

Glass Capillary Nanoinjector Wireless Digital Stereotaxic

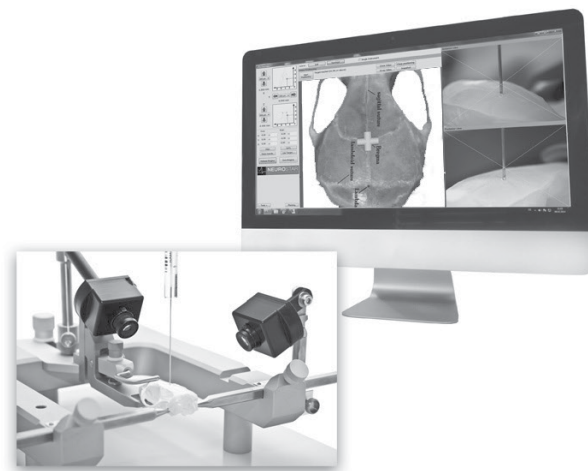


- Ultraprecise Nanoinjection
- Wireless Injection Control
- *In Vitro* or *In Vivo* Experiments
- PC and Smartphone Control



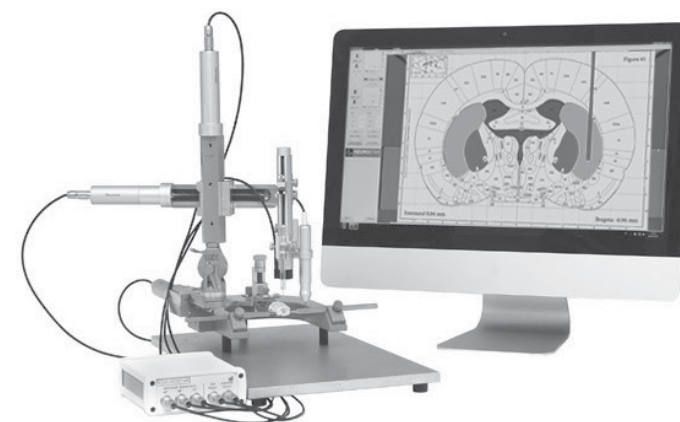
- Atlas Integration
- Wireless Monitoring of the Probe
- Individual Atlas Adaptation
- Angled Trajectories

Smart BregmaFinder



- Bregma Detection
- Camera-Driven Positioning
- Experiment Monitoring
- Video Streaming

Drill and Injection Robot



- High Throughput Drill & Inject
- Multiple Animal Procedures
- Multisite Injections
- No Tool Exchange

Band 21 · Heft 2 · Juni 2015

Perspektiven der Hirnforschung

Neuroforum

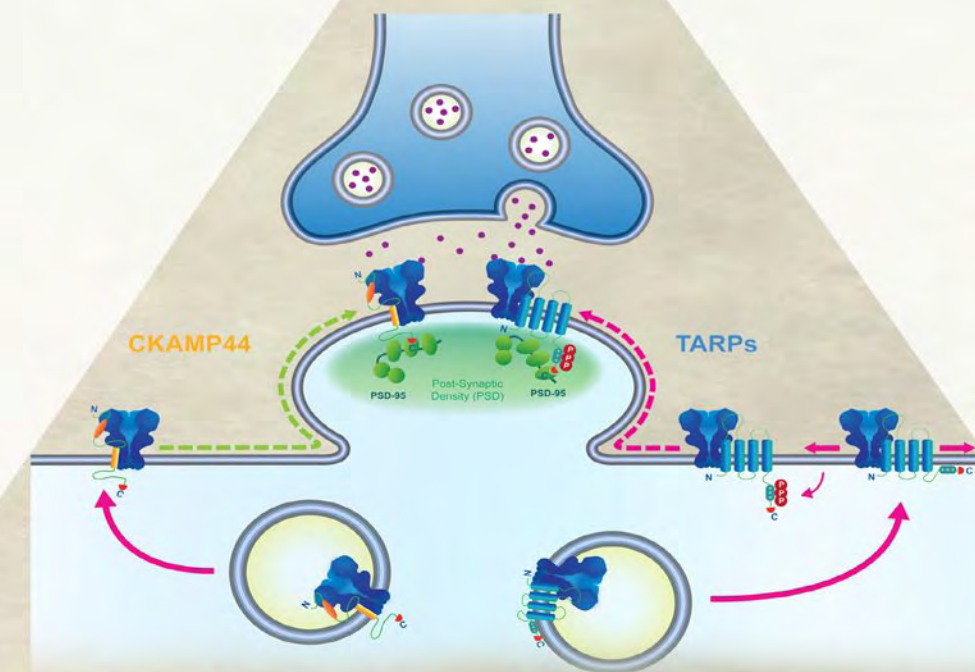
Organ der Neurowissenschaftlichen Gesellschaft

TASK, TREK & Co.: Eine wandelbare Kalium-Kanalfamilie für diverse Aufgaben im Gehirn

Modulation der Funktion von AMPA-Rezeptoren durch auxiliäre Proteine

Welche Typen von neokortikalen GABAergen Nervenzellen existieren wirklich?

NEUROWISSENSCHAFTLICHE
GESELLSCHAFT

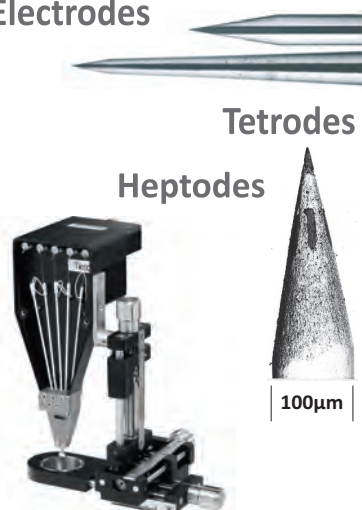




Thomas RECORDING GmbH

High Tech Made in GERMANY - info@ThomasRECORDING.com

Electrodes



Microdrive Systems

Motorized Electrode Manipulator



also for custom-made electrodes

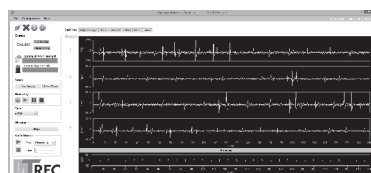
Chronic Recording System for Primates



bi-directional electrode movement

16 channel System

Bidirectional Telemetry



Wireless
RECORDING & STIMULATION

Optical Stimulation Equipment

LED Light Sources

Glass Fibers

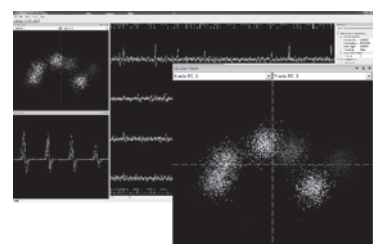
Power Supplies

Computer Control

Complete Solutions!



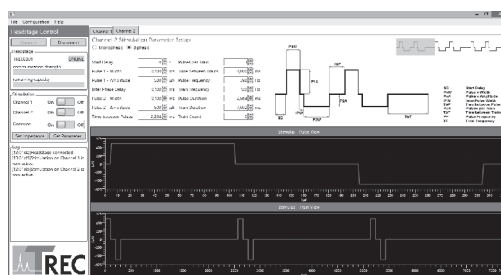
Thomas Spike Sorter



easy to use offline spike sorting software for classifying action potentials previously collected with electrodes, stereotrodes, tetrodes, etc.



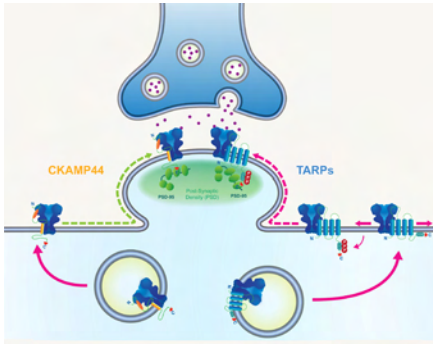
Dual Channel Wireless



Stimulation System

For more than 20 years complete Neuro-Laboratory Equipment available from:

www.ThomasRECORDING.com



Auxiliäre Proteine wie CKAMP44 oder TARPs unterstützen den Transport von AMPA Rezeptoren zur Zellmembran und verankern die Rezeptoren über Bindung an PSD95 in Synapsen. (Siehe Artikel Monyer und von Engelhardt)

Übersichtsartikel

P. Ehling • S. Bittner • S.G. Meuth • T. Budde

- 43 **TASK, TREK & Co.: Eine wandelbare Kalium-Kanalfamilie für diverse Aufgaben im Gehirn**

H. Monyer • J. von Engelhardt

- 53 **Modulation der Funktion von AMPA-Rezeptoren durch auxiliäre Proteine**

J.F. Staiger • M. Möck • A. Prönneke • M. Witte

- 64 **Welche Typen von neokortikalen GABAergen Nervenzellen existieren wirklich?**

Forschungsförderung

H. Oster • J. C. Brünin • H. Lehnert

- 74 **Transregionaler Sonderforschungsbereich 134: „Ingestive Behaviour: Homeostasis & Reward“**

Nachruf

H. Betz • E. D. Gundelfinger

- 78 **Armin Schram – großzügiger Stifter und glühender Verfechter der neurobiologischen Grundlagenforschung**

Nachrichten

- 81 **Who is Who im Vorstand der Neurowissenschaftlichen Gesellschaft – die neuen Vorstandsmitglieder stellen sich vor**

- 84 **Protokoll der Mitgliederversammlung**

- 87 **Stipendien für israelisch-deutsches Symposium der Leopoldina vergeben**

- 87 **Lesetipp: Glück – Angst. Aggregatzustände der Seele - Ein Audiodossier vorgelesen von Markus Kästle und Olaf Pessler**



Vorstand der Amtsperiode 2015/2017:

Präsident:

Prof. Dr. Hans-Joachim Pflüger (Berlin)

Vizepräsident:

Prof. Dr. Eckhard Friauf (Kaiserslautern)

Generalsekretär:

Prof. Dr. Christian Steinhäuser (Bonn)

Schatzmeister:

Prof. Dr. Ansgar Büschges (Köln)

Sektionssprecher

Computational Neuroscience

Prof. Dr. Stefan Rotter (Freiburg)

Entwicklungsneurobiologie/Neurogenetik

Prof. Dr. Gerd Kempermann (Dresden)

Klinische Neurowissenschaften

Prof. Dr. Albert Ludolph (Ulm)

Kognitive Neurowissenschaften

Prof. Dr. Herta Flor (Mannheim)

Molekulare Neurobiologie

Prof. Dr. Matthias Kneussel (Hamburg)

Neuropharmakologie/-toxikologie

Prof. Dr. Michael Koch (Bremen)

Systemneurobiologie

Prof. Dr. Tobias Moser (Göttingen)

Verhaltensneurowissenschaften

Prof. Dr. Charlotte Förster (Würzburg)

Zelluläre Neurowissenschaften

Prof. Dr. Christine R. Rose (Düsseldorf)

Eigentümer und Herausgeber: Neurowissenschaftliche Gesellschaft e.V.,
http://nwg.glia.mdc-berlin.de

Copyright: Springer-Verlag Berlin Heidelberg 2015

Springer Spektrum/Springer-Verlag GmbH, Tiergartenstr. 17, 69121 Heidelberg
Tel.: +49 6221/487-0, www.springer-spektrum.de

Springer Spektrum ist Teil der Fachverlagsgruppe Springer Science+Business Media

Geschäftsführung: Derk Haank, Martin Mos, Peter Hendriks

Editor in Chief: Prof. Dr. Heiko Luhmann, Johannes-Gutenberg Universität Mainz,
Institut für Physiologie, Duesbergweg 6, 55099 Mainz, Tel.: +49 6131/39260-70,
luhmann@uni-mainz.de

