
A) Erstbeschreibung der Wallerschen Degeneration anhand eines degenerierenden Nervenfasikels in der Zunge eines Frosches. Nach Abbildung 3 aus (Waller 1850). NGF – Bild aus Levi-Montalcini. **B)** Ausbildung überschießender Neuriten – hier Dendriten von Purkinjezellen in einer Abbildung von Ramon y Cajal, nach (Garcia-Lopez et al. 2010). **C)** Abhängigkeit des Überlebens von Nervenzellen und ihrer Fortsätze von der Präsenz exogener Wachstumsfaktoren. Hinterwurzelganglion des Hühnchens in isolierter Kultur. R. Levi-Montalcini und Viktor Hamburger; Abbildung modifiziert nach (Purves und Lichtman „Principles of Neural Development“, Sinauer Associates, 1985). **D)** Verteilungsmuster der okulären Dominanzsäulen in Schicht IV des visuellen Kortex beim Affen; darunter Modell der nachgeburtlichen Veränderungen des zugrundeliegenden Innervationsmusters (rechts) – und der aus einer Unterdrückung der neuronalen Aktivität durch Verschluss eines Auges resultierenden Störung dieser Vorgänge (links). Nach (Hubel und Wiesel 1977). **(E)** Entdeckung der Polyinnervation der neuromuskulären Endplatte durch Redfern mittels Stimulation eines Muskelnerven mit Reizen von ansteigender Stärke und gleichzeitiger postsynaptischer Ableitung (links); modifiziert nach (Redfern 1970). Morphologisches Korrelat der Polyinnervation (rechts, oben) und des Axonabbaus („rb“, retraction bulb) nach (Riley 1978). © A,D) Abdruck mit Genehmigung der Royal Society of London; B) Abdruck mit freundlicher Genehmigung der Erben Santiago Ramon y Cajals.

Abbau von Axonästen erfolgen muss. Der Mechanismus dieses Axonabbaus hingegen blieb im Dunkeln. Ein intensives Bemühen um diese Frage ist jüngerer Datums und wesentlich beeinflusst von genetischen Einsichten, die primär aus neuropathologischen Quellen stammen und auf den ersten Blick wenig mit Entwicklungsbiologie zu tun haben. Aus der Analyse der Wallerschen Degeneration resultierte die Einsicht, dass es sich beim Abbau von Axonen nicht um einen simplen Vorgang des Zerfalls – quasi der „Verrottung“ – handelt, sondern um einen

regulierten Prozess des „Zurechtstutzens“ (*pruning*) (Raff et al. 2002).

Wallerische Degeneration

Die Durchtrennung eines Axons hinterlässt ein „verwaistes“ Axonfragment ohne Verbindung zum Zellkörper, dem trophischen Zentrum des Neurons (Waller 1850). Derartige Axonfragmente verschwinden nach einiger Zeit durch einen Prozess, der als „Wallerische Degeneration“ bekannt ist. Überraschenderweise handelt es sich nicht

um einen langsamen Atrophieprozess, wie es der Verlust aller Versorgung durch axonalen Transport vermuten lässt. Im Gegenteil, sowohl im peripheren als auch im zentralen Nervensystem bleiben durchtrennte Axone für eine variable Zeitspanne von ca. 12 Stunden bis zwei Tagen weitgehend unverändert (*lag phase*), bevor sie eine explosionsartige Fragmentierung durchlaufen, die zur Ausbildung von isolierten Axon- und Myelinfragmenten führt (Abbildung 2). Die ungewöhnliche Dynamik der Wallerschen Degeneration liefert einen Hinweis darauf, dass es sich beim Verlust von Axonfragmenten nicht um einen „passiven“ Vorgang handelt, sondern wahrscheinlich um ein aktives zelluläres Programm (Raff et al. 2002). Der Fragmentierung des Axons geht eine Serie intraaxonaler Veränderungen voraus, einschließlich eines Anstieges des intrazellulären Kalziums, der Aktivierung kalziumabhängiger Proteasen und der Zerstörung des Zytoskeletts (Coleman und Freeman 2010). Allerdings finden auch diese intrazellulären Veränderungen erst mit erheblicher Verzögerung statt. Es resultiert eine Destabilisierung der Axonstruktur, die zuerst zur Ausbildung perlschnurartiger Schwellungen führt, dann zur Fragmentierung. Diese Vorgänge spielen sich im Gewebekontext ab – bei myelinisierten Axonen in Nachbarschaft glialer Hüllzellen, also Schwannscher Zellen und Oligodendrozyten. Axonfragmente sind von Gliazellen umgeben und werden u.a. von diesen verdaut. An den Abräumvorgängen nehmen auch Makrophagen und Mikrogliazellen teil (Hirata und Kawabuchi 2002). Diese enge Beteiligung nicht-neuronaler Zellen deuten einerseits auf das Vorhandensein spezifischer „Fresssignale“ auf fragmentierenden Axonen hin, die von Gliazellen erkannt werden – und tatsächlich sind erste derartige Signale in Invertebratenmodellen identifiziert worden (MacDonald et al. 2006). Andererseits ist auch klar, dass die Wallersche Degeneration an sich nicht von Gliazellen abhängt – auch in isolierter Kultur führt die Durchtrennung von Axonen zur Degeneration der betroffenen „nackten“ Axone.

Die späten Schritte der Wallerschen Degeneration – speziell die schnelle Fragmentierung und die damit verbundene transiente Auflösung der Membranintegrität – sind mechanistisch bisher nicht gut verstanden. Noch unklarer ist, woraus die Verzögerungsphase zu Beginn der Degeneration resultiert. Welche langsamen molekularen Vorgänge dienen als intra-axonale „Uhr“, deren Ablauf das Ende des axonalen Lebensfadens markiert? Erste Einsichten in die molekularen Programme, die der Wallerschen Degene-

ration zugrundeliegen, ergeben sich aus der in den letzten Jahren erfolgten Analyse einer bemerkenswerten spontanen Mausmutante, die unter dem Namen „Wallerian degeneration slow“ (Wld^S) bekannt geworden ist (Coleman und Freeman 2010).

Wallerian degeneration slow - WLD^S

Der Wld^S-Phänotyp besteht darin, dass die Wallersche Degeneration nach Axotomie massiv verzögert ist. Dies war initial ein Zufallsbefund in der Arbeitsgruppe von Hugh Perry bei Untersuchungen im peripheren Nervensystem (Lunn et al. 1989). Abgetrennte Axonstümpfe in dieser (semi-) dominanten Mausmutante können noch über Tage nach Durchtrennung Aktionspotenziale weiterleiten, obschon die Bewahrung von präsynaptischen Terminalien weniger ausgeprägt ist als die von internodalen Axonabschnitten (Gillingwater und Ribchester 2001). Weitere Untersuchungen zeigten, dass die Wld^S-Mutation die Degeneration von Axonstümpfen nicht nur im peripheren, sondern auch im zentralen Nervensystem

verlangsamt (Coleman und Freeman 2010; Perry et al. 1991). Ebenso konnte über Transplantationsexperimente gezeigt werden, dass der Defekt wahrscheinlich auf Seiten der Nervenzellen und nicht im Bereich der abräumenden Gliazellen oder Makrophagen liegt (Glass et al. 1993). Über den posttraumatischen Defekt hinaus zeigen Wld^S-Mäuse keinen offensichtlichen spontanen Phänotypen, was darauf hindeutet, dass die Mutation zumindest keine essenziellen Entwicklungsschritte hemmt. Selbst das post-traumatische Auswachsen von peripheren Axonen (die zu spontaner Regeneration befähigt sind) wird durch die Persistenz von Axonfragmenten nur verzögert (Brown et al. 1991; Brown et al. 1992). Allerdings muss man bei Erwägung des Phänotyps im Kopf behalten, dass die spontane Mutation, vor allem in ihrer heterozygoten Form, Axonstümpfe nur vorübergehend bewahrt. Danach setzt ein langsamer axonaler Axonabbau ein, dessen Beziehung zur eigentlichen Wallerschen Degeneration nicht geklärt ist und der kompensatorisch manche Funktionen überneh-

men könnte (Gillingwater und Ribchester 2003). Eine unvorhergesehene Konsequenz der Wld^S-Mutation ist die Abmilderung verschiedener Modelle neurologischer Erkrankungen (Coleman und Perry 2002). Dies wurde z.B. für toxische (Wang et al. 2001; Wang et al. 2002) und genetisch bedingte (Samsam et al. 2003) periphere Neuropathien demonstriert, aber ebenso für bestimmte Formen der Motoneurondegeneration (Ferri et al. 2003, aber s. Fischer et al. 2005) und für zentrale Formen der Neuropathologie, wie ischämische (Gillingwater et al. 2004) und degenerative (Mi et al. 2005) Veränderungen. Diese Beobachtungen sind bemerkenswert, da die ursprüngliche Beschreibung der Mutation lediglich den distalen Stumpf eines durchtrennten Axons betraf, der aufgrund der Durchtrennung ohnehin keine Aktionspotenziale mehr weiterleitet. Eine Verbesserung der aus der Nervdurchtrennung resultierenden Funktionsverluste ist durch Erhalt des Stumpfes eigentlich nicht zu erwarten. Warum bei primär nicht-traumatischen Erkrankungsmodellen dennoch eine Abmilderung von

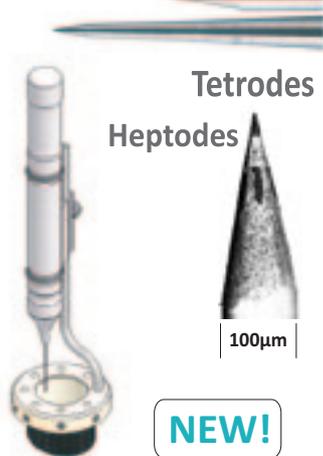


Thomas RECORDING GmbH

High Tech Made in GERMANY - info@ThomasRECORDING.com

Visit us at the 8th IBRO World Congress in Florence, July 14-18, 2011, Booth #66

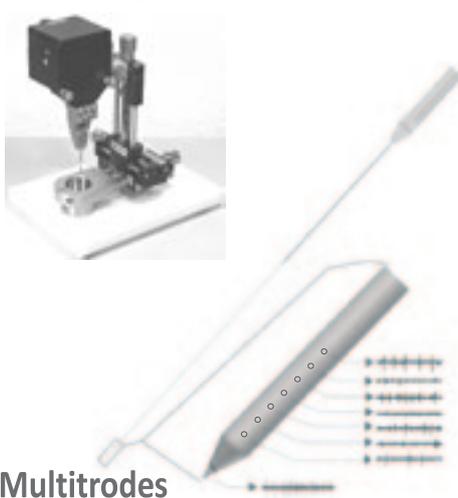
Electrodes



NEW!

Thomas Pencil Drive

Microdrives



Multitrodes

Telemetric Controlled Microdrive System



NEW!

4 channels wireless



For 20 Years complete Neuro-Laboratory Equipment available from:

www.ThomasRECORDING.com



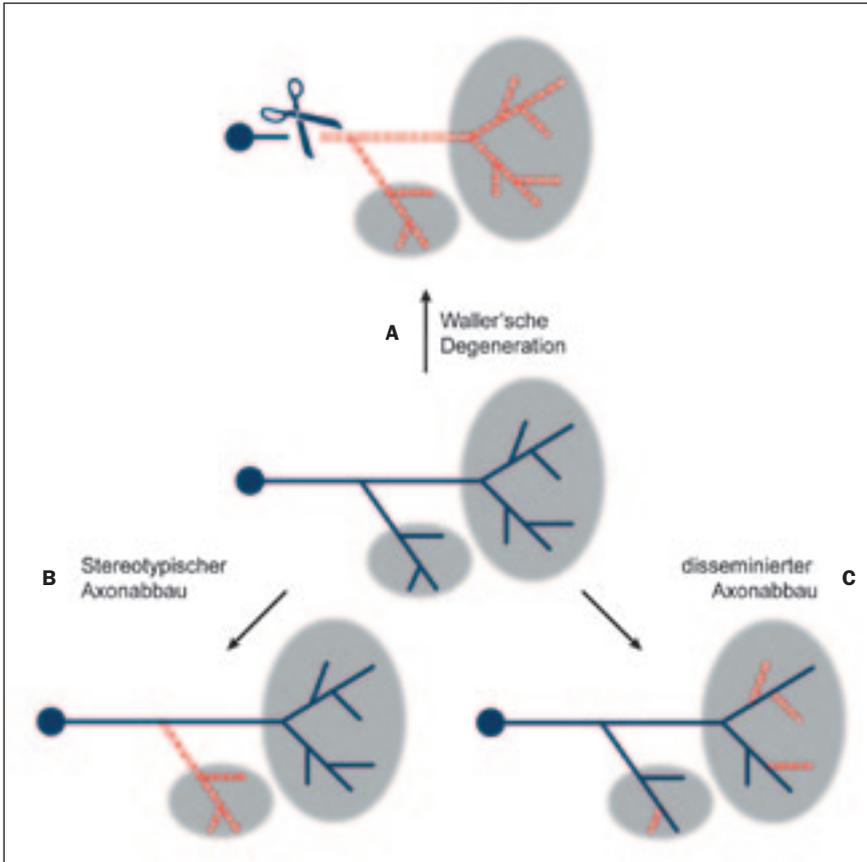


Abb. 2: Klassifikation des Axonabbaus.

A) Wallersche Degeneration. Mit einer Verzögerung von vielen Stunden zerfällt (rot) die gesamte Axonprojektion (blau) unterhalb einer Axotomie, wodurch das gesamte Innervationsgebiet (grau) denerviert wird. **B) Stereotypischer Axonabbau.** Ein vorhersagbarer und anatomisch umschriebener Teil einer Axonprojektion wird abgebaut. **C) Disseminierter Axonabbau.** Einzelne Axonäste werden abgebaut, aber andere Äste bleiben erhalten.

Symptomen im Wld^S-Kontext resultieren kann, ist unklar. Allerdings (s. unten) gibt es neuere Hinweise, dass auch im proximalen Axonstumpf degenerative Vorgänge in Gang kommen, die durch die Wld^S-Mutation unterdrückt werden. Zusätzlich ist bei vielen Neuropathologien eine Axonschädigung mit spontaner Durchtrennung zu vermuten. Obwohl in den meisten Fällen die Gründe für diese spontanen Axotomien nicht bekannt sind, so erscheint es doch möglich, dass es sich um die lokale Aktivierung eines „Waller-artigen“ intra-axonalen Programms handelt. Diese Beobachtungen an Krankheitsmodellen geben der Wld^S-Mutation eine erhebliche pathogenetische Relevanz. Martin Raff und Kollegen haben früh darauf hingewiesen, dass die Wld^S-Mutation und Beobachtungen zum lokalen Axonabbau nach Neurotrophinentzug klare Analogien zu anderen „regressiven“ Phänomenen aufweisen – speziell zu Formen des programmierten Zelltodes, der Apoptose (Raff et al. 2002). Diese Analogie beinhaltet

die Erwartung, dass – wie bei der Apoptose – ein molekulares „Programm“ für den kontrollierten Axonabbau existiert. Dieses könnte einerseits wichtige entwicklungsbiologische Rollen spielen und zugleich einen Angriffspunkt bieten, Fehlregulationen des Axonabbaus therapeutisch zu korrigieren. Daher hat die Frage nach den molekularen Mechanismen der Wallerschen Degeneration in den letzten Jahren erhebliches Forschungsinteresse auf sich gezogen.

Die Arbeitsgruppe von Michael Coleman hat über mehr als ein Jahrzehnt die Pionierleistungen auf diesem Gebiet erbracht (Coleman und Freeman 2010). Diese Bemühungen gipfelten in der Klonierung des für den Wld^S-Phänotypen verantwortlichen Genproduktes (Coleman und Perry 2002). Dies erwies sich als Fusionsprotein zwischen dem katalytisch aktiven Anteil eines Enzyms der NAD-Biosynthese (*Nmnat1*), einem kurzen, durch die Fusion entstandenen Polypeptid von 18 Aminosäuren Länge, und einem – enzymatisch inakti-

ven – Fragment eines Ubiquitin-Transferfaktors (*Ube4b*). Mit dieser Entdeckung war es möglich, den Wld^S-Phänotypen in transgenen Mäusen zu rekonstituieren (Mack et al. 2001) und auch auf andere Tierarten zu übertragen (bisher auf die Ratte, Adalbert et al. 2005, den Zebrafisch, Martin et al. 2010, und die Tauffiege, MacDonald et al. 2006). Zugleich wurde der Weg frei, den Anteil der verschiedenen Domänen des Proteins am Phänotypen zu untersuchen (Coleman und Freeman 2010) – nicht zuletzt in der Hoffnung, erste molekulare Einsichten in die endogenen Mechanismen der Axondegeneration, d.h. das degenerative „Programm“, zu gewinnen.

Da das Ubiquitinierungssystem als eines der wichtigsten katabolen Systeme der Zelle bei der Axonfragmentation eine Rolle zu spielen scheint (Zhai et al. 2003), konzentrierten sich erste Untersuchungen auf diese Domäne des Proteins. Allerdings konnte in den letzten Jahren eindeutig gezeigt werden, dass eine für den Axonabbau wesentliche enzymatische Aktivität des Wld^S-Fusionsproteins im aktiven Zentrum der *Nmnat1*-Domäne residiert (Coleman und Freeman 2010). Erhebliche Verwirrung ergab sich auch aus der Tatsache, dass das Wld^S-Fusionsprotein eine ausgeprägte Kernlokalisation aufweist (Mack et al. 2001) – ein verblüffendes Phänomen, wenn man bedenkt, dass sich die protektive Funktion des Proteins im vom Kern getrennten distalen Axonfragment manifestiert. Neue Untersuchungen in transgenen Mäusen, Tauffliegen und Zellkulturen zeigen nun allerdings, dass die dominante Kernlokalisation des Proteins ein Epiphänomen darstellt, und dass für eine effiziente Axonprotektion die axonale Lokalisation des Fusionsproteins unabdingbar ist (Babetto et al. 2010; Beirowski et al. 2009; Conforti et al. 2007). Diese ist allerdings von niedrigem Niveau und daher schwer nachweisbar.

So faszinierend der Wld^S-Phänotyp auch ist, durch die komplexe Art des zugrundeliegenden Defektes (wahrscheinlich ein Funktionsgewinn, *gain of function*) ist es nicht einfach möglich, auf die endogenen Einflussfaktoren zurückzuschließen, die unter normalen Bedingungen den Ablauf der Wallerschen Degeneration kontrollieren. Offensichtliche Kandidaten sind die drei endogenen *Nmnat*-Gene (*Nmnat 1-3*). Tatsächlich können alle drei Genprodukte schützend auf Axonfragmente einwirken, wobei das im Wld^S-Fusionsprodukt enthaltene *Nmnat 1* tendenziell weniger potent wirkt als das zytoplasmatische *Nmnat 2* oder das mitochondriale *Nmnat 3* (Conforti et al. 2007; Gilley und Coleman 2010; Ya-

hata et al. 2009). Allein durch Einbringen in das Axon lässt sich aber eine schützende Wirkung von *Nmnat 1* herbeiführen, was möglicherweise die Wirkungsweise der *Wld^S*-Mutation erklärt (Babetto et al. 2010). Die Coleman-Gruppe hat jüngst nachweisen können, dass die physiologische Halbwertszeit von *Nmnat 2* am ehesten den Anforderungen einer inneren „Uhr“ des Axons entspricht, die konstitutiv die Stabilität des Axons gewährleistet (Gilley und Coleman 2010). Protektive Spiegel des Proteins werden nach dieser Hypothese durch axonalen Transport aufrechterhalten, welcher durch die Axotomie im distalen Axonsegment zum Erliegen kommt. Diese Theorie hat einen intuitiven Reiz; ob sie allerdings einer strengeren Prüfung standhalten wird, bleibt abzuwarten. Bei den kommenden Versuchen, diese Hypothese zu widerlegen, wird es von großem Nutzen sein, dass mittlerweile Methoden existieren, die es erlauben, degenerative Veränderungen an Axonen direkt in lebenden Tieren zu verfolgen (Misgeld und Kerschensteiner 2006).

In-vivo-Mikroskopie und Axonabbau

Die Degeneration von Axonen war eines der ersten Phänomene, das mittels intravitale Mikroskopie im Nervensystem untersucht wurde (Hollander und Mehraein 1966; Williams und Hall 1971). Allerdings war es bei diesen frühen Untersuchungen ein Problem, dass lediglich endogener Kontrast (speziell Lichtbrechung an der Myelinscheide) zur Beobachtung des Gewebes genutzt werden konnte. Daher konnten beispielsweise subtile Veränderungen am Axon, die einer Fragmentierung womöglich vorausgehen, nicht sicher identifiziert werden. Dies änderte sich erst mit der Verfügbarkeit transgener Mäuse mit fluoreszenzmarkierten Axonen. Hierbei handelt es sich um Mäuse („*Thy1*-XFP-Mäuse“), die hohe Konzentrationen von Farbvarianten des grün-fluoreszierenden Proteins (GFP) in Nervenzellen exprimieren. Diese Mäuse wurden in den Labors von Joshua Sanes und Jeff Lichtman generiert (Feng et al. 2000). Ihre Besonderheit liegt darin, dass es neben *Thy1*-XFP-Mäusen, deren Axonen alle gleichermaßen fluoreszierend sind, auch

andere Mausstämmen gibt, bei denen nur ein kleiner Prozentsatz der Axone fluoresziert (Abbildung 3). Die genaue genetische Erklärung für diese speziellen Expressionsmuster fehlt – durch die resultierende Möglichkeit allerdings, im lebenden Organismus einzelne Axone zu beobachten, wurden Untersuchungen möglich, die ein dynamisches Bild des Axonabbaus vermitteln. Auf diese Weise war es möglich, die klassischen Studien von Waller oder Cajal (Abbildung 1) in animierter Form wieder aufleben zu lassen.

Im Bereich der Axondegeneration widmeten sich erste Studien der Frage nach dem Regenerationsverhalten peripherer Axone (Nguyen et al. 2002; Pan et al. 2003). Histologische Studien basierend auf *Thy1*-XFP-Mäusen wurden auch genutzt, um die Eigenschaften der Wallerschen Degeneration im Detail zu untersuchen (Beirowski et al. 2004; Beirowski et al. 2005). Dabei konnte gezeigt werden, dass auch unter normalen Bedingungen langfristig axonale Fragmente persistieren – und dass Axonregeneration normalerweise in Gegenwart derartiger Fragmente stattfindet. Zusätzlich wurde gezeigt,

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



dass das Degenerationsverhalten nach einer Axonschädigung vom Schädigungsmechanismus abhängt (Beirowski et al. 2005). So kommt es nach einer Durchtrennung eines Nervs zu einem Zerfall in proximal-distaler Richtung, während nach einer Nervenquetschung die Fragmentierung in umgekehrter Richtung erfolgt. Die Grundlage dieser Befunde ist bisher ungeklärt, sie stellen aber wichtige Randbedingungen für transportbasierte Modelle der Wallerschen Degeneration dar (Coleman und Freeman 2010). Zusätzlich haben diese Bildgebungsverfahren als methodische Grundlage für die Analyse der funktionellen Domänen des Wld^S-Fusionsproteins gedient (Beirowski et al. 2004).

Die wesentliche Erweiterung unserer Sicht auf die Phänomenologie und die Mechanismen des Axonabbaus resultierten allerdings aus der Kombination von *Thy1*-XFP-Mäusen mit *In-vivo*-Mikroskopieansätzen (Misgeld und Kerschensteiner 2006). Dies ermöglichte es, spontane Axonabbauvorgänge während der Entwicklung zu visualisieren und neue Formen des pathologischen Axonabbaus zu entdecken. Diese Beobachtungen möchte ich im Folgenden einzeln darstellen.

Klassifikation des Axonabbaus

Neben der klassischen, post-traumatischen Wallerschen Degeneration, die in den vorherigen Abschnitten beschrieben wurde, gibt es andere Formen des Axonverlustes. Diese lassen sich grob unterteilen in pathologische Formen des Axonverlustes (neben der Wallerschen Degeneration, z.B. axonales Rücksterben, *die-back*; s. unten) und physiologische Formen des Axonabbaus (Coleman und Perry 2002; Luo und O'Leary 2005; Vanderhaeghen und Cheng 2010). Unter physiologischen Bedingungen tritt Axonabbau vor allem während der Entwicklung in vielen Bereichen des Nervensystems auf (Abbildung 4). Dabei lassen sich grob zwei Formen des Axonabbaus unterscheiden: Eine Form, bei der es stereotypisch zum Verlust ganzer Axonprojektionen kommt (*stereotypical pruning*), zum anderen disseminiertes „Ausdünnen“ einzelner Axonäste innerhalb einer Axonprojektion (Abbildung 2).

Zum stereotypischen Axonabbau kommt es, wenn axonale Projektionen während der Entwicklung zuerst eine Zielregion innervieren, mit der sie nicht dauerhaft in Verbindung bleiben (Innocenti und Price 2005; Lichtman und Colman 2000; Luo und O'Leary 2005). So projizieren Axone von okzipitalen Schicht-5-Pyramidenzellen initial in die spinale Pyramidenbahn (Cowan et al. 1984; Stanfield et al. 1982). Diese Projektion bleibt im ausgereiften Nervensystem nicht erhal-

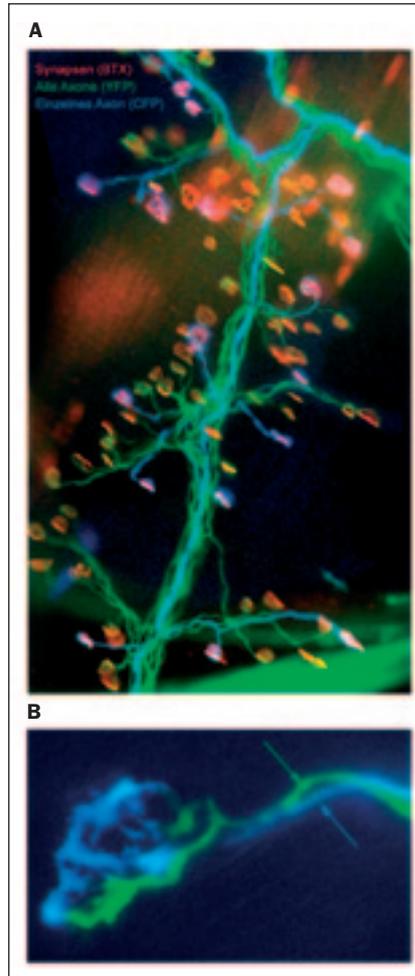


Abb. 3: Thy1-XFP-Mäuse.

A) Niedrig vergrößerte Übersichtsaufnahme über einen akut explantierten Muskel einer doppelt-transgenen Thy1-XFP-Maus, die YFP (grün) in allen Axonen und CFP (blau) in einem einzigen Motoraxon exprimiert. Synapsen sind mittels Bungarotoxin (BTX) dargestellt. B) Doppelt innervierte neuromuskuläre Endplatte – beide Axone sind mit YFP markiert (grün), eines zusätzlich mit CFP (blau – Cyan erscheint als Mischfarbe).

ten. Ähnlich schießen die Axone retinaler Ganglienzellen im optischen Tektum über ihr topografisch zugeordnetes Zielgebiet hinaus und werden im weiteren Verlauf der Entwicklung auf ihr dauerhaftes Zielgebiet „zurückgestutzt“ (Feldheim und O'Leary 2010). Ähnliche überschießende Projektionen existieren auch im Hippocampus (Faulkner et al. 2007). Morphologisch weist der stereotype Verlust von Axonen Ähnlichkeiten mit der Wallerschen Degeneration auf (Nakamura und O'Leary 1989). Aufgrund dieser Ähnlichkeiten wurde erwartet, dass beiden Vorgängen derselbe Mechanismus

zugrundeliegt. Allerdings haben direkte Untersuchungen zumindest für einzelne Formen des stereotypischen Axonabbaus eine Beteiligung eines Wld^S-abhängigen Mechanismus nicht bestätigen können (Hoopfer et al. 2006; Parson et al. 1997). Dennoch bleibt eine bemerkenswerte Analogie zwischen dem spontanen Abbau unnötiger Projektionen und dem post-traumatischen Verlust distaler Axonsegmente: (1) In beiden Fällen wird das Axon vollständig unterhalb eines bestimmten Punktes abgebaut (bei der Wallerschen Degeneration unterhalb der Durchtrennung; beim stereotypischen Axonabbau distal des Verzweigungspunktes von dauerhaften und transienten Anteilen der Axonprojektion) (Luo und O'Leary 2005). (2) Der Abbauprozess scheint in einer langstreckigen Fragmentierung zu resultieren (Nakamura und O'Leary 1989). (3) Zumindest bei Invertebraten wurde während des stereotypischen Axonabbaus ein frühzeitiger Abbau von mikrotubulären Strukturen beschrieben, und ebenso die Beteiligung glialer Zellen am Axonabbau (Awasaki und Ito 2004; Watts et al. 2004). Beide Faktoren – früher Verlust zytoskeletaler Elemente und glialer Abbau – spielen auch bei der Wallerschen Degeneration eine Rolle (Coleman und Freeman 2010; Hirata und Kawabuchi 2002). Allerdings treten diese Phänomene auch bei anderen Formen des Axonabbaus auf (Bishop et al. 2004) (s. unten). Darüber hinaus gibt es bisher keine direkte Evidenz für eine Beteiligung glialer Zellen am stereotypischen Axonabbau bei Wirbeltieren (Cheng et al. 2010; Liu et al. 2005; Low et al. 2008; aber siehe Innocenti und Price 2005). Es bleibt also abzuwarten, ob die Ähnlichkeiten zwischen post-traumatischem und stereotypischen Axonabbau nur oberflächlicher Natur sind, oder ob es nicht doch tiefer greifende mechanistische Verwandtschaften gibt. Neue Daten, die auf eine entwicklungsbiologische Rolle Wld^S-abhängiger Prozesse hinweisen (Martin et al. 2010; Schoenmann et al. 2010), sollten als Hinweis darauf gewertet werden, dass das letzte Wort bezüglich einer entwicklungsbiologischen Rolle des Wallerschen Degenerationsmechanismus noch nicht gesprochen ist. Eine große Herausforderung bleibt hier die Tatsache, dass es bisher nicht gelungen ist, den Vorgang der stereotypischen Axonabbaus direkt zu beobachten. Derartige Untersuchungen könnten fundamentale Fragen zur Ähnlichkeit zwischen post-traumatischen und physiologischen Abbauvorgängen beantworten. Zum Beispiel wissen wir nicht, ob es während des stereotypischen Axonabbaus lokal zu spontanen Axondurchtrennungen kommt, die nach einer Verzögerung zur

plötzlichen Fragmentierung führen – ganz analog zu den Ereignissen, die nach einer mechanischen Durchtrennung des Axons ablaufen.

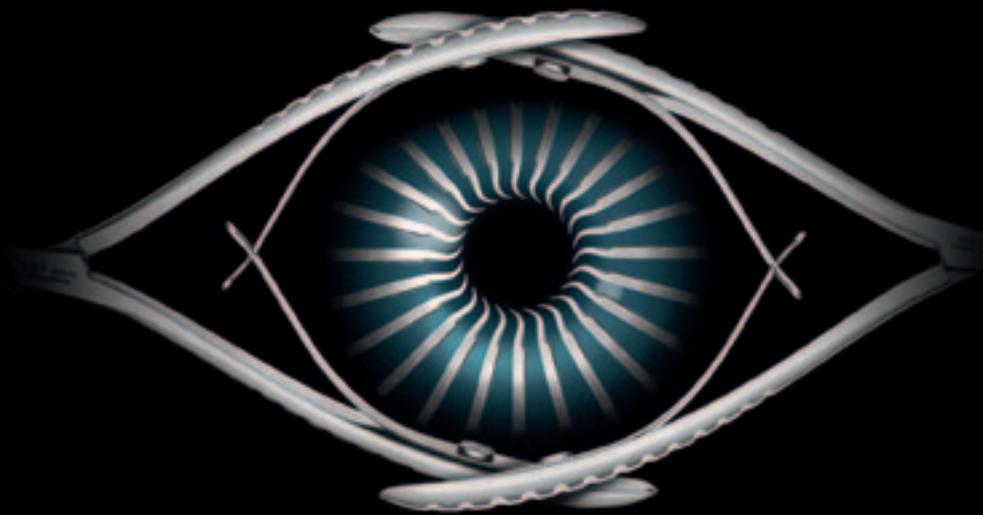
Dem stereotypischen Abbau ganzer Teilprojektionen steht der weniger vorhersagbare Abbau einzelner Axonäste innerhalb einer Projektion gegenüber. Typische Formen dieser Art des Axonabbaus sind der Übergang der neuromuskulären Endplatte von einem Zustand der Innervation durch mehrere Motoraxonäste zum adulten Muster der alleinigen Innervation durch ein einziges Axon (Lichtman und Colman 2000). Sehr ähnliche Vorgänge bestimmen das Verschaltungsmuster zerebellärer Kletterfasern (Kano und Hashimoto 2009), oder die Innervation autonomer Ganglien (Purves und Lichtman 1978) – und können auch in nicht-synaptischen Projektionen, wie peripheren sensorischen Axonen, auftreten (Martin et al. 2010). Auch in den Projektionen des visuellen (Antonini und Stryker 1993) und des auditorischen (Jackson und Parks 1982) Systems wurden Veränderungen der Verschaltung beobachtet, die sich durch den disseminierten Verlust

einzelner axonaler Eingänge erklären lassen (Abbildung 4). Charakteristisch für diese Form des Axonabbaus ist, dass sie oft die Folge eines aktivitätsabhängigen „Wettstreites“ zwischen Axonen um alleinige Innervation der postsynaptischen Zelle sind (Lichtman und Colman 2000).