Redaktion: Meino Alexandra Gibson, Neurowissenschaftliche Gesellschaft e.V.,
Max-Delbrück-Centrum für Molekulare Medizin (MDC), Robert-Rössle-Str. 10, 13125
Berlin, Tel.: +49 30/9406-3336, gibson@mdc-berlin.de

Redaktionsgremium:

Prof. Dr. Mathias Bähr (Göttingen)
Prof. Dr. Niels Birbaumer (Tübingen)
Prof. Dr. Alexander Borst (Martinsried)
Prof. Dr. Sebastian Brandner (London, Großbritannien)
Prof. Dr. Katharina Braun (Magdeburg)
Prof. Dr. Nils Brose (Göttingen)
Prof. Dr. Ansgar Büschges (Köln)
Prof. Dr. Thomas Deller (Frankfurt am Main)
Prof. Dr. Ulrich Dirnagl (Berlin)
Prof. Dr. Andreas Draguhn (Heidelberg)
Prof. Dr. Jens Eilers (Leipzig)
Prof. Dr. Herta Flor (Mannheim)
Prof. Dr. Eckhard Friauf (Kaiserslautern)
Prof. Dr. Giovanni Galizia (Konstanz)
Prof. Dr. Magdalena Götz (München)
Prof. Dr. Benedikt Grothe (München)
Prof. Dr. Sonja Grün (Jülich)
Prof. Dr. Onur Güntürkün (Bochum)
Prof. Dr. Eckhart Gundelfinger (Magdeburg)
Prof. Dr. Ileana Hanganu-Opatz (Hamburg)
Prof. Dr. Andreas Heinz (Berlin)
Prof. Dr. Charlotte Helfrich-Förster (Würzburg)
Dr. Moritz Helmstädter (Frankfurt am Main)
Prof. Dr. Michael Heneka (Bonn)
Prof. Dr. Anton Hermann (Salzburg, Österreich)
Prof. Dr. Andreas Herz (München)
Prof. Dr. Isabella Heuser (Berlin)
Prof. Dr. Sigismund Huck (Wien, Österreich)
Prof. Dr. Mark Hübener (Martinsried)
Prof. Dr. Reinhard Jahn (Göttingen)
Prof. Dr. Sabine Kastner (Princeton, USA)
Prof. Dr. Helmut Kettenmann (Berlin)
Prof. Dr. Frank Kirchhoff (Homburg)
Prof. Dr. Christian Klämbt (Münster)
Prof. Dr. Thomas Klockgether (Bonn)
Prof. Dr. Matthias Kneussel (Hamburg)
Prof. Dr. Michael Koch (Bremen)
Prof. Dr. Arthur Konnerth (München)

Prof. Dr. Sigrun Korsching (Köln)
Prof. Dr. Kerstin Kriegelstein (Freiburg)
Prof. Dr. Trese Leinders-Zufall (Homburg)
Prof. Dr. Wolfgang Löscher (Hannover)
Prof. Dr. Siegrid Löwel (Göttingen)
Prof. Dr. Michael Madeja (Frankfurt am Main)
Prof. Dr. Denise Manahan-Vaughan (Bochum)
Prof. Dr. Thomas Möller (Paramus, USA)
Prof. Dr. Ulrike Müller (Heidelberg)
Prof. Dr. Thomas Münte (Lübeck)
Prof. Dr. Roger Nitsch (Zürich, Schweiz)
Prof. Dr. Christian Pape (Münster)
Prof. Dr. Hans-Joachim Pflüger (Berlin)
Prof. Dr. Josef Rauschecker (Washington, USA)
Prof. Dr. Christine Rose (Düsseldorf)
Prof. Dr. Susanne Schoch-McGovern (Bonn)
Prof. Dr. Rainer Schwarting (Marburg)
Prof. Dr. Mikael Simons (Göttingen)
Prof. Dr. Christian Steinhäuser (Bonn)
Prof. Dr. Monika Stengl (Kassel)
Prof. Dr. Christiane Thiel (Oldenburg)
Prof. Dr. Stefan Treue (Göttingen)
Prof. Dr. Bernd Weber (Bonn)
Prof. Dr. Florentin Wörgötter (Göttingen)

Herstellung: Holger Frey, Tel.: +49 6221/487-8827,
Fax: +49 6221/487-68827, holger.frey@springer.com

Anzeigen: top-ad Bernd Beutel, Schlossergäßchen 10, 69469 Weinheim,
Tel.: +49 6201/29092-0,
Fax: +49 6201/29092-20,
info@top-ad-online.de

Anzeigenpreise: Es gelten die Mediadaten vom 1.11.2014

Satz: Crest Premedia Solutions Pvt. Ltd., Pune, Indien

Druck: PHOENIX PRINT GmbH, Printed in Germany

Papierausgabe: ISSN 0947-0875

Bezugspreise: Preis für persönliches Abonnement: Euro 47,- (unverb. Preisempfehlung inkl. 7% deutscher MwSt. und inkl. Versandkosten), Preis für Institute und Unternehmen: Euro 234,50 (unverb. Preisempfehlung inkl. 7% deutscher MwSt. und zzgl. Versandkosten: Deutschland: Euro 25,68, Ausland Euro 29,96). Der Bezugspreis ist im Voraus zu zahlen. Das Abonnement kann bis 30 Tage vor Ende des Bezugszeitraumes gekündigt werden.

Mitglieder der Neurowissenschaftlichen Gesellschaft e.V. erhalten Neuroforum im Rahmen ihrer Mitgliedschaft kostenlos.

Bestellungen oder Rückfragen: Springer Customer Service Center GmbH,
Haberstr. 7, 69126 Heidelberg, Tel.: +49 6221/345-4303, Fax: +49 6221/345-4229,
customerservice@springer.com, Mo. – Fr. 8.00 Uhr bis 18.00 Uhr

Copyright & allgemeine Hinweise: Die Zeitschrift sowie alle in ihr enthaltenen einzelnen Beiträge und Abbildungen sind urheberrechtlich geschützt. Jede Verwertung, die nicht ausdrücklich vom Urheberrechtsgesetz zugelassen ist, bedarf der vorherigen schriftlichen Zustimmung des Verlags bzw. der Autoren. Dies gilt insbesondere für Vervielfältigungen, Bearbeitungen, Übersetzungen, Mikroverfilmungen und die Speicherung und Verarbeitung in elektronischen Systemen.

Ausblick

Folgende Beiträge werden für das nächste Sonderheft „Glia“ von Neuroforum vorbereitet:

Analyse der Heterogenität von Gliazellen als Schlüssel zum Verständnis der Hirnfunktion

Frank Kirchhoff und Christine Rose

Neuron-Glia Synapsen im Gehirn: Eigenschaften und Funktionen von NG2 Zellen

Christian Steinhäuser und Dirk Dietrich

Entschlüsselung gliärer Funktionen mittels OMICs-Technologien

Moritz Rossner und Daniela Dieterich

Heterogene Kommunikation zwischen Astrozyten und Neuronen

Christian Henneberger und Gabor Petzold

Oligodendrogliale Heterogenität in Zeit und Raum

Leda Dimou und Michael Wegner

Welt der Glia – das japanische Glia-Netzwerk

Kazuhiro Ikenaka

TASK, TREK & Co.: Eine wandelbare Kalium-Kanalfamilie für diverse Aufgaben im Gehirn

Einleitung

Ionenkanäle, die zur Familie der Zweiporendomänen Kalium-Kanalfamilie (K_{2P} -Kanäle) gehören, stellen die molekulare Basis jener Hintergrundleitfähigkeit dar, die notwendig ist, um das negative Membranpotenzial fast aller Zellen zu stabilisieren (■ Abb. 1). Aktive K_{2P} -Kanäle tragen einen Kalium-Hintergrundstrom (manchmal auch als Kalium-Leckstrom bezeichnet), der das Membranpotenzial nahe dem Kalium-Gleichgewichtspotenzial (E_K) und damit unterhalb der Schwelle zur Entstehung von Aktionspotenzialen einstellt. Dadurch wird die elektrische Erregbarkeit von Zellen typischerweise gehemmt.

K_{2P} -Kanäle wurden bei verschiedenen tierischen Organismen (Säugetern, *Drosophila melanogaster*, *Caenorhabditis elegans*), aber auch Pflanzen identifiziert [6]. Die besondere namensgebende Eigenschaft weist die Untereinheiten dieser Kanäle als Membranproteine mit vier Transmembransegmenten (TM1-TM4) und zwei porenformenden Domänen (P1, P2) aus, die als Tandem arrangiert sind (Membrantopologie: 4TM/2P; ■ Abb. 1). Beim Menschen kodieren 15 Gene für K_{2P} -Kanäle, die basierend auf Sequenzhomologien und funktionellen Ähnlichkeiten in sechs Unterfamilien eingeteilt werden (■ Abb. 1; ■ Tab. 1). Der Name des zuerst entdeckten Mitglieds dieser Familie, TWIK-1, ist ein Akronym für *Tandem of P-domains in a weak inwardly rectifying K^+ channel* (KCNK1, K_{2P1}). Im heterologen Expressionssystem ist TWIK-1 ständig geöffnet und zeigt weder Zeit- noch Spannungsabhängigkeit. Die Strom-Spannungsbeziehung ist weitgehend linear mit

einer gewissen Einwärtsgerichtung bei depolarisierten Potenzialen, die auf der Hemmung der TWIK-1-Kanäle durch intrazelluläre Mg^{2+} -Ionen beruht. Später wurden 14 weitere Mitglieder der K_{2P} -Kanalfamilie entdeckt. Zwei Untereinheiten bilden einen ionenleitenden, funktionellen Kanal, der homo- oder heterodimer aufgebaut sein kann ($2 \times 4TM/2P$; ■ Abb. 1). Dabei trägt jedes Monomer die beiden P-Domänen und die Transmembranregionen TM2 und TM4 zur eigentlichen Kanalpore bei. Interessanterweise sind die Kalium-Kanalsignatursequenzen (auch als GYG-Motiv bezeichnet) der beiden P-Domänen nicht identisch [5, 8]. K_{2P} -Kanäle bestimmen wesentliche passive (Membranruhepotenzial, Membraneingangswiderstand) und aktive (Dauer von Aktionspotenzialen, Transmitterfreisetzung) Eigenschaften von Neuronen. Die Strom-Spannungsbeziehung einiger K_{2P} -Kanäle, insbesondere TASK-1, lässt sich durch die, für konstitutiv offene Kalium-selektive Poren geforderte, Auswärtsgerichtung bei asymmetrischen intra- und extrazellulären Kalium-Konzentrationen (physiologische Situation) beschreiben (*open channel rectification*; ■ Abb. 1). Obwohl den K_{2P} -Kanälen ein typischer Spannungssensor fehlt, zeigen fast alle von ihnen eine spannungsabhängige Zunahme der Leitfähigkeit bei Depolarisation, sowie eine unverzüglich einsetzende, gefolgt von einer zeitabhängigen Stromkomponente, weshalb sie nicht als vollkommen zeit- und spannungsunabhängig gelten sollten.

Ursprünglich galten Kalium-Leckkanäle als eher langweilige offene Poren in der Zellmembran, die nur wenig reguliert werden. Nach der Identifizierung der K_{2P} -

Kanäle als die molekularen Korrelate hat sich diese Sicht komplett gewandelt. Alle Mitglieder der K_{2P} -Kanalfamilie werden durch eine Vielzahl von Neurotransmittern, physikochemischen Parametern und klinisch relevanten Substanzen moduliert (■ Abb. 1, 3) [5, 7, 10]. Als prototypisch können hier die TREK-Kanäle gelten, deren Aktivität vielfach kontrolliert wird. TREK-1 und TREK-2 werden durch Dehnung oder konvexe Deformation der Zellmembran, Depolarisation, Hitze, mehrfach ungesättigte Fettsäuren, Arachidonsäure, Phosphatidylinositol-4,5-bisphosphate (PIP_2) und Inhalationsnarkotika aktiviert. Andererseits werden diese Kanäle durch die Aktivierung von G-Protein gekoppelten Membranrezeptoren (GPCR) inhibiert (G_{α_s} /Adenylzyklase/zyklisches Adenosinmonophosphat (cAMP)/Proteinkinase A (PKA); G_{α_q} /Phospholipase C (PLC)/Diazylglyzerol (DAG)/Proteinkinase C (PKC)). Ähnlich komplex wie die Modulation der K_{2P} -Kanäle ist ihre physiologische Relevanz (■ Abb. 1). So sind diese Kanäle an der Registrierung der Sauerstoffspeicherung und Protonenkonzentration im Gewebe und der sensorischen Signalverarbeitung von Duftreizen im *Bulbus olfactorius* beteiligt. Auch sind sie in die Regulation des Blutdrucks,

Eine vollständige Literaturliste ist bei e-Neuroforum, der englischen Online-Version bei Springer-Link, zu finden. Der interessierte Leser sei darauf hingewiesen, dass im Mai 2015 im Pflügers Archiv – *European Journal of Physiology* eine Sonderband über K_{2P} -Kanäle erschienen ist, der wesentlich auf Beiträgen von Mitgliedern der DFG-Forscherguppe „ K_{2P} -Kanäle – vom Molekül zur Physiologie und Pathophysiologie“ (FOR1086) beruht.

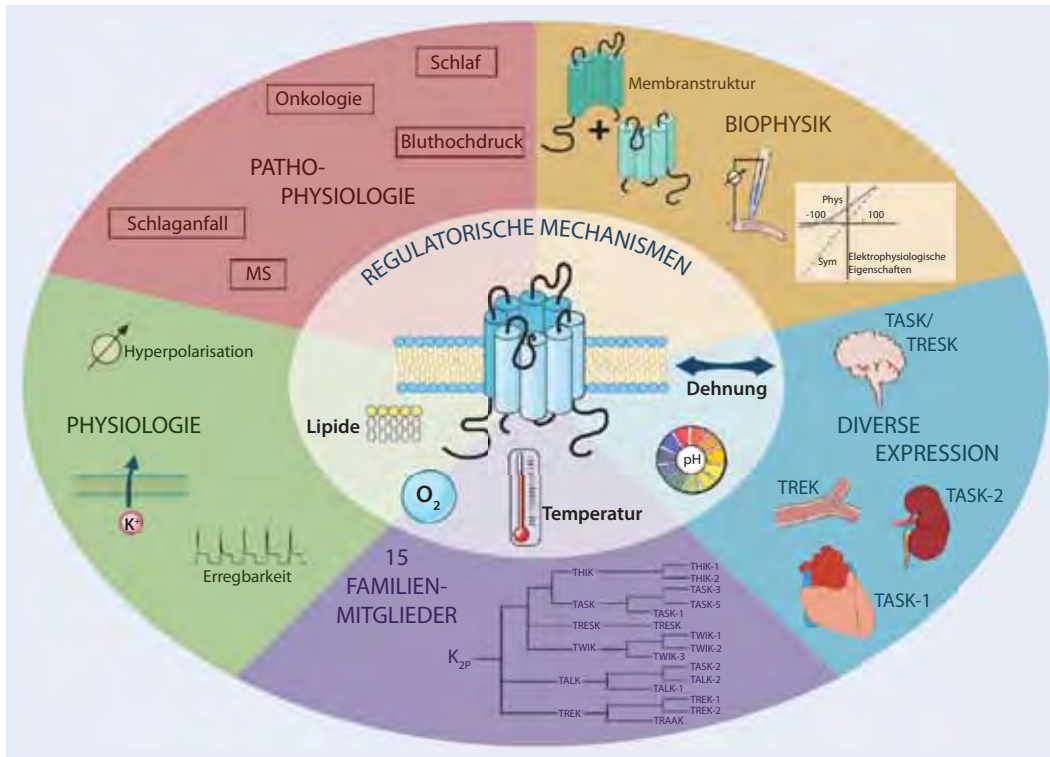


Abb. 1 ▲ Eigenschaften von K_{2p} -Kanälen. Zusammenfassende Darstellung über die regulatorischen, biophysikalischen, physiologischen und pathophysiologischen Eigenschaften der K_{2p} -Kanalfamilie. *Mitte*: Regulatorische Mechanismen. Die Aktivität von K_{2p} -Kanälen wird von verschiedenen physiologischen Stimuli beeinflusst. Je nach Subfamilie, sind die Kanäle pH-, sauerstoff- und/oder temperatur-sensitiv. Andere reagieren auf mechanische Stimuli (wie z. B. Dehnung der Zellmembran) und/oder werden durch die Bindung von mehrfach ungesättigten Fettsäuren und Lysophospholipiden reguliert. *Rechts oben*: Biophysik. Ein funktioneller K_{2p} -Kanal setzt sich aus zwei Untereinheiten zusammen. Jede Untereinheit hat vier Transmembrandomänen (M1-M4) und zwei Porendomänen (P1-P2). Dabei scheint es zu einem komplexen Austausch der M2-Domänen zwischen den beiden Untereinheiten zu kommen (*domain swap*; hier nicht dargestellt). Ein aktiver Kanal leitet einen K^+ -Auswärtsstrom (für Ausnahmen s. Exkurs 2). Manche K_{2p} -Kanäle lassen sich als bei physiologischen Kaliumkonzentrationen als Offengleichrichter (*open rectifier*) beschreiben. Bei symmetrischen K^+ -Konzentration hängt ihr Strom linear von der Membranspannung ab. *Rechts unten*: Expression. K_{2p} -Kanäle werden in Säugern ubiquitär exprimiert. Im Gehirn sind TASK- und TREK-Kanäle besonders relevant, während TASK-1-Kanäle insbesondere in Kardiomyozyten, TASK-2-Kanäle in den Nieren und TREK-Kanäle in Endothelzellen zu finden sind. *Unten*: Familienmitglieder. Die K_{2p} -Kanalfamilie umfasst 15 Mitglieder, die sich in 6 Subgruppen aufteilen (TWIK, TASK, TREK, TALK, THIK, TRESK). *Links unten*: Physiologie. K_{2p} -Kanäle leiten einen K^+ -Auswärtsstrom, der zur Stabilisierung des Ruhemembranpotenzials beiträgt, eine Hyperpolarisation fördert und somit einer Depolarisation entgegenwirkt. In elektrisch erregbaren Zellen tragen die K_{2p} -Kanäle so zur Regulation der Erregbarkeit bei. *Links oben*: Pathophysiologie. Für verschiedene Erkrankungen konnte eine Beteiligung der K_{2p} -Kanäle gezeigt werden. Dazu gehören Multiple Sklerose, Schlaganfall, Bluthochdruck, Schlafstörungen und verschiedene onkologische Erkrankungen. MS Multiple Sklerose

der Herzerregung, von Immunantworten und der Apoptose involviert [1].

K_{2p} -Kanäle sind in weiten Teilen des zentralen Nervensystems (ZNS) exprimiert (Abb. 1). Dabei finden sich regionale Unterschiede in Bezug auf Subtypen und Spezies. So konnte z. B. der TALK-1-Kanal bisher im ZNS nicht nachgewiesen werden. Doch scheint ein generelles Motiv darin zu bestehen, dass TASK-1, TASK-2, TASK-3, TREK-1, TWIK-1, TRAAK und THIK-1 eine starke Expression in Cerebellum, Hippocampus und Thalamus zeigen, was auf gewisse Re-

dundenzen in der Funktion der Kanäle und mögliche Heterodimerisierungen (Abb. 1) in diesen Regionen hindeutet. Insbesondere der Thalamus von Nagern ist durch die Koexpression von TASK-1, TASK-3 und TREK-1 und deren Modulation durch GPCR für Acetylcholin (ACh), Serotonin (5-HT) und Noradrenalin (NA) gekennzeichnet [2, 10]. Da der Thalamus von zentraler Bedeutung für sensorische Informationsverarbeitung, die Schlaf-Wach-Regulation und die Erzeugung einer Inhalationsnarkose ist, wurde diese Hirnregion in Hinblick auf die Phy-

siologie, Pathophysiologie und klinische Bedeutung der K_{2p} -Kanäle intensiv untersucht. Dabei war die Modulation durch GPCR, Protonen und Inhalationsnarkotika besonders relevant.

Das thalamokortikale System

Zu den neuronalen Elementen des thalamischen Netzwerks gehören im Wesentlichen drei Zelltypen (Abb. 2): Erstens, die exzitatorischen thalamokortikalen Schaltneurone. Zweitens, die lokalen GABAergen Interneurone (diese finden

--

Tab. 1 Modulation von K2P-Kanälen durch Protonen und Inhalationsnarkotika			
Unterfamilie	Name des Kanals	pH-Abhängigkeit (Effekte in Bezug auf pH 7.4)	Modulation durch Inhalationsnarkotika
TWIK: Tandem of P-domains in a weak inwardly rectifying K ⁺ channel	TWIK-1, KCNK1, K _{2p} 1.1	pH ₀ ↓ ⇒ Inhibition	Keine Effekte
	TWIK-2, KCNK6, K _{2p} 6.1	--	
	TWIK-3, KCNK7, K _{2p} 7.1	--	
TREK: TWIK-related K ⁺ channel/TRAAK: TWIK-related arachidonic acid-activated K ⁺ channel	TREK-1, KCNK2, K _{2p} 2.1	pH ₀ ↓ ⇒ Inhibition; pH _i ↓ ⇒ Aktivierung	Chloroform, Diethylester, Halothan, Isofluran ⇒ Aktivierung
	TREK-2, KCNK10, K _{2p} 10.1	pH ₀ ↓ ⇒ Aktivierung; pH _i ↓ ⇒ Aktivierung	
	TRAAK, KCNK4, K _{2p} 4.1	pH ₀ ↑ ⇒ schwache Aktivierung; pH _i ↑ ⇒ Aktivierung	Keine Effekte
TASK: TWIK-related acid-sensitive K ⁺ channel	TASK-1, KCNK3, K _{2p} 3.1	pH ₀ ↓ ⇒ Inhibition	Halothan, Isofluran ⇒ Aktivierung
	TASK-3, KCNK9, K _{2p} 9.1	pH ₀ ↓ ⇒ Inhibition	
	TASK-5, KCNK15, K _{2p} 15.1	--	
TALK: TWIK-related alkaline pH-activated K ⁺ channel	TALK-1, KCNK16, K _{2p} 16.1	pH ₀ ↑ ⇒ Aktivierung	Chloroform, Halothan ⇒ Inhibition; Isofluran ⇒ Aktivierung
	TALK-2, KCNK17, K _{2p} 17.1	pH ₀ ↑ ⇒ Aktivierung pH _i ↑ ⇒ Aktivierung	
	TASK-2, KCNK5, K _{2p} 5.1	pH ₀ ↑ ⇒ Aktivierung; pH _i ↑ ⇒ Aktivierung	
THIK: TWIK-related halothane-inhibited K ⁺ channel	THIK-1, KCNK13, K _{2p} 13.1	--	Halothan ⇒ Inhibition
	THIK-2, KCNK12, K _{2p} 12.1	--	
TRESK: TWIK-related spinal cord K ⁺ channel	TRESK, KCNK18, K _{2p} 18.1	--	--

Die ursprüngliche populäre und die systematische Nomenklatur (HUGO, KCNKxx; *International Union of Pharmacology*, K_{2p}x.x) sind dargestellt. (–) = keine Effekte oder nicht getestet. (pH₀) = extrazellulärer pH-Wert. (pH_i) = intrazellulärer pH-Wert.

F · S · T®
FINE SCIENCE TOOLS

Precision in Its Own Words

The extraordinary quality of our surgical and microsurgical instruments is the result of our relentless attention to detail. Every instrument we sell is designed to exacting specifications, forged from the strongest, lightest materials available, and tested to ensure precision performance.