Der Mechanismus disseminierten Axonabbaus scheint sich von Wallerscher Degeneration zu unterscheiden. Zum einen geht zumindest der nachgeburtliche Abbau von Motoraxonästen in Wld^S-Mäusen unverändert vonstatten (Parson et al. 1997). Zum anderen haben die meisten histologischen und ultrastrukturellen Untersuchungen junger neuromuskulärer Endplatten keine Hinweise auf das Vorliegen der charakteristischen Anzeichen von Fragmentierung oder Organellendegeneration zutage fördern können (Riley 1981). Stattdessen haben sich Anzeichen einer axonalen „Atrophie“ nachweisen lassen (Bernstein und Lichtman 1999), die dadurch gekennzeichnet ist, dass verdünnte und blind endende Axonäste auftreten, die oft am Ende eine Schwellung tragen, den *retraction bulb* („Retraktionsknolle“; ins

Deutsche übersetzt, keine glückliche Benennung, daher verwende ich im weiteren Text den Anglizismus) (Riley 1977). Ähnliche, wenn auch weniger umfassende Befunde deuten auf ein vergleichbares Szenario während der Reifung von Kletterfaser-Projektionen hin (Eckenhoff und Pysh 1979). Die morphologischen Befunde wurden lange so gedeutet, dass der *retraction bulb* eine spezialisierte Retraktionsorganelle darstellt – gewissermaßen das regressive Äquivalent des Wachstumskegels (*growth cone*). Die vorherrschende Vorstellung war, dass es in einzelnen Axonästen zu einer Umkehrung des axonalen Transportes kommt, durch die der Axonast zuerst von membranösen Strukturen evakuiert und dann resorbiert würde (Riley 1981). Allerdings hält dieses Modell keine einfache Erklärung für das Auftreten der terminalen Schwellung bereit. Im Gegenteil – den *retraction bulbs* ähnliche axonale Schwellungen (Spherioide), die bei zahlreichen Neuropathologien auftreten, werden gemeinhin als Anzeichen aufgestauten anterograden Transportes gedeutet. Tatsächlich erweist sich, dass der Axonabbau

Eye for precision.



FINE SURGICAL
INSTRUMENTS
FOR RESEARCH™

SHIPPING GLOBALLY
SINCE 1974

Request a catalog
at finescience.de
or call +49 (0) 62 21 - 90 50 50.

F · S · T®
FINE SCIENCE TOOLS

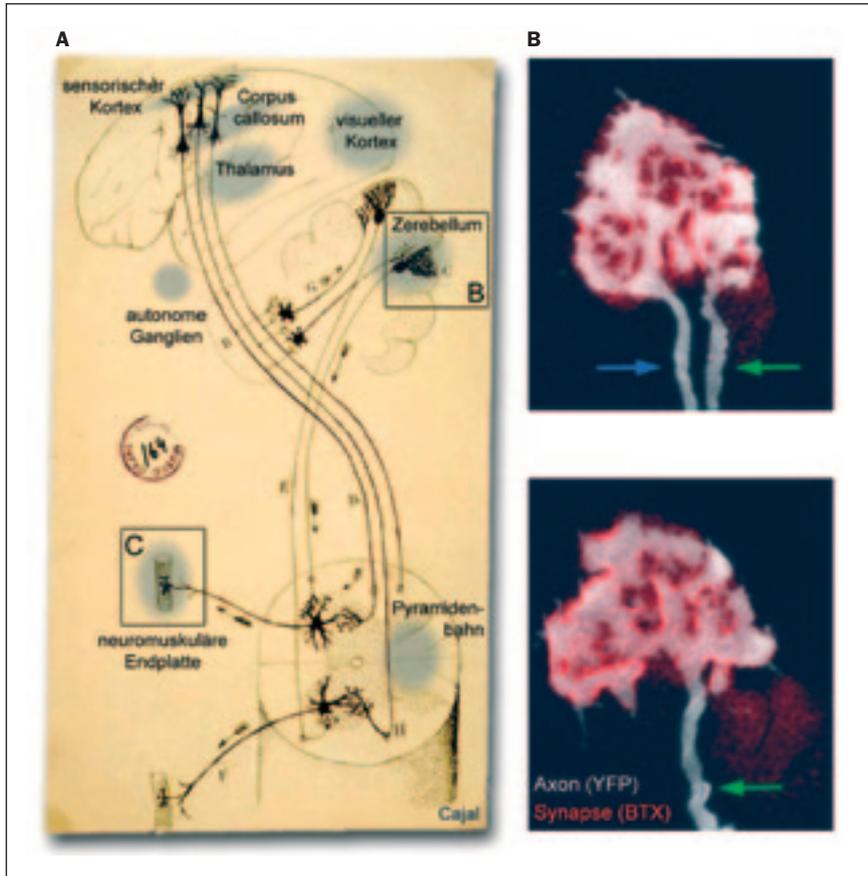


Abb. 4: Axonabbau während der Entwicklung des Nervensystems.
A) Lokalisationen von Axonabbauvorgängen während der Entwicklung, dargestellt anhand einer Übersichtszeichnung von Ramon y Cajal. B) Polyinnervation (links) und einfache Innervation (rechts) bei zwei neuromuskulären Endplatten in einem postnatalen Mausmuskel. Axone sind mit YFP (weiß) markiert, Synapsen mit BTX (rot). © A) Abdruck mit freundlicher Genehmigung der Erben Santiago Ramon y Cajals.

zumindest an der unreifen neuromuskulären Endplatte einem vom Retraktionsmodell abweichendem Mechanismus folgt (Bishop et al. 2004; Misgeld 2005).

Axosomen-Abwurf

In-vivo-Beobachtungen des Abbaus von Axonästen während der Synapsenelimination (Abbildung 4) an unreifen neuromuskulären Endplatten der Maus haben ein vom traditionellen Retraktionsmodell abweichendes Bild ergeben (Bishop et al. 2004; Walsh und Lichtman 2003). Im Mittelpunkt dieses Modells steht der distal lokalisierte Abwurf axonaler Fragmente im Bereich der *retraction bulbs* (Axosomen-Abwurf, *axosome shedding*).

Bei Geburt werden skelettale Muskelfasern von Mäusen (und Menschen) von mehreren (i.d.R. >5) Motoraxonen innerviert, wobei diese auf einer einzigen Endplatte konvergieren (Lichtman und Colman 2000). Im Verlauf der nachgeburtlichen Entwicklung

(bei der Maus während der ersten beiden postnatalen Wochen) kommt es zu einem graduellen Verlust dieser Hyperinnervation (Synapseneliminierung; *synapse elimination*). Dabei werden sequenziell einzelne synaptische Terminalien der innervierenden Motoraxone von der Endplatte verdrängt. Zu Beginn der Eliminationsphase sind die synaptischen Endverzweigungen der einzelnen Motoraxone miteinander verwoben. In einem Sortierungsprozess löst sich diese Vermischung, sodass sich gegen Ende der Synapseneliminierung eine segregierte Innervation der postsynaptischen Membran durch zwei verbleibenden Axonästen ergibt (Gan und Lichtman 1998). Im weiteren Verlauf eines der Axone, welches das Territorium seines Gegenspielers invadiert (Walsh und Lichtman 2003). Der sich in der Defensive befindende Axonast atrophiert und verliert synaptisches Areal. Dieser Prozess kann sich umkehren, führt aber im weiteren Verlauf zur

endgültigen Ablösung eines der Axonäste von der Synapse. Der unterlegene Axonast bildet einen *retraction bulb* aus und wird abgebaut. Sein siegreicher Gegenspieler hingegen übernimmt den Großteil des synaptischen Territoriums. Der gesamte Vorgang der Synapseneliminierung und des Abbaus eines Axonastes erstreckt sich über ein bis zwei Tage.

Die Frage, wie der Abbau der überzähligen Axonäste, die sich von ihren synaptischen Partnern getrennt haben, erfolgt, war lange umstritten. Zwar kamen die meisten Autoren zu der Einsicht, dass es sich aufgrund des Fehlens der typischen Anzeichen „Waller-artiger“ Degeneration wohl um einen Retraktionsvorgang handeln muss (Riley 1977), aber diese Schlussfolgerung blieb weitgehend spekulativ. Tatsächlich gab es abweichende Berichte basierend auf dem ultrastrukturellen Nachweis degenerativer Axonfragmente (Rosenthal und Taraskevich 1977). Erst die direkte Beobachtung des Axonabbaus hat diese Frage beantworten können (Bishop et al. 2004). Durch Kombination von *Thyl*-XFP-Mäusen und *In-vivo*-Mikroskopie der neuromuskulären Endplatte bei neugeborenen Mäusen gelang es der Arbeitsgruppe von Jeff Lichtman, den Wettkampf zweier farblich differenzierter Motoraxone um die Innervation einer neuromuskulären Synapsen zu verfolgen (Keller-Peck et al. 2001; Walsh und Lichtman 2003). Dabei stellte sich heraus, dass der Abbau des unterlegenen Axons Charakteristika sowohl eines degenerativen Zerfalls als auch einer retraktiven Resorption aufweist. Zeitlich und räumlich hoch aufgelöste Bildgebung konnten dann zeigen, wie sich dieser scheinbare Widerspruch auflösen lässt: Unterlegene Axonäste verkürzen sich, indem sie im Bereich der *retraction bulbs* axonale Fragmente („Axosomen“; *axosomes*) abwerfen (Abbildung 5A, D). Diese sind von einer Membran umgeben und enthalten synaptische Organellen, einschließlich Mitochondrien und synaptischer Vesikel. Die Größe dieser Fragmente variiert von einigen Mikrometern bis zu wenigen hundert Nanometern, also unterhalb der lichtmikroskopischen Auflösungsgrenze. Der Abwurf der Axosomen erfolgt nicht in den interstitiellen Raum, denn alle *retraction bulbs* sind von Schwannschen Zellen umgeben (Bishop et al. 2004; Song et al. 2008). Diese umschließen Axosomen und verdauen sie über einen lysosomalen Verdauungsweg, der Ähnlichkeiten mit dem autophagischen Abbauweg aufweist. Auf diese Weise verkürzt sich der Axonast graduell, bis es den Ranvierschen Schnürring seines Ursprungs erreicht und damit spurlos abgebaut wird. Ähnliche Phänomene des lokalen Abwurfes axonaler Fragmente finden

sich auch in anderen Teilen des Nervensystems, die ähnliche Phasen des Axonabbaus unterlaufen (z.B. im Zerebellum, Eckenhoff und Pysh 1979), und an den Synapsen anderer Spezies (z.B. der Tauffliege, Fuentes-Medel et al. 2009). Ebenso scheint der Austausch von Material zwischen Axonen und Gliazellen kein isoliertes Phänomen der unreifen neuromuskulären Endplatte zu sein (Court et al. 2008; Lauterbach und Klein 2006). Dennoch ist bisher ungewiss, ob der Mechanismus des Axosomen-Abwurfs (*axosome shedding*) tatsächlich außerhalb der neuromuskulären Endplatte existiert – sei es in der Entwicklung oder bei neurologischen Erkrankungen. Direkte Evidenz dafür konnte bei Untersuchungen des stereotypischen Axonabbaus im Hippocampus nicht gefunden werden (Liu et al. 2005). Ebenso erbrachten Untersuchung der Axonentwicklung im zerebralen Kortex mittels *In-vivo*-Multiphotonen-Mikroskopie eher Hinweise für lokale Degeneration und Retraktion, aber nicht für den Abwurf Axosomen-artiger Strukturen (Portera-Cailliau et al. 2005). Allerdings ist zu beachten, dass die Auflösung, die in diesen Studien erreicht

wurde, nicht unbedingt geeignet ist, den Abwurf von Axosomen sicher nachzuweisen.

Die Frage nach der Generalität des Axosomen-Abwurfs ist nicht die einzige offene Frage: Beispielsweise ist ungeklärt, ob die an Motoraxonen zu beobachtende Verkürzung vollständig durch den Abwurf von Axosomen erklärt werden kann, oder ob parallel ein Element echter Retraktion (einschließlich Umkehrung des axonalen Transports, wie er bei der Tauffliege postuliert wurde, Liu et al. 2010) nachweisbar ist. Ebenso ist unklar, ob Schwannsche Zellen lediglich eine passive Rolle bei der Entstehung von Axosomen spielen, oder ob sie aktiv beteiligt sind. Auch ist das Schicksal der Schwannschen Zellen, die ein unterlegenes Axon umgeben, ungeklärt. Zwar sind unreife Schwannsche Zellen für ihr Überleben auf axonale Signale angewiesen (Trachtenberg und Thompson 1996), aber ob dies zum Absterben der überflüssig gewordenen Schwannschen Zellen eines langsam zerfallenden Axonastes führt, ist offen. Zuletzt bleibt die Frage nach den molekularen Signalwegen, die den Abwurf von Axosomen ermöglichen und regulieren.

Es handelt sich hier um ein bemerkenswert lokales Phänomen, das innerhalb einer Axonprojektion asynchron abläuft. Ein Ast eines Motoraxons kann Axosomen abwerfen und absorbiert werden, während zugleich der unmittelbare Nachbarast eine völlig normale Synapse erhält (Keller-Peck et al. 2001). Die Beantwortung der Frage nach den molekularen Signalwegen stellt daher eine große Herausforderung dar. Die klassischen transkriptomischen oder proteomischen Herangehensweisen sind nicht leicht auf derartig lokale und asynchrone Phänomene anwendbar, und zumindest wirbellose Modellorganismen scheinen keine vergleichbaren Formen des Axonabbaus aufzuweisen.

Akute axonale Degeneration

Dass axonaler Abbau während der Entwicklung lokal beschränkt werden kann wirft die interessante Frage auf, welche Mechanismen innerhalb von Axonen zur Verfügung stehen, um katabole Ereignisse zu kompartimentalisieren. Ein Modell, um dieser Frage im pathologischen Kontext nachzugehen, liefert

Leadership

International research and engineering teams guarantee creativity and precision for HEKA instruments and software.

www.heka.com

HEKA Elektronik
Dr. Schulze GmbH
Wiesenstraße 71
D-67466 Lambrecht/Pfalz
Germany
phone +49 (0) 63 25 / 95 53-0
fax +49 (0) 63 25 / 95 53-50
eMail sales@heka.com

HEKA Electronics Inc.
47 Keddy Bridge Road
R.R. #2
Mahone Bay, NS B0J 2E0
Canada
phone +1 902 624 0606
fax +1 902 624 0310
eMail nasales@heka.com

HEKA Instruments Inc.
2128 Bellmore Avenue
Bellmore, New York 11710-5606
USA
phone +1 516 882 1155
fax +1 516 467 3125
eMail ussales@heka.com



Electrophysiology

Electrochemistry

HEKA provides the finest instruments today to achieve the needed progress of tomorrow...

- patch clamp amplifiers
- multi-channel stimulation/ acquisition patch clamp systems
- potentiostats/galvanostats
- acquisition interfaces
- software for acquisition and analysis
- pipette pullers
- micromanipulators
- complete patch clamp set-ups
- scanning electrochemical microscopes

HEKA

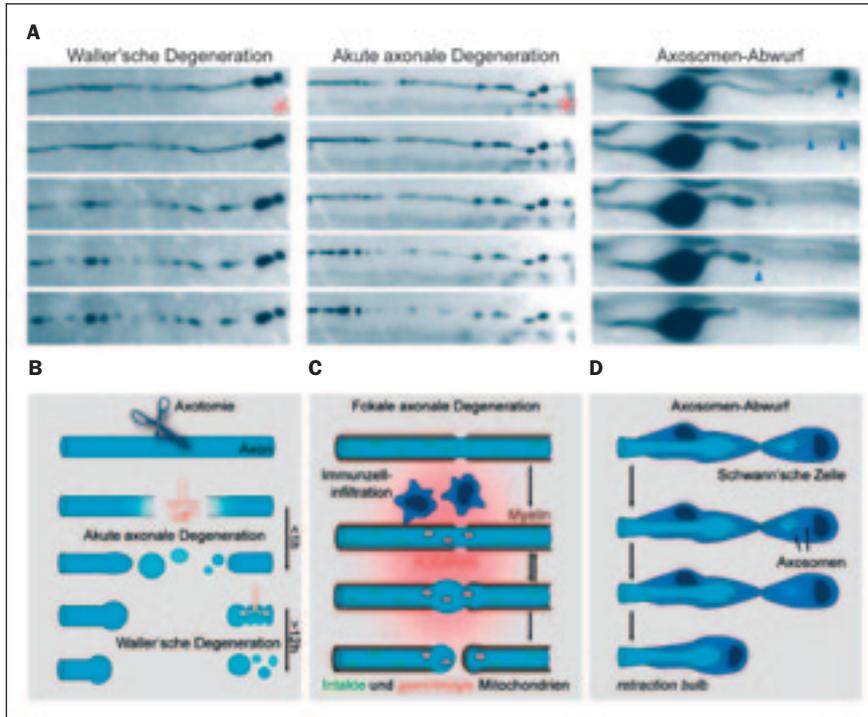


Abb. 5: Formen des Axonabbaus.
A) Zeitrafferaufnahmen von verschiedenen Formen des Axonabbaus in *Thy1-XFP*-Mäusen. Links, Wallersche Degeneration im Rückenmark einer lebenden Maus, ca. 34 Stunden nach Axotomie (Zeitraum zwischen Bildern 2-11 Minuten). Mitte, akute axonale Degeneration im Rückenmark einer lebenden Maus, ca. 3-38 Minuten nach Axotomie. Rechts, Axosomen-Abwurf an der Spitze eines Motoraxonastes in einem akuten Nerv-Muskel-Explantat (Zeitraum zwischen Bildern 5-25 Minuten). Bilder modifiziert nach (Bishop et al. 2004; Kerschensteiner et al. 2005) **B)** Modell des post-traumatischen Axonabbaus durch akute axonale Degeneration und Wallersche Degeneration. Die Axotomie erlaubt den Einstrom von Kalzium, der zur lokalen Axondegeneration führt. Im weiteren Verlauf kommt es zu einem sekundären Kalziumeinstrom im distalen Axonfragment, welches durch Wallersche Degeneration abgebaut wird. **C)** Modell der fokalen axonalen Degeneration. Immunzellen (v.a. Makrophagen) produzieren reaktive Sauerstoff- und Stickstoffspezies (ROS/RNS), die Mitochondrien in myelinisierten Axonen schädigen und zur Axondurchtrennung führen. **D)** Modell des Axosomen-Abwurfes. Axosomen werden von Schwannschen Zellen aufgenommen und verdaut.

die sogenannte „akute axonale Degeneration“ (*acute axonal degeneration*), die Martin Kerschensteiner und ich als lokale Form der axonalen Degeneration bei der Maus beschrieben haben (Kerschensteiner et al. 2005). Wenn Axone im Rückenmark durchtrennt werden, dann kommt es einerseits im distalen Axonabschnitt nach ein bis zwei Tagen zur Wallerschen Degeneration (siehe oben). Allerdings finden sich auch distal der Läsion sekundäre Axonabbauvorgänge. Dieser Vorgang, der als axonales „Rücksterben“ (*axonal die-back*) lange bekannt ist, führt zu einer Verkürzung des proximalen Axonendes, an dessen Spitze sich eine lokale Schwellung ausbilden kann. In Analogie mit den *retraction bulbs* der Entwicklungsbiologie ist eine vorherrschende Interpretation, dass es sich auch hier um axonale Strukturen handelt, die sich langsam durch das Gewebe zurückzie-

hen. Direkte *In-vivo*-Beobachtungen bestätigten diese Annahme teilweise, zeigten aber ein deutlich komplexeres Bild (Abbildung 5A, B); (Kerschensteiner et al. 2005; Misgeld et al. 2007b): Nach Durchtrennung eines Axons folgt eine kurze Verzögerungsphase von 15 bis 30 Minuten (dieser Wert gilt für dicke Axone im Rückenmark; im optischen Nerv ist diese Phase länger) (Knöferle et al. 2010), nach der es zu einer lokalen Fragmentierung der Spitzen beider, d.h. proximaler und distaler Axonsegmente kommt. Diese Fragmentierung erfolgt ähnlich schnell wie die Fragmentierung des distalen Fragmentes während der Wallerschen Degeneration ein bis zwei Tage später. Allerdings kommt die Fragmentierung beiderseits nach einigen hundert Mikrometern zum Erliegen. Die Axonenden bilden dann meist graduell Schwellungen aus, die sich tatsächlich lang-

sam durch das Gewebe zurückziehen können – dies aber meist nur für weniger als hundert Mikrometer tun. Dieser Zustand scheint dann meist für die nächsten 24 Stunden stabil zu sein, woraufhin distal Wallersche Degeneration einsetzt und es proximal zum lokalen Auswachsen des Axons kommen kann. Dieses Auswachsen wird in der Umgebung des zentralen Nervensystems unter normalen Bedingungen schnell unterdrückt.

Untersuchungen an *Wld^S*-Mäusen bestätigten, dass der *Wld^S*-Mechanismus auch die Fragmentierungsphase der akuten axonalen Degeneration vermittelt (Kerschensteiner et al. 2005). Es handelt sich also um eine lokale Variante des Waller-artigen Prozesses, die allerdings eine ganz andere räumliche und zeitliche Ausprägung als die eigentliche Wallersche Degeneration hat. Eine Hypothese zur Erklärung dieser räumlichen und zeitlichen Charakteristika ist der Einstrom von Kalzium in das lädierte Axon und die Aktivierung kalziumabhängiger Proteasen (z.B. Calpain), die lokal das Zytoskelett angreifen und zur Fragmentierung führen (Abbildung 5A, B). In diesem Modell erklären die spontane Versiegelung der Axonspitze und intraaxonale Kalzium-Pufferung die räumliche Beschränkung. Tatsächlich blockieren Calpain-Inhibitoren die spontane Fragmentierung (Kerschensteiner et al. 2005). Auch hat die Arbeitsgruppe von Paul Lingor nachweisen können (Knöferle et al. 2010), dass die akute axonale Degeneration der Axone retinaler Ganglienzellen (der Ratte) mit einem lokalen Kalziumeinstrom einhergeht, dessen Blockade zu einer Verringerung des Axonverlustes führt. Allerdings konnte diese Arbeitsgruppe auch nachweisen, dass es außerdem zu einer Aktivierung autophagischer Mechanismen kommt, was darauf hindeutet, dass die genauen Mechanismen der akuten axonalen Degeneration komplexer sind als ursprünglich angenommen. Auch konnten Frank Bradke und Kollegen zeigen (Ertürk et al. 2007), dass die Stabilisierung des mikrotubulären Zytoskeletts zu einer Verringerung des Axonverlustes um eine Rückenmarksverletzung herum führt. Ob dies durch eine Hemmung der Fragmentierung, der Retraktion oder durch eine Förderung des Auswachsens – oder eine Kombination solcher Faktoren – bedingt ist, muss noch endgültig geklärt werden. Dabei könnte es von Nutzen sein, dass akute axonale Degeneration nicht nur im zentralen Nervensystem auftritt, sondern auch in der Peripherie, z.B. an der neuromuskulären Synapse (M. Brill und T. Misgeld, unpublizierte Beobachtung).

Die akute axonale Degeneration stellt ein interessantes Modell des post-traumatischen Axonverlustes dar. Mit der Wallerschen De-

generation teilt dieses Phänomen allerdings die Einschränkung, dass es aus klinisch-neurologischer Sicht wahrscheinlich zumindest für Durchtrennungsverletzungen des Nervensystems nicht von großer Bedeutung ist. Schließlich führt die Durchtrennung bereits dazu, dass das gesamte distale Axonfragment seine Funktion verliert. Der zusätzliche Verlust einiger hundert Mikrometer proximal der Läsion könnte zwar in bestimmten anatomische Lokalisationen (z.B. in Axonen des Hinterstrangs im Rückenmark, die regelmäßig Kollaterale abgeben) zum sekundären Verlust einiger Seitenäste führen; in anderen Lokalisationen (z.B. im optischen Nerven) ist hingegen keine sekundäre Ausweitung der Denervierung zu erwarten. Allerdings scheint es denkbar, dass der Abstand zur Läsion, von dem aus Axone ihre Regenerationsbemühungen beginnen, durchaus eine wichtige Rolle beim Erfolg der Regeneration spielt. Je weiter dieser Abstand ist – und akute axonale Degeneration vergrößert ihn –, desto mehr Zeit vergeht, bevor Axone in den Verletzungsbereich einwachsen können. Dies bestimmt die Zusammensetzung der wachstumshemmenden Narbe, mit der auswachsende Axone konfrontiert sind.

Es gibt lokale Formen des Axonabbaus nicht nur nach traumatischen Pathologien. Disseminierte Erkrankungen des Nervensystems, wie beispielsweise die Multiple Sklerose, führen dazu, dass es zur schleichenden Ausdünnung von Axonen in vielen Bereichen des Nervensystems kommt (Siffrin et al. 2010b). Dieser Axonverlust spielt eine wichtige Rolle für das Ausmaß der chronischen Behinderung von Patienten mit Multipler Sklerose. Es ist daher von großem Interesse, zu verstehen, welche Formen von Axonabbau durch die Entzündung des Zentralnervensystems ausgelöst werden können.

Fokale axonale Degeneration

Angesichts des multi-phasischen Ablaufes der Multiplen Sklerose erscheint es wahrscheinlich, dass mehrere Mechanismen der Axonschädigung parallel ablaufen. Ein breites Spektrum an möglichen Pathomechanismen ist für die Axonschädigung bei der Multiplen Sklerose vorgeschlagen worden (Coleman et al. 2005; Siffrin et al. 2010b), die von einer atrophischen Reaktion von Axonen auf chronischen Demyelinisierung (Trapp und Stys 2009), über Transportstörungen (Stagi et al. 2005) oder ionische Dyshomeostase durch Kanalverteilung (Waxman 2006), bis hin zum energetischen Versagen durch mitochondriale Schädigung reichen (Mahad et al. 2008). Auch existieren Belege für eine direkte zytotoxische Attacke von Immunzellen auf Nervenzellen *in vitro* (Medana et al. 2001) und *in vivo* (Siffrin et al. 2010a). Allerdings war es lange nicht möglich, die Interaktion von Immunzellen und Axonen direkt *in vivo* zu beobachten – und sei es nur im Tiermodell der Multiplen Sklerose, der experimentellen autoimmunen Enzephalomyelitis (EAE). Erst in den letzten Jahren haben Studien verschiedener Arbeitsgruppen Immunzellen im Rückenmark und Hirnstamm der direkten *In-vivo*-Beobachtung zugänglich gemacht (Bartholomäus et al. 2009; Siffrin et al. 2010a; Vajkoczy et al. 2001). In Kombination mit dem oben beschriebenen *In-vivo*-Imaging-Ansatz zur Darstellung transgen markierter Axone, ist es nun möglich, den Ablauf inflammatorisch bedingter axonaler Schädigung direkt zu beobachten.

In Fortsetzung der Kollaboration zwischen der Arbeitsgruppe von Martin Kerschensteiner und meinem Labor konnte jüngst eine neue Form des Axonabbaus beschrieben werden, die zum Verlust von Axonen bei der EAE – und möglicherweise auch bei der Multiplen Sklerose – führt (Abbildung 5C) (Nikic et al. 2011). Diese Form der fokalen axonalen Degeneration (*focal*

axonal degeneration) führt zur lokalen Durchtrennung einzelner Axone in inflammatorischen Läsionen im Rückenmark. Ein bemerkenswerter Aspekt dieses Degenerationsvorganges ist das Vorliegen einer längerfristig stabilen Vorschädigung in Form der lokalen Anschwellung von Axonen, die ihre Kontinuität noch bewahren. Wiederholte Beobachtung desselben Axons über mehrere Tage zeigte, dass geschwollene Axone oftmals für mehrere Tage persistierten – und dann entweder fragmentierten, oder aber sich spontan erholten. Korrelierte ultrastrukturelle Untersuchungen zeigten dann, dass geschwollene Axone in den meisten Fällen noch eine intakte Myelinscheide aufweisen. Dies ist ein Hinweis darauf, dass es sich bei der Axonschädigung weniger um die Folge einer direkten Interaktion von Immunzellen und Axonen handelt, sondern dass es möglicherweise membrangängige Mediatoren gibt, die die Schädigung vermitteln. Ein frühes Schädigungskennzeichen ist das Vorhandensein geschwollener und funktionell gestörter Mitochondrien in Axonen, die in einem von Makrophagen dominierten Milieu persistieren. Untersuchungen an transgenen Mäusen mit fluoreszenzmarkierten axonalen Mitochondrien (Misgeld et al. 2007a) bestätigte, dass diese Mitochondrienschädigung anderen morphologischen Anzeichen der axonalen Dysfunktion vorausgehen. Da reaktive Sauerstoff- und Stickstoffspezies in entzündlichen Läsionen von Makrophagen in großen Mengen produziert werden, erscheint unter diesen Umständen Radikalschädigung als ein plausibler Mechanismus der Axonschädigung (Lin und Beal 2006; Smith und Lassmann 2002). Tatsächlich kann die direkte Applikation von reaktiven Sauerstoff- und Stickstoffspezies auf das gesunde Rückenmark

World Precision Instruments

Stereotaxics Analgesia
Behaviour
Electrophysiology
Anaesthesia Blood Pressure
Optogenetics

Neuroscience Solutions from
World Precision Instruments

Product Focus

OPTOGENETICS is a scientific method that enables control of targeted cell functions using light stimulation and genetically encoded light-sensitive proteins. WPI offers complete Turn-key solutions, this can include the supply of stereotaxic, anaesthesia and microinjection equipment together with appropriate light sources, fibre optic cannulas and fibre optic coupling.

for more information please visit
www.wpi-europe.com/optogenetics

World Precision Instruments Germany GmbH Zossener Str. 55 D-10961 Berlin, Germany
Tel +49 (0)30 6188845 Fax +49 (0)30 6188670 E-mail wpi@wpi-europe.com



ckenmark eine mitochondriale Schädigung und in der Folge eine axonale Degeneration auslösen. Die Blockade endogener reaktiver Sauerstoff- und Stickstoffspezies bei der EAE im Gegenzug bewahrt die Mehrzahl der geschwollenen Axone vor der drohenden Fragmentierung.

Es handelt sich bei der frühen Mitochondrienschädigung nicht um ein nur im Tiermodell nachweisbares Phänomen. Frühere Untersuchungen (Mahad et al. 2008) und unsere Studie konnten bestätigen, dass auch in histologischen Präparaten von Patienten mit Multipler Sklerose geschädigte Mitochon-

drien in anderweitig normal erscheinenden Axonen vorliegen. Wir konnten außerdem nachweisen, dass viele dieser Axone noch von einer Myelinscheide umgeben sind. Es wird nun eine große Herausforderung sein, die genauen Mechanismen herauszuarbeiten, die reaktive Sauerstoff- und Stickstoffspezies mit mitochondrialer Schädigung und folgender Axondegeneration verbinden. Allerdings wird für eine derartige Analyse das Zusammenwirken von Wissenschaftlern aus vielen verschiedenen Bereichen (Neurowissenschaften, Immunologie, Proteomanalyse etc.) von zentraler Bedeutung sein.

Ausblick: Axonverlust aus systemneurologischer Sicht

Mikroskopische Untersuchungen an lebenden Tieren haben es in den vergangenen Jahren ermöglicht, zahlreiche Einsichten in die Phänomenologie und die zellulären Mechanismen des Axonabbaus zu gewinnen. Dabei ist offenbar geworden, dass der Axonabbau Querverbindungen in zahlreiche Bereiche der Zellbiologie und Neurowissenschaften aufweist. So spielen beim Axonabbau sowohl intrinsische Vorgänge innerhalb des Axons (z.B. Organellenveränderungen, axonaler Transport) eine wichtige Rolle, aber ebenso äußere Einflüsse, wie Axon-Glia- oder Axon-Immunzell-Interaktionen. In einigen Bereichen weisen Axonabbauphänomene Parallelen mit bekannten regressiven Phänomenen auf (Abbildung 6). Beispielsweise ähneln Axosomen den *apoptotic bodies*, die von Zellen abgeworfen werden, wenn diese einen programmierten Zelltod durchlaufen. In diesem Fall – wie im Fall der Axosomen – nehmen umgebende Zellen die freiwerdenden Zelldebris auf (Kinchen und Ravichandran 2007). Daten aus Invertebraten-Modellen deuten darauf hin, dass in beiden Fällen ähnlich Rezeptor-Liganden-Paare an der Identifikation und der Aufnahme der freigesetzten Partikel beteiligt sind (Awasaki et al. 2006; MacDonald et al. 2006). Diese molekulare Parallele erstreckt sich möglicherweise auch auf frühere Schritte des Prozesses. So scheint es, dass Caspasen, die im apoptotischen Signalweg eine zentrale Rolle spielen, auch an bestimmten Abbauvorgängen von Nervenzellfortsätzen beteiligt sind. Beispielsweise basiert die spontane Durchtrennung von bestimmten Dendriten während der larvalen Entwicklung der Taufliège auf lokaler Caspase-Aktivierung (Williams et al. 2006). Ebenso kommt es nach lokaler Neurotrophin-Deprivation in kompartimentalisierten Nervenzellkulturen zu Caspase-vermittelter Axonfragmentation (Nikolaev et al. 2009; Schoenmann et al. 2010). Zusammen mit den beschriebenen Hinweisen zum Mechanismus der Wallerschen Degeneration, die aus dem WLD^S-Phänotypen abgeleitet werden können, bieten diese Einsichten erste Ansatzpunkte für eine molekulare Analyse.

Die Tatsache, dass Axonabbau auch mit Phänomenen in Verbindung steht, die bei einer auf plausiblen Kandidaten beruhenden Vorgehensweise nicht unbedingt ins Visier der Analyse geraten würde, wird durch Ergebnisse von in den letzten Jahren durchgeführt molekularen screens für beteiligte Signalwege unterstrichen. So hat die Arbeitsgruppe von Carla Shatz nachweisen können,

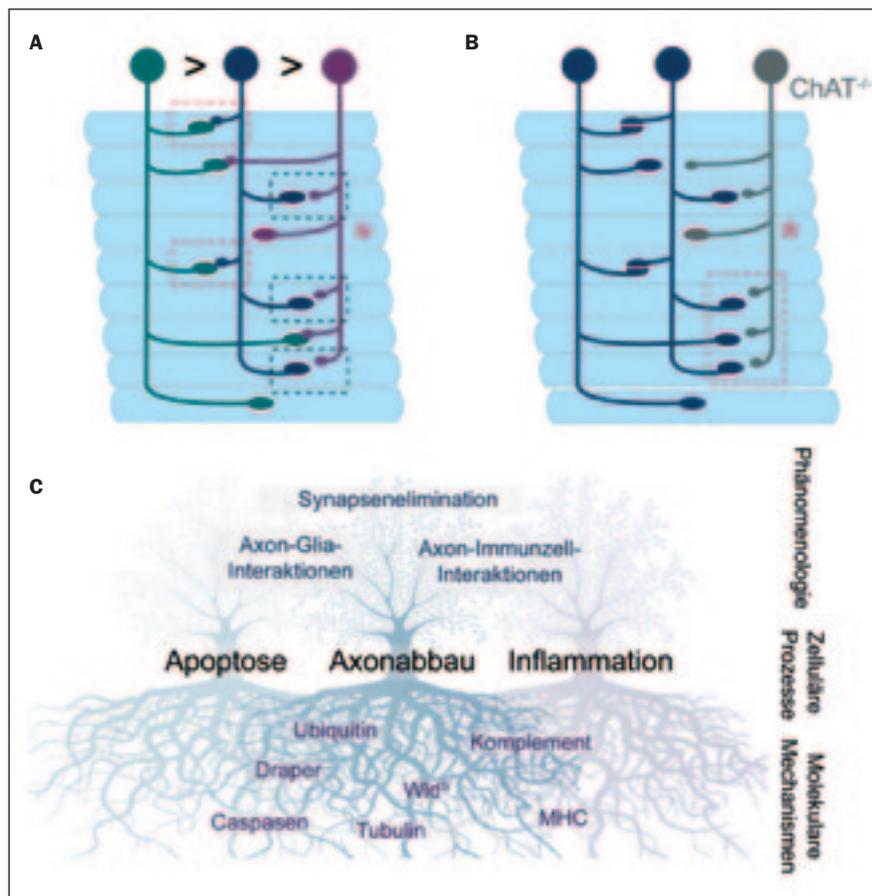


Abb. 6: Eine systemische Sicht des Axonabbaus.

A-B) Übergeordnete Prinzipien des Axonabbaus an der unreifen neuromuskulären Endplatte. A) Im Wettstreit zweier Motoraxone gibt es zu jedem Zeitpunkt einen überlegenen Wettstreiter (Kasthuri und Lichtman 2003). Beispielsweise ist das grüne Motorneuron „stärker“ als das blaue (Wettkämpfe in roten Rechtecken), welches wiederum stärker ist als das violette (Wettkämpfe in grauen Rechtecken). Dennoch hat das schwächste Neuron in der Vergangenheit Wettkämpfe gewonnen (siehe mit Stern markierte Synapse). B) Motorneurone mit reduzierter Neurotransmitterfreisetzung ($ChAT^{-/-}$) verlieren alle Wettkämpfe mit aktiven Gegnern – können aber Wettkämpfe gegen andere künstlich geschwächte Gegner gewinnen (dies erklärt die erhaltene Synapse, die mit einem Stern markiert ist) (Buffelli et al. 2003). C) Konzeptionelle Darstellung der Verbindung zwischen Axonabbau und verwandten zellulären Prozessen, wie Apoptose oder Inflammation, aus systemneurologischer Sicht. Die Stämme der Bäume repräsentieren die getrennt erscheinenden zellulären Phänomene. Im „Wurzelwerk“ der beteiligten Moleküle gibt es allerdings unerwartete Überlappungen, wie auch auf der übergeordneten Ebene der Phänomenologie.

das Moleküle des *major histocompatibility complex* (MHC) an der Ausbildung reifer Vernetzungsmuster im Zentralnervensystem beteiligt sind (Datwani et al. 2009; Huh et al. 2000). Dabei scheinen MHC-Moleküle eine Rolle bei der Erkennung oder beim Abbau anatomisch inkorrekt projektierten Axone zu spielen. Ähnlich konnte Ben Barres Labor zeigen, dass Moleküle der Komplementkaskade eine Rolle bei der Markierung und folgenden Elimination von Synapsen spielt (Stevens et al. 2007). Die Beteiligung klassischer „Immunmoleküle“ in der Ausbildung neuronaler Konnektivität zeigt, dass die molekularen Akteure des Axonabbaus über die einfach vorhersagbaren Kandidaten – *the usual suspects* – hinausgehen. Daher erscheint es wünschenswert, dass zunehmend systembiologisch inspirierte Ansätze gewählt werden, die es ermöglichen, ohne Vorauswahl beteiligte Signalwege zu identifizieren und komplexen multi-faktoriellen Interaktionen Rechnung zu tragen. Allerdings sind derartige Strategien im Bereich des Axonabbaus nicht einfach zu entwerfen: Die auch innerhalb einzelner Zellen nur lokal und zumeist ohne direkte Beteiligung der transkriptionellen Maschinerie des Zellkörpers auftretenden Abbauvorgänge lassen sich mit den klassischen Methoden der Transkriptom- und Proteomanalyse nicht leicht analysieren.

Ein großer Vorteil ist hier der Einsatz von genetisch zugänglichen Modellorganismen. Speziell für die Wallersche Degeneration ist es gelungen zu demonstrieren, dass ähnliche post-traumatische Abbauvorgänge auch nach Axotomien in der Tauffliege auftreten (MacDonald et al. 2006). Ebenso weisen Tauffliegen als Insekten, die eine Metamorphose durchlaufen, drastische Veränderungen des Bauplanes ihres Nervensystems auf, die teilweise durch stereotypische Axonabbauvorgänge vermittelt werden (Luo und O'Leary 2005). Selbst bei Fadenwürmern gibt es ein axonales Degenerationsprogramm nach Durchtrennung (die aufgrund der geringen Größe des Tieres nur mittels Zwei-Photonen-Laseraxotomie möglich ist) (Yanik et al. 2004); ebenso bauen Fadenwürmer in vorhersagbarer Weise bestimmte Synapsen ab (Ding et al. 2007). Anhand dieser Modellorganismen ist es gelungen, klare Parallelen zu Axonabbauerscheinungen beim Säuger nachzuweisen (z.B. den frühen Verlust von Mikrotubuli oder die Beteiligung von Gliazellen beim physiologischen Axonabbau, Awasaki und Ito 2004; Watts et al. 2004, aber auch, neue Signalwege zu entdecken, Ding et al. 2007). Ein Problem bleibt die Tatsache, dass das weit einfachere Nervensystem der Invertebraten nicht für alle Axonabbauvor-

gänge gute Analogien aufweist. Wohl gibt es stereotype Axonabbauvorgänge, aber dissoziierte, kompetitive Formen der Synapsenelimination fehlen weitgehend – vielleicht weil evolutionär Präzision gegenüber Plastizität selektioniert wurde (Lichtman und Colman 2000). Die bei der Tauffliege oder beim Fadenwurm beschriebenen Formen der Synapsenelimination unterscheiden sich in wesentlichen Aspekten von der Synapsenelimination im Nervensystem der Wirbeltiere. Es ist zu hoffen, dass nähere Untersuchung an Vertebraten-Modellorganismen, wie am Zebrafisch, zur Entdeckung lokaler Axonabbau-Vorgänge führen wird, die dann mittels molekulare und mikroskopischer Verfahren im Detail untersucht werden können.

Eine andere Art der systemorientierten Betrachtungsweise des Axonabbaus führt weg von der molekularen Ebene und hin zu den Systemneurowissenschaften – speziell für Formen des physiologischen und kompetitiven Axonabbaus: Welches sind die übergeordneten Prinzipien, die innerhalb von Nervenzellen bestimmen, welche Axonäste abgebaut, und welche erhalten werden? Hat der Abbau einzelner Äste Auswirkungen auf das Schicksal der verbleibenden? Und welche Funktionen des Nervensystems werden durch den Axonabbau und die Synapsenelimination geprägt? Diese Fragen rücken ab von einer Betrachtung einzelner Nervenzellen und ihrer glialen Interaktionspartner, hin zur Ebene des Verschaltungsplanes und der übergeordneten Spielregeln der kompetitiven Interaktionen, die den destruktiven Ausgang zellulärer Kompetitionen bestimmen. Bisher haben nur wenige Studien diesen Punkt genauer beleuchtet. Zwar ist schon in den klassischen Untersuchungen von Hubel und Wiesel auf die entscheidende Rolle neuronaler Aktivität hingewiesen worden (Hubel und Wiesel 1977). Für die axonale Konkurrenz und den resultierenden Axonabbau im unreifen Skelettmuskel (Brown et al. 1976; Buffelli et al. 2004; Lichtman und Colman 2000; Riley 1978; Wyatt und Balice-Gordon 2003) und Zerebellum (Kano und Hashimoto 2009; Lorenzetto et al. 2009) ist dies auch klar bestätigt worden. Die genauen Plastizitätsregeln allerdings, die den Ausgang der Konkurrenz bestimmen, bleiben unklar. Zwar ist lange bekannt, dass die globale Absenkung oder Erhöhung der Aktivität in Motoneuronen dazu führt, dass die Synapsenelimination verlangsamt, bzw. beschleunigt wird (Buffelli et al. 2004; Wyatt und Balice-Gordon 2003). Erst vor einigen Jahren jedoch gelang es Joshua Sanes und Kollegen, mittels Deletion des Cholinazetyltransferase-Gens in einzelnen Motoneuronen (Buffelli et al.

2003), basierend auf einer konditionalen Mausmutante (Misgeld et al. 2002), nachzuweisen, dass einzelne Motoneurone mit reduzierter Fähigkeit zur Neurotransmission einen kompetitiven Nachteil gegenüber ihren normal aktiven Wettstreitern haben (Abbildung 6A). Wie sich derartige Unterschiede in der kompetitiven Stärke auf globaler Ebene auswirken, konnte parallel von der Arbeitsgruppe von Jeff Lichtman gezeigt werden (Kasthuri und Lichtman 2003): Wenn ein Ast eines Motoneurons an einer Synapse gegen einen Ast eines anderen Neurons gewinnt, so gewinnen andere Äste desselben Neurons stets alle anderen Wettkämpfe gegen Äste desselben Gegners, selbst wenn sich diese Kompetitionen in deutlicher Entfernung innerhalb der axonalen Projektion abspielen (Abbildung 6B). Angesichts der Tatsache, dass eine derartige Regel eine klare kompetitive Hierarchie innerhalb des motorischen *pools* eines Muskels vorhersagt, scheint es notwendig, dass eine derartige Hierarchie dynamisch ist, da vermutliche kein Motoneuron alle seine Kompetitionen gewinnt (die resultierende motorische Einheit wäre zu groß und läge außerhalb der zu beobachtenden Verteilung im reifen Muskel). Es ist also möglicherweise zusätzlich ein beschränkendes Element wirksam, eine limitierende Ressource, die die Gesamtstärke eines Motoneurons in allen seinen synaptischen Wettkämpfen bestimmt (Barber und Lichtman 1999; Kasthuri und Lichtman 2003). Die Hoffnung, derartige übergeordnete Regeln untersuchen zu können, hat die Erzeugung neuartiger Mausstämmen motiviert, z.B. der *brainbow* Mäuse (Livet et al. 2007), mit denen der Wettkampf zahlreicher Axone parallel untersucht werden kann, oder der MitoMäusen (Misgeld et al. 2007a), in denen die Umverteilung intrazellulärer Ressourcen mittels axonaler Transportes gemessen werden kann. Mit der Entwicklung zusätzlicher neuer Technologien, die es erlauben, ganze Netzwerke ultrastrukturell und immunhistochemisch zu charakterisieren (*connectomics*) (Bock et al. 2011; Briggman et al. 2011; Kasthuri und Lichtman 2007; Micheva et al. 2010; Micheva und Smith 2007; Mishchenko et al. 2010), erscheint es wahrscheinlich, dass demnächst neue Einsichten in das Regelwerk zu erwarten sind, nach dem Nervenzellen um den Erhalt ihrer Axone und Synapsen kämpfen. Mit der Möglichkeit, auf derartig großflächige Verschaltungskarten einzelne molekulare, physiologische oder dynamische Charakteristika zu projizieren, sollte es in Zukunft gelingen, die Vorgänge des Axonabbaus und der Synapsenelimination axonal aus der Vogelperspektive – aus systemneurologischer



Sicht (Villoslada et al. 2009) – zu betrachten und unerwartete Zusammenhänge zu erkennen (Abbildung 6C).

Literatur

- Coleman, M.P. und Freeman, M.R. (2010): Wallerian degeneration, wld(s), and nmnat. *Annu. Rev. Neurosci.* 33: 245-267.
- Kerschensteiner, M., Schwab, M.E., Lichtman, J.W. und Misgeld, T. (2005): In vivo imaging of axonal degeneration and regeneration in the injured spinal cord. *Nat. Med.* 11: 572-577.
- Misgeld, T. und Kerschensteiner, M. (2006): In vivo imaging of the diseased nervous system. *Nat. Rev. Neurosci.* 7: 449-463.
- Nikic, I., Merkler, D., Sorabara, C., Brinkoetter, M., Kreuzfeldt, M., Bareyre, F.M., Brück, W., Bishop, D.L., Misgeld, T. (*) und Kerschensteiner, M. (*) (2011): A reversible form of axon damage in experimental autoimmune encephalomyelitis and multiple sclerosis. *Nat. Med.* XX (*co senior authorship)
- Vanderhaeghen, P. und Cheng, H.J. (2010): Guidance molecules in axon pruning and cell death. *Cold Spring Harb. Perspect. Biol.* 2: a001859

Eine vollständige Literaturliste kann beim Autor angefordert werden.

Danksagung

Ich möchte mich bei Prof. Martin Kerschensteiner (LMU München) für die langjährige Zusammenarbeit zum Thema „Axonabbau“ bedanken. Weiterhin gilt mein herzlicher Dank Herrn Prof. Arthur Konnerth (TU München), der meine Nachwuchsgruppe in seinem Institut willkommen geheißen und mit allen Mitteln unterstützt hat. Dank auch den Mitgliedern meiner Arbeitsgruppe für ihr Engagement und fruchtbare Diskussionen, und besonders Frau Sarah Bechtold, Frau Manuela Budak, Frau Yvonne Hufnagel und Frau Kristina Wullimann für ihre Hilfe im administrativen und technischen Bereich. Die Arbeit in meinem Labor wird finanziert aus der Exzellenzinitiative des Bundes und der Länder (als Teil des „Center for Integrated Protein Science, Munich“),

von der DFG (im Rahmen des Sonderforschungsbereiches 596), vom Institute for Advanced Study der Technischen Universität München, der Alexander-von-Humboldt-Stiftung, dem Bundesministerium für Bildung und Forschung, der Hertie-Stiftung, der Dana-Stiftung und der „Christopher and Dana Reeve Foundation“.

Korrespondenzadresse

Prof. Thomas Misgeld
 Technische Universität München
 Lehrstuhl für Biomolekulare Sensoren
 Institut für Neurowissenschaften
 Center for Integrated Protein Science (CIPSM) und TUM Institute for Advanced Study
 Biedersteiner Str. 29
 80802 München
 Tel.: +49 89 4140 3512
 Fax: +49 89 4140 3352
 E-Mail: thomas.misgeld@lrz.tum.de

Die Neurowissenschaftliche Gesellschaft heißt ihr erstes Ehrenmitglied willkommen



Auf der Göttinger Jahrestagung der Neurowissenschaftlichen Gesellschaft stimmte die Mitgliederversammlung zu, die erste Ehrenmitgliedschaft der Gesellschaft an Dr. Armin Schram zu verleihen. Die Verleihung fand im Rahmen eines Hauptvortrages statt.

Dr. Armin Schram wurde 1929 in Österreich geboren. Nach einem Chemie-Studium wurde er 1953 Mitarbeiter der Deutschen Erdöl-AG, die 1970 Tochtergesellschaft der amerikanischen Texaco wurde und bei der Armin Schram 1979 den Vorstandsvorsitz übernahm. Bis zum Ende seiner beruflichen Laufbahn im Jahr 1993 war er Vorstandsvorsitzender der RWE Dea AG.

Armin Schram ist fasziniert von der Komplexität und den Leistungen des menschlichen Gehirns, was ihn zur Gründung einer Stiftung zur Förderung neurobiologischer Grundlagenforschung bewegte. Im Jahr 2000 gründete er die im Deutschen Stiftungszentrum verwaltete Schram-Stiftung mit einem Stiftungsvermögen von rund 8.1 Millionen Euro. Im Fokus seiner Stiftung steht ein Verständnis der molekularen Vorgänge im Gehirn, dem komplexesten Organ von Lebewesen. Bisher wurden 11 Forschungsvorhaben



mit insgesamt 1.123.000 Euro gefördert, das jährliche Fördervolumen liegt bei ungefähr 400.000 Euro. Schwerpunkt der Förderung sind Projekte, die sich mit der Regulation intrazellulärer Transportvorgänge in Nervenzellen oder mit neuronalen Genexpressionsmechanismen befassen. Das Förderprogramm richtet sich bevorzugt an selbständige junge Wissenschaftler, die neue Forschungsthemen aufgreifen und weiterentwickeln wollen. Innovative, teilweise risikoreiche Projekte mit neuartigen methodischen Ansätzen werden bevorzugt gefördert. Bewerbungsende für die letzte Ausschreibung war der 15. November

2010, die eingereichten Projekte durchlaufen derzeit die externe Begutachtungsphase. Dem Gremium der Schram-Stiftung gehören die NWG-Mitglieder Prof. Dr. Heinrich Betz aus Frankfurt/M. sowie Prof. Dr. Eckart Gundelfinger aus Magdeburg an. Außerdem finanzierte die Schram-Stiftung in diesem Jahr das zweite Schram-Symposium als Satellitensymposium der Göttinger Jahrestagung, auf dem die von der Stiftung finanzierten Projektleiter ihre Ergebnisse diskutierten.

Die Ehrenmitgliedschaft in der NWG wurde Dr. Schram für sein langjähriges Engagement für die neurowissenschaftliche Grundlagenforschung verliehen. Wie die Präsidentin der Gesellschaft, Prof. Dr. Sigrun Korsching, bei der Verleihung betonte, soll diese Auszeichnung würdigen, dass Dr. Schram, der auf eine erfolgreiche Karriere in einer ganz anderen Branche zurückblickt, aus persönlichem Interesse und aus Faszination am Forschungsgegenstand sein Vermögen zum Wohl aller der Hirnforschung widmet. Besonders bemerkenswert sei der Fokus der Stiftung auf Grundlagenforschung, der zu den langfristigen Perspektiven in den Neurowissenschaften beiträgt.

Spinale Neuroplastizität im chronischen Schmerz

Hanns Ulrich Zeilhofer

Zusammenfassung

Plastische Veränderungen im Nervensystem spielen eine wichtige Rolle bei der Entstehung und Aufrechterhaltung von chronischen Schmerzen. Solche Veränderungen finden auf allen Ebenen der Neuraxis von den peripheren Endigungen sensorischer Neurone bis zum Kortex statt. Die typischen Symptome chronischer Schmerzen können jedoch insbesondere durch die beobachteten Veränderungen im Hinterhorn des Rückenmarks erklärt werden. Während eine verstärkte Signalübertragung zwischen nociceptiven Nervenfasern und spinalen Projektionsneuronen zu einer gesteigerten Empfindlichkeit gegenüber noxischen Reizen beiträgt, führt eine verminderte Funktion von GABAergen und glyzineren Interneuronen nicht nur zu einer verstärkten Reaktion auf noxische Reize, sondern auch zur Auslösung von Schmerzreaktionen durch nicht-noxische Reize und zum Auftreten spontanen Schmerzverhaltens. Die spinale Disinhibition rekapituliert somit die typischen Symptome chronischer pathologischer Schmerzen. Ergebnisse verschiedener Gruppen aus den letzten zehn Jahren konnten zeigen, dass eine solche Disinhibition endogen in der Folge von peripheren Entzündungen und Nervenläsionen auftritt. Der folgende Artikel fasst den gegenwärtigen Stand dieser Forschung zusammen.

Abstract

Spinal Neuroplasticity in Chronic Pain.

Neuroplastic changes play an important role in the generation and maintenance of chronic pain syndromes. Such changes occur at all levels of the neuraxis from the peripheral terminals of primary sensory neurons to the cerebral cortex. Especially changes observed in the spinal dorsal horn provide a mechanistic basis for many of the characteristics of chronic pain syndromes. While facilitated synaptic transmission between nociceptive fibers and spinal projection neurons contributes to enhanced perception of noxious stimuli (hyperalgesia), diminished function of GABAergic and glycinergic interneurons not only induces hyperalgesia, but also triggers nociceptive reactions upon exposure to innocuous stimuli and spontaneous pain behavior in the absence of any sensory stimulation. Spinal disinhibition thus recapitulates typical symptoms of chronic pathological pain syndromes. Studies performed by different groups within the last ten years demonstrate that such spinal disinhibition occurs naturally in response to peripheral inflammation and nerve damage. This article summarizes the present knowledge.

Keywords: Spinal cord; pain; GABA; glycine; somatosensory processing

Einleitung

Unser Körper detektiert potenziell Gewebe schädigende (noxische) Reize durch Nociceptoren, spezialisierte Nervenzellen, die physikalische oder chemische Reize in elektrische Signale übersetzen und diese ins zentrale Nervensystem (ZNS) weiterleiten. Die meisten dieser (primären) Nociceptoren sind nicht-myelinisierte langsam leitende C-Fasern oder dünn myelinisierte schneller leitende A δ -Fasern, deren zentrale Endigungen entweder im Dorsalhorn des Rückenmarks oder im *Nu-*

cleus trigeminalis des Hirnstamms enden. In diesen Strukturen kommt es zu einer ersten synaptischen Integration nociceptiver Informationen. Ein Teil der spinalen Endigungen von primären Nociceptoren erregt direkt Projektionsneurone in der am weitesten dorsal gelegenen Schicht des Rückenmarks, der Lamina I, während andere Nociceptorendigungen erregende oder hemmende lokale Interneurone in derselben Lamina und in der darunter liegenden Lamina II aktivieren. Nicht-nociceptive mechanosensitive Fasern, die durch leichte Berührungsreize aktiviert

werden, enden vorwiegend in den tieferen Schichten des Dorsalhorns, wo sie eine andere Klasse von Projektionsneuronen und ebenfalls erregende und hemmende Interneurone kontaktieren. Das neuronale Netzwerk des Dorsalhorns integriert somit aus der Peripherie kommende nociceptive und nicht-nociceptive Reize mit pro- und antinociceptiven Signalen aus Bahnen, die aus dem Hirnstamm und Mittelhirn ins Rückenmark absteigen. Das Ergebnis dieser spinalen Prozessierung wird schließlich von den Lamina I-Projektionsneuronen in der Lamina I über mehrere Verschaltungen in den Kortex weitergeleitet, wo nociceptive und nicht-nociceptive Reize bewusst wahrgenommen werden. Plastische Veränderungen in diesem Netzwerk sind ein wesentlicher Mechanismus von chronischen Schmerzen.

Synaptische Plastizität in Projektionsneuronen der Lamina I

Projektionsneuronen in der Lamina I des Dorsalhorns spielen für die Wahrnehmung chronischer entzündlicher und neuropathischer Schmerzen eine entscheidende Rolle. Die meisten dieser Projektionsneurone sind sogenannte nocispezifische Neurone, die unter physiologischen Bedingungen ausschließlich durch noxische Reize erregt werden, und Neurokinin 1 (NK1)-Rezeptoren für das von C-Fasern freigesetzte Neuropeptid Substanz P tragen. Letztere Eigenschaft wurde ausgenutzt, um diese Neurone im Rückenmark gezielt zu zerstören. Tiere, denen ein Konjugat aus Substanz P und Saporin ins Rückenmark injiziert wurde, waren praktisch vollständig vor entzündlicher und neuropathischer Hyperalgesie geschützt (Nichols et al. 1999). Umgekehrt sollte sich eine gesteigerte Erregbarkeit dieser Neurone unmittelbar auf die Schmerzempfindlichkeit auswirken. Dieser Idee folgend ist die Plastizität an Synapsen zwischen primären Nociceptoren und spinalen Projektionsneuronen in Lamina I des Rückenmarks in den vergangenen Jahren detailliert untersucht worden (Ikeda et al. 2006). Es konnte gezeigt werden, dass intensive Stimulation dieser Synapsen eine lang anhaltende Potenzierung (*long-term potentiation*; LTP) der postsynaptischen Signale auslöst. Insbesondere an den Synapsen von C-Fasern mit Neuronen, die in das periaquäduktale Höhlengrau (PAG) projizieren, führen schon Stimulationsfrequenzen, wie sie natürlicherweise in C-Fasern beobachtet werden, zu einer starken Potenzierung der postsynaptischen Signale (Abbildung 1).

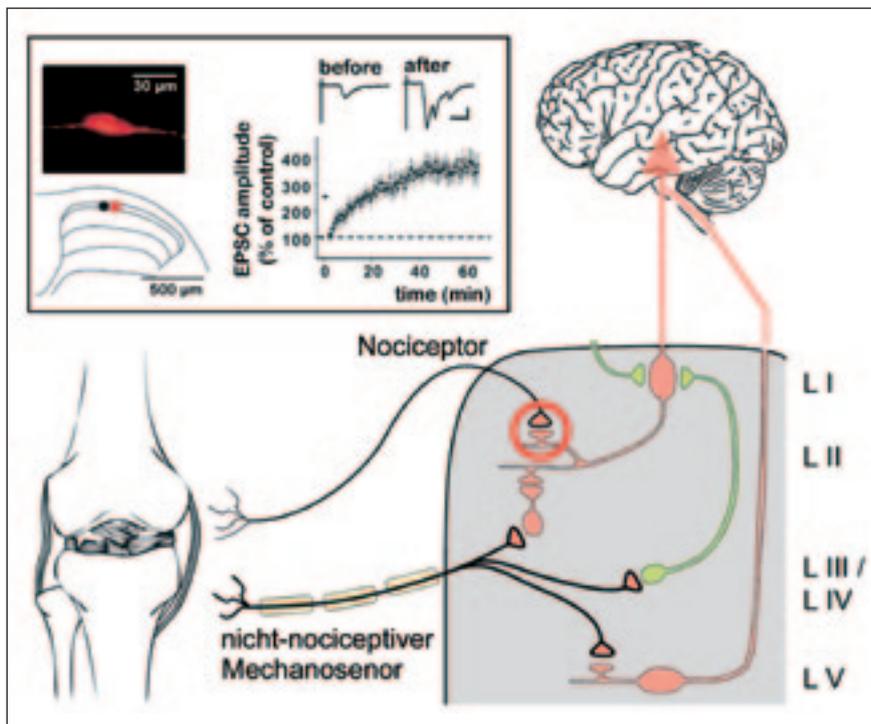


Abb. 1: Langzeitpotenzierung an der Synapse zwischen primären Nociceptoren und nocispezifischen Projektionsneuronen in der Lamina I. Intensive Stimulation der Nociceptorendigungen führt zu einer lang anhaltenden Verstärkung der synaptischen Übertragung auf das Projektionsneuron und zu einer Hyperalgesie am Ort der Nociceptorstimulation. Römische Ziffern (LI - LV) bezeichnen die verschiedenen Laminae des Rückenmarks nach Rexed. Abbildungsteil oben modifiziert nach Ikeda et al. 2006.

Inhibitorische Interneurone in der spinalen Kontrolle der Nociception

Homosynaptische Plastizität an C-Faser-Synapsen kann die gesteigerte Schmerzempfindlichkeit am Ort einer Nociceptorstimulation (d.h. primäre Hyperalgesie) erklären, sie kann jedoch nicht ohne Weiteres erklären, dass es auch zu einer Sensibilisierung gegenüber Signalen von nicht-konditionierten Eingängen kommt. Tatsächlich führt eine lokale C-Faserstimulation – im Experiment zum Beispiel durch Capsaicin, einen selektiven Aktivator von Nociceptoren, induzierbar – auch zu einer Überempfindlichkeit im umgebenden nicht-konditionierten Gewebe und gegenüber Signalen aus nicht-nociceptiven (Capsaicin-insensitiven) Fasern (sekundäre Hyperalgesie, Abbildung 2). Diese sekundäre Hyperalgesie betrifft interessanterweise ausschließlich mechanische Reize, während die Hitzesensibilität unverändert bleibt. Diese mechanische Überempfindlichkeit beruht nicht auf einer Sensibilisierung von peripheren Nervenfasern, sondern hat ihren Ursprung in einer veränderten zentralen Verarbeitung sensorischer Signale. Bei

dieser sekundären Hyperalgesie handelt es sich entsprechend um ein Phänomen heterosynaptischer Plastizität: Intensive Stimulation von nociceptiven C-Fasern führt zu einer Sensibilisierung des Körpers gegenüber Signalen aus anderen nicht-konditionierten Fasern. Genauere Analysen zeigen, dass es sich bei diesen Fasern wenigstens zum Teil um niederschwellige mechanosensitive Fasern handelt, also nicht um Nociceptoren. Die Sensibilisierung gegenüber Signalen aus niederschweligen mechanosensitiven Fasern führt zu einer schmerzhaften Wahrnehmung von normalerweise nicht-schmerzhaften leichten Berührungsreizen, zu Allodynie. Neurophysiologisch liegt diesem Phänomen zugrunde, dass Signale aus nicht-nociceptiven Fasern zur Erregung von Schmerz signalisierenden Neuronen führen. Diese unphysiologische Erregung von normalerweise nocispezifischen Projektionsneuronen durch Signale von nicht-nociceptiven Fasern könnte auf einer generell gesteigerten Erregbarkeit der Projektionsneurone beruhen. Alternativ könnten sekundäre Hyperalgesie und Allodynie aber auch auf einer verminderten hemmenden Kontrolle

im Dorsalhorn beruhen. Ein gängiges Modell zur Erklärung der Allodynie geht von der Existenz zweier normalerweise getrennter Bahnen für die spinale Weiterleitung von nociceptiven und nicht-nociceptiven Reizen aus. Während Signale von nociceptiven Fasern vor allem nocispezifische Neurone im oberflächlichen Dorsalhorn aktivieren (bezeichnet mit „N“ in Abbildung 2A), erregen solche von nicht-nociceptiven, mechanosensitiven Fasern vor allem Neurone in den tiefen Schichten (WDR, für *wide dynamic range*). Diese Neurone werden durch noxische und nicht-nociceptive Reize erregt. GABAerge und glyzinerge Neurone halten diese beiden Bahnen *in vivo* funktionell getrennt und begrenzen die Erregbarkeit der Projektionsneurone. Eine solche kritische Rolle von hemmenden Interneuronen im oberflächlichen Dorsalhorn ist bereits vor mehr als 45 Jahren in der sogenannten „Gate-control“ Theorie des Schmerzes postuliert worden (Melzack et al. 1965) (Abbildung 2A). Tatsächlich sind im oberflächlichen Dorsalhorn hemmende γ -Aminobuttersäure freisetzende (GABAerge) und glyzinerge Neurone dicht gepackt (Abbildung 2B). Beide Überträgerstoffe hemmen im Rückenmark die Erregbarkeit von Neuronen durch die Öffnung von Chloridkanälen (Abbildung 2C). *In vivo* führt die pharmakologische Blockade von spinalen Glyzin- oder GABA_A-Rezeptoren zu Symptomen, die der C-Faser-induzierten sekundären Hyperalgesie sehr ähneln (Sivilotti et al. 1994). Auf zellulärer Ebene kommt es analog dazu in zuvor nocispezifischen Neuronen zur Demaskierung von polysynaptischen Signalen aus nicht-nociceptiven Fasern (Baba et al. 2003; Torsney et al. 2006). Diese Befunde zeigen zum einen, dass nicht-nociceptive Fasern mit normalerweise nocispezifischen Neuronen über erregende Interneurone verbunden sind, und dass, zweitens, diese Verbindungen unter physiologischen Bedingungen durch hemmende Neurone maskiert werden. Darüber hinaus vergrößert die Blockade von GABA- und Glyzinrezeptoren Antworten von Lamina I-Neuronen auf C-Faserstimulation und induziert spontane epilepsieähnliche Entladungsmuster in diesen Neuronen. Im intakten Organismus führen diese zellulären Veränderungen zu entsprechenden Veränderungen der Sensorik. Injektion von Blockern von GABA_A- oder Glyzinrezeptoren bewirkten nicht nur eine Überempfindlichkeit der Tiere gegenüber noxischen Reizen (Hyperalgesie), sondern führt auch zu nociceptiven Reaktionen

Spektrum Sachbücher

Bildungsfutter und Lesespaß in einem!

► Aktuelle Neuerscheinungen

► Die neue Welt der personalisierten Medizin.



NEU

1. Aufl. 2011, 360 S., 34 Abb., geb. m. SU
€ (D) 24,95 / € (A) 25,65 / sFr 33,50
ISBN 978-3-8274-2777-9

Francis S. Collins

Meine Gene – mein Leben

Passgenaue Diagnosen, individuell abgestimmte Therapien, eine für den Einzelnen maßgeschneiderte Medizin? Das ist keine ferne Vision mehr. Forschungsarbeiten in Hunderten von Laboratorien auf der ganzen Welt haben den Grundstein für eine wissenschaftliche und medizinische Revolution gelegt, die sich immer deutlicher abzeichnet – die personalisierte Medizin. Sie wird unseren individuellen, aber auch den gesellschaftlichen Umgang mit Gesundheit und Krankheit verändern. Für viele Menschen ist das bereits heute der Fall. Francis Collins' Buch ist eine Einladung, sich mit dieser neuen Welt – ihren Grundlagen wie ihren Perspektiven – auseinanderzusetzen.



Francis S. Collins ist Direktor der National Institutes of Health (NIH) in Bethesda, Maryland. Er ist ein Pionier der Genforschung und war 15 Jahre lang Direktor des National Human Genome Research Institute an den NIH.