FINE SURGICAL INSTRUMENTS FOR RESEARCH™
Visit us at **finescience.de** or call ++49 (0) 6221 905050



sich allerdings nur in bestimmten Thalamuskernen). Drittens, die GABAergen Neurone des *Nucleus reticularis thalami* (NRT). Während die Schaltneurone wechselseitig mit spezifischen kortikalen Rindengebieten verbunden sind, vermitteln die sich lokal verzweigenden Interneurone und die Neurone des NRT inhibitorische Wechselwirkungen im Thalamus [12]. Im visuellen System erhalten die Schaltneurone des *Corpus geniculatum laterale pars dorsalis* (CGLd) synaptische Eingänge von retinalen Ganglienzellen und leiten die sensorische Information weiter zum primären visuellen Kortex. Zwischen den jeweils gut untersuchten NRT-Neuronen und sensorischen Schaltneuronen bestehen extensive synaptische Verbindungen. Die nur innerhalb eines bestimmten Kerngebiets projizierenden, seltenen (je nach Kerngebiet bis zu 20 % der Neurone) und kleinen (~10 µm Durchmesser) Interneurone sind bisher kaum verstanden. Die drei thalamischen Zelltypen sind untereinander in synaptischen Schleifen verbunden, die synchronisierte Netzwerkoszillationen erlauben.

Das elektrische Aktivitätsmuster im thalamokortikalen System eines Säugtiers ist abhängig von dessen aktuellen Verhaltenszustand [9]. Thalamokortikale Schaltneurone zeigen dabei zwei unterschiedliche Aktivitätsformen (■ Abb. 3). Während des Schlafes treten synchronisierte, rhythmische Salven auf, die ihren Ausdruck in den Delta- und Spindelwellen des Schlaf-EEGs finden. Während dieser Aktivitätsphasen sind die Schaltneurone in den Pausen zwischen den Salven hyperpolarisiert. Auch während tiefer Narkose ist das EEG phasenweise durch langsame Deltawellen hoher Amplitude gekennzeichnet. Im Wachzustand und während Episoden des Traumschlafes tritt im thalamokortikalen System tonische Aktivität auf, die mit einem hochfrequenten EEG niedriger Amplitude einhergeht. Im Wachzustand wird die sensorische Information maßgeblich durch die Frequenz der Aktionspotenziale kodiert. Das Membranruhepotenzial der Schaltneurone ist jetzt depolarisiert.

Das Einstellen der beiden Aktivitätszustände unterliegt der Kontrolle durch die Transmittersysteme des aufsteigenden,

Neuroforum 2015 · 21:43–52 DOI 10.1007/s12269-015-0008-2
© Springer-Verlag Berlin Heidelberg 2015

P. Ehling · S. Bittner · S.G. Meuth · T. Budde

TASK, TREK & Co.: Eine wandelbare Kalium-Kanalfamilie für diverse Aufgaben im Gehirn

Zusammenfassung

In den 1990er Jahren entdeckt und als passive Poren eingestuft, wurde die Familie der Zweiporendomänen Kalium-Kanäle (K_{2P} -Kanäle) zunächst kaum beachtet. Inzwischen hat sich die Einschätzung dieser Familie mit 15 Mitgliedern, die ubiquitär exprimiert werden, stark gewandelt. K_{2P} -Kanäle vermitteln einen Kalium-Auswärtsstrom, der das negative Ruhemembranpotenzial stabilisiert, so einer Depolarisation entgegenwirkt und insbesondere in Neuronen ein wichtiger Regulator für die Erregbarkeit und das Feuerverhalten ist. Die umfangreiche Liste an Modulatoren und Steuermechanismen unterstreicht ihre hohe Relevanz. K_{2P} -Kanälen konnte eine wichtige Funktion in der Regulation des Schlaf-Wach-Rhythmus von Säug-

ern zugeordnet werden. Auch vermitteln sie die Wirkung von Inhalationsnarkotika, indem sie eine Aktivitätsform thalamischer Neurone unterstützen, die typischerweise im Schlaf auftritt. Dieser Übersichtsartikel fasst den Kenntnisstand zur Physiologie der K_{2P} -Kanäle im Gehirn zusammen, gibt einen Einblick in die Rolle der K_{2P} -Kanäle bei neurologischen Erkrankungen und zeigt zudem zukünftige Forschungsfragen und ihre technischen Hürden auf.

Schlüsselwörter

K_{2P} -Kanäle · Physiologische Relevanz · Thalamokortikales System · Muskarinische Inhibition · Inhalationsnarkotika

TASK, TREK & Co.: a mutable potassium channel family for diverse tasks in the brain

Abstract

Discovered during the 1990s and in the beginning regarded as passive membrane pores, the family of two-pore-domain potassium (K_{2P})-channels initially received only little attention. Today the view on this channel family comprising 15 ubiquitously expressed members in mammals has greatly changed. K_{2P} -channels carry a potassium outward current that counterbalances membrane depolarization and stabilizes the resting membrane potential. Thereby they are important regulators for the excitability and the firing behaviour especially in neurons. The long list of modulating mechanisms underlines the channels' relevance. K_{2P} -chan-

nels in the thalamus contribute to the regulation of the sleep-wake cycle. They also mediate the effect of volatile anaesthetics by supporting the thalamic activity mode that is also typical for sleep. This review summarizes our knowledge about K_{2P} -channel physiology in the brain, provides an idea of the role of these channels in neurological diseases and lists open questions as well as technical challenges in K_{2P} -channel research.

Keywords

K_{2P} channels · Physiological relevance · Thalamocortical system · Muscarinic inhibition · Inhalational anaesthetics

aktivierenden Hirnstammsystems, die das thalamokortikale System an die Zustände von Wachheit und Schlaf anpassen [9]. Dabei setzen verschiedene Neurentypen des aufsteigenden Hirnstammsystems ACh (cholinerge Hirnstammkerne), NA (*Locus coeruleus*) und 5-HT (Raphekerne) während Phasen der Wachheit im Thalamus frei. Der kritische Schritt, der zur Depolarisation der Schaltneurone führt, ist die Abnahme einer Kalium-Leckleitfähigkeit. Doch trägt auch die Modulation einer weiteren Membranleitfähigkeit zu dieser Depolarisation bei. Die

sog. HCN-Kanäle (Akronym für: *hyperpolarization-activated and cyclic nucleotide-gated cation channels*; auch als Schrittmacherkanäle bezeichnet), die durch Hyperpolarisation des Membranpotenzials geöffnet werden und einen depolarisierend wirkenden Kationenstrom generieren, werden über Rezeptoren für NA und 5-HT vermehrt aktiviert.

Neben der klassischen Zuordnung von Salvenaktivität bzw. tonischer Aktivität zu Phasen des Schlafens bzw. des Wachens, ist das thalamokortikale System bei einer Reihe von scheinbar unverbundenen

neurologischen und psychiatrischen Zuständen (z. B. Absence-Epilepsie, neurogener Schmerz, Tinnitus, Kokainsucht, Depressionen, Schizophrenie) durch das Auftreten von irregulärer Salvenaktivität und langsamer rhythmischer Theta-Aktivität im Wachzustand charakterisiert. Diese Erkrankungen werden als sog. *thalamokortikale Dysrhythmien* zusammengefasst. Die Hyperpolarisation von Schaltneuronen nach Deafferentierung oder durch verstärkte Inhibition scheint hier von besonderer Bedeutung zu sein.

Traditionell haben Schaltneurone des CGLd eine zentrale Rolle bei der Identifizierung der Kalium-Leckkanäle gespielt. Durch die Kombination von elektrophysiologischen und molekularbiologischen Techniken konnte demonstriert werden, dass TASK-1-, TASK-3- und TREK-1-Kanäle der modulierbaren Kalium-Leckleitfähigkeit in thalamokortikalen Schaltneuronen unterliegen [3]. Darüber hinaus induzieren Inhalationsnarkotika wie Halothan und Isofluran über die Aktivierung von K_{2p} -Kanälen eine Hyperpolarisation der Schaltneurone, die mit ver-

mehrter Salvenaktivität einhergeht. Divalente Kationen (Kalziumionen, Magnesiumionen) und Polyamine (Spermin) inhibieren den durch TASK-3-Kanäle getragenen Strom in Schaltneuronen und induzieren eine Membrandepolarisation, die mit vermehrter tonischer Aktivität einhergeht. Damit kommt diesen Kanälen und den vorgeschalteten Modulationskaskaden ein großes Potenzial für die pharmakologische Beeinflussung der thalamischen Aktivitätszustände zu und macht Schaltneurone zu einem idealen Untersuchungsobjekt.

Muskarinische Inhibition von K_{2p} -Kanälen

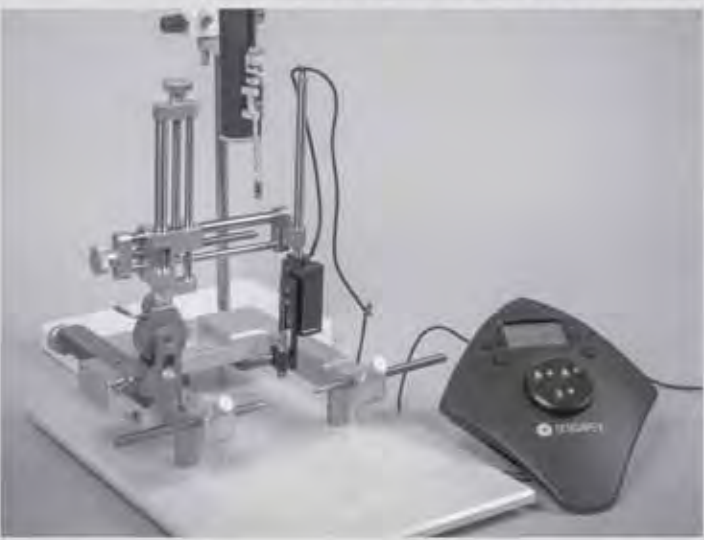
Sowohl in heterologen Expressionssystemen, als auch in einer ganzen Reihe zentraler Neurone werden TASK- und TREK-Kanäle durch die Aktivierung von $G_{\alpha q}$ /PLC-gekoppelten Rezeptoren robust gehemmt [10]. Der Signalweg über muskarinische ACh-Rezeptoren, die über $G_{\alpha q}$ an PLC gekoppelt sind, ist besonders intensiv untersucht worden. Für TREK-1 ist

eine komplexe Regulation durch PIP_2 beschrieben worden, die eine Hemmung der Kanäle nach enzymatischer PLC-Aktivität erklären kann. Jedoch wurde der nachgelagerte molekulare Mechanismus, der zum Schließen der TASK-Kanäle in nativen Zellen führt, lange kontrovers diskutiert. So wurden in verschiedenen experimentellen Systemen Evidenzen sowohl für eine direkte Kanalinhhibition durch $G_{\alpha q}$, als auch für einen indirekten Effekt nach PLC-Aktivierung und PIP_2 -Depletion der Kanalproteine gefunden. Während die Beteiligung von PLC in den letzten Jahren klar belegt werden konnte (in Neuronen und Kardiomyozyten), wurde die Inhibition von heterolog exprimierten TASK-Kanälen nach PIP_2 -Depletion durch den Einsatz von genetisch veränderten, schaltbaren Phosphoinositolphosphatasen ausgeschlossen. Dafür wurde in weiteren Experimenten an heterolog exprimierten Kanälen, in denen genetische Sensoren für PIP_2 und DAG eingesetzt wurden, DAG als Inhibitor der TASK-Kanäle identifiziert. Diese Befunde konnten kürzlich in nativen Neuronen bestä-




www.wpi-europe.com

Single Axis Motorized Manipulator



The Single Axis Micromanipulator is designed for use with stereotaxic instruments to precisely position a microinjection or electrophysiology probe in the brain. It is a perfect tool for WPI's Taxic Frames with NanoFil IO-KIT. For more detailed information, please follow QR code below.