► Nutzen und Gefahren von sozialen Netzwerken



NEU

1. Aufl. 2011, 255 S.,
65 Abb., kart.
€ (D) 12,95 /
€ (A) 13,31 / sFr 17,50
ISBN 978-3-8274-2783-0

Thomas Wanhoff

Wa(h)re Freunde

Wie verändern die sozialen Netzwerke unsere Freundschaften und Beziehungen? Das Buch „Wa(h)re Freunde“ versucht, einige Antworten auf diese Frage zu geben. Am Ende hat der Leser eine umfassende Kenntnisgrundlage, um die Vor- und Nachteile von virtuellen Freundschaften für sich persönlich bewerten zu können.

► Was es heißt, verrückt zu sein ...



NEU

1. Aufl. 2011, 230 S.,
5 Abb., kart.
€ (D) 16,95 /
€ (A) 17,43 / sFr 23,-
ISBN 978-3-8274-2773-1

Neel Burton

Der Sinn des Wahnsinns

Die Zahl psychischer Erkrankungen nimmt vor allem in den Industrieländern stetig zu. Das Buch von Neel Burton, das mit zahlreichen literarisch-philosophischen Bezügen durchsetzt ist, beschreibt und erläutert die wichtigsten dieser Störungen und rückt sie zugleich in ein neues Licht: Könnte der „Wahnsinn“ einen tieferen Sinn für uns Menschen haben?

DIE GROSSEN FRAGEN



NEU

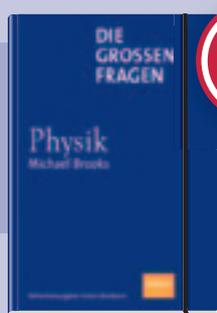
Simon Blackburn

Die großen Fragen – Philosophie

1. Aufl. 2011, 208 S., 17 Abb., geb.
€ (D) 19,95 / € (A) 20,50 / sFr 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 / sFr 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!

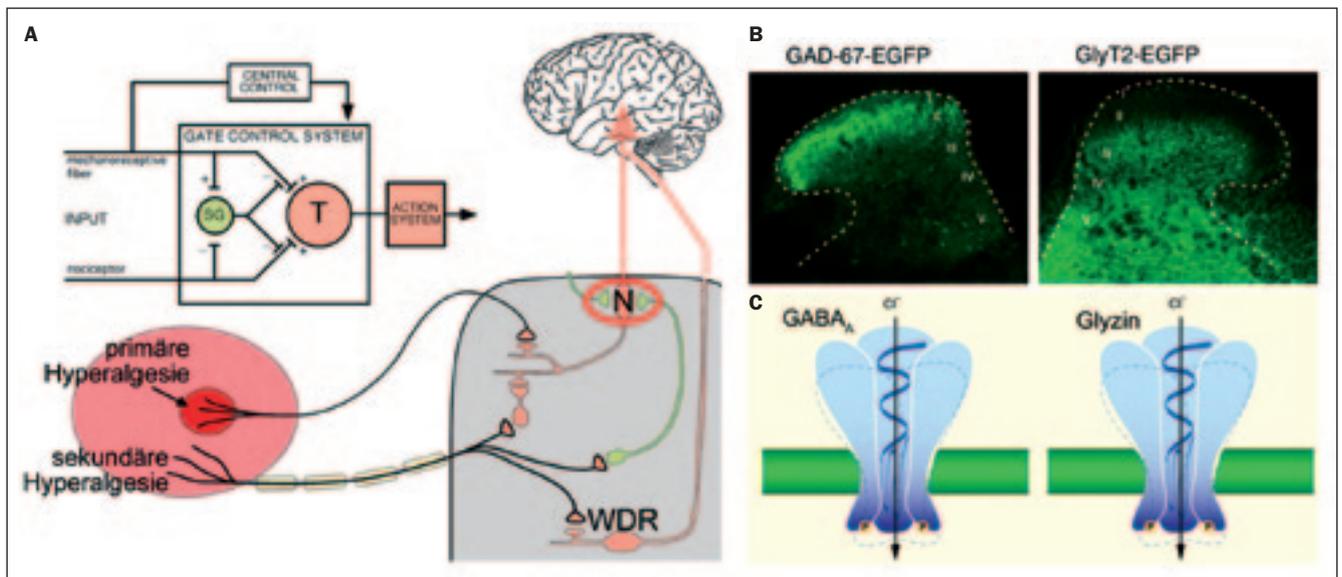


Abb. 2: A) Primäre und sekundäre Hyperalgesie. Neben der Sensibilisierung am Ort der Nociceptorstimulation (primäre Hyperalgesie, dunkelrotes Areal), kommt es auch im umgebenen nicht-konditionierten Areal zu einer Überempfindlichkeit gegenüber Signalen aus nicht-nociceptiven Fasern (sekundäre Hyperalgesie, hellrotes Areal). Unter physiologischen Bedingungen werden Signale aus Nociceptoren über die nocispezifischen Neurone (N) in supraspinale Zentren weitergeleitet, während nicht-nociceptive Signale über eine andere Population von sogenannten wide dynamic range (WDR) Neuronen im tieferen Dorsalhorn übermittelt werden. Oben: „Gate-Control“ Theorie des Schmerzes (modifiziert nach Melzack und Wall 1965). Hemmende Interneurone im oberflächlichen Dorsalhorn, der *Substantia gelatinosa* (SG) bestimmen, ob sensorische Signale vom Transmissionssystem (T) über das Rückenmark ins Gehirn weitergeleitet werden. Die Aktivität dieser hemmenden Interneurone wird durch Nociceptoren und nicht-nociceptiven Fasern gegensätzlich reguliert. Zusätzlich bestimmen descendierende Bahnen die Durchlässigkeit die Transmission von sensorischen Signalen durch das Rückenmark. B) GABAerge und glyzinerge Interneurone, hier visualisiert durch die zelltypspezifische Expression von grün-fluoreszierendem Protein (EGFP), finden sich in hoher Dichte im oberflächlichen Dorsalhorn. C) Beide Überträgerstoffe öffnen Chloridkanäle (GABA_A-Rezeptoren und Strychnin-sensitive Glycinrezeptoren), die die Aktivierung von postsynaptischen Neuronen hemmen.

nach Stimulation von nicht-nociceptiven Fasern (Allodynie), und zu Verhaltensänderungen, die auf spontane Schmerzen schließen lassen. Eine Verringerung der GABAergen oder glyzinergen Hemmung rekapituliert somit wesentliche Charakteristika von pathologischen Schmerzen.

Endogene Mechanismen der Disinhibition

Untersuchungen verschiedener Gruppen haben in den letzten Jahren gezeigt, dass ein Verlust an hemmender Kontrolle im Rückenmark endogen in der Folge von peripheren Entzündungen, Neuropathien und nach intensiver Stimulation von Nociceptoren auftritt.

Disinhibition bei Entzündung. Im Rahmen von Entzündungsreaktionen kommt es zu einer vermehrten Bildung von pronociceptiven Prostaglandinen, insbesondere von Prostaglandin E₂ (PGE₂) im peripheren entzündeten Gewebe, aber auch im zentralen Nervensystem durch die Induktion der Cyclooxygenase-2 (COX-2), einem Schlüsselenzym der Prostaglandin-

synthese. Auf zellulärer Ebene führt die Bildung von PGE₂ zu einer erleichterten Übertragung von Signalen sensorischer Afferenzen auf Neurone im Hinterhorn des Rückenmarks (Minami et al. 1999), zu einer direkten Depolarisation von Neuronen in den tiefen Schichten des Dorsalhorns (Baba et al. 2001) und zu einer spezifischen Hemmung von Glycinrezeptoren in den oberflächlichen Schichten des Dorsalhorns (Zeilhofer 2007) (Abbildung 3). Spinal gebildetes PGE₂ aktiviert PGE₂-Rezeptoren vom EP2-Subtyp, die zu einer vermehrten Produktion von cAMP und zu einer Stimulation der Proteinkinase A führen (Ahmadi et al. 2002). Deren Aktivierung führt zur Phosphorylierung und Hemmung einer bestimmten Isoform von Glycinrezeptoren, die die $\alpha 3$ -Untereinheit enthalten (GlyR $\alpha 3$ -Rezeptoren) (Harvey et al. 2004). Der Beitrag dieses Prozesses zur Schmerzsensibilisierung im Rahmen verschiedener Pathologien ist mithilfe von genetisch manipulierten Mäusen untersucht worden, denen einzelne Elemente dieser Transduktionskaskade fehlten. EP2-Rezeptor- und GlyR $\alpha 3$ -defiziente Tiere zeigten ein beinahe vollständiges Fehlen

von nociceptiver Sensibilisierung nach spinaler PGE₂-Injektion. Zudem erholten sie sich sehr viel schneller von entzündungsbedingter Schmerzsensibilisierung als genetisch nicht veränderte Mäuse (Ahmadi et al. 2002; Harvey et al. 2004; Zeilhofer 2005). Weitere Befunde unterstützen die Relevanz dieser Prostaglandin-vermittelten Disinhibition für die entzündungsbedingte Schmerzsensibilisierung. So zeigten Mäuse, denen die katalytische Untereinheit der neuronalen Proteinkinase A fehlte ebenfalls eine verminderte Schmerzsensibilisierung durch PGE₂ (Malmberg et al. 1997a). Konditionale COX-2-defiziente Mäuse, denen die COX-2 spezifisch im Nervensystem fehlt, entwickelten keine mechanische Schmerzsensibilisierung nach peripherer Entzündung (Vardeh et al. 2009). Interessanterweise zeigten die EP2- und GlyR $\alpha 3$ -defizienten Mäuse in einer Reihe von anderen Schmerzmodellen keine veränderten Schmerzreaktionen. Insbesondere war die Schmerzsensibilisierung unverändert nach peripheren Nervenläsionen und nach chemischer Stimulation von Nociceptoren durch Capsaicin oder Formalin (Harvey et al. 2009; Hösl et al. 2006).

Disinhibition nach Nociceptorstimulation.

Auch bei neuropathischer Schmerzsensibilisierung und bei rein aktivitätsabhängigen Formen der Schmerzsensibilisierung spielt ein Verlust an hemmender spinaler Schmerzkontrolle eine wichtige Rolle. Wie oben erklärt, führt die intensive Stimulation von Nociceptoren nicht nur zu einer nociceptiven Sensibilisierung am Ort der Stimulation (primäre Hyperalgesie), sondern auch zur Sensibilisierung im umgebenden nicht stimulierten Areal (sekundäre Hyperalgesie, Meyer et al. 2006). Nimmt man an, dass auch dieser aktivitäts- und C-Faser-abhängigen Form der sekundären Hyperalgesie eine Disinhibition zugrunde liegt, sollte intensive glutamaterge Stimulation des Dorsalorns zu einer verminderten synaptischen Hemmung durch Glyzin oder GABA führen. Eine solche heterosynaptische Plastizität setzt die Existenz eines diffusiblen Botenstoffs voraus, der die Information von den erregenden Nociceptorsynapsen zu den inhibitorischen Synapsen übermitteln würde. Dieser Botenstoff sollte bei intensiver glutamaterger Stimulation gebildet werden, um dann die Freisetzung (oder Wirkung) von GABA oder Glyzin zu vermindern. In vielen Bereichen des ZNS

erfüllen Endocannabinoide und CB1-Cannabinoidrezeptoren diese Funktion (Chevalyere et al. 2006). Auch im Dorsalhorn des Rückenmarks führt die Aktivierung von CB1-Rezeptoren zu einer verminderten Glyzin- und GABA-Freisetzung (Abbildung 4). Mäuse, denen die CB1-Rezeptoren entweder vollständig oder spezifisch in den hemmenden Interneuronen des Dorsalorns fehlen, sind von der mechanischen Schmerzsensibilisierung durch peripher injiziertes Capsaicin weitgehend geschützt (Pernia-Andrade et al. 2009). Spinale Injektion von CB1-Rezeptorantagonisten oder Antagonisten von metabotropen Glutamaterezeptoren der Gruppe I kann die sekundäre Hyperalgesie in Versuchstieren aufheben. Eine solche pronociceptive Wirkung spinal gebildeter Endocannabinoide erscheint angesichts der vielen Berichte über analgetische Wirkungen von Cannabinoiden auf den ersten Blick überraschend. Es muss jedoch berücksichtigt werden, dass die verminderte Schmerzempfindlichkeit von CB1-Rezeptor-defizienten Mäusen und die analgetische Wirkung von CB1-Rezeptorantagonisten auf aktivitätsabhängige Schmerzsensibilisierung beschränkt ist und bei entzündlichen oder neuropathischen

Schmerzen nicht beobachtet wurde. Dazu passen Ergebnisse aus akuten humanen Schmerzmodellen (Kraft et al. 2008; Naef et al. 2003) oder aus klinischen Studien an Patienten mit akuten Schmerzen. Unterschiedliche Cannabinoide zeigten in diesen Situationen nicht nur keine analgetische Wirkung, sondern führten im Gegenteil sogar zu verstärkten Schmerzen. Die Tatsache, dass CB1-Rezeptoragonisten bei chronischen Schmerzpatienten schmerzlindernd wirken, könnte dementsprechend bedeuten, dass rein aktivitätsabhängige Mechanismen der sekundären Hyperalgesie bei chronischen Schmerzen keine bedeutende Rolle spielen.

Disinhibition nach peripheren Nervenläsionen.

Eine dritte Form der pathologischen Schmerzsensibilisierung tritt nach Schädigungen des peripheren oder zentralen Nervensystems auf. Sie wird experimentell meist durch eine mechanische Läsion (Ligatur oder partielle Durchtrennung) des *Nervus ischiadicus* ausgelöst. Danach kommt es zu einer über mehrere Wochen anhaltenden Sensibilisierung der betroffenen Extremität gegenüber thermischen und mechanischen Reizen. Bei dieser neu-

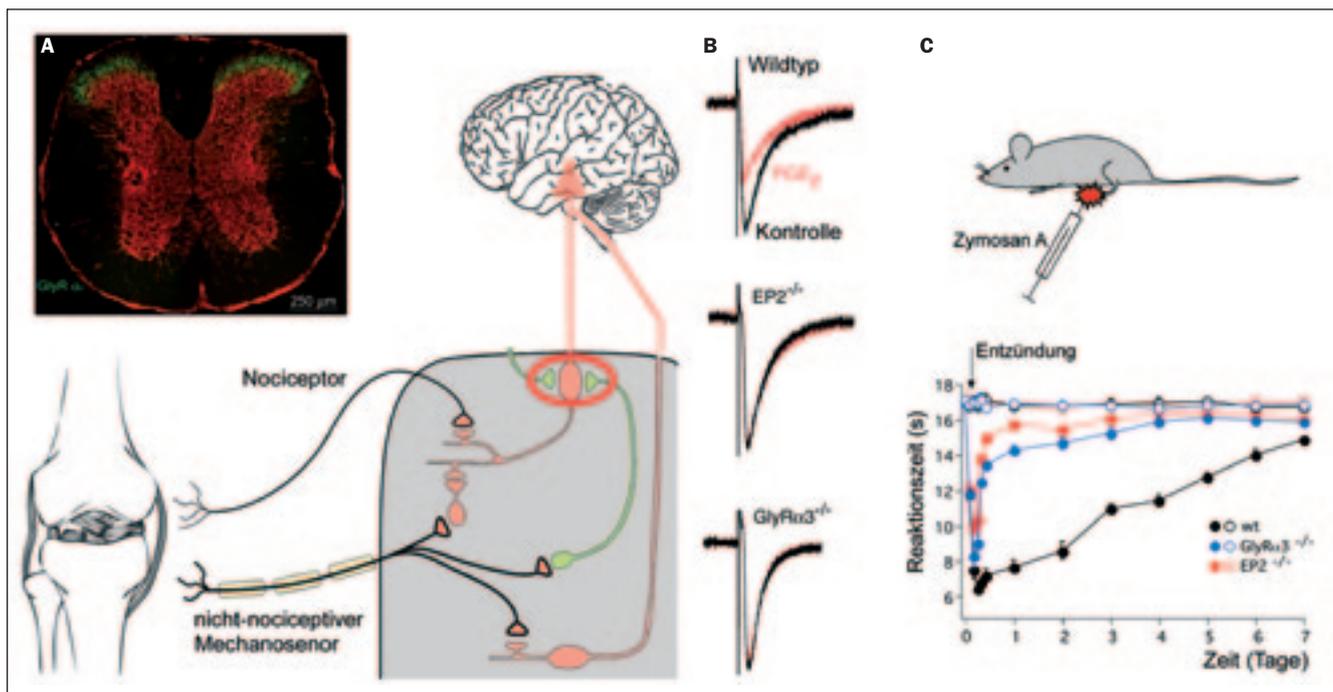


Abb. 3: Spinale Disinhibition als Folge von peripheren Entzündungen. A) Strychnin-sensitive (hemmende) Glyzinrezeptoren finden sich im Dorsalhorn in hoher Dichte. Solche, die die $\alpha 3$ -Untereinheit enthalten, sind spezifisch in den oberflächlichen Schichten konzentriert, wo auch die Nociceptorendigungen liegen. Aktivierung von EP2-Rezeptoren durch PGE $_2$ hemmt diesen Glyzinrezeptorsubtyp spezifisch durch eine Proteinkinase A-abhängige Phosphorylierung. B) In Mäusen, denen entweder der EP2-Rezeptor oder die Glyzinrezeptoruntereinheit $\alpha 3$ fehlt, kommt es zu keiner Verminderung der glyzineren Hemmung durch PGE $_2$. C) Diese Mäuse erholen sich sehr viel schneller von einer entzündlichen Hyperalgesie als genetisch nicht-veränderte Wildtyp-Mäuse. A) und B) modifiziert nach Harvey et al. 2004. C) modifiziert nach Zeilhofer 2005.

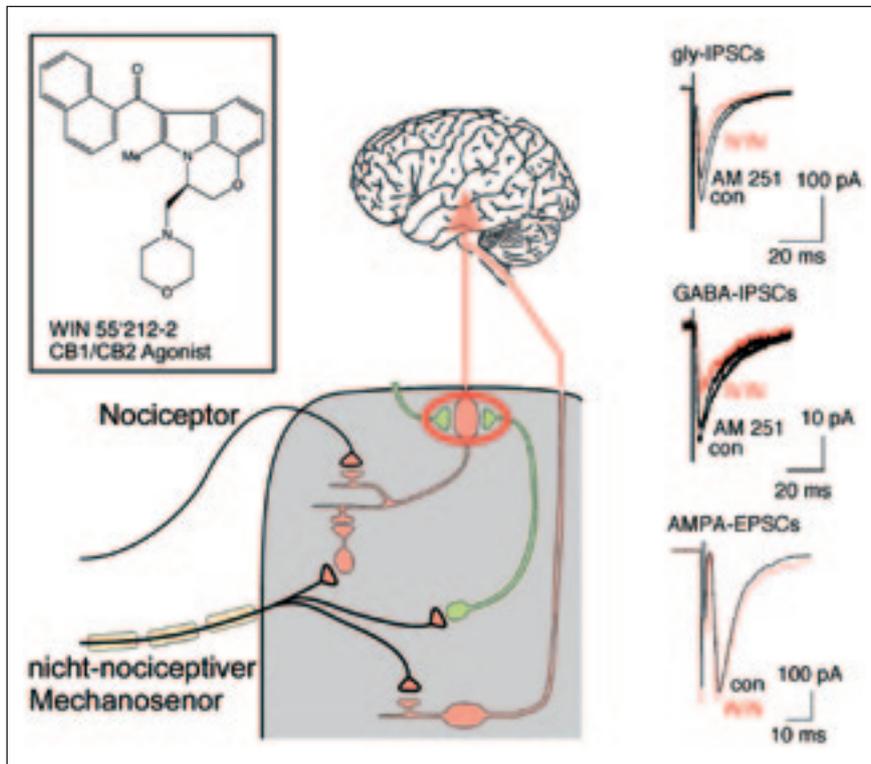


Abb. 4: Aktivierung von Cannabinoid CB1-Rezeptoren durch den Cannabinoidrezeptoragonisten WIN 55,212-2 (WIN) führt im Dorsalhorn zu einer verminderten Freisetzung von GABA und Glyzin, während die Glutamatfreisetzung aus erregenden spinalen Interneuronen nicht beeinflusst ist. Der CB1-Rezeptorantagonist AM251 hebt diese Hemmung auf. Intensive Glutamatfreisetzung aus Nociceptoren induziert die Bildung und Freisetzung von Endocannabinoiden und könnte so eine Verbindung zwischen intensiver Nociceptorstimulation und verminderter synaptischer Hemmung herstellen. Endocannabinoide und CB1-Rezeptoren können somit als Mediatoren der sekundären C-Faser-vermittelten Hyperalgesie fungieren. Modifiziert nach Pernia-Andrade et al. 2009.

ropathischen Schmerzsensibilisierung ist in den letzten Jahren eine entscheidende Rolle von Mikrogliazellen beobachtet worden (Abbildung 5). Diese Zellen werden nach peripherer Nervenläsion in einem mehrstufigen Prozess im spinalen Innervationsareal der lädierten Nervenfasern rekrutiert. Primäre sensorische Nervenfasern setzen dazu das Zytokin CCL2 (auch als macrophage chemoattractant protein-1, MCP-1, bekannt) frei, das an CCR2-Rezeptoren auf Mikrogliazellen bindet (Thacker et al. 2009; Zhang et al. 2006). Für die weitere Aktivierung der Mikroglia sind purinerge Signale (ATP) und Purinrezeptoren entscheidend. Es kommt zu einer vermehrten Expression von ionotropen P2X4-Rezeptoren auf Mikrogliazellen (Tsuda et al. 2003). Um schmerzsensibilisierend zu wirken, muss die Mikroglia-Aktivierung letztlich zu einer veränderten neuronalen Kommunikation führen. Diese Aufgabe wird von Brain-derived neurotrophic factor (BDNF) erfüllt. Die Aktivierung der P2X4-

Rezeptoren löst in den Mikrogliazellen Kalziumsignale aus, die zusammen mit der nachfolgenden Aktivierung des p38 MAP-Kinase-Signalwegs zu einer vermehrten Bildung und Freisetzung von BDNF führen (Coull et al. 2005). Dieser bindet an neuronale trk-B-Rezeptoren und führt zu einer verminderten Expression des Kalium/Chloridexporters KCC2 (Coull et al. 2003). KCC2 hält in Neuronen die intrazelluläre Chloridkonzentration niedrig und ermöglicht so die hyperpolarisierende Wirkung von GABA und Glyzin. Eine verminderte Expression von KCC2 führt umgekehrt zu einem Anstieg der intrazellulären Chloridkonzentration und zu einer verminderten Hemmung durch GABA und Glyzin. Im Extremfall könnte sich GABAerge und Glyzinerge Hemmung sogar in Depolarisation und Erregung umkehren. Besonders anfällig für diesen Zusammenbruch des Chloridgradienten scheinen die Zellen im oberflächlichen Dorsalhorn zu sein, die schon unter physiologischen Bedingungen

nur eine relativ geringe Chloridexportkapazität aufweisen (Cordero-Erausquin et al. 2005). Wichtig im Hinblick auf mögliche therapeutische Implikationen ist die Frage, ob bei solchen Neuropathien GABA tatsächlich erregend wirkt oder nur seine hemmende Wirkung vermindert wird. Die Mehrzahl der Publikationen berichtet, dass eine lokale Verstärkung der GABAergen Übertragung neuropathische Schmerzen lindert (Knabl et al. 2008; Zeilhofer et al. 2009). Dieser Befund ist nicht ohne Weiteres mit einer erregenden Wirkung von GABA in Einklang zu bringen und legt eher nahe, dass die hemmende Wirkung von GABA und Glyzin zwar vermindert wird, aber nicht in Erregung umschlägt. Alternativ könnte die GABA-vermittelte Antihyperalgesie auf der verstärkten Aktivierung einer „Shunting“-Leitfähigkeit beruhen.

Implikationen für die Therapie chronischer Schmerzen. Die oben diskutierten Befunde zeigen, dass Schmerzpathologien unterschiedlicher Genese im Rückenmark auf eine verminderte hemmende Schmerzkontrolle konvergieren. Eine pharmakologische Verstärkung der GABAergen und glyzinerge Hemmung im Dorsalhorn sollte damit einen neuen rationalen Ansatz zur Behandlung chronischer Schmerzen darstellen, der unabhängig vom jeweiligen Beitrag entzündlicher oder neuropathischer Komponenten gleichermaßen wirksam sein sollte. Tatsächlich zeigt eine Verstärkung der GABAergen synaptischen Hemmung durch GABA_A-Rezeptormodulatoren eine ausgeprägte antihyperalgetische Wirkung bei entzündlicher und neuropathischer Schmerzsensibilisierung (Zeilhofer et al. 2009). Untersuchungen an GABA_A-Rezeptor-mutanten Mäusen zeigen, dass diese erwünschten spinalen Wirkungen auf der Aktivierung von spezifischen GABA_A-Rezeptorsubtypen beruhen, die die $\alpha 2$ - und/oder $\alpha 3$ -Untereinheit enthalten (Knabl et al. 2008). Diese Spezifität könnte sich als sehr wichtig für die Entwicklung neuer Pharmaka erweisen, da die typischen unerwünschten Wirkungen von klassischen Benzodiazepinen (Sedation, kognitive Störungen und Abhängigkeit) die Aktivierung von $\alpha 1$ -GABA_A-Rezeptoren voraussetzen. Subtypselektive Aktivatoren von GABA_A-Rezeptoren zeigen zumindest im Tierversuch die erwünschte antihyperalgetische Wirkung, während unerwünschte Wirkungen wesentlich geringer ausgeprägt sind (Zeilhofer et al. 2009).

Als sehr interessant könnte sich in diesem Zusammenhang auch die phar-

makologische Stärkung der glyzineren Hemmung erweisen. Zwar gibt es bisher keine Klasse von Substanzen, die auf Glyzinrezeptoren ähnlich wirken würde, wie Benzodiazepine auf GABA_A-Rezeptoren, dennoch tragen auch Glyzinrezeptoren Bindungsstellen für Modulatoren, die ihre gezielte pharmakologische Beeinflussung möglich machen sollte. Zu diesen Modulatoren gehören insbesondere auch endogene, pflanzliche und synthetische Stoffe, die mit Cannabinoiden strukturell verwandt sind (Hejazi et al. 2006). Jüngste Ergebnisse legen sogar nahe, dass zumindest ein Teil der analgetischen Wirkung von Cannabis (Tetrahydrocannabinol; THC) auf eine direkte Interaktion mit spinalen Glyzinrezeptoren vom $\alpha 3$ -Subtyp zurückzuführen ist (Xiong et al. 2011).

Ein Modell zur neuronalen Verschaltung

Ein mechanistisches Verständnis der Entstehung von sekundärer Hyperalgesie und Allodynie hängt kritisch von der Identifizierung der relevanten sensorischen Nervenfasern und spinalen (Inter-) Neurone und von der genauen Kenntnis ihrer Verschaltung ab. Obwohl wir noch weit von einem vollständigen Bild entfernt sind, sind in den letzten Jahren in Teilbereichen einige interessante Beobachtungen gemacht worden. So konnte eine bisher weitgehend unbekannter Typ von peripheren Nervenfasern identifiziert werden, deren Aktivierung in sekundär-hyperalgetischen / allodynschen Arealen zu den abnormalen Schmerzempfindungen führt. Es handelt sich dabei um eine Subpopulation von nicht-myelinisierten, niederschweligen mechanosensitiven Neuronen, die durch die Expression des vesikulären Glutamattransporters VGluT3 und durch das Fehlen von typischen Merkmalen peptiderger und nicht-peptiderger Nociceptoren charakterisiert ist (Cavanaugh et al. 2009). Die überwiegende Mehrzahl dieser Neurone bindet weder Isolektin B4 (IB4) noch Antikörper gegen Calcitonin Gene Related Peptide (CGRP). VGluT3-defiziente Mäuse zeigten eine deutlich verminderte sekundäre Hyperalgesie nach subkutaner Capsaicininjektion und außerdem verminderte mechanische Sensibilisierung bei Entzündung, peripherer Nervenläsion oder nach Hautverletzungen. Diese Fasern enden im Rückenmark in der Lamina I und am Übergang zwischen Lamina II und III, in unmittelbarer Umgebung von Proteininkinase C γ (PKC γ)-positiven Neuronen. Bei diesen Neuronen handelt es sich um

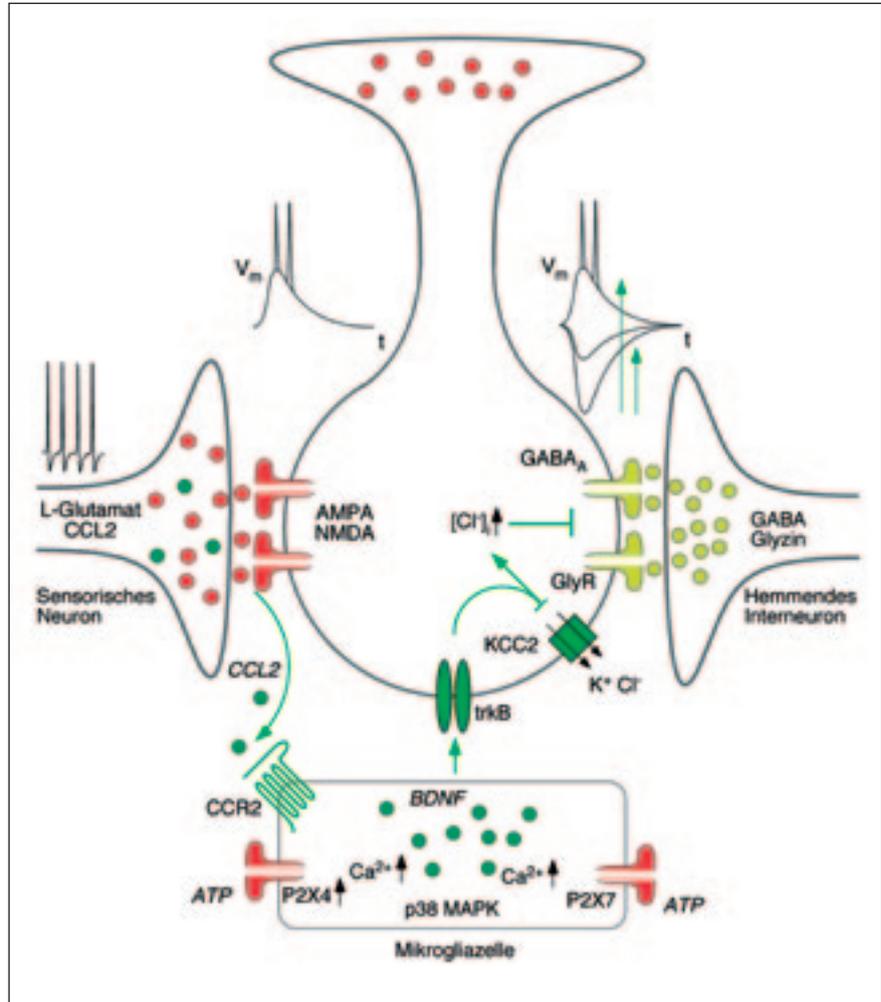


Abb. 5: Rolle der Mikroglia bei der Entstehung von Hyperalgesie nach peripherer Nervenläsion. Dargestellt ist ein zentrales Neuron (Mitte) im oberflächlichen Dorsalhorn, das synaptische Signale von einer geschädigten sensorischen Faser (links) und einem hemmenden Interneuron (rechts) erhält. Mikrogliazellen (unten) stellen die funktionelle Verbindung zwischen den geschädigten Nervenfasern und einer verminderten synaptischen Hemmung dar. Nach peripherer Nervenläsion kommt es zur Freisetzung des Chemokins CCL2 aus den Endigungen geschädigter sensorischer Nervenfasern. CCL2 rekrutiert spinale Mikroglia durch Aktivierung von CCR2-Rezeptoren, was zudem zu einer vermehrten Expression von purinergen P2X4-Rezeptoren führt. Deren Stimulation durch ATP wiederum induziert über einen p38 MAPK-abhängigen Prozess die Bildung und Freisetzung von BDNF. BDNF wiederum bindet an trkB-Rezeptoren auf Neuronen im Dorsalhorn und bewirkt eine verminderte Expression des Chloridexporters KCC2, die letztlich zu einem Anstieg der intrazellulären Chloridkonzentration und einer Abschwächung der GABAergen und glyzineren Hemmung führt. BDNF verbindet somit die Aktivierung von Mikroglia mit einer verminderten synaptischen Hemmung im Dorsalhorn.

erregende Interneurone, die an der Grenze zwischen den Innervationsgebieten von nociceptiven und nicht-nociceptiven Fasern liegen (Neumann et al. 2008; Polgar et al. 1999). Bemerkenswerterweise zeigen PKC γ -defiziente Mäuse stark verminderte Hyperalgesie nach peripheren Nervenläsionen und Entzündungen (Malmberg et al. 1997b). Darüber hinaus verhindert die Blockade der PKC γ auch eine durch

Glyzinrezeptorblockade hervorgerufene mechanische Hyperalgesie (Miraucourt et al. 2007). PKC γ -positive Neurone werden zudem auch von niederschweligen myelinisierten VGluT1-positiven Fasern innerviert. Experimente, in denen neuronale Aktivierung durch die Expression von *c-fos* nachgewiesen wurde, zeigten auch, dass die PKC γ -positive Neurone durch nicht-nociceptive, nicht aber durch noci-



ceptive Fasern aktiviert wurden. Obwohl bisher nicht eindeutig nachgewiesen, ist es wahrscheinlich, dass PKC γ -positive Neurone über mono- oder polysynaptische Verbindungen mit normalerweise nocispezifischen Neuronen verbunden sind. Da sich die Dendritenbäume und Axone von PKC γ -positiven Neuronen vorwiegend in rostrocaudaler Richtung ausbreiten, scheinen polysynaptische Verbindungen am wahrscheinlichsten. Interneurone mit sich sternförmig ausbreitenden Dendritenbäumen (*stellate cells*) im oberflächlichen Hinterhorn sind mögliche Kandidaten für diese Funktion. Die Natur der hemmenden Neurone, die diesen Schaltkreis kontrollieren, ist derzeit immer noch weitgehend unbekannt. In jüngster Vergangenheit entwickelte Methoden der funktionellen Neurobiologie, wie die gezielte Erregung von definierten Neuronenpopulationen durch lichtaktivierte Ionenkanäle (*Channelrhodopsins*) oder ihre gezielte Zerstörung durch zelltypspezifische Toxine, lassen auf neue Einsichten in diesem spannenden Forschungsgebiet hoffen.

Literatur

Coull, J.A., Beggs, S., Boudreau, D., Boivin, D., Tsuda, M., Inoue, K., Gravel, C., Salter, M.W. und De Koninck, Y. (2005): BDNF from microglia causes the shift in neuronal anion

gradient underlying neuropathic pain. *Nature* 438: 1017-1021.
 Harvey, R.J., Depner, U.B., Wässle, H., Ahmadi, S., Heindl, C., Reinold, H., Smart, T.G., Harvey, K., Schütz, B., Abo-Salem, O.M., Zimmer, A., Poisbeau, P., Welzl, H., Wolfer, D.P., Betz, H., Zeilhofer, H.U. und Müller, U. (2004): GlyR α 3: an essential target for spinal PGE $_2$ -mediated inflammatory pain sensitization. *Science* 304: 884-887.
 Ikeda, H., Stark, J., Fischer, H., Wagner, M., Drdla, R., Jager, T., Sandkuhler, J. (2006): Synaptic amplifier of inflammatory pain in the spinal dorsal horn. *Science* 312: 1659-1662.
 Pernia-Andrade, A.J., Kato, A., Witschi, R., Nyilas, R., Katona, I., Freund, T.F., Watanabe, M., Filitz, J., Koppert, W., Schüttler, J., Ji, G., Neugebauer, V., Marsicano, G., Lutz, B., Vanegas, H. und Zeilhofer, H.U. (2009): Spinal endocannabinoids and CB1 receptors mediate C-fiber-induced heterosynaptic pain sensitization. *Science* 325: 760-764.
 Torsney, C. und MacDermott, A.B. (2006): Disinhibition opens the gate to pathological pain signaling in superficial neurokinin 1 receptor-expressing neurons in rat spinal cord. *J Neurosci* 26: 1833-1843.

Eine vollständige Literaturliste kann beim Autor angefordert werden.

Danksagung

Die Arbeiten des Autors zur spinalen Kontrolle der Nociception werden gegenwärtig

vom Schweizerischen Nationalfonds, der Deutschen Forschungsgemeinschaft und vom European Research Council (ERC) im Rahmen eines Advanced Investigator Grants gefördert.

Kurzbiografie

Hanns Ulrich Zeilhofer: geboren 1963; Studium der Medizin an der Universität Erlangen-Nürnberg und an der Harvard Medical School. Promotion 1990 und Habilitation für Pharmakologie und Toxikologie 1997 am Institut für Experimentelle und Klinische Pharmakologie und Toxikologie der Universität Erlangen-Nürnberg. Facharzt für Pharmakologie und Toxikologie. Seit 2005 Professor für Pharmakologie an der Universität Zürich und an der ETH Zürich.

Korrespondenzadresse

Prof. Dr. Hanns Ulrich Zeilhofer
 Institut für Pharmakologie und Toxikologie
 Universität Zürich
 Winterthurerstrasse 190
 CH-8057 Zürich, Schweiz
 Tel: +41 44 6355912
 Fax: +41 44 6355988
 E-Mail: zeilhofer@pharma.uzh.ch

Fortbildungsangebote der NWG – Aufruf zur Einreichung von Angeboten



Seit Jahren bietet die NWG Methodenkurse und Fortbildungen für Biologielehrer an, die von NWG-Mitgliedern organisiert und von der NWG finanziell unterstützt werden. Auch für 2012 ist geplant, diese Programme weiterzuführen.

Wie bisher wird die NWG die mehrtägigen Methodenkurse für Mitglieder mit EUR 125,- und für Nichtmitglieder mit EUR 62,50 pro Teilnehmer bis zu einem Höchstgesamtbetrag von EUR 2.500 pro Kurs unterstützen. Dieser Betrag kann für Materialien, Druck- oder Organisationskosten, aber auch z. B. für ein gemeinsames Abschlussessen verwendet werden. Für Nichtmitglieder der NWG kann eine Teilnahmegebühr erhoben werden, um die Differenz auszugleichen.

Auch das Lehrerfortbildungsprogramm der NWG ist inzwischen zu einer festen Einrichtung geworden und erfreut sich großer Beliebtheit, wie Teilnehmerzahlen von über 200 Personen bei einigen Veranstaltungen belegen. NWG wird wie in der Vergangenheit die Ankündigung der Veranstaltungen mit einem Flyer, der an alle Gymnasien und Gesamtschulen im Einzugsbereich verschickt wird, übernehmen. Außerdem unterstützt die NWG jede Veranstaltung mit einem Kostenbeitrag für Kopien oder Bewirtung in Höhe von max. Euro 250,-. Die Fortbildung sollte auf einen Tag begrenzt sein. Üblicherweise werden am Vormittag Vorträge von Experten (4 – 6 Redner) zu einem bestimmten Thema angeboten, am

Nachmittag werden z. T. weitere Vorträge angeboten, das Thema wird diskutiert und eventuell folgen Hands-on Experimente oder es wird Unterrichtsmaterial erstellt. Die Sprecher sollten aus dem näheren Umkreis kommen, sodass in der Regel keine Reisekosten anfallen.

Bei Interesse an der Organisation eines Methodenkurses oder einer Lehrerfortbildung gibt die Geschäftsstelle der NWG (gibson@mdc-berlin.de) gerne weitere Auskünfte. Auf der Website der NWG (<http://nwg.glia.mdc-berlin.de>) sind die Kurse und Fortbildungen der vergangenen Jahre gelistet.

Der Einsendeschluss für Vorschläge für das Jahr 2012 ist der **15. Juli 2011**.

Neue Titel zum Thema Kognition



Kognitive Leistungen Intelligenz und mentale Fähigkeiten im Spiegel der Neurowissenschaften

M. Dresler, Max-Planck-Institut für Psychiatrie,
München (Hrsg.)

Kognitive Leistungen wie Lernen, Kreativität und intelligente Planung unseres Verhaltens zeichnen unser Selbstverständnis als Menschen aus und sind für uns buchstäblich selbstverständlich. Aber wie entsteht Bewusstsein im menschlichen Gehirn? Was ist Intelligenz? Und wie unterscheidet das Gedächtnis wichtige von unwichtigen Erfahrungen? In diesem Buch sind 14 Beiträge namhafter Experten versammelt, in denen die Grundlagen menschlicher Kognition kompetent und klar erläutert und diskutiert werden. Einen Schwerpunkt bildet dabei die Betrachtung außergewöhnlicher kognitiver Leistungen und der Grenzen, die ihnen durch die Natur unseres Gehirns und des menschlichen Bewusstseins gesetzt sind.

► Top-Autoren Aktuelles Forschungsthema kognitive Leistungen Ausblick auf die Zukunft

Inhaltsverzeichnis ► Vorwort.- Psychologische Intelligenzforschung – Provokation und Potential.- Kreativität und Intelligenz als Schlüsselkonzepte der Begabung.- Wann ist ein Gehirn intelligent?- Memotechniken – Strategien für außergewöhnliche Gedächtnisleistungen.- Psychologie und Neurobiologie außergewöhnlicher Gedächtnisleistungen.- Schnell-Lesen: Was ist die Grenze der menschlichen Lesegeschwindigkeit?- Savants – die neuronale Organisation komplexer mentaler Prozesse.- Synästhesie, Metapher und Kreativität.- Das Gehirn im REM-Schlaf – der Traum als kreativer Wahnsinn?- Die Entstehung von Geist und Bewusstsein im Gehirn.- Philosophie des Geistes – Wiege des Denkens.- Geistreiches ohne Geist? Können wir dank Künstlicher Intelligenz verstehen, wie wir denken?- Gedanken sichtbar machen? Funktionsweise, Möglichkeiten und Grenzen von EEG und fMRT.- Die Zukunft von Gehirn und Bewusstsein.- Anhang.

2011. X, 320 S. 17 Abb. Geb.
ISBN 978-3-8274-2808-0

► € (D) 34,95 | € (A) 35,93 | *sFr 47,00



Psychophysiologie der Kognition Eine Einführung in die Kognitive Neurowissenschaft

F. Rösler, Universität Potsdam

Kognitive Leistungen – Wahrnehmung, Aufmerksamkeitssteuerung, Gedächtnisbildung, Entscheidungsfindung, Handlungskontrolle oder Syntaxanalyse – entstehen in einem Nervensystem, dessen Elemente nur wenige Funktionseigenschaften besitzen. Neurone erregen und hemmen einander, Verknüpfungen zwischen Neuronen werden durch Erfahrung modifiziert. Wie entstehen in einem solchen System kognitive Leistungen, welche Prozesse laufen dabei ab? In diesem Lehrbuch erläutert der Kognitions- und Biopsychologe Frank Rösler den wechselseitigen Bezug zwischen Phänomenen der Kognitionspsychologie, deren biologischen Korrelaten und der Modellierung in neuronalen Netzen für Studierende in Masterstudiengängen bzw. in der zweiten Hälfte einer

Ausbildung zum Bachelor mit Schwerpunkt in Kognitionspsychologie, Kognitiver Neurowissenschaft, Neurobiologie, Neuroinformatik, Psycholinguistik oder Neurophilosophie.

► Ein aktueller Überblick über Kognitionsmodelle der aktuellen Forschung Masterniveau

Inhaltsverzeichnis ► 1. Prolog: Worum geht es in diesem Buch?- 2. Grundlagen.- 3. Wahrnehmung.- 4. Aufmerksamkeit.- 5. Motivation und Lernen.- 6. Neuronale Plastizität.- 7. Gedächtnis.- 8. Auswahl und Entscheidung.- 9. Handlungskontrolle.- 10. Hierarchien der Handlungskontrolle.- 11. Sprache.- 12. Epilog: Einige ungelöste Probleme.

2011. X, 462 S. 242 Abb., 16 in Farbe. Geb.
ISBN 978-3-8274-2598-0

► € (D) 49,95 | € (A) 51,35 | *sFr 67,00



Intrazellulärer Transport synaptischer Proteine

Matthias Kneussel

Zusammenfassung

Intrazellulärer Transport liefert molekulares Frachtgut zu seinen zellulären Bestimmungsorten. Neuronen sind polare und erregbare Zellen, die eine gezielte Belieferung mit mRNAs, Proteinen und Organellen an bestimmte subzelluläre Orte benötigen. Eine Vielzahl von Motorprotein-Komplexen transportiert synaptische Fracht in anterograder und retrograder Richtung entlang von Mikrotubuli und Aktinfilamenten des Zytoskeletts. Bestimmte synaptische Proteine koppeln dabei über Adaptermoleküle an molekulare Motoren. Einzelne Adaptern fungieren darüber hinaus als Gerüstproteine an postsynaptischen Spezialisierungen oder lenken Transportgüter entweder in Axone oder Dendriten. Zahlreiche Hinweise lassen auf eine funktionelle Kopplung zwischen synaptischer Erregung und der intrazellulären Transportmaschinerie schließen. Ob mikrotubuli-basierter Transport an der funktionellen Verstärkung oder Abschwächung synaptischer Funktionen über lange Zeiträume beteiligt ist, ist Gegenstand zahlreicher Untersuchungen. Diverse posttranslationale Modifikationen von Tubulin beeinflussen intrazellulären Transport in positiver oder negativer Weise und könnten als molekulare „Verkehrsschilder“ bei der Steuerung von zellulären Transportprozessen beteiligt sein.

Abstract

Intracellular transport delivers cellular cargoes to and from their sites of action. Neurons are characterized by a polar and excitable nature and require the precise delivery of mRNAs, proteins and organelles to specific subcellular domains. Multiple motor-protein complexes have been identified that actively transport synaptic cargoes along microtubules and actin filaments in both anterograde and retrograde directions. Different synaptic proteins couple via adaptor molecules to molecular motors and individual cargo adaptors also mediate scaffolding functions at postsynaptic membrane specializations or have been found to participate to the navigation of cargoes to either axons or dendrites. Increasing evidence suggests for a functional crosstalk between synaptic activation and the intracellular transport machinery. Whether microtubule-based transport contributes to long-term strengthening or weakening of synapses is currently under investigation. A variety of posttranslational modifications of tubulin positively or negatively influence cargo traffic and are suggested to act as molecular traffic signs in transport regulation.

Keywords: synapse; synaptic plasticity; transport; microtubule; motor protein

Einleitung

Nervenzellen zeichnen sich im Vergleich zu anderen Zelltypen durch ihre Erregbarkeit und Polarität aus. Viele mRNAs, Proteine und Organellen werden in einem, aber nicht in dem anderen Zellkompartiment benötigt und müssen dementsprechend sortiert, umgeschichtet und teils über lange Strecken in Axone und Dendriten transportiert werden. Generell unterscheiden sich zwei Mechanismen zur subzellulären Anreicherung von Molekülen: Erstens transportieren Motorproteine molekulares Frachtgut aktiv unter

Energieverbrauch entlang von Zytoskelettelementen (Caviston und Holzbaur 2006; Hirokawa und Takemura 2005; Kneussel 2005). Zweitens kann die Zielsteuerung von Molekülen durch Diffusion erfolgen, wenn dieser ein *Trapping*-Mechanismus, z.B. das Einfangen transmembraner Rezeptoren an ein submembranöses Proteingerüst, nachgeschaltet ist (Triller und Choquet 2005). Aktiver Transport wird durch Myosine entlang von Aktinfilamenten vermittelt. Dieser Transportweg ist typisch am aktinangereicherten zellulären Kortex unterhalb der Plasmamembran. Darüber hinaus vermitteln Motorproteine der Kine-

sin- und Dynein-Familie aktiven Transport entlang von Mikrotubuli durch das Innere der Zelle. Mikrotubulitransport vermittelt die Anlieferung molekularer Fracht in Zellkernen, Zellkörpern und Neuriten und ist maßgeblich am zellulären Langstreckentransport beteiligt (Caviston und Holzbaur 2006; Hirokawa und Takemura 2005). Zum Erreichen oder Verlassen der Zelloberfläche wechseln transmembrane Transportgüter zwischen aktinfilament- und mikrotubuli-basiertem Transport. Die entsprechenden Transportvesikel scheinen teilweise gleichzeitig an unterschiedliche Motorsysteme zu koppeln, um so effizient von einer auf eine andere Transportschiene umgesetzt werden zu können (Caviston und Holzbaur 2006; Hirokawa und Takemura 2005). Im Rahmen synaptischer Plastizität, der Fähigkeit, synaptische Übertragung zu verstärken oder abzuschwächen (Nicoll und Schmitz 2005), kann es erforderlich sein, Transportraten an veränderte Anforderungen anzupassen oder molekulare Fracht in gezielte Bereiche eines komplexen Dendritenbaumes zu lenken. Einzelne Synapsen besitzen keine molekulare Adresse, scheinen aber durch wiederholte Aktivierung gegenüber „naiven“ Synapsen in ihrer Belieferung mit mRNAs und Proteinen bevorzugt zu sein. Dieses als *Synaptic Tagging*-Hypothese diskutierte Modell (Frey und Morris 1998) schlägt unter anderem vor, dass aktive synaptische Kontakte ein bevorzugtes Ziel für Transport darstellen könnten und darüber hinaus lokale Proteinsynthese betreiben (Wang et al. 2010), um eine maximale Versorgung mit Molekülen pro Zeiteinheit sicherzustellen. Unser gegenwärtiges Verständnis zur Spezifität neuronaler Transportprozesse ist begrenzt. Die Frage, wie eine limitierte Anzahl molekularer Motoren eine vielfach größere Zahl von Transportgütern an unterschiedliche Zielorte dirigiert, erfordert bessere Einblicke in die zelluläre Logistik, speziell in die Zusammensetzung einzelner Transportkomplexe sowie in den Aufbau der Zytoskelettelemente, an welchen Transportprozesse ablaufen.

Kinesin- und dynein-abhängiger Transport synaptischer Proteine

Mikrotubuli sind polymere Strukturen aus α - und β -Tubulin, die unipolar aufgebaut sind. Sie besitzen Plusenden, welche überwiegend zur Zelloberfläche ausgerichtet sind, sowie Minusenden, die ihren Ursprung im mikrotubuliorganisierenden Zentrum, dem MTOC, innerhalb des Zellkörpers haben (Ab-

bildung 1). Motorproteine der Kinesin-Superfamilie (KIF-Proteine) sind meist zum Plusende gerichtete Motoren, die molekulares Frachtgut überwiegend in die Zellperipherie befördern (Hirokawa und Takemura 2005) (Abbildung 1). Dynein-Motoren laufen im Gegensatz dazu zu den Minusenden und sind häufig in Prozesse der Internalisierung transmembraner Proteine sowie in den Abbau von Molekülen involviert (Caviston und Holzbaur 2006). Das Zusammenspiel beider Systeme in einem dynamischen Fließgleichgewicht trägt zum Molekülsatz von mRNAs, Proteinen und Organellen bei (Abbildung 2) und ermöglicht auch, dass das synaptische Gleichgewicht einzelner Kanäle, Rezeptoren oder Zelladhäsionsproteine reguliert werden kann.

Der Motor Dynein ist an der Internalisierung des Zelladhäsionsproteins Neuroligin-1 beteiligt und trägt dazu bei, die Konzentration von Neuroligin-1 an Synapsen zu regeln (Schapitz et al. 2010). Neuroligine sind transmembrane postsynaptische Proteine, die an präsynaptische Proteine der Neurexin-Familie binden. Der Neuroligin-Neurexin-Komplex bildet eine physikalische Verknüpfung zwischen Prä- und Postsynapse und vermittelt wichtige strukturelle und funktionelle Aufgaben an synaptischen Kontaktstellen. Kürzlich publizierte Arbeiten aus unserem Labor konnten mittels zeitaufgelöster Videomikroskopie nachweisen, dass einzelne Transportpartikel von Neuroligin-1 die Synapse verlassen, ohne dass sich der axo-dendritische Kontakt notwendigerweise zurückbildet (Schapitz et al. 2010) (Abbildung 3). Die chemisch induzierte Zerstörung von Mikrotubuli, welche als Transportschienen für Mikrotubuli fungieren und unter synaptischer Erregung in dendritische Dornen einwandern können (Jaworski et al. 2009), reduzierte die Neuroligin-1-Transportraten von der Zelloberfläche hingegen. Im Zusammenspiel mit zahlreichen Diffusionsprozessen synaptischer Transmembranproteine innerhalb der Plasmamembran (Triller und Choquet 2005) scheint aktiver intrazellulärer Transport maßgeblich an der Regulation von synaptischem Proteinumsatz und, wie im Folgenden erläutert, an synaptischer Plastizität beteiligt zu sein.

Die Rolle von Cargo-Adaptoren

Die bisher bekannten Motor-Cargo-Komplexe zur Belieferung synaptischer Kontaktstellen mit Neurotransmitterrezeptoren (Abbildung 2) bestehen typischerweise

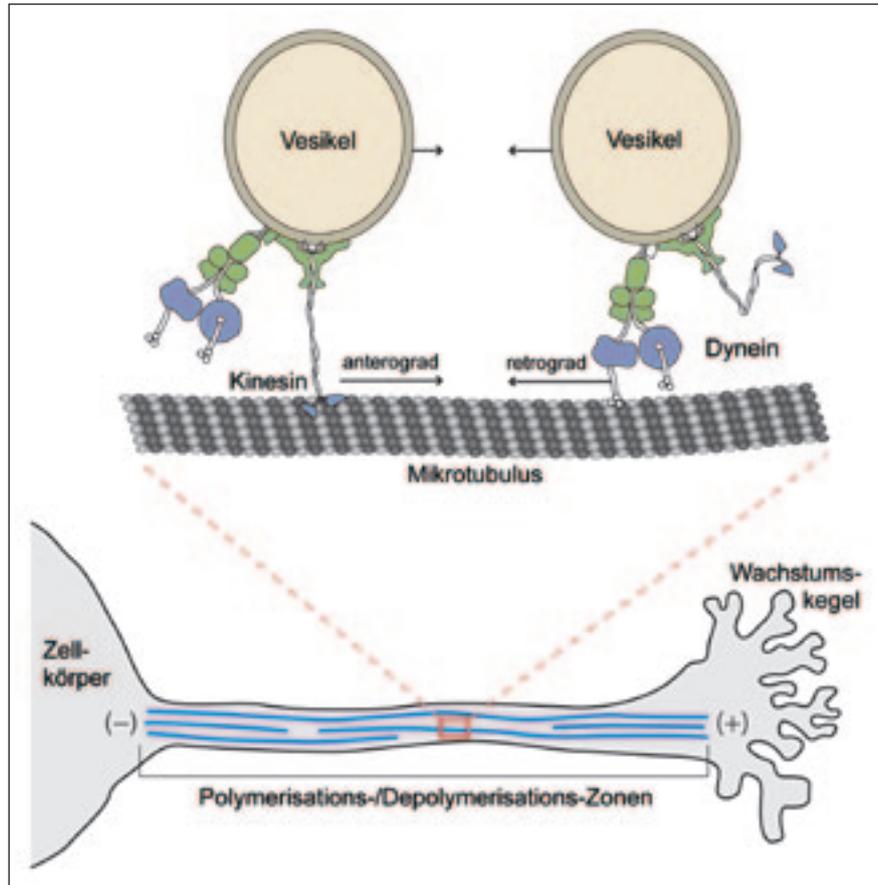


Abb. 1: Molekulare mikrotubuli-abhängige Motoren im intrazellulären neuronalen Transport. Motorproteine der Kinesin-Familie (KIF-Proteine) transportieren molekulares Fracht (Cargo) in unipolarer Richtung zu den Plusenden von Mikrotubuli (anterograde Transport). Plusenden sind, bis auf wenige Ausnahmen in proximalen Dendriten, meist zur Peripherie bzw. der Zelloberfläche gerichtet. Der Dynein-Motorkomplex transportiert molekulares Transportgüter zu den Mikrotubuli-Minusenden in Richtung des Zellkörpers (retrograde Transport). Dieses Transportsystem ist unter anderem an der Internalisierung von transmembranen Proteinen von der Zelloberfläche beteiligt. Einzelne Transportvesikel binden möglicherweise gleichzeitig an entgegengesetzt operierende Motoren. Durch Inaktivierung eines Motors kann der entgegengesetzte Motor die Transportrichtung verändern. Darüber hinaus scheinen sich entgegengesetzte Motoren von den Enden der Mikrotubuli per "Huckepack"-Transport gegenseitig zu befördern (Recycling).

aus einem Transportvesikel, der über ein Transport-Adapterprotein (Cargo-Adapter) an einen Motor der Kinesin-Superfamilie bindet (Kneussel 2005). Da in Säugern weniger als 50 Motorproteine eine vielfach größere Zahl an Fracht befördern, gibt der Adapter dem System die nötige Spezifität und scheint dem Motor zu vermitteln, mit welcher Fracht dieser beladen ist. KIF5 transportiert sowohl Glyzinrezeptoren zu hemmenden Synapsen am Schaft von Dendriten (Maas et al. 2009), als auch AMPA-Rezeptoren zu erregenden Synapsen (Hirokawa und Takemura 2005), die meist an der Spitze dendritischer Dornen lokalisieren (Abbildung 2). Darüber hinaus bestimmen die Cargo-Adaptoren GRIP1

und JSAP1, ob KIF5 bevorzugt in Axone oder Dendriten einwandert, da der unbeladene Motor keine Präferenz für eines der beiden Kompartimente zeigt (Hirokawa und Takemura 2005). Im Falle eines Transportkomplexes zur Beförderung von NMDA-Rezeptoren sind mehrere Adapterproteine funktionell im Rahmen dieser Spezifitätskontrolle beteiligt (Hirokawa und Takemura 2005). Bemerkenswerterweise haben zahlreiche Cargo-Adaptoren duale Funktion und vermitteln neben ihrer Rolle im Transportkomplex auch die Assoziation von Oberflächenrezeptoren an das submembranöse Proteingerüst. Typische Beispiele für Cargo-Adaptoren dieser Art sind Gephyrin, PSD-95 und GRIP1, die

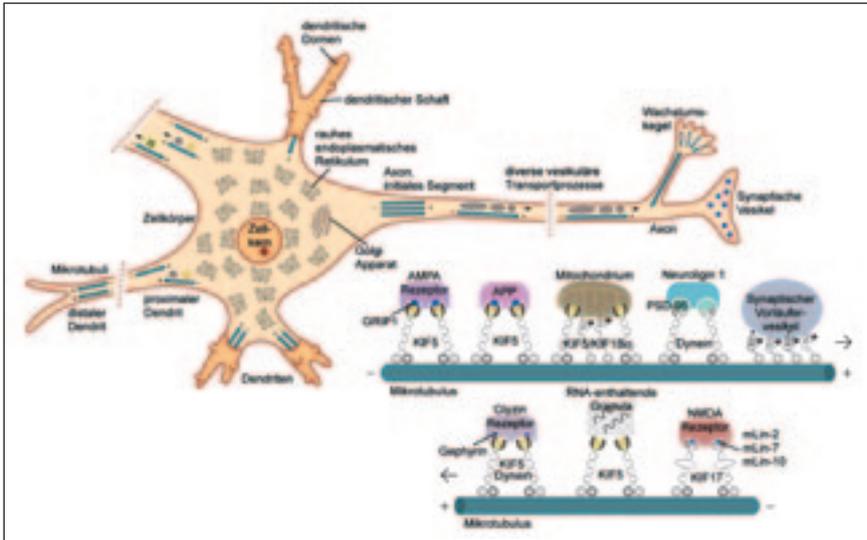


Abb. 2: Kinesine (KIFs) und Dynein mit ihren Transportgütern. Ein typisches Neuron gliedert sich in verschiedene Dendriten (links) und ein einzelnes Axon (rechts), welche vom Zellkörper ausgehen. Mikrotubuli liegen meist gebündelt in der Zelle vor und fungieren als Transportschienen für Motor-Cargo-Komplexe. Die Polarität von Mikrotubuli ist in proximalen Dendriten des Neurons gemischt: Plus- und Minusenden der Polymere weisen in dieser Region in beide Richtungen. In distalen Dendriten und Axonen sind Mikrotubuli hingegen unipolar. Organellen, RNA-enthaltende Granula und Proteine werden entlang von Mikrotubuli durch die Zelle befördert. Verschiedene Motoren sind für den Transport von spezifischer Fracht verantwortlich. Manche Transportgüter, wie z.B. Mitochondrien, können von mehr als einem Motor transportiert werden. Transportadaptoren (Cargo-Adaptoren) wie GRIP1, PSD-95, Gephyrin und mLin-Proteine vermitteln Spezifität im Transportkomplex: Sie bestimmen die Kopplung von Motor und Fracht. KIF5 transportiert sowohl AMPA-Rezeptoren zu erregenden Synapsen als auch Glyzin-Rezeptoren zu hemmenden Synapsen. Die Verwendung unterschiedlicher Cargo-Adaptoren vermittelt Cargo-Identität und ist darüber hinaus an der Regulation der Transportrichtung beteiligt.

ursprünglich wegen ihrer strukturellen Funktionen an der sogenannten postsynaptischen Dichte, einer Proteinanreicherung unterhalb der postsynaptischen Membran, beschrieben wurden (Kneussel 2005). Ob Transport-Adaptoren gemeinsam mit ihrer transmembranen Fracht (Rezeptoren, Zelladhäsionsproteinen) in die Synapse eingebaut werden und dort die Integration dieser Proteine vermitteln, ist gegenwärtig unklar. Möglicherweise könnten Cargo-Adaptoren jedoch eine Schlüsselrolle spielen, um zu verstehen, wie die Richtung von molekularen Transportprozessen reguliert wird.

Aktivitätsabhängige Regulation von intrazellulärem Transport

Um im Rahmen synaptischer Plastizität neue Faktoren schnell und effizient zur Verfügung stellen zu können, synthetisieren Neuronen zahlreiche Proteine lokal und transportieren hierfür Organellen und mRNAs über weite Strecken bis in distale Bereiche der Zelle (Wang et al. 2010). Der Hauptanteil aller Proteine wird

dennoch an somatischen Ribosomen im Zellkörper gebildet und erfordert folglich eine Zielsteuerung zu den entsprechenden subzellulären Funktionsorten (Hirokawa und Takemura 2005).

Wie neuronale Aktivität Moleküle gezielt zu einer bestimmten Synapse dirigieren kann, ist weitgehend unverstanden. Allerdings zeichnet sich ab, dass die Regulation der Transportrichtung innerhalb eines polaren Neurons verschiedene Funktionsebenen beinhaltet. Einerseits werden Motor-Cargo-Komplexe durch zelluläre Signale aktiviert/deaktiviert, zum anderen verändern posttranslationale Modifikationen am Tubulin-C-Terminus die Transportschienen (Mikrotubuli), an welchen molekulare Motoren entlanglaufen.

Hirokawa und Kollegen konnten zeigen, dass die Aktivierung synaptischer NMDA-Rezeptoren, welche den Einstrom von Kalzium in die Nervenzelle vermitteln, die Proteinkinase CaMKII aktivieren, welche daraufhin das Kinesin KIF17 phosphoryliert (Guillaud et al. 2008). KIF17 vermittelt den mikrotubuli-abhängigen Transport von

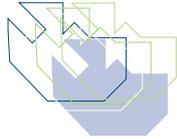
NMDA-Rezeptoren, indem der Motor über die Cargo-Adaptoren mLin-2, mLin-7 und mLin-10 an die Rezeptoruntereinheit NR2B koppelt (Hirokawa und Takemura 2005) (Abbildung 2). Diese lokale Phosphorylierung von KIF17 induziert eine Dissoziation des Motor-Cargo-Komplexes in räumlicher Nähe zur aktivierten Synapse, sodass die Wahrscheinlichkeit zur Exozytose der Transportvesikel, welche neue NMDA-Rezeptoren tragen, lokal erhöht ist. Derartige Modelle schlagen vor, dass aktivierte Synapsen selbst das Signal geben, um neues Material aus einem intrazellulären Pool zu entnehmen, der in Form von Transportgut vorbeigeleitet wird.

Auch der retrograde Motorkomplex Dynein reagiert intrazellulär auf neuronale Aktivitätsveränderungen. Die Depolarisation kultivierter hippocampaler Neuronen führte zu einer dramatischen Verminderung von sich bewegenden Partikeln der Dynein-Untereinheit DIC 2B (*dynein intermediate chain 2B*) (Lardong et al. 2009). Gleichzeitig verminderte sich die Geschwindigkeit, mit der sich verbleibende mobile Partikel bewegten. In Übereinstimmung mit derartigen Beobachtungen nach der Veränderung neuronaler Aktivität änderte sich auch die Dichte des transmembranen Zelladhäsionsmoleküls Neurologin-1 an der neuronalen Zelloberfläche, welches von Dynein in retrograder Richtung aktiv in das Innere der Zelle bewegt wird (Schapitz et al. 2010). Die Induktion von Langzeitpotenzierung (LTP) in akuten Gewebeschnitten des Hippokampus steigerte die Dichte von Neurologin-1 an der Plasmamembran, während Langzeitdepression (LTD) zu einem Verlust dieses Moleküls an der Zelloberfläche führte (Abbildung 4). Parallel zu diesem Verlust von Neurologin-1-Oberflächenmolekülen unter LTD-Bedingungen steigerte LTD die Anzahl mobiler Neurologin-1-Transportpartikel über die Zeit. Diese Daten deuten auf einen präzise regulierten Zusammenhang zwischen intrazellulären Transportprozessen und neuronaler Erregung hin. Sie schlagen vor, dass besonders aktive Bereiche eines Neurons durch verstärkte Transportprozesse charakterisiert sind und möglicherweise anders mit Material versorgt werden als weniger aktive Bereiche der Zelle.

Tubulin-Modifikationen als molekulare Verkehrsschilder zur Regulation neuronaler Transportprozesse

Zusätzlich zur Regulation von Transportprozessen auf Ebene der Motor-Cargo-Komplexe scheinen regulierte Veränderungen an Mikrotubuli zu beeinflussen,

<http://www.fens.org>



BOEHRINGER INGELHEIM

FENS RESEARCH AWARD

2012

PRIZE MONEY: € 25.000

DEADLINE FOR APPLICATION:
AUGUST 1, 2011

Awarding Committee:

Anders Björklund (Sweden)
Tobias Bonhoeffer (Germany)
Richard S. J. Frackowiak (UK)
Roberto Gallego (Spain)
Marian Joels (Netherlands)
Helmut Kettenmann (Germany)
Pierre Magistretti (Switzerland)
Isabelle Mansuy (Switzerland)
Richard Morris (UK)
Zoltan Nusser (Hungary)
Alois Saria (Austria)
Fekrije Selimi (France)
Bernd Sommer (Germany)
Antoine Triller (France)

The award is sponsored by Boehringer Ingelheim and is announced by the Federation of European Neuroscience Societies (FENS). It is given in recognition of outstanding and innovative scientific contributions in any area of neuroscience research.

The prize money is 25.000,- Euro.

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

The award will be presented in Barcelona during the 8th FENS Forum of Neuroscience 2012 (July 14–18, 2012). The prize winner will be asked to give a plenary lecture at the meeting.