World Precision Instruments Germany GmbH
 Zossener Str. 55
 D-10961 Berlin, Germany

Tel +49 (0)30 6188845
 Fax+49 (0)30 6188670
 E-mail wpide@wpi-europe.com



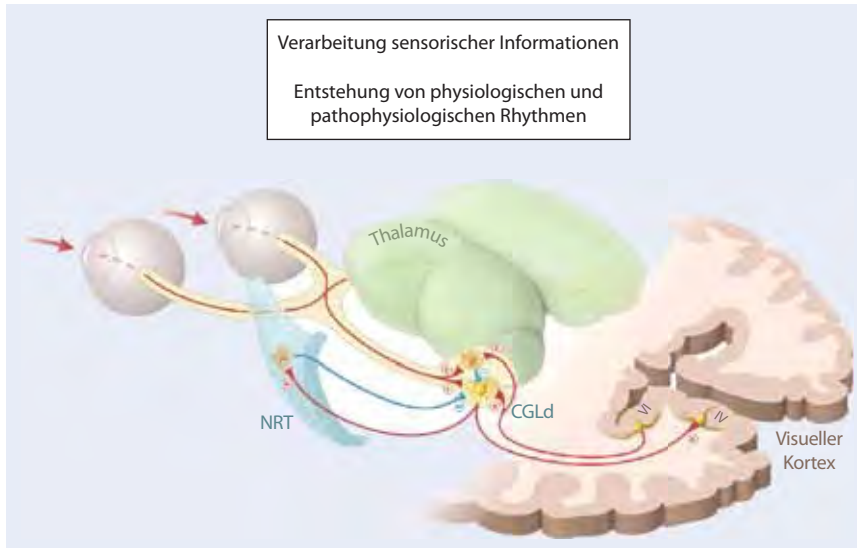


Abb. 2 ▲ Das thalamokortikale Netzwerk am Beispiel des visuellen Systems. Der Sehnerv leitet die visuelle Informationen von der Retina über erregende Synapsen an die Schaltneurone (gelb) und lokalen Interneurone (orange) des visuellen Kerns (dLGN) im Thalamus. Bei hyperpolarisiertem Membranpotenzial der Schaltneurone erfolgt nur eine eingeschränkte Weiterleitung der visuellen Signale zum Kortex (z. B. im Schlaf). Bei depolarisiertem Membranpotenzial der Schaltneurone leiten sie die visuelle Information zur weiteren Verarbeitung über erregende Synapsen an Schicht IV-Neurone des primären visuellen Kortex. Anatomisch betrachtet positioniert sich der NRT wie eine Hülle um den Thalamus und grenzt ihn so vom Kortex ab. Sämtliche Projektionen vom Thalamus zum Kortex und umgekehrt weisen kollaterale Verbindungen zu den inhibitorischen Neuronen des NRT (orange) auf. Innerhalb des thalamokortikalen Netzwerkes entstehen so mindestens zwei Rückkopplungsschleifen. Eine Schleife geht von Schicht VI-Neuronen des Kortex aus und führt über erregende Synapsen zurück zu den Schalt- und lokalen Interneuronen des dLGN, während in der zweiten Schleife die NRT-Neurone die dLGN-Schaltneurone inhibieren. Verbindungen vom Kortex zum NRT sind hier aus Gründen der Übersichtlichkeit nicht dargestellt. - GABAerge/inhibitorische Synapse; + glutamaterge/erregende Synapse, CGLd *Corpus geniculatum laterale pars dorsalis*; IV und VI kortikale Schichten IV und VI; NRT *nucleus reticularis thalami*; TC *thalamokortikales Schaltneuron*

tigt werden [3]. Hier sind die Signallipide DAG und PIP₂ offensichtlich Komponenten der Membranbereiche, in die TASK- und TREK-Kanäle eingelagert sind. In Schaltneuronen des CGLd werden TREK-Kanäle durch PIP₂ aktiviert und TASK-Kanäle durch DAG inhibiert. Nach der Aktivierung von muskarinischen ACh-Rezeptoren und enzymatischer PLC-Aktivität wird PIP₂ abgebaut und DAG synthetisiert. Als Konsequenz schließen beide, TASK- und TREK-Kanäle. Die hieraus resultierende Depolarisation der Zellmembran induziert einen Wechsel von Salvenaktivität hin zu tonischem Feuerverhalten (Abb. 3). Diese Befunde charakterisieren ein komplexes Wechselspiel zwischen zwei Signalmolekülen desselben Signalweges. Dieses Wechselspiel ist die Grundlage einer (möglicherweise streng lokalisierten) Feineinstellung der Aktivität von TASK- und TREK-Kanälen im Thalamus.

Neuroprotektives Potenzial von K_{2p}-Kanälen

Durch ihren hyperpolarisierenden Einfluss auf das Membranpotenzial, wird K_{2p}-Kanälen allgemein eine neuroprotektive Funktion zugeschrieben. Doch entscheiden die exakten physikochemischen Bedingungen und die zelltypspezifische Expression der Kanäle darüber, ob K_{2p}-Kanäle während einer pathophysiologischen Situation protektive oder schädigende Einflüsse haben (Exkurs A: TREK-1-Kanäle und Neuroprotektion: Ein Paradoxon?). So reagieren neun der 15 K_{2p}-Kanäle auf Veränderungen des extra- und/oder intrazellulären pH-Werts (Tab. 1). Länger anhaltende neuronale Aktivität führt extrazellulär zu einer transienten Alkalisierung gefolgt von einer anhaltenden Ansäuerung. Der intrazelluläre pH-Wert folgt diesen Veränderungen normalerweise mit einer gewissen Verzö-

gerung. Während ischämischer Ereignisse kann der extrazelluläre pH auf Werte von bis zu 6,0 absinken. Zur Analyse des zellschädigenden Geschehens bei Ischämien stellt der Thalamus ein geeignetes Untersuchungsobjekt dar, da mehrere dorsale Kerne (zu denen das CGLd gehört) Teil eines topografisch organisierten Systems im Gehirn (zusammen mit den primären sensorischen Kortexen und den Basalganglien) sind, das eine präferenzielle und selektive Sensitivität gegenüber Ischämie aufweist. Vulnerable Neurone reagieren auf Ischämie mit einer lang anhaltenden Depolarisation und Zellschädigungen. Basierend auf der funktionellen Expression von TASK-1-, TASK-3- und TREK-1-Kanälen in Schaltneuronen, führt eine extrazelluläre Ansäuerung zu einer moderaten Depolarisation der Zellmembran. Es zeigt sich jedoch, dass Interaktionen mit weiteren pH-sensitiven Kanälen und Subtyp-spezifische Effekte eine Rolle spielen. Ein Absinken des extrazellulären pH-Werts führt in Schaltneuronen gleichzeitig zur Inhibition von K_{2p}-Kanälen, die die Membran normalerweise hyperpolarisieren, und von HCN-Kanälen, die die Membran normalerweise depolarisieren. Beides zusammen resultiert in einem moderaten Nettoeffekt auf das Membranpotenzial. Erst die massive Ausschüttung von Monoaminen und die Produktion von Stickstoffmonoxid (NO) führen während der Ischämie zu einer starken Aktivierung von HCN-Kanälen und damit zu einer deutlichen Membrandepolarisation. In diesem Zusammenhang spielt wahrscheinlich auch eine Rolle, dass die Konzentration von Spermin während ischämischer Ereignisse soweit ansteigen kann, dass TASK-3-Kanäle gehemmt werden. Weiterhin zeigt sich, dass TASK-1 und TASK-3 einen differenziellen Einfluss auf die Hirnschädigung nach einem Insult besitzen. Während TASK-1 neuroprotektiv wirkt und das Infarktvolume nach einem Verschluss der Arteria cerebri media begrenzt, hat TASK-3 keinen wesentlichen Einfluss auf das Ausmaß der Hirnschädigung. In einem anderen pathophysiologischen Kontext, der EAE, einem Modell der Multiplen Sklerose, ist der axonale Schaden in Anwesenheit von TASK-1-Kanälen größer, als in dessen Abwesenheit.

Nicht nur die äußeren modulierenden Einflüsse, sondern auch die zelltypspezifische Expression der K_{2p} -Kanäle bestimmt die Richtung ihrer physiologischen Effekte. So induziert die Gabe von 5-HT in Interneuronen des entorhinalen Kortex, einer Schlüsselstruktur in der Temporallappenepilepsie, eine Depolarisation, die auf der Hemmung von TASK-3-Kanälen beruht. In der Folge feuern die Interneurone vermehrt Aktionspotenziale, setzen mehr GABA frei und hemmen so Pyramidenzellen und epileptische Aktivität, die in Anwesenheit von niedrigen extrazellulären Magnesiumkonzentrationen auftritt. In Pyramidenzellen des Hippocampus dagegen, kann eine Übererregbarkeit und epileptische Aktivität durch vermehrte Expression und Aktivierung von TREK-Kanälen verhindert werden.

Weiter verkompliziert wird diese Betrachtung durch die Tatsache, dass einige K_{2p} -Kanäle als Folge von veränderten extrazellulären Protonen- oder Kaliumkonzentrationen ihre Ionenselektivität dynamisch verändern und erregend wirkende

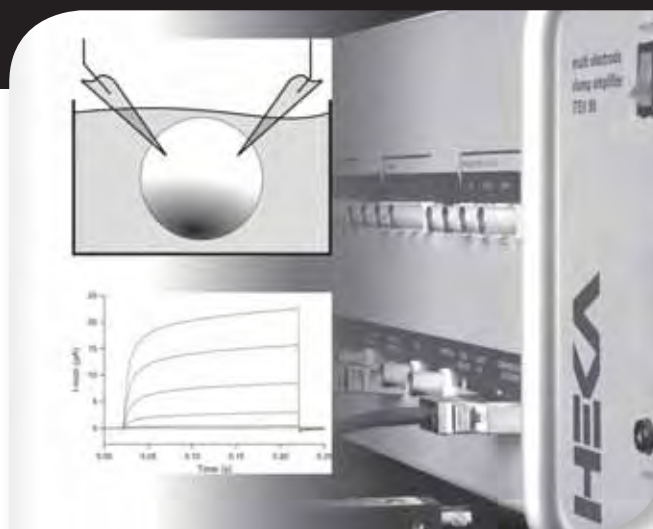
Natriumströme tragen können (Exkurs B: Ionenselektivität von TWIK-1-Kanälen).

K_{2p} -Kanäle als Zielstrukturen von Inhalationsnarkotika

Die Öffnung von Kaliumleitfähigkeit stellt einen plausiblen Mechanismus zur Erzeugung einer generellen Anästhesie dar. Die meisten K_{2p} -Kanäle werden durch Inhalationsgase geöffnet (■ Tab. 1) [11]. Eine auffällige Ausnahme bilden hier die THIK-Kanäle, die durch Halothan geschlossen werden, und die TWIK-Kanäle, die nicht sensitiv gegenüber diesen Gasen sind. Daher ist nicht davon auszugehen, dass THIK- und TWIK-Kanäle die Effekte von Inhalationsanästhetika vermitteln. Doch sind TASK-1-, TASK-3- und TREK-1-Kanäle ideal dazu geeignet, eine wichtige Rolle in der Inhalationsnarkose zu spielen. Neben ihrer Aktivierung durch Inhalationsanästhetika, ist dies durch ihre Expression im Thalamus begründet. So aktivieren Halothan und Isofluran die pH-sensitiven K_{2p} -Kanäle in Schaltneuronen der Ratte, wäh-

rend gleichzeitig die HCN-Kanäle inhibiert werden. Dies führt zu einer Hyperpolarisation des Membranpotenzials und vermehrter Salvenaktivität. Längerfristig geht der Halothaneffekt mit einer starken Abnahme des Membranwiderstands (*shunting inhibition*) und der Beeinflussung weiterer Membranleitfähigkeiten einher, wodurch neuronale Aktivität weitgehend unterdrückt wird. Damit beeinflussen Inhalationsnarkotika (Aktivierung von K_{2p} -Kanälen + Hemmung von HCN-Kanälen $\Rightarrow$ Narkose) die Aktivität von Schaltneuronen in einer Art und Weise, die gerade umgekehrt zu den Effekten der Transmitter des aufsteigenden Hirnstammsystems (Hemmung von K_{2p} -Kanälen + Aktivierung von HCN-Kanälen $\Rightarrow$ Wachheit) sind. Klinische Beobachtungen zeigen, dass die minimale alveolare Konzentration von halogenierten Anästhetika, die zur Unterdrückung von Reaktionen auf schmerzhaft Reize notwendig ist, bei juvenilen Ratten um 30 % höher liegt, als bei adulten Tieren. Veränderungen im postnatalen Expressionsprofil der K_{2p} -Kanäle könnten die Grund-

HEKA iTEV 90



www.heka.com

Electrophysiology

Electrochemistry

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

- **Computer-Controlled Multi-Electrode Clamp**
- **Automated Transient Compensation**
- **Automated Calibration**

HEKA
a division of Harvard Bioscience, Inc.