The application should include the following documents:

- ▶ short CV
- ▶ list of publications
- ▶ short summary of the main research topic documented by key publications
- ▶ short outline of the research project for which the prize money is intended
- ▶ names and email addresses of two key scientists in the field willing to write a letter of recommendation on request

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



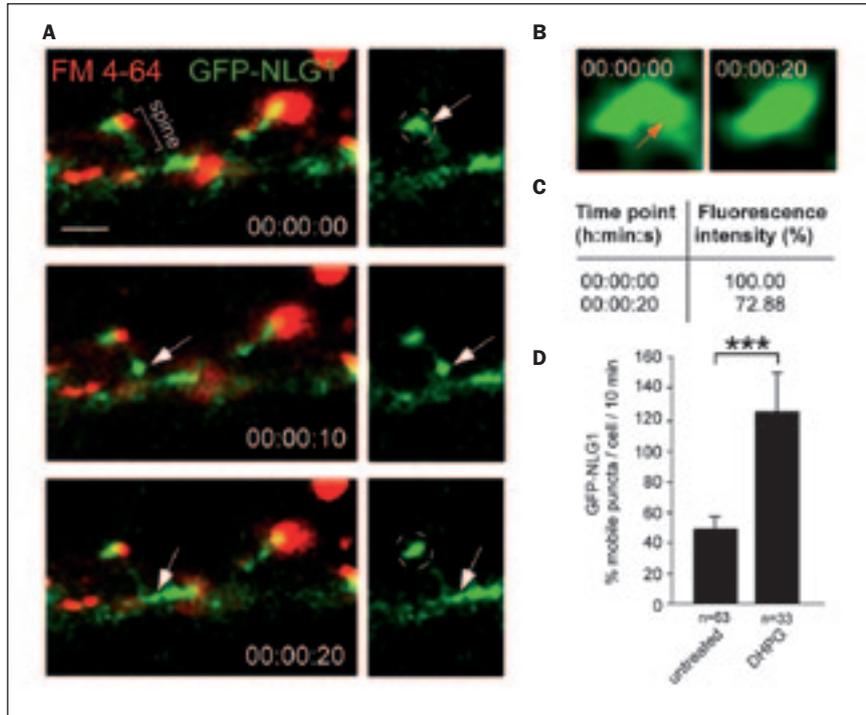


Abb. 3: Fluoreszente GFP-Neuroigin-1-Partikel verlassen die synaptische Kontaktstelle (gelb). A) Ein GFP-Neuroigin-1-Partikel löst sich vom Kopf eines dendritischen Dorns (A, oben und B, links), wandert den Hals des Dorns hinunter (A, Mitte) und erreicht den Schaft des Dendriten innerhalb von 20 Sekunden (A, unten). FM 4-64 markiert präsynaptische Terminalen in Lebendzellexperimenten. B und C) Ein Vergleich der Fluoreszenzintensitäten im Kopf des dendritischen Dorns (vergleiche mit eingekreister Region in A, oben und A, unten) vor und nach dem Vorgang bestätigt die Entfernung von GFP-Neuroigin-1 aus der Synapse, ohne dass sich deren Struktur sichtbar verändert hat. D) Die chemische Induktion von Langzeitdepression (LTD) mittels DHPG-Zugabe (vergleiche mit Abbildung 4C, D) erhöht die Zahl der mobilen GFP-Neuroigin-1-Partikel in Neuronen und schlägt vor, dass neuronale Aktivitätsprozesse funktionell mit intrazellulärem Transport gekoppelt sind (Abbildung verändert nach Schapitz et al. 2010). Mit freundlicher Genehmigung von Journal of Neuroscience.

wie effizient Motoren sich entlang ihrer Transportschienen bewegen können (Janke und Kneussel 2010).

Mikrotubuli sind Polymere aus verschiedenen Kombinationen von Proteinen der α - und β -Tubulin-Familien. Posttranslationale Modifikationen (PTMs) von Tubulin markieren die Oberfläche dieser Polymere und demgemäß die Interaktion von Tubulin mit assoziierten Proteinen. Neben der Acetylierung und Tyrosinierung/Detyosinierung von Tubulin ist die Tubulin-Polyglutamylierung in Neuronen bekannt, welche durch Anheftung von Glutamyresten an verschiedene Erkennungssequenzen im Tubulin- C-Terminus zu kettenartigen PTMs des Proteins innerhalb der Mikrotubuli führt.

Erste Hinweise, dass Mikrotubuli-PTMs den Transport von Motor-Cargo-Komplexen regulieren können, wurden *in vitro* und in Neuronen gezeigt. Die Acetylierung von Lysin- 40 in α -Tubulin verstärkte die

Bindung von konventionellem Kinesin (KIF5) an Mikrotubuli und förderte die Beweglichkeit des Motors (Janke und Kneussel 2010). Im Gegensatz dazu wirkte sich verstärkte Polyglutamylierung von Tubulin negativ auf den Transport des KIF5-abhängigen Cargo-Adapters Gephyrin in distale Neuriten aus (Abbildung 5). Die funktionelle Blockade von inhibitorischen Glyzinrezeptoren durch Strychnin sowie die Aktivierung von exzitatorischen AMPA-Rezeptoren mittels AMPA verhinderte, dass neugebildetes Gephyrin aus dem Zellkörper effizient in distale Bereiche der Nervenzelle transportiert werden konnte. Umgekehrt verteilten sich Gephyrinpartikel in der Anwesenheit des AMPA-Rezeptorantagonisten DNQX normal in die dendritischen Zellfortsätze. Ein Beweis, dass Polyglutamylierung für diesen Prozess verantwortlich sind, konnte durch funktionelle Inaktivierung des neuronalen Enzymkomplexes sowie durch siRNA-

vermittelte Reduktion der Genexpression von Enzymuntereinheiten erbracht werden. In der Abwesenheit funktioneller Polyglutamylierung erreichten die durch KIF5 transportierten Gephyrinpartikel wie gewöhnlich ihre Zielorte an distalen Synapsen (Maas et al. 2009). Polyglutamylierung scheint deshalb durch aktivitätsabhängige Signalprozesse reguliert zu sein, um zellulären Verkehr entlang des Zytoskeletts zu steuern. Wie diese Regulationsprozesse mechanistisch ablaufen und welche Signalmoleküle beteiligt sind, ist gegenwärtig unklar. Eine Überpolyglutamylierung von Tubulin könnte verstärkt mikrotubuli-assoziierte Proteine wie MAP2 oder Tau an Mikrotubuli rekrutieren und dadurch Transportprozesse in ihrem Ablauf stören. Sollten einzelne Neuriten oder sogar einzelne Mikrotubuli innerhalb der gleichen Nervenzelle differenziell durch Tubulin-PTMs reguliert sein, könnte dies einen Mechanismus darstellen, um die Richtung von Transport in einen bestimmten Bereich zu fördern bzw. Transportprozesse in eine andere subzelluläre Region zu verhindern (Abbildung 5D).

Schlussfolgerung

Um zu verstehen, in welcher Weise polare Nervenzellen die Richtung von Transport steuern und inwieweit neuronale Erregbarkeit diese Prozesse beeinflussen, sind zukünftige experimentelle Ansätze erforderlich, die bildgebende Verfahren bevorzugt mit genetischen Modifikationen *in vivo* kombinieren sollten. Es ist darüber hinaus notwendig zu betrachten, ob Tiermodelle mit definierten Transportveränderungen Phänotypen in Bezug auf synaptische Plastizität und Verhalten aufweisen. Die Überexpression des NMDA-Rezeptormotors KIF 17 in der Maus führte beispielsweise zu einer Steigerung räumlichen Lernens in *Morris water maze* Experimenten (Hirokawa und Takemura 2005) und gibt erste Hinweise für Zusammenhänge dieser Art. Zukünftige Erkenntnisse über neuronale Transportprozesse könnten darüber hinaus einen Beitrag leisten, um molekulare Mechanismen derjenigen Erkrankungen zu verstehen, die durch intrazelluläre Proteinaggregate gekennzeichnet sind. Tubulin-PTMs könnten funktionell an Tauopathien bzw. an der Huntington'schen Erkrankung beteiligt sein, da das Protein Huntingtin unter anderem als molekularer Schalter fungiert, der anterograden versus retrograden Transport steuert. Inwieweit die Regulation von intrazellulärem Transport darüber hinaus molekulare Verkehrs-

schilder zur Zielsteuerung einsetzt und gegebenenfalls als Code für die Identität subzellulärer Kompartimente benutzt, wird ein interessanter Aspekt dieses zellbiologischen Teilgebietes werden.

Literatur

Caviston, J.P. und Holzbaur, E.L. (2006): Microtubule motors at the intersection of trafficking and transport. *Trends Cell Biol* 16: 530-537.

Frey, U. und Morris, R.G. (1998): Synaptic tagging: implications for late maintenance of hippocampal long-term potentiation. *Trends Neurosci* 21: 181-188.

Guillaud, L., Wong, R. und Hirokawa, N. (2008): Disruption of KIF17-Mint1 interaction by CaMKII-dependent phosphorylation: a molecular model of kinesin-cargo release. *Nat Cell Biol* 10: 19-29.

Hirokawa, N. und Takemura, R. (2005): Molecular motors and mechanisms of directional transport in neurons. *Nat Rev Neurosci* 6: 201-214.

Janke, C. und Kneussel, M. (2010): Tubulin post-translational modifications: encoding functions on the neuronal microtubule cytoskeleton. *Trends Neurosci* 33: 362-372.

Kneussel, M. (2005): Postsynaptic scaffold proteins at non-synaptic sites. *EMBO Rep* 6: 22-27.

Lardong, K., Maas, C. und Kneussel, M. (2009): Neuronal depolarization modifies motor protein mobility. *Neuroscience* 160: 1-5.

Maas, C., Belgardt, D., Lee, H.K., Heisler, F.F., Lappe-Siefke, C., Magiera, M.M., van Dijk, J., Hausrat, T.J., Janke, C. und Kneussel, M. (2009): Synaptic activation modifies microtubules underlying transport of post-synaptic cargo. *Proc Natl Acad Sci U S A* 106: 8731-8736.

Nicoll, R.A. und Schmitz, D. (2005): Synaptic plasticity at hippocampal mossy fibre synapses. *Nat Rev Neurosci* 6: 863-876.

Schapitz, I.U., Behrend, B., Pechmann, Y., Lappe-Siefke, C., Kneussel, S.J., Wallace, K.E., Stempel, A.V., Buck, F., Grant, S.G., Schweizer, M. et al. (2010): Neuroigin 1 is dynamically exchanged at postsynaptic sites. *J Neurosci* 30: 12733-12744.

Triller, A. und Choquet, D. (2005): Surface trafficking of receptors between synaptic and extrasynaptic membranes: and yet they do move! *Trends Neurosci* 28: 133-139.

Wang, D.O., Martin, K.C. und Zukin, R.S. (2010): Spatially restricting gene expression by local translation at synapses. *Trends Neurosci* 33: 173-182.

Danksagung

Das Zentrum für Molekulare Neurobiologie Hamburg (ZMNH) ist ein Grundlagenforschungsinstitut des Universitätsklinikums Hamburg-Eppendorf. Die hier beschriebenen Arbeiten von Matthias Kneussel wurden von der Deutschen For-

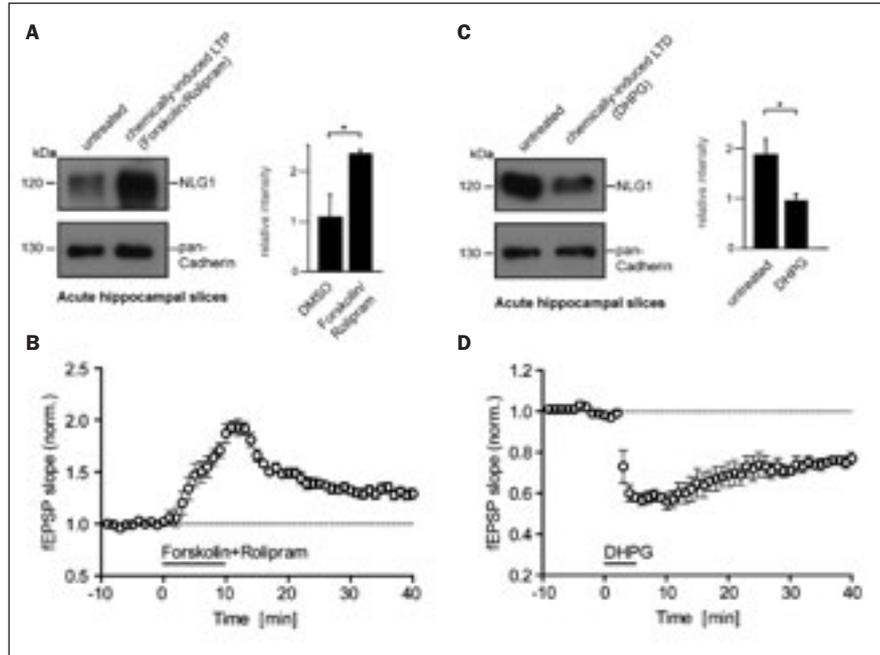


Abb. 4: Die chemische Induktion von Langzeitpotenzierung (LTP) beziehungsweise Langzeitdepression (LTD) in neuronalen Gewebeschnitten verändert die Oberflächen-Level des synaptischen Zelladhäsionsmoleküls Neuroigin- 1 in Neuronen. Messwerte nach Zelloberflächen-Biotinylierung mit anschließender Aufreinigung mittels Streptavidin. A) und B) Nach Induktion von LTP reichert sich Neuroigin-1 an der Zelloberfläche an. Pan-Cadherin dient als Ladekontrolle. C) und D) Nach Induktion von LTD nehmen die Neuroigin-1-Level an der Zelloberfläche ab. Pan-Cadherin dient als Ladekontrolle (Abbildung verändert nach Schapitz et al. 2010). Mit freundlicher Genehmigung von Journal of Neuroscience.

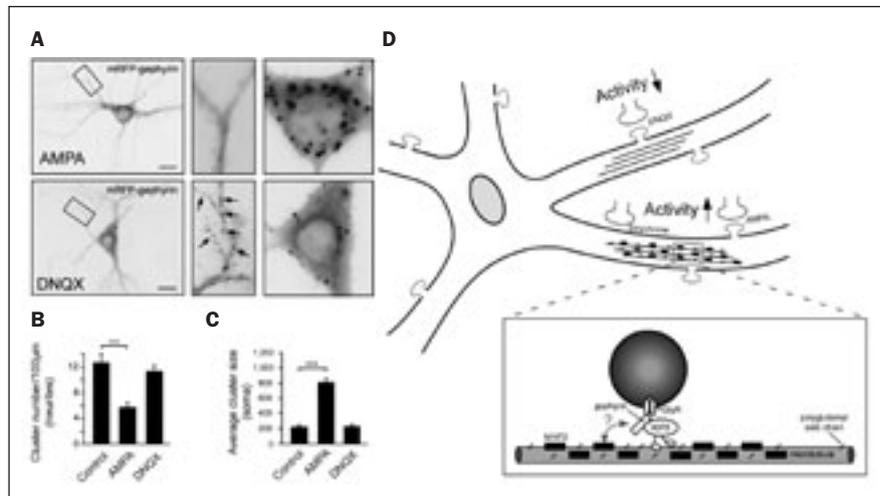


Abb. 5: A) bis C) Fluoreszente Partikel des Cargo-Adapters Gephyrin (mRFP-Gephyrin) akkumulieren nach Erhöhung der neuronalen Aktivität durch AMPA (Agonist des AMPA Rezeptors) im Zellkörper und werden weniger effizient in distale Neuriten befördert. Die Blockade von AMPA -Rezeptoren durch den Antagonist DNQX verhindert diesen Verlust an Transport. In Gegenwart von DNQX erreichen mRFP-Gephyrinpartikel die synaptische Kontaktstelle. D) Die Erhöhung von Aktivität modifiziert Mikrotubuli in posttranslationaler Weise durch Polyglutamylierung. Diese Modifikation wirkt sich negativ auf den Transport von Gephyrin in Neuriten aus. Sollten einzelne Neuriten lokal modifiziert werden können, während andere unmodifiziert bleiben, könnte dies zur Regulation der Transportrichtung innerhalb einer polaren Nervenzelle beitragen. (Abbildung verändert nach Maas et al. 2009). Mit freundlicher Genehmigung von PNAS.



schungsgemeinschaft, der Chica und Heinz Schaller-Stiftung sowie der Hamburger Landesexzellenzinitiative "neurodapt!" gefördert.

Kurzbiografie

Prof. Dr. Matthias Kneussel studierte Biologie an der Technischen Universität Darmstadt mit einer externen Diplomarbeit am Max-Planck-Institut für Biophysik in Frankfurt/Main. Nach einer 4-jährigen Doktorarbeit am University College London/United Kingdom, bei der er ein „knockin“-Mausmodell zur Untersuchung des NMDA-Rezeptors generierte, wechselte er zu Prof. Betz an das Max-Planck-Institut für Hirnforschung in Frankfurt/Main, um postsynaptische Proteine inhibitorischer

Synapsen zu untersuchen. Diese Arbeiten wurden im Jahr 2001 mit dem Jansen-Cilag-Förderpreis der Neurowissenschaftlichen Gesellschaft ausgezeichnet. Im Jahr 2002 erfolgte der Wechsel als unabhängiger Forschungsgruppenleiter an das Zentrum für Molekulare Neurobiologie Hamburg (ZMNH). Er untersuchte in dieser Zeit primär molekulare Prozesse von Neurotransmitterrezeptor „Turnover“ und Transport und erhielt 2006 den Forschungspreis der Chica und Heinz Schaller-Stiftung. Matthias Kneussel habilitierte in den Jahren 2004 und 2005 in den Fächern Biochemie und Genetik und wurde 2010 als Institutsdirektor für Molekulare Neurogenetik am ZMNH berufen. Seine Arbeitsgruppe kombiniert seitdem mausgenetische Arbeitsmethoden mit neuronaler zeitaufgelöster Videomi-

kroskopie und Verhaltensforschung, um synaptische Transportprozesse in Bezug auf neuronale Plastizität, Lernen und Gedächtnis zu verstehen.

Korrespondenzadresse

Prof. Dr. Matthias Kneussel
*Institut für Molekulare Neurogenetik
 Zentrum für Molekulare Neurobiologie (ZMNH)
 Universitätsklinikum Hamburg-Eppendorf
 Universität Hamburg
 Falkenried 94
 20251 Hamburg
 Tel.: +49 40 7410 56275
 Fax.: +49 40 7410 57700
 E-Mail: matthias.kneussel@zmnh.uni-hamburg.de*

ARTIKEL DES QUARTALS

Vorgestellt von Niels Birbaumer, Universität Tübingen, Medizinische Fakultät, Institut für Medizinische Psychologie und Verhaltensbiologie, Gartenstraße 29, 72074 Tübingen

Labile or Stable: Opposing Consequences for Memory when Reactivated during Waking and Sleep

Susanne Diekelmann, Christian Büchel, Jan Born und Björn Rasch

Erschienen in Nature Neuroscience 381 (2011): 381 - 386. 2011 Mar;14(3):381-6. Epub 2011 Jan 23.

Eine der spannendsten Fragen der neurowissenschaftlichen Gedächtnisforschung betrifft die Fähigkeit unseres Gedächtnisses, einerseits ein langfristiger, andererseits aber auch ein flexibler und adaptiver Speicher von Erinnerungen zu sein. Wie können wir Erinnerungen behalten, sie aber auch gleichzeitig, wenn nötig, modifizieren oder sogar vergessen? In dem hier vorgestellten Artikel haben die Lübecker, Hamburger, Tübinger und Züricher Forscher Susanne Diekelmann, Christian Büchel, Jan Born und Björn Rasch diese spannende Frage untersucht, und zwar mit einem besonderen Fokus auf sogenannte Gedächtnisreaktivierungen im Schlaf und Wachzustand.

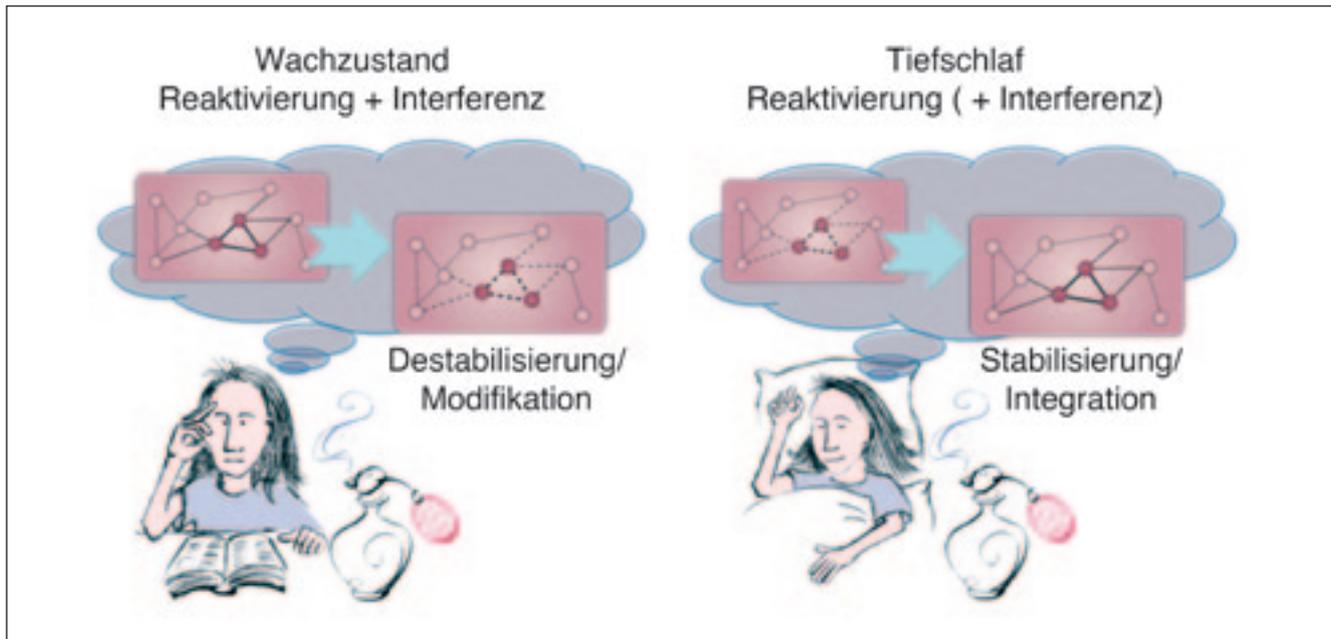
Ganz allgemein geht man in der Gedächtnisforschung davon aus, dass jede Erin-

nerung zunächst als schwache und labile Gedächtnisspur angelegt wird, die anfällig für eine Vielzahl von Störeinflüssen ist und leicht wieder vergessen werden kann. Um solche anfänglich fragilen Gedächtnisspuren langfristig behalten zu können, müssen die Erinnerungen nach dem Lernen gefestigt und stabilisiert werden – dieser Prozess der Konsolidierung kann mehrere Stunden bis hin zu Monaten andauern (McGaugh 2000). Doch auch diese gefestigten, bereits konsolidierten Gedächtnisinhalte können erneut in einen labilen Zustand versetzt werden, und zwar durch Reaktivierung (Sara 2000). Die Reaktivierung von Gedächtnisinhalten erfolgt entweder im Rahmen eines aktiven Gedächtnisabrufs oder durch die Vorgabe mehr oder weniger subtiler Hinweisreize

(„reminder“). Zurückversetzt in einen labilen Zustand, sind solche reaktivierten Gedächtnisinhalte wieder anfällig für verschiedenste Störeinflüsse wie z.B. das Lernen von ähnlichen Inhalten („Interferenz“). Um dennoch langfristig erhalten bleiben zu können, müssen diese labilisierten Gedächtnisspuren in einem Prozess der Rekonsolidierung erneut stabilisiert werden (Nader und Hardt 2009).

Reaktivierungen im Wachzustand bewirken also eine Labilisierung der Gedächtnisspur und eine vorübergehende Anfälligkeit der Erinnerung für Interferenz. Reaktivierungen von Gedächtnisinhalten finden jedoch nicht nur im Wachzustand statt, sondern ereignen sich auch spontan im Schlaf (Wilson und McNaughton 1994). Es wird angenommen, dass die verdeckte Reaktivierung der gelernten Inhalte im Schlaf eine wichtige Voraussetzung für das langfristige Behalten dieser Inhalte ist (Rasch, Büchel, Gais und Born 2007; Diekelmann und Born 2010). Neue Gedächtnisinhalte werden zunächst im Hippocampus zwischengespeichert und durch wiederholte Reaktivierungen langsam in den Neokortex (den Langzeitspeicher) transferiert. Im Rahmen dieses Transfers werden die neuen Inhalte in das bereits bestehende Wissensnetzwerk integriert – ein Prozess der vornehmlich im Tiefschlaf stattfindet.

Das Forscherteam um Susanne Diekelmann und Björn Rasch hat nun ganz konkret die Frage untersucht, ob Reaktivierungen im Schlaf kurzfristig ebenfalls – wie im Wachzustand – zu einer Labilisierung der Gedächtnisspur führen. Eine derartige Möglichkeit erscheint zunächst durchaus plau-



Unterschiedliche Effekte und Funktionen von Gedächtnisreaktivierung im Wachzustand und im Tiefschlaf. Im Wachzustand führt die Reaktivierung von Erinnerungen durch einen Kontextreiz (hier: ein spezifischer Geruch) zur Destabilisierung der Gedächtnisspur, was eine Modifikation der Erinnerung mit neuen Informationen (Interferenz) ermöglicht. Im Tiefschlaf führt die gleiche Reaktivierungsprozedur zu einer sofortigen Stabilisierung der Gedächtnisspur und einer Integration der neuen Erinnerung in das bestehende Wissensnetzwerk des Langzeitspeichers.

sibel, da die vorübergehende Labilisierung der neuronalen Verknüpfungen der Gedächtnisspur (zusammen mit einer Labilisierung assoziierter, bereits bestehender Gedächtnisinhalte) die Integration der neuen Inhalte in das bereits bestehende Wissensnetzwerk im Schlaf enorm erleichtern könnte.

In der Studie von Diekelmann, Rasch und Kollegen lernten Probanden am Abend ein Memory-Spiel, welches das Lernen der Positionen von 15 Kartenpaaren beinhaltete. Während des Lernens wurde den Probanden ein Geruch präsentiert, der sich auf diese Weise mit dem Lernmaterial verknüpfte. Anschließend blieb die Hälfte der Probanden wach, während die andere Hälfte für 40 Minuten schlafen durfte. In dieser Zeit wurde den Probanden erneut für ca. 20 Minuten der Geruch präsentiert – entweder im Wachzustand oder während der Tiefschlafphase. Die erneute Präsentation des Geruchs sollte an die assoziierten Kartenpaare „erinnern“ und so die gelernten Kartenpositionen reaktivieren. Direkt nach dem 40-minütigen Schlaf- oder Wachintervall lernten alle Probanden ein zweites Memory-Spiel, welches dem ersten Memory-Spiel sehr ähnelte und daher mit der ursprünglichen Gedächtnisspur interferieren konnte, sofern diese sich in einem labilen Zustand befand.

Wenn die Reaktivierung der ursprünglichen Gedächtnisinhalte tatsächlich zu einer Labilisierung der neuronalen Ge-

dächtnisspur führt, würde man erwarten, dass diese Inhalte anfällig gegenüber dem erneuten Lernen von ähnlichen, „interferierenden“ Inhalten werden. Entsprechend dieser Erwartung fanden Diekelmann et al. in der Wachgruppe eine erhöhte Anfälligkeit für Interferenz. Bei Probanden, die mit dem Geruch (als reminder) während der Wachphase konfrontiert worden waren, führte die darauffolgende Darbietung des Interferenz-Memory-Spiels in der Tat zu einer deutlich schlechteren Erinnerungsleistung an das ursprüngliche Memory-Spiel als bei Probanden, die keinen Geruch erhalten hatten. Dieses Ergebnis legt nahe, dass die Gedächtnisinhalte durch die Geruchsreaktivierung tatsächlich in einen labilen Zustand versetzt wurden. Diese Beobachtung bestätigt Befunde zur Reaktivierung während Wachheit und zeigt zugleich, dass Rekonsolidierung nicht nur in Tierstudien, sondern auch für die Gedächtnisbildung beim Menschen eine zentrale Rolle spielt.

Überraschenderweise führte jedoch die Reaktivierung im Tiefschlaf nicht zu einer Labilisierung, sondern vielmehr zu einer unmittelbaren Stabilisierung der Gedächtnisinhalte: Nach der Reaktivierung durch den Geruch im Tiefschlaf waren die Gedächtnisspuren weniger anfällig für das Interferenzlernen und die Probanden erreichten sogar bessere Erinnerungsleistungen als ohne die Reaktivierung durch Geruch.

Zudem zeigte sich mithilfe von funktioneller Magnetresonanztomografie (fMRT), dass die Gedächtnisreaktivierung im Tiefschlaf vor allem den Hippocampus und neokortikale Bereiche aktivierte, während die Reaktivierung im Wachzustand hauptsächlich den lateralen präfrontalen Kortex aktivierte. Eine identische Reaktivierungsprozedur mit Geruch hat also in Abhängigkeit vom Bewusstseinszustand – Schlaf oder Wachheit – unterschiedliche Effekte auf die Gedächtnisverarbeitung, die Aktivierung zugrundeliegender Hirnstrukturen und die Gedächtnisleistung.

Dieser Befund ist höchst interessant, legt er doch nahe, dass die Reaktivierung von Erinnerungen in unterschiedlichen Bewusstseinszuständen fundamental unterschiedliche Funktionen erfüllt (Rasch und Born 2007). Während die Reaktivierung im Wachzustand Gedächtnisinhalte labilisiert und somit eine Modifikation der Inhalte mit neuen Informationen ermöglicht, führt die Reaktivierung im Tiefschlaf zu einer Festigung der Inhalte und einem Transfer in den Langzeitspeicher. Die Ergebnisse von Diekelmann et al. werfen die Frage auf, welchen Vorteil diese unterschiedlichen Funktionen von Reaktivierung haben könnten. Die Labilisierung von Gedächtnisinhalten im Wachzustand ermöglicht es, Gedächtnisinhalte durch neue Erfahrungen sinnvoll zu modifizieren oder, wenn nötig, sogar durch



Björn Rasch und Susanne Diekelmann

zweckmäßigere Erfahrungen zu ersetzen. Nur dadurch, dass im Wachzustand alte Erinnerungen abgerufen und gleichzeitig neue Informationen aufgenommen werden, kann dieses „updating“ bestehender Gedächtnisinhalte online stattfinden. Tiefschlaf hingegen bietet optimale Bedingungen, um neue (oder modifizierte) Erinnerungen aus der vorhergehenden Wachphase langfristig abzuspeichern und in das bestehende Wissensnetzwerk zu integrieren. Tiefschlaf ist gekennzeichnet durch eine (fast) vollständige Abschottung des Gehirns gegenüber äußeren Reizen, wodurch Gedächtnisinhalte ohne die Gefahr von interferierenden Informationen reaktiviert und gefestigt werden können. Zusammengenommen bilden beide Funktionen von Reaktivierung – Modifikation im Wachzustand und Festigung/Integration im Schlaf – die optimale Kombination, um in einem zyklischen Prozess Gedächtnisinhalte einerseits langfristig einigermaßen stabil zu halten, sie aber gleichzeitig adaptiv an sich ändernde Umweltbedingungen anzupassen.

Derzeit lässt sich jedoch lediglich spekulieren, wie es zu der rasanten Stabilisierung der Gedächtnisinhalte im Tiefschlaf kommen könnte. Da die Schlafphase in der Studie von Diekelmann et al. nur 40 Minuten betrug, erscheint es unwahrscheinlich, dass in dieser kurzen Zeit ein vollständiger Transfer der Gedächtnisinhalte vom Hippocampus in den Neokortex stattgefunden hat. Denkbar ist jedoch, dass dieser Transfer in der ersten (intensivsten) Tiefschlafperiode initiiert und durch die von außen verstärkte Reaktivierung zusätzlich beschleunigt wird. Dies

könnte dazu führen, dass Teile der neuen Gedächtnisspur bereits im Neokortex (vor-) gefestigt werden und dadurch nicht mehr (oder weniger) anfällig sind gegenüber interferierenden Lernmaterialien, welche nach dem Schlaf im Hippocampus encodiert werden. Zukünftige Studien werden zeigen müssen, welche neuronalen und molekularen Mechanismen diesem stabilisierenden Effekt der Reaktivierung im Tiefschlaf zugrunde liegen.

Doch bereits jetzt zeigen die Ergebnisse der Studie der Forschergruppe um Susanne Diekelmann und Björn Rasch interessante Perspektiven für mögliche klinische Anwendungen auf. Charakteristische Kontextreize (wie Geruch) könnten beispielsweise in der Psychotherapie eingesetzt werden, um dysfunktionale Erinnerungen zu reaktivieren und zu labilisieren, sodass diese Erinnerungen durch adaptivere, neue Erfahrungen modifiziert oder ersetzt werden können – eine Maßnahme, die etwa für traumatische Erinnerungen bei der Behandlung der post-traumatischen Belastungsstörung Anwendung finden könnte. Erinnerungen, die auf diese Weise positiv modifiziert wurden, könnten anschließend durch Reaktivierung im darauffolgenden Schlaf langfristig abgespeichert werden, um den gewünschten therapeutischen Effekt zu optimieren.

Literatur

Diekelmann, S. und Born, J. (2010): The memory function of sleep. *Nat.Rev.Neurosci.*, 11: 114-126.

- McGaugh, J. L. (2000): Memory-a century of consolidation. *Science*, 287: 248-251.
- Nader, K. und Hardt, O. (2009): A single standard for memory: the case for reconsolidation. *Nat.Rev.Neurosci.*, 10: 224-234.
- Rasch, B. und Born, J. (2007): Maintaining memories by reactivation. *Curr.Opin.Neurobiol.*, 17: 698-703.
- Rasch, B., Buchel, C., Gais, S. und Born, J. (2007): Odor cues during slow-wave sleep prompt declarative memory consolidation. *Science*, 315: 1426-1429.
- Sara, S. J. (2000): Retrieval and reconsolidation: toward a neurobiology of remembering. *Learn.Mem.*, 7: 73-84.
- Wilson, M. A. und McNaughton, B. L. (1994): Reactivation of hippocampal ensemble memories during sleep. *Science*, 265: 676-679.