Exkurs A: TREK1-Kanäle und Neuroprotektion: Ein Paradoxon?

In den vergangenen Jahren konnte gezeigt werden, dass der TREK-1-Kanal in einer Reihe unterschiedlicher Erkrankungen des ZNS involviert ist und seine pharmakologische Modulation ein potenzielles neues Wirkprinzip darstellen könnte. Paradoxerweise ist jedoch trotz gewisser gemeinsamer pathophysiologischer Signalwege in manchen Erkrankungen eine Blockade von TREK-1-Kanälen neuroprotektiv (Depression), während in anderen Erkrankungsmodellen (Schlaganfall, Epilepsie, Multiple Sklerose) eine Aktivierung von TREK-1-Kanälen einen positiven Effekt hat. Ein Grund hierfür könnte die Expression von TREK-1-Kanälen auf unterschiedlichen Zelltypen des ZNS und eine differentielle zeitliche und funktionelle Regulation unter akuten und chronischen schädlichen Bedingungen sein. So zeigen TREK-1-defiziente Mäuse größere Schlaganfälle im Vergleich zu Wildtypen. Die Aktivierung von TREK-1-Kanälen führt zu neuroprotektiven Effekten sowohl über eine direkte neuronale Reduktion von glutamaterger Exzitotoxizität, als auch über eine Regulation des zerebralen Blutflusses. In der EAE spielen TREK-1-Kanäle auf Endothelzellen der Blut-Hirn-Schranke eine kritische Rolle für die Einwanderung schädlicher Immunzellen in das ZNS [4]. Eine Aktivierung von TREK-1-Kanälen verhindert eine Anheftung und Einwanderung von Immunzellen und führt somit zu einem milderen Krankheitsverlauf. Die Erforschung der genauen Funktionsweise von TREK-1-Kanälen unter pathophysiologischen Bedingungen ist die Grundvoraussetzung für die Entwicklung potenzieller medikamentöser Behandlungsansätze.

lage für diese unterschiedliche Sensitivität sein.

Es ist interessant zu erwähnen, dass Lokalanästhetika (wie z. B. Bupivacain) TASK- und TREK-Kanäle in klinisch relevanten Konzentrationen inhibieren [11].

TASK- und TREK-Kanäle als Signalintegratoren der Kontrolle thalamischer Aktivitätszustände

Wie obige Betrachtungen zeigen, korrelieren die molekularen Eigenschaften von K_{2P} -Kanälen im Expressionssystem sehr gut mit den funktionellen Eigenschaften von thalamischen Neuronen. In sensorischen Schaltneuronen von Nagern werden TASK- und TREK-Kanäle durch eine Reihe von Neurotransmittern, diva-

Exkurs B: K_{2P} -Kanäle sind (nicht) immer Kalium-selektiv

Die Aussage „ K_{2P} -Kanäle sind Kalium-selektive Ionenkanäle“ trifft nicht immer zu. Denn erst kürzlich wurde entdeckt, dass es Ausnahmen gibt. Humane TWIK-1-Kanäle (aber nicht TWIK-1-Kanäle von Ratten und Mäusen) leiten Natrium- statt Kalium-Ionen, wenn die extrazelluläre Kalium-Konzentration drastisch absinkt. Ein spezifischer Threonin-Rest (Thr118) im Selektivitätsfilter der Pore macht diesen Wechsel der Ionenselektivität möglich. Dieses Phänomen kann das Auftreten von kardialen Arrhythmien in Folge einer Hypokaliämie erklären. So scheint die paradoxe Depolarisation von humanen Kardiomyozyten bei niedrigen extrazellulären Kalium-Konzentrationen, die durch bloße Überlegungen zum Nernst-Potenzial schwer verständlich ist, auf dem Natrium-Einstrom über TWIK-1-Kanäle zu basieren. Bald darauf wurde diese Entdeckung ergänzt, indem gezeigt wurde, dass TWIK-1-Kanäle auch bei extrazellulärer Ansäuerung Natrium-Ionen leiten. Da TWIK-1-Kanäle zur Erregbarkeit von Körnerzellen im Gyrus dentatus beitragen, könnten ähnliche Überlegungen zur Entstehung von Übererregbarkeit und Epilepsie bei Vorliegen von reduzierten extrazellulären Kalium-Konzentrationen im Hippocampus angestellt werden. pH-Sensitivität ist ein klassisches Merkmal von K_{2P} -Kanälen, das viele Mitglieder dieser Kanalfamilie zeigen und auf sauren pH mit einem reduzierten Kalium-Auswärtsstrom reagieren. Die geänderte Ionenleitfähigkeit hingegen ist eine Besonderheit. Der TWIK-1-Kanal geht nach pH-Abfall in einen Zustand über, in dem er über Minuten nicht-selektiv Kationen leitet, um dann eine reine Natrium-Leitfähigkeit zu werden. Zusätzlich wurde eine pH-abhängige Änderung der Ionenleitfähigkeit auch bei TASK-1- und TASK-3-Kanälen entdeckt, was darauf hinweist, dass der pH-abhängige Wechsel der Ionenleitfähigkeit nicht auf die TWIK-Subfamilie beschränkt ist. Typischerweise findet man die notwendigen sauren pH-Werte z. B. im Inneren von Recycling-Endosomen und unter pathophysiologischen Bedingungen im entzündlichen Milieu. Warum manche K_{2P} -Kanäle ihre Ionenselektivität in Abhängigkeit von Kalium- oder Protonenkonzentration ändern, ist bislang unbekannt.

lente und polyvalente Kationen, sowie klinisch relevante Substanzen inhibiert oder aktiviert und tragen so zu einer Depolarisation oder Hyperpolarisation der Zellmembran bei (Abb. 3). Daher stellen K_{2P} -Kanäle zentrale Elemente zur Kontrolle der thalamischen Aktivitätszustände und damit der sensorischen Informationsverarbeitung, der Generierung natürlicher

Schlafrythmen, der Erzeugung einer generellen Anästhesie und von thalamokortikalen Dysrhythmien dar.

Ausblick

Im Thalamus war der Forschungsschwerpunkt lange Zeit fokussiert auf die Physiologie der K_{2P} -Kanäle in Schaltneuronen und hat deren Relevanz für die verhaltenskorrelierten Aktivitätsmuster im thalamokortikalen System klar herausgearbeitet. Im Vergleich dazu ist der Kenntnisstand über die Existenz und physiologische Funktion von K_{2P} -Kanälen in den inhibitorischen Neuronentypen des Thalamus sehr begrenzt. Wie oben bereits ausgeführt, finden sich die lokalen GABAergen Interneurone nur in bestimmten Kernen des Thalamus. Ihre geringe Anzahl und Größe hat die elektrophysiologische Untersuchung dieser Zellen lange Zeit vor große Hürden gestellt. Die Erzeugung transgener Mauslinien, die das grün fluoreszierende Protein (GFP) unter einem für GABAerge Neurone spezifischen Promoter (GAD67) exprimieren, hat die lokalen Interneurone für gezielte elektrophysiologische und molekularbiologische Untersuchungen besser zugänglich gemacht. Interessanterweise konnten vorläufige Einzelzell-PCR-Analysen von lokalen Interneuronen die Transkripte von K_{2P} -Kanälen verschiedener Subfamilien nachweisen (TASK-Subfamilie: TASK-1, TASK-3, TASK-5; TREK-Subfamilie: TREK-1, TREK-2, TRAAK; TALK-Subfamilie: TASK-2; THIK-Subfamilie: THIK-1, THIK-2). Darunter auch sog. „stille“ Mitglieder der K_{2P} -Kanalfamilie, THIK-2 und TASK-5, die in Expressionssystemen und nativen Zellen bisher keine messbaren Ströme geliefert haben. Neue Studien in heterologen Expressionssystemen zeigen jetzt, dass der scheinbare Mangel an THIK-2-Kanalaktivität an der Oberfläche von Zellen durch das Zurückhalten dieses Kanals in den Membranen des endoplasmatischen Retikulums sowie durch schwache intrinsische Aktivität entsteht. Es bleibt abzuwarten, welche physiologischen Funktionen K_{2P} -Kanäle und insbesondere die „stillen“ Familienmitglieder in den lokalen Interneuronen des Thalamus erfüllen. Denkbar wäre, dass für die Aktivierung und Expres-