Kurzbiografien

Björn Rasch, geboren 1975 in Lüneburg, studierte Psychologie an der Universität Trier (1997-2003). Im Rahmen des Studiums verbrachte er ein Jahr an der Rutgers Universität, New Jersey, USA. Zwischen 2003 und 2008 verfasste er an der Universität zu Lübeck unter der Leitung von Prof. Jan Born seine Doktorarbeit zur Funktion von Reaktivierungen für die schlafabhängige Gedächtniskonsolidierung. Nach einem PostDoc an der Universität Basel bei Prof. Andreas Papassotiropoulos und Prof. Dominique de Quervain (2008-2011) ist er seit 2011 als SNF-Förderprofessor am Psychologischen Institut der Universität Zürich tätig.

Susanne Diekelmann, geboren 1982 in Dresden, studierte Psychologie an der Technischen Universität Dresden (2001-2006). Nach ihrem Studium begann sie die Arbeit an ihrer Promotion an der Universität zu Lübeck unter der Leitung von Prof. Jan Born. In dieser Zeit beschäftigte sie sich mit der Rolle von Schlaf und Schlafentzug für die Entstehung von Gedächtnisverzerrungen und prospektivem Gedächtnis, sowie mit den unterschiedlichen Effekten von Gedächtnisreaktivierung im Schlaf und Wachzustand. 2011 beendete sie ihre Promotion und setzt seitdem ihre Forschung als PostDoc an der Universität zu Lübeck fort.

Korrespondenzadresse

Susanne Diekelmann
 Universität zu Lübeck
 Institut für Neuroendokrinologie
 Ratzeburger Allee 160
 23538 Lübeck
 Tel.: +49 451 500 4602
 E-Mail: diekelmann@kfg.uni-luebeck.de

Die „Eccles Collection“ in Düsseldorf

Ulrich Koppitz, Alfons Labisch, Robert F. Schmidt und Hans-Joachim Freund

Der international bedeutende Nachlass von Sir John C. Eccles (1903-1997), Nobelpreisträger und einer der bedeutendsten Neurophysiologen und Neurowissenschaftler des letzten Jahrhunderts, steht seit 2010 an der Universität Düsseldorf für die wissenschaftliche Auswertung zur Verfügung.

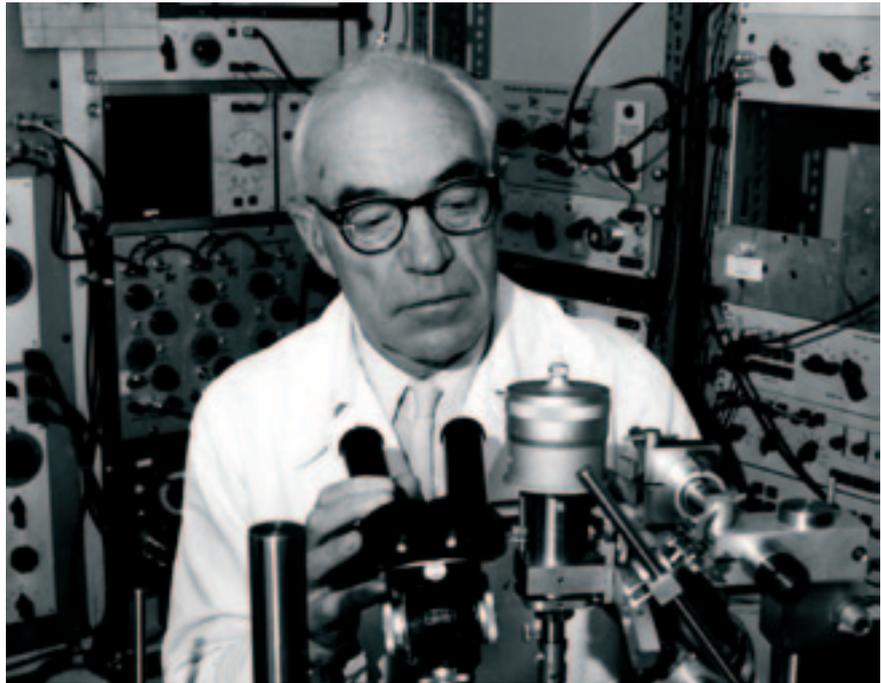
Ursprünglich hat Sir John in seinem Testament die gesamte Bibliothek mit einem Umfang von rund 150 Regalmetern an Büchern und Fachzeitschriften sowie seine Handschriften und Korrespondenzen der Universität Basel vermacht. Da die Universität sich nicht in der Lage sah, den Gesamtbestand zu übernehmen, suchte die Witwe, Helena Eccles nach einer anderen Lösung.

Mithilfe einiger Schüler von Eccles wurde zunächst versucht, die Sammlung im englischsprachigen Raum unterzubringen. Eccles war Australier, verbrachte seine Ausbildung bei Sherrington in Oxford, war dann in Sydney, Dunedin, Canberra, Chicago und Buffalo tätig und die letzten Jahre Mitglied des Max-Planck-Instituts in Frankfurt/Main.

Entsprechende Kontakte zur Royal Society, dem Wellcome Trust, der Universität Oxford und anderen akademischen Institutionen scheiterten, da allenfalls 10 bis 20% der Sammlung hätten übernommen werden können. Im Zuge dieser Transaktionsversuche ergab sich dann die erfreuliche Wendung, dass Professor Alfons Labisch die Möglichkeit sah, die Sammlung am Institut für Geschichte der Medizin der Heinrich-Heine-Universität in Düsseldorf unterzubringen, als Forschungsprojekt aufzuarbeiten und zugleich eine adäquate internationale Plattform zu etablieren. Damit war endlich die gewünschte Lösung gefunden, sodass sich mittlerweile das gesamte Archiv in Düsseldorf befindet. Es umfasst sämtliche Originalarbeiten und Bücher einschließlich zahlreicher Übersetzungen sowie seine persönliche Sonderdrucksammlung, umfangreiche Manuskripte und den interessanten Briefwechsel.

Die neurophysiologischen Studien umfassen ein weites Spektrum vom Muskel über das Motoneuron zum Hippokampus und Cerebellum. Dabei stellten seine neurophysiologischen Untersuchungen zur Rolle der erregenden und hemmenden zentralnervösen Synapsen als entscheidende Schaltstellen im Nervensystem Pionierleistungen dar, für die er 1963 den Nobelpreis bekam. Gerade dieses Thema bietet der medizinhi-

storischen Forschung viel Stoff, weil es die Kontroversen zwischen Eccles als zunächst überzeugtem Verfechter der elektrischen Übertragung und der von Dale vertretenen chemischen Erregungsübertragung in den Arbeiten und in der Korrespondenz wiedergibt. Ebenso wie seine Konversion zur chemischen Transmission, zu der Eccles aufgrund eigener Befunde mittels der neuen



Mikroelektroden und Mikrodialysetechnik kam. Später wurden dann ja beide Übertragungsmechanismen verifiziert.

Durch sein Zusammentreffen mit Popper in den 1940er Jahren in Neuseeland hatte er bereits sehr früh den Dialog mit der Philosophie aufgenommen, lange Zeit bevor Neurophilosophie „Mode“ wurde und die späteren gemeinsamen Bücher entstanden. Diese Interessenrichtung spiegelte sich auch in den Hypothesen zur Rolle des supplementär-motorischen Areal der Hirnrinde als Leib-Seele-Interface, die ihn in den letzten Jahren beschäftigte.

Für den Standort Düsseldorf ergibt sich damit die besondere Konstellation, mit dem Eccles-Archiv das bereits im Hirnforschungsinstitut vorhandene Archiv von Oscar und Cécile Vogt zu ergänzen. Beide Archive sind jetzt in der Universität Düsseldorf zusammengeführt und bieten damit

eine international herausragende, medizinhistorische Forschungsmöglichkeit zur Entstehung und Entwicklung der modernen Hirnforschung.

Zu Forschungsperspektiven des vielseitigen Vermächtnisses von John Carew Eccles wird ein Symposium unter dem Titel „The Legacy of Sir John Eccles“ veranstaltet, mit dem das Archiv offiziell der wissenschaftshistorischen Aufarbeitung zur Verfügung gestellt wird. Die Veranstaltung soll jungen Neurowissenschaftlern die Gelegenheit geben, Kollegen zu begegnen, die mit ‘Jack’ Eccles in Dunedin, Canberra oder Buffalo direkt zusammengearbeitet haben. Gleich-

zeitig werden führende Neurowissenschaftler Vorträge über die aktuelle Forschung zu den Bereichen halten, die von Eccles schwerpunktmäßig bearbeitet wurden.

Das Symposium findet in der Nordrhein-Westfälischen Akademie der Wissenschaften und der Künste in Düsseldorf vom 10. bis 11. September 2011 statt.

Das Programm finden Sie unter: www.uniklinik-duesseldorf.de/eccles

Korrespondenzadresse

Ulrich Koppitz

*Institutsbibliothek Geschichte der Medizin
Universitätsstraße 1*

40225 Düsseldorf

Tel.: +49 211 81 13945

Fax: +49 211 81 13949

*E-Mail: BibGeschMed@uni-duesseldorf.de
www.uniklinik-duesseldorf.de/eccles*



Die Problematik der Befristung von Arbeitsverträgen – Bilanz eines Modells der Hertie-Stiftung

Michael Madeja und Alexander Grychtolik

Im März hat das Bundesministerium für Bildung und Forschung (BMBF) seine Evaluation des seit 2007 geltenden Wissenschaftszeitvertragsgesetzes (WissZeitVG) vorgelegt. Dieser Bericht ist Anlass, über das von der Hertie-Stiftung entwickelte Projekt zur Problematik der Befristung von Arbeitsverträgen von Neurowissenschaftlern eine Bilanz zu ziehen.

Im Jahr 2002 wurde in das Hochschulrahmengesetz eine Befristungsregelung aufgenommen, die praktisch ausnahmslos Höchst dauern befristeter Arbeitsverträge vorschrieb. Danach konnten Wissenschaftlern maximal 12 Jahre (Mediziner maximal 15 Jahre) befristete Arbeitsverträge erhalten. Errangen sie in diesem Zeitraum keine unbefristete Anstellung – also vor allem eine Lebenszeitprofessur, mussten sie ihre Laufbahn an den öffentlichen Einrichtungen aufgeben und waren gezwungen, ins Ausland abzuwandern, in die Forschung der Industrie zu gehen oder ganz auf den Berufswunsch des Forschers zu verzichten.

Nachdem deutlich wurde, dass in einigen Fällen auch hervorragende und hoch produktive Hirnforscher durch die Befristungsregelung getroffen wurden (durch langfristige interne Verzögerungen in Berufungsverfahren, Ablauf der befristet möglichen Arbeitsverträge in einem jungen, für Berufungskommissionen offenbar zu jungen Alter etc.), schrieb die Hertie-Stiftung im Jahr 2003 das „Hertie-Exzellenzprogramm Neurowissenschaften“ aus, das solchen Hirnforschern die Fortsetzung ihrer Karriere an deutschen Hochschulen und auch außeruniversitären öffentlichen Forschungseinrichtungen wie Max-Planck-Instituten und Helmholtz-Zentren ermöglichen sollte.

Angeboten wurde ein bis zu dreijähriges Stipendium in Höhe des Netto-Gehalts der letzten Anstellung sowie eine zusätzliche, kleinere Sachmittelausstattung. Voraussetzung war neben der juristischen Unmöglichkeit, befristet weiter angestellt zu werden, auch eine hohe Wahrscheinlichkeit, innerhalb der Stipendiumdauer eine Lebenszeitprofessur zu erhalten. Die Wahrscheinlichkeit der Berufung wurde dabei sehr stark gewichtet, auch um Wissenschaftler,

die ohne Professur das Stipendium beenden, durch die dann notwendige Umorientierung in einem höheren Lebensalter nicht zu benachteiligen. Als Kriterium für die hohe Wahrscheinlichkeit einer Berufung wurden neben der Qualität der Publikationen auch die erreichten Listenplätze, die Förderung in einem renommierten Nachwuchsprogramm und die Drittmittelinwerbung gesehen. Die Entscheidung über die Aufnahme in das Programm wurde durch eine Jury erfahrener und erfolgreicher deutscher Neurowissenschaftler getroffen.

Insgesamt gab es auf die Ausschreibung 34 Bewerbungen. Von diesen wurden acht in das Stipendienprogramm aufgenommen. Sechs Wissenschaftler erhielten während des Stipendiums Lebenszeitprofessuren. Die letzten beiden Stipendiaten haben Vertretungs- bzw. Gastprofessuren inne, wobei konkrete Aussichten auf unbefristete Professuren bestehen. Die durchschnittliche Stipendiumdauer lag mit 14 Monaten nur knapp über einem Jahr.

Auf die Kritik an der Befristungsregelung des Hochschulrahmengesetzes reagierte der Gesetzgeber im Jahr 2007 mit dem WissZeitVG. Darin wurde die Befristungsregelung mit der Höchst dauern von 12 bzw. 15 Jahren übernommen, es wurden jedoch auch Ausnahmen zugelassen. Die dabei wichtigste ist, dass über die Höchst dauern hinaus befristete Arbeitsverträge abgeschlossen werden können, wenn die Stelle im Rahmen einer Drittmittelförderung finanziert wird. Nach der jetzt durchgeführten Evaluation zeigt sich das BMBF zufrieden und fasst in seiner Pressemitteilung zusammen, dass sich das WissZeitVG grundsätzlich bewährt habe. Erwähnt wird, dass mittlerweile fünf bis zehn Prozent der befristeten Arbeitsverträge über die Drittmittelförderung geschlossen würden und dass jeder zweite Arbeitsvertrag in der Qualifikationsphase eine maximale Dauer von einem Jahr habe. Auch diese Zahlen führen dazu, dass die Zufriedenheit des BMBF nicht uneingeschränkt geteilt wird. So wird in der Deutschen Universitätszeitung in ihrer April-Ausgabe bemängelt, dass die gesetzliche Regelung nicht geeignet ist, junge Talente für eine wissenschaftliche

Laufbahn zu begeistern. Der Anteil der befristet angestellten Wissenschaftler sei von 1995 bis 2009 von 75 auf 83 % gestiegen und bei einer Umfrage unter den befristet beschäftigten Wissenschaftlern an Universitäten seien zwar 83 % der Promovierten mit ihrer Forschungstätigkeit zufrieden, aber nur 14 % mit der Planbarkeit ihres beruflichen Lebensweges.

Nach den Erfahrungen der Hertie-Stiftung hat das WissZeitVG die Problematik für die Gruppe der hervorragenden Neurowissenschaftler deutlich entspannt. Zumindest ist seit dem Jahr 2008 die Anzahl von Anträgen mit insgesamt fünf deutlich zurückgegangen, und es wurde nur noch ein Stipendiat aufgenommen. Die Hertie-Stiftung hat auf die damit offensichtliche Lösung der Problematik für diese Gruppe reagiert und öffnet nun das Hertie-Exzellenzprogramm Neurowissenschaften für alle Problemlagen und Notfälle, die eine Fortführung der neurowissenschaftlichen Laufbahn verhindern bzw. signifikant erschweren und bei denen die Behebung des Problems durch ein Förderprogramm der öffentlichen Hand oder anderer Förderorganisationen nicht möglich ist (Informationen und Bewerbungsunterlagen unter www.ghst.de/exzellenzprogramm). Die Stiftung verspricht sich davon nicht nur die erfolgreiche Fortsetzung eines Programms, das den Forschungsstandort Deutschland durch das Halten erfolgreicher Neurowissenschaftler stärkt, sondern auch eine Sensibilisierung für die Probleme jüngerer neurowissenschaftlicher Spitzenforscher.

Korrespondenzadresse

Prof. Dr. Michael Madeja
Geschäftsführer und Bereichsleiter Neurowissenschaften der Hertie-Stiftung
Alexander Grychtolik
Projektleiter Hertie-Exzellenzprogramm Neurowissenschaften der Hertie-Stiftung
Grüneburgweg 105
60323 Frankfurt / Main
Tel.: +49 69 660 756 156 oder 147
Fax: +49 69 660 756 302
E-Mail: GrychtolikAF@ghst.de oder MadejaM@ghst.de

Protokoll der Mitgliederversammlung

am Samstag, den 26. März 2011 von 12.00 – 13.30 Uhr auf der
9. Göttinger Jahrestagung der Neurowissenschaftlichen Gesellschaft e.V.



Versammlungsleiterin ist die Präsidentin der Neurowissenschaftlichen Gesellschaft, Prof. Dr. Sigrun Korsching.

Protokollführer ist der Generalsekretär der Neurowissenschaftlichen Gesellschaft, Prof. Dr. Ulrich Dirnagl.

Die Zahl der erschienenen Mitglieder beträgt 58.

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

Beginn: 12.00 Uhr
Ende: 13.30 Uhr

Tagesordnung:

1. Begrüßung durch die Präsidentin
2. Bestätigung des Protokolls der letzten Mitgliederversammlung
3. Mitteilungen
4. Bericht des Schatzmeisters
5. Bericht zur Göttinger Jahrestagung 2011
6. Wahl des neuen Vorstandes
7. Aktivitäten der Gesellschaft
8. Satzungsänderung
9. Ehrenmitgliedschaft Dr. Armin Schram
10. Verschiedenes

Begrüßung durch die Präsidentin

Sigrun Korsching begrüßt die Anwesenden und eröffnet die Sitzung.

Bestätigung des Protokolls der letzten Mitgliederversammlung

Das Protokoll der letzten Mitgliederversammlung vom 04. Juli 2010 ist in der Ausgabe 3/2010 von *Neuroforum* erschienen. Es wird mit 58 Ja-Stimmen, 0 Enthaltung und 0 Nein-Stimmen angenommen.

Mitteilungen

Mitgliederzahlen

Die Mitgliederzahlen steigen kontinuierlich und hatten bereits letztes Jahr die 2000er Marke überschritten. Die Zahl der studentischen Mitglieder beträgt nach wie vor ca. ein Viertel der gesamten Mitgliedschaft. Die Verteilung der Mitglieder auf die neun verschiedenen Sektionen ist weitgehend unverändert zum Vorjahr.

Bericht zu FENS

Das FENS Forum 2010 in Amsterdam war ein großer Erfolg und hatte eine sehr gute Beteiligung von deutschen Wissenschaftlern, die dieses Mal die größte nationale Gruppierung darstellten. Sigrun Korsching erinnerte an das FENS Featured Regional Meeting, bei dem die Deadline für Abstract Submission und Stipendienanträge am Montag, den 28. März 2011 ist. Das kommende FENS Forum findet vom 14.-18. Juli 2012 in Barcelona statt. In diesem Zusammenhang sind wieder alle Mitglieder aufgefordert, sich ebenso rege wie in Amsterdam auch am FENS Forum in Barcelona zu beteiligen. Seit Anfang dieses Jahres gibt es anstelle des FENS Büros in Bordeaux ein Büro in Brüssel, um die Lobbyarbeit der Gesellschaft zu stärken. Am 16./17. Juni 2011 wird es in Brüssel ein FENS/SfN Advocacy Meeting geben, an dem jeweils ein Vertreter pro FENS Member Society teilnehmen wird. Die NWG wird von der Vizepräsidentin Herta Flor vertreten werden. Der Call for Proposal des neu eingerichteten FENS History Committees wurde veröffentlicht. Einsendeschluss ist der 30. Juni 2011. Bis zu 3.000 € für Projekte zur History of Neuroscience in Europa stehen zur Verfügung. Im Rahmen des FENS-IBRO Schools Programms steht in Kürze der Bewerbungsschluss für einige Schulen an. FENS begrüßt drei neue Mitgliedergesellschaften: Irland, Island und Serbien.

Bericht aus der DFG

Zum Jahresende 2010 hatte die DFG die NWG um Nominierungen für die Fachgutachterwahlen 2011 aufgefordert und die

DFG hatte insgesamt 42 Kandidaten in den 11 Fächern des Fachkollegiums „Neurowissenschaft“ vorgeschlagen. Kürzlich hat die DFG um Nachnominierung in den Fächern 206-03 Entwicklungsneurologie, 206-05 Vergleichende Neurobiologie, 206-07 Molekulare Neurologie und 206-11 Klinische Neurowissenschaften III – Augenheilkunde gebeten. Der Vorstand der NWG ist dabei, weitere Kandidaten für diese Fächer zu gewinnen. Sigrun Korsching fordert die Mitglieder auf, Vorschläge an die Geschäftsstelle der NWG zu senden.

Frauenförderung (Gender Equality)

Sigrun Korsching berichtet, dass sich die NWG in Zukunft aktiver in der Frage der Frauenförderung engagieren wird. Der Begriff „Gender Equality“ wird hier als zutreffender erachtet. Ein erster Schritt in diese Richtung war, dass beim Call for Symposia für die Göttinger Tagung 2011 darauf hingewiesen worden war, dass auf eine ausgeglichene Einbindung von Frauen sowohl bei den Sprechern als auch den Organisatoren geachtet werden sollte. Ein weiterer Schritt ist die Aufnahme eines Hinweises in die Rund-E-Mails, dass bei den darin enthaltenen Stellenangeboten aus Gründen der Einfachheit auf die Ausführung der weiblichen Form verzichtet werden kann, aber dass automatisch beide Geschlechter gemeint sind. Auch werden geschlechterspezifische Ausschreibungen nicht angenommen.

Für die Zukunft ist geplant, dass auch bei der Vergabe von Preisen der NWG die

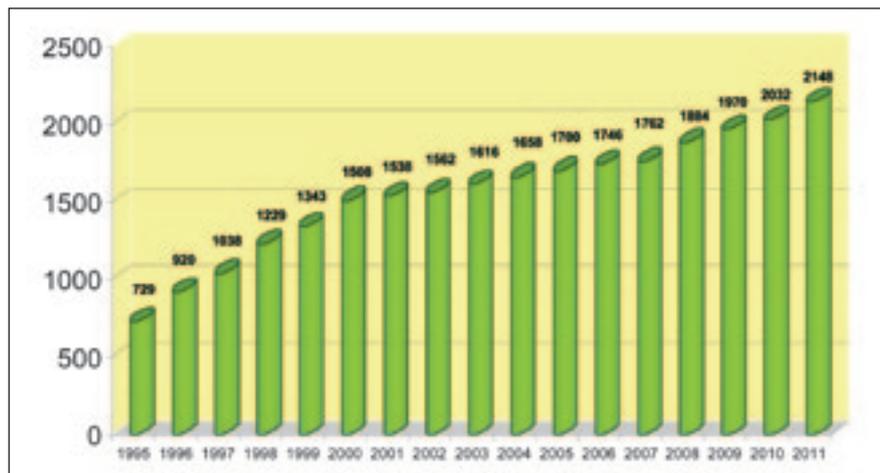


Abb. 1: Entwicklung der Mitgliederzahlen

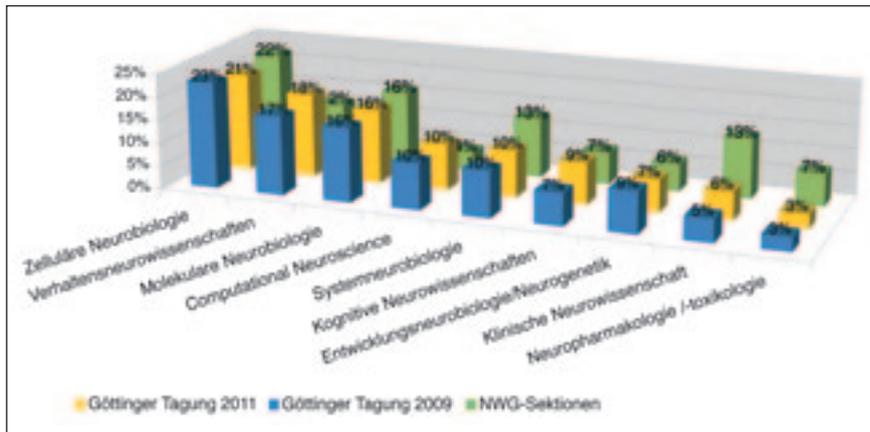


Abb. 2: Sektionszugehörigkeit im Vergleich zu den Interessensgebieten Tagungsteilnehmer

„Gender Equality“ ein explizit zu berücksichtigender Punkt sein wird.

Bericht des Schatzmeisters

Andreas Draguhn erläutert die Jahresabrechnung 2011. Wie bereits beim Bericht des Schatzmeisters im Vorjahr werden für den Kassenüberblick auch die Zahlen aus den Jahren 2006-2009 mit herangezogen. Wie immer in den geraden Jahren, in denen die Tagungsbeiträge für die Göttinger Jahrestagung eingehen, zeigt die Bilanz einen Gewinn, da die Zahlungen für die Kosten der Tagung erst im darauffolgenden Jahr, also 2011 anfallen. Die Bilanz der ungeraden Jahre zeigt dagegen naturgemäß immer Verlust. Im Vergleich mehrerer Jahre wird aber deutlich, dass die Bilanz ausgeglichen ist, d. h. weder namhafte Verluste noch Gewinne zu verzeichnen sind. Projektbezogene Eingänge wie die Zuwendung der FENS für Personalkosten für das FENS Office oder seitens der Hertie-Stiftung für das Internetportal sind durchlaufende Posten.

Andreas Draguhn macht darauf aufmerksam, dass durch das Wachstum der Gesellschaft sowie ihre Aktivitäten und Serviceleistungen das bisherige Personal nicht nur an seine Grenzen stößt, sondern dauerhaft überlastet ist. Um diesen Personalmangel auszugleichen, muss die Geschäftsstelle mit einer Halbtagskraft unterstützt werden. Um diese zu finanzieren, ist eine Erhöhung der Mitgliedsbeiträge notwendig. Diese sind seit der Einführung des Euros vor zehn Jahren stabil und unverändert geblieben. Folgenden neue Beitragssätze werden vorgeschlagen und mit 58 Ja-Stimmen, 0 Enthaltung und 0 Nein-Stimmen angenommen: – 70 € pro Jahr für ordentliche Mitglieder – 35 € für Studenten, arbeitslose oder emeritierte bzw. im Ruhestand lebende Mitglieder.

Die Mitgliederversammlung entlastet den Schatzmeister auf der Grundlage des Berichts der Kassenprüfer mit 58 Ja-Stimmen, 0 Enthaltung und 0 Nein-Stimmen.

Sigrun Korsching schlägt der Mitgliederversammlung als Kassenprüfer für die Prüfung der Jahresabrechnung 2012 wieder Prof. Dr. Rüdiger Veh und Prof. Dr. Hans-Joachim Pflüger, beide Berlin, vor. Die Mitgliederversammlung stimmt dem Vorschlag mit 58 Ja-Stimmen, 0 Enthaltung und 0 Nein-Stimmen zu.

Bericht zur Göttinger Jahrestagung 2011

S. Korsching stellt fest, dass die Göttinger Tagung in diesem Jahr weiterhin einen leichten Anstieg vermelden kann und bei knapp unter 1.900 Teilnehmern liegt. Dabei verhalten sich die Zahlen untereinander (Senior Teilnehmer, Studenten, NWG/FENS-Mitglieder, etc.) ganz ähnlich wie im Vorjahr, wobei der Anstieg im Vergleich zum Vorjahr vor allem auf regere Teilnahme von Studenten zurückzuführen ist. Lediglich bei den Anmeldungen ausländischer Teilnehmer ist ein leichter Rückgang zu vermerken. Ob dies eine längerfristige Tendenz ist oder für diese Tagung spezifisch war, muss in Zukunft beobachtet werden. Bei den Interessensgebieten der Teilnehmer zeigt sich in den meisten Fällen das auch bei den Sektionen der NWG zu beobachtende Ungleichgewicht. Lediglich bei den klinischen Neurowissenschaften und bei der Neuropharmakologie/-toxikologie gibt es in den NWG-Sektionen verhältnismäßig wesentlich mehr Mitglieder als Interessenten auf der Tagung. Der Grund liegt vermutlich in den konkurrierenden ebenfalls großen Fachkongressen dieser Sektionen. Im Gegensatz dazu ist die Sektion Computational Neuroscience in der NWG viel schwächer vertreten als auf der Jahrestagung.

Die Jahrestagung 2011 konnte mit verschiedenen Neuerungen aufwarten. So wurden zusätzlich zum wissenschaftlichen Programm gleich mehrere Workshops (DFG, CARE, nanion) in der Mittagspause angeboten. Es gab einen Japanese-German-Social, der aber leider aufgrund der aktuellen Ereignisse in Japan Teilnehmerreinbußen zu verzeichnen hatte. Weiterhin wurde anlässlich des 100. Geburtstages von Friedrich Jung ein Vortrag zur History of Neuroscience angeboten. Die Industrieausstellung wurde nach den eher negativen Feedbacks der letzten Tagung neu strukturiert, unter anderem gelang es mit einer neu eingeführten Passport Competition, die Teilnehmer näher an die Aussteller zu bringen. Mittels schriftlicher Umfrage wurden die Teilnehmer außerdem um ihre Rückmeldung zur Qualität des Meetings gebeten, wobei die Abgabe des Feedbacks durch Verlosen eines iPads belohnt wurde.

Wahl des neuen Vorstands

S. Korsching verabschiedet aus dem Vorstand 2009 – 2011 die Sektionssprecher A. Aertsen (Computational Neuroscience), H. Hatt (Zelluläre Neurobiologie) und E. Gundelfinger (Molekulare Neurobiologie). Als Mitglieder des neuen Vorstandes begrüßt sie F. Wolf (Computational Neuroscience), N. Brose (Zelluläre Neurobiologie) und H. Kettenmann als Vizepräsidenten. Sie selbst wird die Sektion Molekulare Neurobiologie in Zukunft vertreten. Sie begrüßt H. Flor als neue Präsidentin der NWG.

Die Mitgliederversammlung entlastet den alten Vorstand mit 58 Ja-Stimmen, 0 Enthaltung und 0 Nein-Stimmen.

Aktivitäten der Gesellschaft

e-Neuroforum

Seit der ersten Ausgabe des Neuroforums 2011 sind die Hauptartikel der Zeitschrift in englischer Sprache online bei Springer-Link erhältlich. Die gedruckte Ausgabe des Neuroforums ist nach wie vor erhältlich und wird direkt an jedes Mitglied verschickt.

Lehrerfortbildung

Die Lehrerfortbildung ist weiterhin eine Erfolgsgeschichte der NWG. Für die Gesellschaft ist sie kostengünstig und erreicht trotzdem viele Multiplikatoren. Die Materialien der Lehrerfortbildungen sind für alle auf der Website zugänglich. 2011 können elf Veranstaltungen angeboten werden. Am 15. Juli 2011 ist Einreichungsschluss für Lehrerfortbildungsangebote im Jahr 2012. Die Mitglieder sind aufgefordert, hierfür Vorschläge einzureichen.

Methodenkurse

Die Methodenkurse der NWG werden in Zusammenarbeit mit den neurowissenschaftlichen Graduiertenkollegs organisiert und von A. Reichenbach/Leipzig koordiniert. Für 2011 stehen neun Kurse auf dem Programm. Diese sind für Mitglieder der NWG kostenlos.

Preise

Die NWG vergibt regelmäßig im Zweijahres-Rhythmus zwei Wissenschaftspreise: den TILL PHOTONICS Technologiepreis und der Schilling-Forschungspreis. Die Gewinner halten jeweils auf der Göttinger Jahrestagung einen Vortrag. Außerdem vergibt die Gesellschaft jährlich den ‚Jugend forscht‘-Sonderpreis für Neurowissenschaften.

Hertie-Internet-Portal

Helmut Kettenmann erläutert kurz das Hertie-Internet-Portal-Projekt, für das die Gemeinnützige Hertie-Stiftung insgesamt 2,7 Mio Euro der NWG zur Verfügung stellt. Für die professionelle Umsetzung konnte eine Medien-Agentur aus Frankfurt/M. beauftragt werden. Zwei Journalisten erarbeiten in Abstimmung mit einem wissenschaftlichen Beirat, dem NWG-Mitglieder angehören, die Inhalte. Diese sind mittlerweile in ausreichender Dichte verfügbar, sodass die Website wie geplant im Sommer 2011 online gehen kann.

Hertie-Biografienprojekt

Bisher wurden drei Videos erstellt. Diese haben jeweils die Biografien von G.W. Kreutzberg, G. Neuweiler und J. Dichgans zum Inhalt und sind englisch untertitelt. Der Hertie-Stiftung liegt nun ein neuer Antrag vor, um das Projekt fortzuführen und eventuell schon ab Mai den nächsten Film zu drehen. Interviewt wird in diesem Fall J. Dudel.

Satzungsänderungen

In der Satzung wurde in den §§ 2, 3, 6, 7 und 8 sowie in der Anlage bei der Beschreibung der Sektionen Korrekturen und Ergänzungen vorgenommen. Eine Umstellung auf die neue deutsche Rechtschreibung wurde vorgeschlagen. Alle Änderungen wurden mit 58 Ja-Stimmen, 0 Enthaltung und 0 Nein-Stimmen angenommen. Die neue Satzung kann nach Eintrag beim Amtsgericht auf der Website der NWG eingesehen werden.

Ehrenmitgliedschaft

Als erstes Ehrenmitglied der Neurowissenschaftlichen Gesellschaft wird Armin

Schram vorgeschlagen. Dr. Schram hat als Chemiker Industriekarriere gemacht und mit dem daraus entstandenen Vermögen gründete er aus Interesse an den Neurowissenschaften die Schram-Stiftung, die die Grundlagenforschung in den Neurowissenschaften unterstützt. Dem Kuratorium der Stiftung gehört unter anderen auch E. Gundelfinger, Sektionssprecher Molekulare Neurobiologie, an. Der Vorschlag und damit die Aufnahme von Herrn Schram als Ehrenmitglied wird mit 56 Ja-Stimmen, 2 Enthaltungen und 0 Nein-Stimmen angenommen. Die feierliche Übergabe der Urkunde an das erste Ehrenmitglied findet im Rahmen der Otto Creutzfeld Lecture statt.