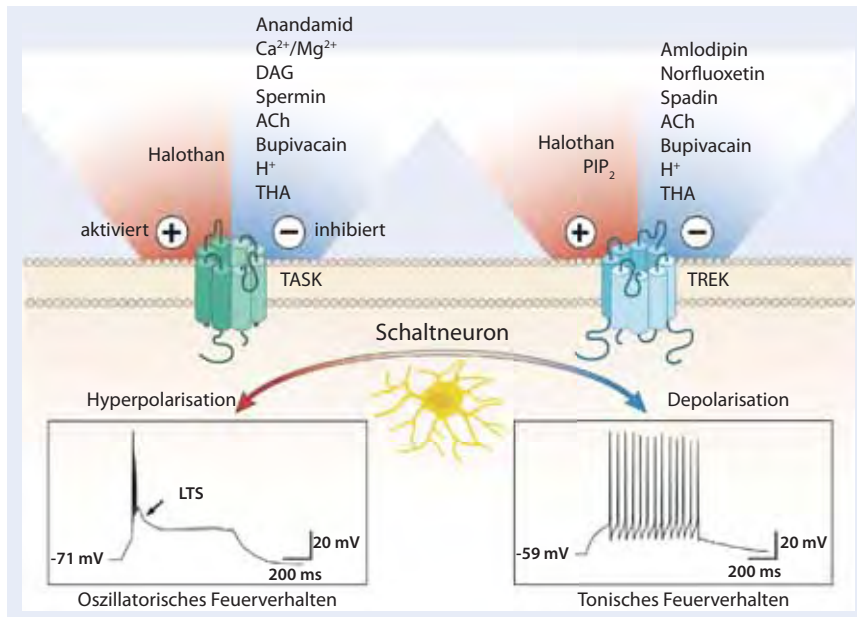


Abb. 3 ▲ Exogene und endogene Modulation von TASK- und TREK-Kanälen in thalamokortikalen Schaltneuronen. Verschiedene Substanzen aktivieren (rot) bzw. inhibieren (blau) spezifisch TASK- und/oder TREK-Kanäle. TASK-Kanäle werden durch das Inhalationsnarkotikum Halothan aktiviert, während sie über Bindung von Anandamid, $\text{Ca}^{2+}/\text{Mg}^{2+}$, DAG und Spermin gehemmt werden. Phospholipide (wie PIP_2) aber auch Halothan sind Aktivatoren von TREK-Kanälen. Substanzen wie Amlodipin, Norfluoxetin, und Spadin blockieren TREK-Kanäle. Beide Kanäle werden durch ACh, Bupivacain, THA sowie durch hohe extrazelluläre Protonenkonzentrationen gehemmt. Funktionell hat eine Aktivierung von TASK- und TREK-Kanälen eine Hyperpolarisation und eine Hemmung der Kanäle eine Depolarisation der Schaltneurone zur Folge. Das Membranpotenzial dieser Zellen reguliert ihr Feuerverhalten insofern, als negative Potenziale unterhalb ~ -70 mV rhythmische, salvenartige Aktionspotenzialentladungen (oszillatorisches Feuerverhalten) als Antwort auf einen depolarisierenden Stimulus provozieren. Die Aktionspotenzialsalven sind einem Ca^{2+} -Potenzial (LTS) aufgesetzt, das von T-Typ- Ca^{2+} -Kanälen generiert wird (Pfeil). Im Salvenmodus (*burst mode*) ist die Weiterleitung sensorischer Signale aus der Peripherie an den Kortex stark eingeschränkt. Jedoch ausgehend von einem positiveren Membranpotenzial um -55 mV ändert sich die neuronale Reaktion auf einen depolarisierenden Stimulus. Die Zelle feuert nun im tonischen Modus, der durch eine Serie von einzelnen Aktionspotenzialen gekennzeichnet ist. Die Feuerfrequenz ist in diesem Modus proportional zu der Intensität des auslösenden, exzitatorischen Stimulus, sodass die sensorische Information 1:1 an den Kortex weitergegeben wird. ACh Acetylcholin; DAG Diazylglyzerol; LTS low-threshold Ca^{2+} -spike, niederschwelliges Ca^{2+} -Potenzial; PIP_2 Phosphatidylinositol-4,5-bisphosphat; THA Tetrahexylammonium

sion dieser Kanäle auf der Zelloberfläche verschiedene physiologische, aber auch pathophysiologische Stimuli notwendig sind. Zusätzliche inhibitorische Eingänge erhalten die thalamischen Schaltneurone von den GABAergen Neuronen des NRT. Erste quantitative PCR-Studien zur $\text{K}_{2\text{P}}$ -Genexpression in NRT-Neuronen zeigen eine hohes Expressionsniveau für TWIK-1- sowie geringere Level von TASK-1- und TREK-1-Kanaltranskripten. Immunhistochemisch konnte die Expression von TREK-1-Kanälen auf GAD67-GFP-positiven Zellen im NRT von Mäusen bestätigt werden [2]. Für diesen thalamischen Zelltyp stehen funktionelle Analysen ebenfalls noch aus.

Nicht-neuronale Zelltypen des ZNS besitzen funktionell exprimierte $\text{K}_{2\text{P}}$ -Kanäle. TREK-1- und TREK-2-Kanäle generieren in hippocampalen Astrozyten der Maus einen Auswärtsstrom. Dabei fördern TREK-1-Kanäle die astrozytäre Glutamat-Freisetzung. Immunhistochemische Analysen von Hippocampus-Biopsien, die Patienten mit Temporallappenepilepsie entnommen wurden, zeigen verstärkte TASK-1-Expression auf Astrozyten und TASK-3-Expression sowohl auf Astrozyten als auch Mikrogliazellen, während beide Kanäle in Kontrollgewebe vorwiegend auf Neuronen zu finden sind. Auch die myelinbildenden Oligodendrozyten exprimieren TASK-1-Kanäle, die in einem Mausmodell unter hypo-

xischen Bedingungen zum oligodendroglialen Zellschaden beitragen. Der Kenntnisstand über die Rolle der $\text{K}_{2\text{P}}$ -Kanäle auf nicht-neuronalen Zellen im Gehirn ist noch sehr begrenzt. Auch in Anbetracht der zentralen Rolle, die Gliazellen für die Aufrechterhaltung und Funktionalität von Neuronen erfüllen, sind weitere Studien unerlässlich.

Die mögliche Rolle der $\text{K}_{2\text{P}}$ -Kanäle bei der Entstehung thalamokortikaler Dysrhythmien ist zukünftig weiter zu erforschen, da hierdurch neue pharmakologische Zielstrukturen charakterisiert werden könnten. Für die Behandlung der Schizophrenie werden bereits Kalium-Kanalöffner eingesetzt. Wie diese Pharmaka wirken und ob sie ihre Wirkung durch einen verstärkten Kalium-Strom in Teilen des Thalamus vermitteln, ist bislang unbekannt. Die Inhibition von TREK-1- und TASK-3-Kanälen als therapeutische Strategie zur Behandlung von Depressionen wird ebenfalls diskutiert, was einen möglichen Beitrag der $\text{K}_{2\text{P}}$ -Kanäle bei affektiven Störungen hervorhebt. So scheinen $\text{K}_{2\text{P}}$ -Kanäle potenzielle Zielstrukturen von Pharmaka zu sein, deren Anwendung über die Anästhesie hinausgeht.

Die Etablierung von $\text{K}_{2\text{P}}$ -Kanälen als therapeutische Zielstrukturen wird derzeit noch durch den Mangel an geeigneten experimentellen Werkzeugen erschwert. Bislang stehen nur wenige zelltypspezifische oder induzierbare transgene Mauslinien zur Verfügung, die Einblicke in die zelltyp- oder entwicklungsabhängige Funktion von $\text{K}_{2\text{P}}$ -Kanälen gewähren würden. Auch stehen nur wenige selektive Kanalmodulatoren für pharmakologische Experimente und als potenzielle Therapeutika zur Verfügung. Die Mehrzahl der erhältlichen Substanzen übt eine hemmende Wirkung aus, ist semi-selektiv und erlaubt daher keine Unterscheidung der Kanalsubtypen. Rezent wurden die ersten Kristallstrukturen von $\text{K}_{2\text{P}}$ -Kanälen (TWIK-1, TRAAK) veröffentlicht. Diese Studien verbessern nicht nur unser biophysikalisches Verständnis der Kanäle, sondern vereinfachen zukünftig auch die Entwicklung neuer spezifischer Modulatoren.

Auch fast 20 Jahre nach der Entdeckung dieser Kanalfamilie gibt es noch

viele Aspekte der K_{2P} -Kanalphysiologie, die unverstanden sind. Nach Aufklärung der muskarinischen Inhibition von TREK-1-, TASK-1- und TASK-3-Kanälen werden weitere Studien notwendig sein, um die G-Protein-vermittelten Signalwege und ihre Auswirkungen auf verschiedene K_{2P} -Kanäle nachvollziehbar zu machen. Zudem gibt es noch offene Fragen zur Physiologie der Dimerisierung der Kanaluntereinheiten. Sowohl Homo- als auch Heterodimere können einen funktionellen K_{2P} -Kanal bilden. In den letzten Jahren sind immer mehr mögliche Heterodimer-Kombinationen bekannt geworden (THIK-1/THIK-2; TASK-1/TASK-3; TWIK-1/TASK-1 bzw. TASK-3; TWIK-1/TREK-1). Die physiologische Relevanz dieser variablen Kanalzusammensetzung ist jedoch noch weitgehend unbekannt.

Korrespondenzadresse

Dr. rer. nat. P. Ehling

Klinik für Allgemeine Neurologie
Universität Münster
Albert-Schweitzer-Campus 1, 48149 Münster
petra.ehling@uni-muenster.de

Dr. rer. nat. Petra Ehling geb. 1982 in Gronau/ Westfalen. Diplom (Biologie, 2006) an der Universität Köln und Promotion (Dr. rer. nat., 2010) an der Westfälischen Wilhelms-Universität Münster. Seit 2011 wissenschaftliche Mitarbeiterin an der Klinik für Allgemeine Neurologie des Universitätsklinikums Münster. Ihr wissenschaftlicher Schwerpunkt liegt auf der Charakterisierung der Rolle von K_{2P} -Kanälen auf verschiedenen pathophysiologisch relevanten Zelltypen (Neurone, Immunzellen, Oligodendrozyten) bei der Entstehung der Multiplen Sklerose. Oppenheim-Forschungspreis 2013.

Dr. med. Stefan Bittner geb. 1983 in Erlangen. Studium der Biomedizin (B.Sc., 2007) und Humanmedizin (2010) in Würzburg. Promotion zum Dr. med. (2012) an der Universität Würzburg. Seit 2011 Assistenzarzt und wissenschaftlicher Mitarbeiter in der Klinik für Allgemeine Neurologie an der Universitätsklinik Münster. Seit 2012 Leiter der Nachwuchs-Forschungsgruppe für experimentelle Neuroimmunologie, insbesondere zur Rolle von Ionenkanälen im Rahmen von autoimmuner Neuroinflammation. Preise: Sobek-Preis für Multiple Sklerose-Forschung (2014), Stipendium für Postdoktoranden der Daimler und Benz Stiftung (2014), Oppenheim-Forschungspreis (2013).

Dr. rer. nat. Sven G. Meuth geb. 1977 in Limburg a. d. Lahn. Studium der Medizin und Neurobiologie in Magdeburg, Basel und Dallas. Promotion zum Dr. med. (2005) und Dr. rer. nat. (2007) an der Otto-von-Guericke-Universität Magdeburg. Seit 2010 W3-Professur für Neuropathophysiologie am Institut

für Physiologie I und seit 2013 stellvertretender Direktor der Klinik für Allgemeine Neurologie an der Universitätsklinik Münster. Von 2005 bis 2010 Assistenzarzt und wissenschaftlicher Mitarbeiter an der Neurologischen Klinik der Universität Würzburg. Preise: Heinrich Pette-Preis (2014), Pro-Scientia-Förderpreis der Eckhart-Buddecke-Stiftung (2013), Forschungspreis der Maria-Möller-Stiftung (2012), Oppenheim Forschungspreis (2010), Sobek-Preis für Multiple Sklerose-Forschung (2010), u. a. Forschungsgebiete: Mechanismen der autoimmun-entzündlichen Neurodegeneration.

Dr. rer. nat. Thomas Budde geb. 1962 in Hagen/ Westfalen. Diplom (Biologie, 1990) und Promotion (Dr. rer. nat., 1993) an der Ruhr-Universität Bochum. Von 1993 bis 1995 Forschungsaufenthalt an der University of Iowa, anschließend bis 1997 Helmholtz-Stipendiat des BMBF. 1997–2005 wissenschaftlicher Mitarbeiter am Institut für Physiologie der Otto-von-Guericke-Universität Magdeburg. Habilitation im Fach Physiologie im Jahr 2000. Auszeichnung mit dem Novartis-Preis für therapeutische Forschung im Jahr 2002. Seit 2005 wissenschaftlicher Mitarbeiter am Institut für Physiologie I der Westfälischen Wilhelms-Universität. 2007 Ernennung zum außerplanmäßigen Professor. Der wissenschaftliche Schwerpunkt liegt auf der molekularen und zellulären Analyse der Funktion und Dysfunktion des thalamokortikalen Systems.

Danksagung. Wir danken Frau Heike Blum für die exzellente grafische Illustration.