Verschiedenes

Posterpräsentation

Es wird angemerkt, dass die Platzierung der Posterwände in diesem Jahr bei weitem zu eng war und es den Eindruck erweckte, dass der Industrie auf Kosten der Wissenschaft mehr Platz eingeräumt wurde. Um eine Balance zwischen Wissenschaft und Industrie wiederherzustellen, werden folgende Möglichkeiten genannt:

- mehr Sessions anbieten und dafür die Poster nicht mehr einen gesamten Tag hängen zu lassen
- die Platzaufteilung zugunsten der Poster und zu Lasten der Industrie nochmals zu revidieren
- die Kaffeestände und das Buffet zugunsten der Poster verkleinern oder das Buffet vollkommen zu streichen

- weitere Räumlichkeiten des Gebäudes nutzen

Sigrun Korsching gibt zu bedenken, dass die Industrie die Tagung zu einem entscheidenden Teil mit finanziert. Mathias Bähr als lokaler Organisator erklärt, dass das Gebäude keine weiteren Möglichkeiten und Platz mehr für eine Ausbreitung bietet.

Die anwesenden Mitglieder sprechen sich fast einhellig dafür aus, dass keine Kürzung der Postersessions gewünscht ist. Vielmehr sollte beim nächsten Mal ausdrücklich darauf aufmerksam gemacht werden, dass die Poster schon morgens aufgehängt werden können.

Sigrun Korsching weist darauf hin, dass für Kritik und Vorschläge jeder Teilnehmer ein Formblatt für eine Beurteilung der Tagung in seiner Tagungstasche vorgefunden hat. Da der Umfang der Diskussion der einzelnen Vorschläge den zeitlichen Rahmen der Mitgliederversammlung überschreitet, einigt man sich darauf, die Auswertung des Meeting Surveys abzuwarten und in einer Rund-E-Mail Vorschläge zur Verbesserung der Situation zu versenden.

Registrierungsgebühren für ausländische Sprecher

Zur Diskussion kommt auch, dass die ausländischen Sprecher zur Konferenz von den Symposiums-Organisatoren eingeladen werden, aber trotzdem Registrierungsgebühren zahlen müssen. Diese können durch die von der DFG bereitgestellte Finanzierung für Reisekosten der ausländischen Sprecher nicht erstattet werden. Es liegt nach wie vor in der Hand der Symposiums-

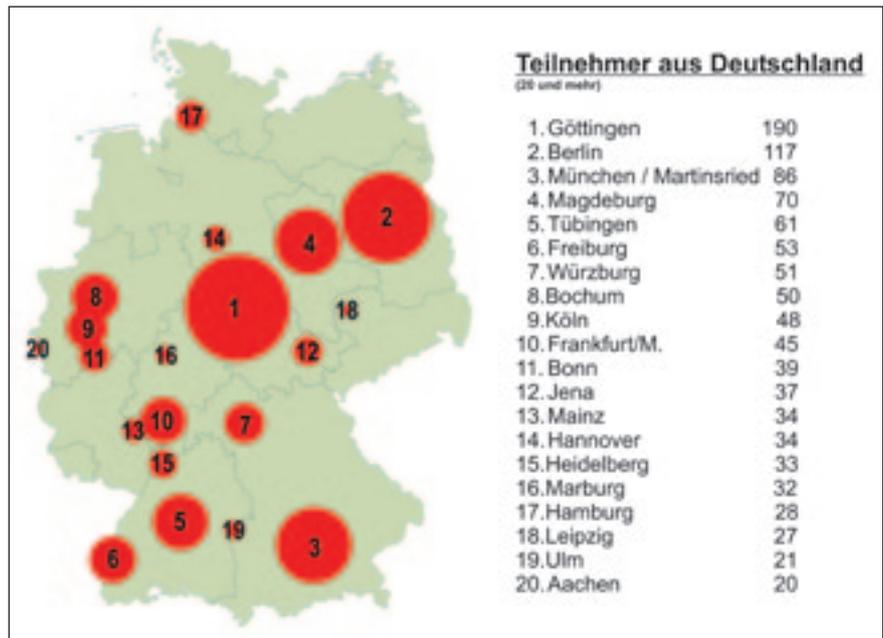


Abb. 3 Aufteilung der Tagungsteilnehmer nach Orten



Organisatoren, ein geeignetes Budget zur Refinanzierung zu finden. Aus Gründen der Gleichbehandlung müsste man aber, wenn den ausländischen, dann auch den deutschen Sprechern die Registrierungsgebühr erlassen. Dies entspricht allerdings einer Summe, die durch die Tagungseinnahmen nicht abgedeckt werden kann, was eine Erhöhung der Tagungsgebühr zur Folge hätte. E. Gundelfinger schlägt alternativ vor, jedem Symposium einen festen Betrag zur Verfügung zu stellen, sodass die Registrierungsgebühren in Eigenverantwortung des Symposiums-Organisators zumindest teilweise erstattet werden könnten. Auch der hierfür notwendige Betrag müsste durch eine Querfinanzierung aufgebracht werden.

Der Vorstand ist angehalten, über Lösungsansätze nachzudenken.

Tierversuchsproblematik

Stefan Treue, der Ansprechpartner im Vorstand für das Thema Tierversuche,

gibt auf eine Anfrage hin Auskunft hinsichtlich des Engagements der NWG zur Tierversuchsproblematik. Als Organisator des während der Tagung abgehaltenen CARE Symposiums macht er deutlich, dass dies nur ein erster Schritt war. Der Vorstand ist sich einig und bewusst, dass an dieser Stelle noch viel mehr getan werden muss. Weitere Aktivitäten wären am besten in einem Kuratorium zu organisieren. Sigrun Korsching fordert die Mitglieder auf, Stefan Treue zu kontaktieren, wenn Interesse besteht, in einer Kerngruppe zusammen mit Herrn Treue aktiv zu werden.

Presse auf der Tagung

Es wird kritisiert, dass die Pressekonferenz recht schlecht besucht war. Der Grund dafür wird einerseits in einer Übersättigung am Thema Neurowissenschaft vor Ort gesehen als auch darin, dass Journalisten für dieses Thema nicht extra nach Göttingen anreisen, vor allem wenn dazu eine Pressemitteilung

vorliegt. Hier bleibt abzuwarten, was die Zeitungen im Nachhinein berichten.

Eine deutliche Verbesserung bzgl. des Pressezuspruchs wird nur erwartet, wenn die Pressekonferenz z.B. in Berlin platziert würde und somit eine Positionierung im Bereich der Politik erfolgt.

Prof. Dr. Sigrun Korsching
(Präsidentin)

Protokollführer
Prof. Dr. Ulrich Dirnagl
(Generalsekretär)

Who ist who im Vorstand der Neurowissenschaftlichen Gesellschaft – die neuen Vorstandsmitglieder stellen sich vor



Prof. Dr. Helmut Kettenmann Vizepräsident

Werdegang

1973-1977

Studium der Biologie an der Universität Heidelberg

1977-78

Biologiestudium über zwei Semester an der University of Miami als Stipendiat der Rotary Foundation; Ausbildung in Elektrophysiologie bei Prof. Dr. W. Evoy

1980

Diplomarbeit am Institut für Neurobiologie, Universität Heidelberg, bei Prof. Dr. M. Schachner

1981

Patch-Clamp Untersuchungen am Max-Planck-Institut für Psychiatrie, München, bei Prof. Dr. H.D. Lux an kultivierten Oligodendrozyten

1980-1982

Dissertation am Institut für Neurobiologie bei Prof. Dr. M. Schachner zu dem Thema ‚Elektrophysiologische Untersuchungen an Gliazellen in Kultur‘ als Stipendiat der



Studienstiftung des deutschen Volkes.

1982-1987

wissenschaftlicher Mitarbeiter am Institut für Neurobiologie

1987

Habilitation an der Fakultät für Biologie der Universität Heidelberg

1987-1992

Heisenberg-Stipendiat

Seit 1987

Editor-in-Chief des Journals ‚GLIA‘, verlegt bei John Wiley & Sons, New York

1990-1994

Leiter einer Projektgruppe ‚Neurobiologie‘ des Bundesministeriums für Forschung und Technologie

1990-1997

Koordinator des Schwerpunktes der DFG ‚Funktionen von Gliazellen‘

Seit 1993

Leiter der Forschungsgruppe ‚Zelluläre Neurowissenschaften‘ am Max-Delbrück-Centrum für Molekulare Medizin in Berlin-Buch

1993-2007

Generalsekretär der ‚Neurowissenschaftlichen Gesellschaft‘

Seit 1995

Chefredakteur der Zeitschrift ‚Neuroforum‘, verlegt bei Spektrum Akademischer Verlag, Heidelberg.

Seit 1996

Professor für das Fachgebiet Zelluläre Neurobiologie in der Medizinischen Fakultät Charité der Humboldt-Universität zu Berlin.

1997-2003

Koordinator des Schwerpunktes der DFG „Die Rolle von Mikrogliazellen bei Erkrankungen des Nervensystems“

1998-2002

Treasurer der Federation of European Neuroscience Societies (FENS)

Seit 2003

Mitglied der Deutschen Akademie der Naturforscher LEOPOLDINA

2005-2008

FENS Trust Foundation Board member

2006-2010

Sprecher Graduiertenkolleg “The impact of Inflammation on Nervous System Function”

2006-2008

President-elect der Federation of European Neuroscience Societies (FENS)

Seit 2007

Mitglied der Academia Europaea

2008-2010

Präsident der Federation of European Neuroscience Societies (FENS)

Wissenschaftliche Schwerpunkte

Funktionen von Gliazellen im gesunden und kranken Nervensystem

Adresse**Prof. Dr. Helmut Kettenmann**

Max-Delbrück-Centrum für Molekulare Medizin (MDC) Berlin-Buch

Zelluläre Neurowissenschaften

Robert-Rössle-Str. 10

13125 Berlin

Tel.: +49 30 9406 3325

E-Mail: kettenmann@mdc-berlin.de

Prof. Dr. Nils Brose**Sektionssprecher****„Zelluläre Neurobiologie“****Werdegang****1983**

Vordiplom in Biochemie, Eberhard-Karls-Universität Tübingen.

1987

M.Sc. in Physiologie, University of Oxford, UK, bei Prof. Dr. Marianne Fillenz.

1990

Dr. rer. nat. in Biologie, Ludwig-Maximilians-Universität München und Max-Planck-Institut für Psychiatrie (jetzt Neurobiologie), Martinsried, bei Prof. Dr. Reinhard Jahn.

1998

Habilitation mit *venia legendi* für Biochemie, Medizinische Fakultät, Georg-August-Universität Göttingen.

1990-1991

Wissenschaftlicher Mitarbeiter, Abteilung Neurochemie, Max-Planck-Institut für Psy-



chirurgie (jetzt Neurobiologie), Martinsried (Prof. Dr. Reinhard Jahn).

1991-1993

Research Associate, Molecular Neurobiology Laboratory, The Salk Institute, La Jolla, CA, USA (Prof. Dr. Stephen F. Heinemann).

1993-1995

Research Fellow, Howard Hughes Medical Institute and University of Texas Southwestern Medical Center, Dallas, TX, USA (Prof. Dr. Thomas C. Südhof).

1995-2001

Leiter einer selbständigen Arbeitsgruppe, Abteilung Molekulare Neurobiologie und Abteilung Neurogenetik, Max-Planck-Institut für Experimentelle Medizin, Göttingen.

Seit 2001

Direktor und wissenschaftliches Mitglied, Abteilung Molekulare Neurobiologie, Max-Planck-Institut für Experimentelle Medizin, Göttingen.

Seit 2001

Mitglied der Faculty of 1000, BioMed Central, London, UK.

Seit 2002

Professor (apl. Prof.) für Biochemie, Medizinische Fakultät, Georg-August-Universität Göttingen.

2003-2007

Human Frontier Science Program Fellowship Committee, Strasbourg, Frankreich.

2004-2007

Gewähltes Mitglied des Vorstandes des DFG Center for Molecular Physiology of the Brain, Göttingen.

Seit 2004

Mitglied des Otto Loewi Minerva Research Center, Jerusalem, Israel.

2004-2009

Gewähltes Mitglied des Fachkollegiums Neurowissenschaften, Deutsche Forschungsgemeinschaft, Bonn.

Seit 2005

Vorsitzender Minerva-Stipendienkommission, Minerva-Stiftung, München.

Seit 2006

Professor (Hon.-Prof.) für Biochemie, Biologische Fakultät, Georg-August-Universität Göttingen.

Seit 2006

Associate Editor, *Brain Cell Biology*.

2006-2009

Mitglied des Editorial Board, *Journal of Biological Chemistry*.

Associate Editor, *Journal of Biochemistry*.

Seit 2010

Mitglied des Zentralen Auswahlausschusses, Alexander-von-Humboldt Stiftung, Bonn.

Wissenschaftliche Schwerpunkte

Molekulare Mechanismen der Synaptogenese, molekulare Mechanismen der Neurotransmitterfreisetzung, Ubiquitinierung und SUMOylierung in Nervenzellen, genetische und molekulare Grundlagen neuropsychiatrischer Erkrankungen

Adresse**Prof. Dr. Nils Brose**

Max-Planck-Institut für Experimentelle Medizin

Abteilung Molekulare Neurobiologie

Hermann-Rein-Str. 3

37075 Göttingen

Tel.: +49 551 3899725

Fax: +49 551 3899715

E-Mail: brose@em.mpg.de

Prof. Dr. Fred Wolf**Sektionssprecher „Computational Neuroscience“****Werdegang****1985-1992**

Studium Physik und Neurophysiologie an der J.W. Goethe Universität, Frankfurt/Main

1999

Dr. phil. nat. in Theoretischer Physik, J.W. Goethe Universität, Frankfurt/Main

1992-1997

Wissenschaftlicher Mitarbeiter am Institut für Theoretische Physik an der J.W. Goethe Universität, Frankfurt/Main

1997-1999

Wissenschaftlicher Mitarbeiter in der Abteilung Nonlineare Dynamik am Max-Planck-Institut für Strömungsforschung, Göttingen

2000

Amos de Shalit Fellow am Interdisciplinary Center for Neural Computation und am Racah Institute of Physics der Hebrew University of Jerusalem, Israel



Neueintritte

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

Beis, Daniel (Berlin)
 Berron, David (Bremen)
 Bradke, Dr. Frank (Martinsried)
 Chen, Yi-Chun (Würzburg)
 D'Errico, PhD Anna (Frankfurt/Main)
 Eppler, Jochen (Jülich)
 Euteneuer, Dr. Sara (Heidelberg)
 Fischer, Dr. André (Göttingen)
 Götze, Iris Norma (Homburg)
 Guenebahan, Evrin (Eppelheim)
 Havlicek, Steven (Erlangen)
 Hedrich, Dr. Ulrike (Tübingen)
 Helias, Dr. Moritz
 (Waho-Shi, Saitama, Japan)
 Hofmann, Prof. Michael (Bonn)
 Hutt, Dr. Axel (Villers-les-Nancy, France)
 Kreikemeier, Dr. Klaus (Göttingen)
 Kroner-Milsch, Dr. Antje
 (Montreal, Canada)
 Ku, Min-Chi (Berlin)
 Kueffner, Mercedes (Freiburg)
 Leibold, Dr. Christian (Wetzlar)
 Leitner, Frauke (Magdeburg)
 Ludolph, Prof. Dr. Albert C. (Ulm)
 Manzini, Dr. Ivan (Göttingen)
 Meyerhof, Dr. Wolfgang
 (Potsdam-Rehbrücke)
 Mishra, Himanshu Kumar (Erlangen)
 Mosienko, Valentina (Berlin)
 Paffhausen, Benjamin (Berlin)
 Peters, Finn (Heidelberg)
 Pszolla, Maria Gabriele (Konstanz)
 Reess, Tim (Bremen)
 Rosskoth-Kuhl, Nicole (Freiburg)
 Schaefer, Markus (Frankfurt/Main)
 Schmidt, Timo Torsten (Berlin)
 Schroedl, Magdalena (Regensburg)
 Schuster, Prof. Dr. Stefan (Bayreuth)
 Schwarz, Ingmar (Göttingen)
 Schwedhelm, Philipp (Göttingen)
 Sivarajan, Vishalini (Göttingen)
 Stock, Kristin (Berlin)
 Stoykova, Prof. Anastassia (Göttingen)
 Straube, Dr. Sirko (Bremen)
 Surlykke, Prof. Annemarie (Odense, Denmark)
 Sydorenko, Dr. Vadym (Göttingen)
 Vera, Marks (Göttingen)
 Vorster, Albrecht (Freiburg)
 Waberer, Lisa (Frankfurt)
 Wagener, Robin (Göttingen)
 Waider, Jonas (Würzburg)
 Wetzler, Andrea (Würzburg)
 Wittenmayer, Dr. Nina (Göttingen)
 Wulf, Sabine (Potsdam)

Der Mitgliedsstand zum 11. Mai 2011 beträgt 2.179 Mitglieder.



2001-2004

Forschungsgruppenleiter am in der Abteilung Nonlineare Dynamik am Max-Planck-Institut für Strömungsforschung, Göttingen

2001

Gastwissenschaftler am Institute for Theoretical Physics im Forschungsprogramm 'Dynamics of Neural Networks' an der University of California in Santa Barbara, USA

2003

Gastwissenschaftler am Kavli Institute for Theoretical Physics im Forschungsprogramm 'Pattern Formation in Physics and Biology' an der University of California in Santa Barbara, USA

Seit 2004

Leiter (W2) der Forschergruppe 'Theoretical Neurophysics' am Max-Planck-Institute für Dynamik und Selbstorganisation, Göttingen

2004

Gastwissenschaftler am Kavli Institute for Theoretical Physics im Forschungsprogramm 'Understanding the Brain' an der University of California in Santa Barbara, USA

2008

Gastwissenschaftler am Kavli Institute for Theoretical Physics im Forschungsprogramm 'Anatomy, Development and Evolution of the Brain' an der University of California in Santa Barbara, Kalifornien, USA

Seit 2008

Professor (hon.) für Physik, Georg-August Universität, Göttingen

2010

Programmdirektor am Kavli Institute for Theoretical Physics für das Forschungsprogramm 'Emerging Techniques in Neuroscience' an der University of California in Santa Barbara, USA

Weitere berufliche Aktivitäten

Seit 2001

Dozent bei verschiedenen internationalen Summer School für Theoretische und Computational Neuroscience

Seit 2005

Mitglied in verschiedenen Auswahl Komitees der Max-Planck-Gesellschaft, der Universität Göttingen und der Humboldt Universität zu Berlin

Seit 2005

Mitglied im Leitungskollegium des Bernstein Zentrums für Computational Neuroscience an der Georg-August-Universität Göttingen

Seit 2005

Mitglied im Leitungsgremium des PhD Programms "Theoretical and Computational Neuroscience" an der Georg-August-Universität Göttingen

2005-2010

gewähltes Mitglied des Akademischen Rates und der Sektion CPTS der Max-Planck-Gesellschaft für das MPI für Dynamik und Selbstorganisation, Göttingen

Seit 2008

Mitglied des Leitungskollegiums des IM-PRS Neurosciences an der Georg-August-Universität Göttingen

Seit 2008

Mitglied des Leitungsgremiums des Bernstein Focus for Neurotechnology und der Georg-August-Universität Göttingen

Seit 2009

Mitglied des Leitungsgremiums des PhD Programms „Neuroscenses“ an der Georg-August-Universität Göttingen und der Universität Oldenburg

Wissenschaftliche Schwerpunkte

Netzwerkdynamik und Informationsverarbeitung in der Großhirnrinde, Selbstorganisation und evolutionäre Optimierung kortikaler Schaltkreise, zeitliche Populationskodierung in der sensorischen Verarbeitung, optogenetische Methoden für Zellphysiologie und Netzwerkanalyse.

Adresse

Dr. Fred Wolf

Max-Planck-Institut für Dynamik und Selbstorganisation

Abteilung Nichtlineare Dynamik
 Am Faßberg 17, 37077 Göttingen

Tel.: +49 551 5176 423

Fax: +49 551 5176 409

E-Mail: Fred-WL@nld.ds.mpg.de

Technik im Gehirn

Besprochen von Dr. med. Dipl. theol. Henriette Krug und Prof. Dr. med. Andrea Kühn, Klinik und Poliklinik für Neurologie, Charité-Universitätsmedizin Berlin, Campus Virchow-Klinikum, Augustenburger Platz 1, 13353 Berlin

Neurotechnologien wie Brain-Computer-Interfaces, Cochleaimplantat oder die tiefe Hirnstimulation erhalten mit ihrer fortschreitenden Entwicklung immer mehr Raum in der Therapie verschiedenster Erkrankungen. Sie rufen Fragen und Befürchtungen vor Kontrolle und Manipulation des menschlichen Geistes hervor, die nicht nur den einzelnen davon betroffenen Menschen sondern auch unser Welt- und Menschenbild insgesamt verändern könnten: Wird der Mensch durch Neurotechnik zum Cyborg?

In seinem Buch „Technik im Gehirn“ präsentiert der Autor Jens Clausen, wissenschaftlicher Mitarbeiter am Institut für Ethik und Geschichte der Medizin Tübingen, in leicht überarbeiteter Form seine Habilitationsschrift, in der er sich mit den ethischen, theoretischen und historischen Aspekten moderner Neurotechnologien auseinandersetzt. Das Buch bietet neben einem Überblick über das, was inzwischen neurotechnisch möglich ist, eine Einführung in die jeweiligen ethisch-anthropologischen Implikationen sowie die ethisch-normativen Anforderungen, die sich aus den verschiedenen Neurotechniken sowohl für die gegenwärtige praktische Anwendung als auch für die technische Weiterentwicklung ergeben.

Ethik erfordert zunächst Verstehen. Dementsprechend widmen sich die ersten beiden Kapitel nach der Einleitung der begrifflichen Klärung und Einteilung der unterschiedlichen Gehirn-Computer-Schnittstellen sowie ihrer historischen Entwicklung. In Kapitel zwei erhält der Leser in gut verständlicher Form einen Überblick über die Funktionsweise und das gegenwärtig erreichte Spektrum neurotechnologischer Intervention mittels ableitender, stimulierender sowie bidirektionaler Systeme. Das sich anschließende 3. Kapitel enthält einen Abriss der historischen Entwicklung von Neurotechnologien, der zum einen das Verständnis für die Besonderheiten der heutigen Geräte erleichtert, zum anderen Orientierung gibt für die aktuelle Evaluation und normative Debatte.

Damit ist der Leser gut vorbereitet für das 4. Kapitel, das sich sowohl in Hinsicht auf Umfang und Detailliertheit als auch auf seine praktische Relevanz als das zentrale Kapitel des Buches erweist: die ethische

Evaluation stimulierender Neurotechnik am Beispiel der tiefen Hirnstimulation (THS). Da die THS für einige Indikationen bereits als zugelassenes Therapieverfahren etabliert ist und eine dementsprechende empirische Datenlage vorweist sowie ein weites zukünftiges Anwendungsfeld bietet, kommt ihr exemplarischer Charakter zu für alle weiteren Möglichkeiten stimulierender Interventionen. Die ethische Evaluation beginnt mit der häufigsten Anwendungsform von THS, der Therapie des idiopathischen Parkinsonsyndroms mittels Stimulation im Nucleus subthalamicus. Clausen bietet eine umfassende wie strukturierte Darstellung des Nutzen-Risikoprofils anhand der bestehenden Studienlage und ergänzt diese um die ethisch relevanten Aspekte der Patientenauswahl, des normativ relevanten Nutzens, der Patienteneinwilligung, der Rolle der Angehörigen und Fragen um Einflüsse der THS auf Autonomie und Verantwortungsfähigkeit der Patienten, wie sie sich bei stimulationsbedingten Verhaltensänderungen stellen. Auf diese Weise erschließt sich dem Leser der ethisch-normative Gehalt der THS in seiner ganzen Komplexität. Es wird klar, dass THS aus ethischer Perspektive nicht in einer bloßen Nutzen-Risiko-Kalkulation der bekannten standardisierten Daten zu Wirksamkeit und Nebenwirkungen abgehandelt werden kann, sondern schwer erfassbare Faktoren wie individuelle Erwartungshaltung und subjektive Einschätzungen der THS-Wirkung der Patienten und ihrer Angehörigen sowie seltene, aber mögliche Nebenwirkungen auf das Verhalten in eine ethische Evaluation mit einfließen müssen. Was die Beurteilung darüber hinaus sinnvoll ergänzt hätte, wäre ein vergleichender Hinweis auf die Nebenwirkungen einer alternativen medikamentösen Therapie. Denn auch hier sind beispielsweise Nebenwirkungen auf das Verhalten bekannt, die zwar die Auswirkungen einer THS nicht nivellieren, für deren Einordnung aber relevant sein dürften. Nach Clausens Einschätzung bestehen bei Berücksichtigung der von ihm aufgeführten ethisch kritischen Aspekte keine grundsätzlichen Bedenken gegenüber dem Verfahren. Ausgehend von seiner Einschätzung der THS im etablierten Anwendungsbereich beim fortgeschrittenen

Parkinsonsyndrom erarbeitet der Autor darauf die besonderen ethischen Aspekte der THS, wie sie sich beim Einsatz bei Kindern, im frühen Stadium des Parkinsonsyndroms, bei psychiatrischer Indikation und weiterer Ausweitung der Indikationsgebiete ergeben. Entsprechend seinem Anspruch von Praxisnähe bleibt Clausen auch in diesen Abschnitten nicht bei einer Darstellung der ethisch bedenklichen Aspekte sondern führt die konkreten forschungsethischen wie praktischen Anforderungen an, die sich für einen ethisch verantwortlichen Umgang mit dieser Neurotechnik ergeben.

In derselben Vorgehensweise behandelt Clausen im Folgekapitel die Ethik ableitender Systeme der Neurotechnik, wobei er sich aufgrund der Vielfalt von Anwendungsmöglichkeiten auf vier exemplarische Bereiche konzentriert: Wiederherstellung von Kommunikation und Bewegung, Lernen mittels Neurofeedback und Anwendung für Unterhaltungszwecke. Bei den Brain-Computer-Interfaces (BCI's) zur Wiederherstellung der Kommunikation stellen sich besonders strenge Anforderungen für Aufklärung und Einwilligung. Clausen gibt hierzu konkrete Vorschläge, wie das Risiko von Missverständnissen und Fehlinterpretationen in der BCI-gestützten Kommunikation mit Patienten im Locked-in-Syndrom minimiert werden kann und wie mit über BCI's verdeutlichte Wünsche nach Therapiebegrenzung umzugehen ist. Bei der BCI-vermittelten Bewegung motorischer Prothesen liegt der ethische Schwerpunkt auf Verantwortungsfragen: Wem ist im Zweifelsfall die Verantwortung für etwaige durch die Prothese vermittelte Schadensfälle zuzuschreiben: Dem BCI oder dessen Träger? Wohl eher dem Menschen – sofern zuvor sichergestellt ist, dass er in ausreichendem Maße die Kontrolle über diese Form von neurotechnischer Unterstützung hat. Neurofeedback-Systeme sind nach ihrem Einsatzort zu beurteilen: Für Rehabilitationszwecke hält Clausen sie für ethisch unbedenklich, in Anwendungsbereichen zur Leistungssteigerung für beispielsweise Sport oder Musik werden aus ethischer Sicht Fragen nach Gerechtigkeit und Wettbewerbsverzerrung vordringlich.

Wird der Mensch durch die Nutzung von Neurotechnologien zum Cyborg? Die Antwort auf diese Frage fällt kurz und klar aus: Nein. Aufgrund der inhaltlichen Unschärfen sowie der vielgestaltigen normativen Konsequenzen, die sich ergäben, wenn man Neurotechnologie nutzende Menschen als Cyborg bezeichnen würde, hält Clausen diesen Begriff im Zusammenhang von Neurotechnik für gefährlich und ungeeignet.



Angemessener erscheint es ihm, von einem Werkzeuggebrauch zu sprechen, der allerdings im Hinblick auf die Interaktion mit dem besonderen Einsatzort, dem menschlichen Gehirn, ein besonderer ist. Ausgehend von der extended-mind-Theorie von Clarks und Chalmers, wonach ein Werkzeuggebrauch dadurch definiert ist, dass die verwendete Technik in das Selbstkonzept ihres Nutzers integriert wird, kommt Clausen zu der Ansicht, dass man den Einsatz von Gehirn-Computer-Schnittstellen als Werkzeuggebrauch interpretieren kann, da eine Integration in das Selbstkonzept des Patienten möglich erscheint. Schwieriger ist dieses im Falle der THS, da hier das technische Gerät nicht mehr wie beim klassischen Werkzeuggebrauch ein passiver Gegenstand ist, sondern aktiv in die für die Integration notwendigen Prozesse eingreift.

Zum Abschluss behandelt der Autor unter der Frage „Welche Menschen wollen wir sein?“ den Einsatz von Neurotechnologien zum Zweck des Enhancements, also der Anwendung von Neurotechnik am Gesunden. Aufgrund des bisher noch spekulativen Charakters dieses Anwendungsbereiches bleibt dieses Kapitel eher eine Frage als eine Antwort: Es gilt, das rechte Maß zwischen kreativer Befürwortung und die Dankbarkeit gegenüber dem Gegebenen betonender Zurückhaltung zu finden. Dieses Maß ist allerdings für jede neu entstehende Möglichkeit von neurotechnischem Enhancement erneut auszuhandeln.

Dieses Buch ist jedem zu empfehlen, der sich mit den ethischen Fragen um die Neurotechnik auseinandersetzen möchte: Klar geschrieben und übersichtlich strukturiert erhält der Leser nicht nur einen Überblick darüber, was neurotechnisch möglich ist, sondern auch darüber, was daran für den Nutzer wie für die Gesellschaft problematisch sein könnte. Wie für die Ethik charakteristisch, wird man in diesem Buch vergeblich nach einem übergreifenden, für jegliche Möglichkeit von Neurotechnik gültigen Urteil suchen, vielmehr bringt es dem Leser neben klaren Antworten für exemplarische Anwendungsfelder jede Menge Anregungen, seine eigene Position zu finden.

Technik im Gehirn - Ethische, theoretische und historische Aspekte moderner Neurotechnologie

Jens Clausen

Medizin-Ethik Bd. 23

Deutscher Ärzte-Verlag, Köln 2010

147 S., 5 Abb. und 7 Tab., broschiert

ISBN 978-3-7691-0616-9

EUR 39,95

Ausblick

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

Das periphere olfaktorische System von Vertebraten: Molekulare, strukturelle und funktionelle Grundlagen des Riechens

Ivan Manzini und Sigrun Korsching

Moleküle, Zellen und Netzwerke für die Verarbeitung von

Geruchsreizen im Riechkolben der Maus

Thomas Kuner und Andreas Schäfer

Der Geruchssinn der Insekten – Primärprozesse der Duftstofferkennung und Kodierung

Silke Sachse und Jürgen Krieger

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
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

Redaktionsgremium:

Mathias Bähr, Göttingen
Niels Brose, Göttingen
Ulrich Dirnagl, Berlin
Andreas Draguhn, Heidelberg
Andreas Engel, Hamburg
Herta Flor, Mannheim
Michael Frotscher, Freiburg
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
Fred Wolf, 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

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

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 Nichtlieferung aus Gründen, die nicht vom Verlag zu vertreten sind, besteht kein Anspruch auf Nachlieferung o. Erstattung vorausbezahlter Bezugsgelder. Gerichtsstand, Erfüllungs- u. Zahlungsort ist Heidelberg.

2012

In collaboration with
EJN and Wiley-Blackwell
(<http://www.blackwellpublishing.com/ejn>),
we are launching the 2012
“FENS EJN Young Investigator Award”.

This biennial prize donated by
Wiley-Blackwell, publishers of EJN,
will be given in recognition
of outstanding scientific work
in all areas of neuroscience.
This is a personal prize of 7.000 GBP.

FENS EJN | Young Investigator Award

The deadline for application is August 1, 2011.

<http://www.fens.org>

Candidates should be either nominated by a FENS member or may apply themselves. They must be either working in a European research institution or be of European origin working abroad. The age limit is 40 years (in 2011).

The Award will be presented at the FENS Forum in Barcelona (July 14–18, 2012). The prize winner will be required to give a special Lecture at the Forum and to write a review article for publication in EJN (these are conditions of the Prize).

The nomination should be accompanied by the following documents, bundled into a single pdf file:

- Short CV
- A one page statement of research interests and achievements to date (Use 10 pt Verdana font)
- A list of no more than 10 relevant publications by the applicant, and the pdf reprints of the two best articles in this list
- A short half-page summary of current research work emphasising both conceptual and technical advances
- The names and e-mail addresses of two key scientists in the field willing to provide a letter of recommendation on request

The applications will be evaluated by a Committee formed by members of the FENS Executive Committee and the co-Editors in Chief of EJN.

The deadline for application is August 1, 2011.

Applications should be submitted through the FENS website:
<http://www.fens.org> (see FENS Awards)

 WILEY-
BLACKWELL





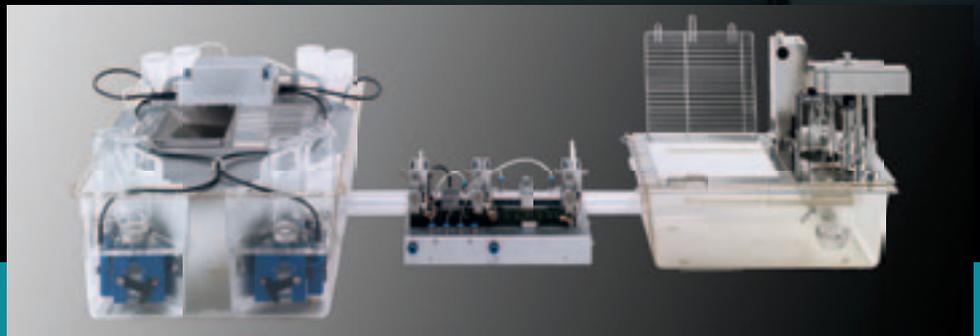
Sophisticated Life Science Research Instrumentation

PhenoWorld

Integrated Behavior & Metabolism Analysis

1886-2011
125 years

- 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