Literatur

1. Bayliss DA, Barrett PQ (2008) Emerging roles for two-pore-domain potassium channels and their potential therapeutic impact. *Trends Pharmacol Sci* 29:566–575
2. Bista P, Cerina M, Ehling P, Leist M, Pape HC, Meuth SG, Budde T (2014) The role of two-pore-domain background K^+ (K_{2P}) channels in the thalamus. *Pflugers Arch* 467(5): 895–905
3. Bista P, Pawlowski M, Cerina M, Ehling P, Leist M, Meuth P, Aissaoui A, Borsotto M, Heurteaux C, Decher N, Pape HC, Oliver D, Meuth SG, Budde T (2015) Differential phospholipase C-dependent modulation of TASK and TREK two-pore domain K^+ channels in rat thalamocortical relay neurons. *J Physiol* 593.1:127–144
4. Bittner S, Ruck T, Schuhmann M, Herrmann A, Maati H, Bobak N, Göbel K, Langhauser F, Stegner D, Ehling P, Borsotto M, Pape H-C, Nieswandt B, Kleinschnitz C, Heurteaux C, Galla H-J, Budde T, Wiendl H, Meuth S (2013) Endothelial TWIK-related potassium channel-1 (TREK1) regulates immune-cell trafficking into the CNS. *Nat Med* 19:1161–1165
5. Enyedi P, Cziráj G (2010) Molecular background of leak K^+ currents: two-pore domain potassium channels. *Physiol Rev* 90:559–605
6. Goldstein S, Bockenhauer D, O'Kelly I, Zilberberg M (2001) Potassium leak channels and the KCNK family of two-P-domain subunits. *Nature reviews. Neuroscience* 2:175–184
7. Lesage F (2003) Pharmacology of neuronal background potassium channels. *Neuropharmacology* 44:1–7
8. Lesage F, Lazdunski M (2000) Molecular and functional properties of two-pore-domain potassium channels. *Am J Physiol Renal Physiol* 279:R801
9. Llinás R, Steriade M (2006) Bursting of thalamic neurons and states of vigilance. *J Neurophysiol* 95:3297–3308
10. Mathie A (2007) Neuronal two-pore-domain potassium channels and their regulation by G protein-coupled receptors. *J Physiol* 578:377–385
11. Patel AJ, Honore E, Lesage F, Fink M, Romey G, Lazdunski M (1999) Inhalational anesthetics activate two-pore-domain background K^+ channels. *Nat Neurosci* 2:422–426
12. Sherman S, Guillery R (2006) Exploring the Thalamus and its role in cortical function, 2nd ed. The MIT Press, Cambridge

Modulation der Funktion von AMPA-Rezeptoren durch auxiliäre Proteine

AMPA-Rezeptoren – Diversität

Glutamat, der wichtigste erregende Transmitter im zentralen Nervensystem, entfaltet seine Wirkung über die Aktivierung unterschiedlicher Rezeptorklassen: AMPA, NMDA, Kainat und metabotrope Rezeptoren. Von diesen sind AMPA-Rezeptoren für den größten Teil der schnellen synaptischen Ströme verantwortlich. AMPA-Rezeptoren sind Tetramere, die sich aus unterschiedlichen Kombination der Untereinheiten GluA1–GluA4 zusammensetzen. Die Untereinheiten definieren die Eigenschaften der AMPA-Rezeptoren. Stromeigenschaften wie Deaktivierung, Desensitisierung und Erholung von der Desensitisierung hängen beispielsweise von der Rezeptorkomposition ab. Der GluA2-Untereinheit kommt dabei eine besondere Rolle zu. Rezeptoren, die diese Untereinheit beinhalten, sind für Ca^{2+} -Ionen undurchlässig, haben insgesamt eine geringe Einzelkanalleitfähigkeit und weisen eine lineare Strom-Spannungskurve auf. Im Unterschied dazu sind AMPA-Rezeptoren, denen die GluA2-Untereinheit fehlt, Ca^{2+} -permeabel, sie haben eine hohe Leitfähigkeit und eine rektifizierende Strom-Spannungskurve. Diese besondere Rolle der GluA2-Untereinheit resultiert vom Editieren der messenger RNA (mRNA oder Boten-RNA) an einem CAG-Codon. So gut wie 100 % der mRNA der GluA2-Untereinheit ist an diesem Codon zu CIG editiert, das für die Aminosäure Arginin codiert, im Unterschied zum CAG der uneditierten mRNA, das Codon, welches an korrespondierender Stelle in den Untereinheiten GluA1, GluA3 und GluA4 für Glutamin codiert. Alternatives Spleißen der prä-mRNA führt außerdem

dazu, dass jede AMPA-Rezeptoruntereinheit in zwei Varianten vorliegt, nämlich der Flip- und Flop-Form. Auch die Flip- und Flop-Formen der Untereinheiten spielen eine Rolle für die AMPA-Rezeptoreigenschaften. So zum Beispiel ist die Desensitisierung der AMPA-Rezeptoren, die nur aus Flip-Untereinheiten bestehen, im Allgemeinen langsamer als die der aus Flop-Untereinheiten bestehende Rezeptoren. Die verschiedenen AMPA-Rezeptoruntereinheiten und Flip- und Flop-Varianten weisen sehr unterschiedliche regions- und entwicklungspezifische Expressionsprofile auf [6].

Auxiliäre Untereinheiten der AMPA-Rezeptoren

Die physiologischen Eigenschaften, der Transport zur Zellmembran und die subzelluläre Lokalisation der AMPA-Rezeptoren hängt nicht nur von den verwendeten GluA1–4 Untereinheiten, sondern auch von der Interaktion mit sogenannten auxiliären Proteinen wie den TARPs ab. Die funktionelle Bedeutung dieser Proteine wurde ersichtlich, als der Phänotyp der „Stargazer-Maus“, die an epileptischen Anfällen, Dyskinesie und Ataxie leidet, auf eine Mutation im Stargazer-Gen zurückgeführt werden konnte. Dieses Gen codiert für ein Protein, das besonders hoch in Körnerzellen des Cerebellums exprimiert ist. Stargazin ist verantwortlich für den Transport von AMPA-Rezeptoren auf die Zellmembran der Körnerzellen, was erklärt, dass die Körnerzellen der Stargazer-Mäuse aufgrund fehlender synaptischer AMPA-Rezeptoren durch Moosfasern nicht mehr aktiviert werden können [1, 3]. Eine Daten-

bankanalyse zeigte später, dass Stargazin das erste Mitglied der davor unbekannten TARPs (transmembrane AMPA receptor regulatory proteins) ist. Alle Proteine der TARP-Familie interagieren mit AMPA-Rezeptoren und beeinflussen deren Membrantransport und Stromeigenschaften. Zu den TARPs gehören die sechs Mitglieder Stargazin (oder auch TARP γ -2), γ -3, γ -4, γ -5, γ -7 und γ -8.

Mithilfe von Proteomanalysen haben wir sowie andere Gruppen mehr als 30 neue Proteine identifiziert, die mit AMPA-Rezeptoren interagieren [2, 7–9]. Nur ein paar von diesen sind bisher detailliert analysiert worden und erfüllen die Kriterien für AMPA – Rezeptor auxiliäre Untereinheiten. Um als auxiliäre Untereinheit klassifiziert zu werden, darf ein Protein 1) alleine keinen Kanal bilden, 2) es muss ein direkter und stabiler Interaktionspartner von Kanal- oder Rezeptorproteinen sein, 3) es muss die Funktion und/oder den Transport von Kanal- oder Rezeptorproteinen modulieren und 4) es muss für die normale Funktion der von Kanal- oder Rezeptorproteinen *in vivo* notwendig sein. Derzeit erfüllen neben den TARPs nur Cornichon 2 und 3 und CK-AMP44 diese Kriterien und sind demnach von den vielen bekannten Proteinen, die mit AMPA-Rezeptoren interagieren, die einzigen gesicherten auxiliären Proteine des Säugetiergehirns. GSG1L ist ein weiteres mit AMPA-Rezeptoren interagierendes Protein, von dem es sehr wahrscheinlich ist, dass es ein auxiliäres Protein ist. Allerdings wurde die Funktion von GSG1L bisher nur in heterologen Zellen untersucht. Eine Analyse der Funktion im Gehirn steht noch aus. SynDIG1 (Synapse Differentiation Induced Gene 1) schließ-

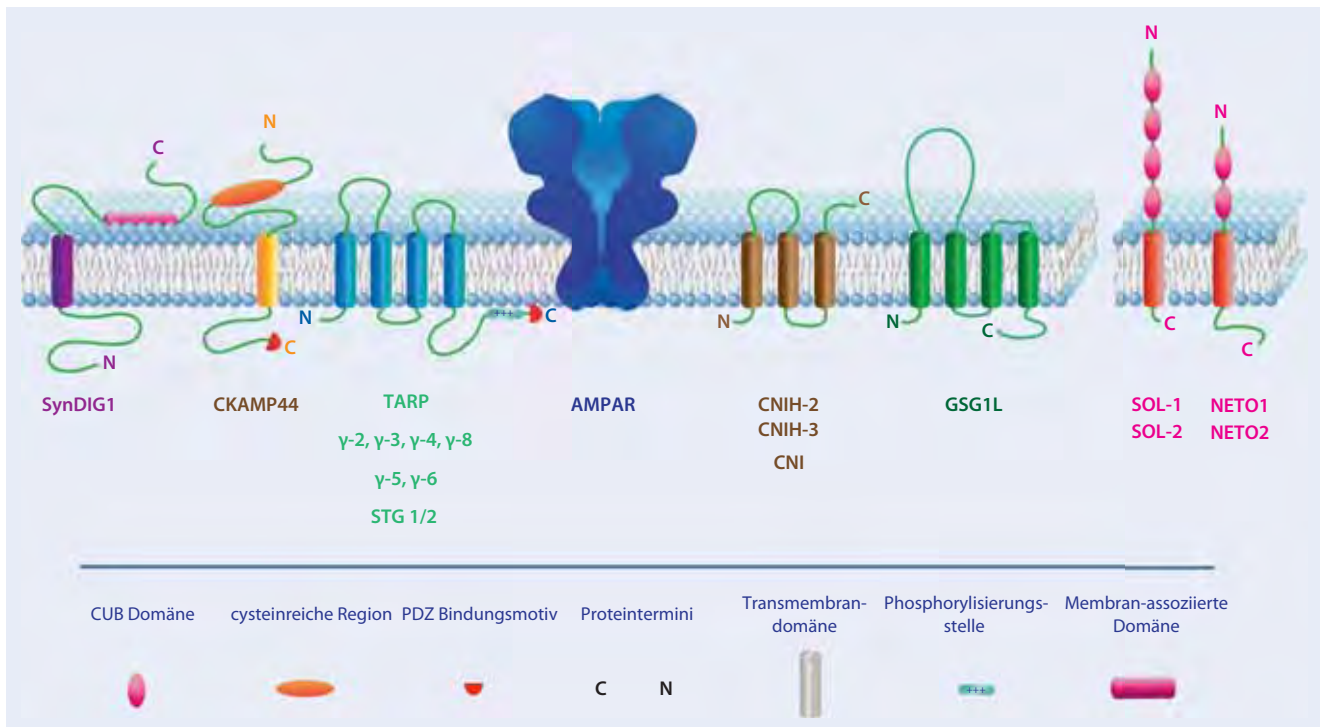


Abb. 1 ▲ Schematische Darstellung der AMPA-Rezeptor auxiliären Untereinheiten CKAMP44, TARPs, Cornichons. Ob GSG1L in der Tat eine auxiliäre Untereinheit ist, muss noch gezeigt werden. SynDIG1 ist ein mit AMPA-Rezeptoren interagierendes Protein, das wahrscheinlich nicht als echte auxiliäre Untereinheit klassifiziert werden kann. STG1 und 2, Cni, Sol1 und 2 sind auxiliäre Untereinheiten in *Caenorhabditis elegans*. Neto 1 und 2 sind auxiliäre Untereinheiten von Kainat-Rezeptoren

lich ist ebenfalls ein Protein, das mit AMPA-Rezeptoren interagiert und von dem angenommen wurde, dass es ein auxiliäres Protein ist. So führte Überexpression und Knockdown von SynDIG1 zur Hoch- bzw. Runterregulation der Zahl der AMPA-Rezeptoren auf der Zellmembran und in Synapsen von kultivierten Neuronen. Später wurde allerdings gezeigt, dass SynDIG1 die Stromeigenschaften der AMPA-Rezeptoren nicht moduliert. Zudem beeinflusst SynDIG1 nicht nur die Expression der AMPA-, sondern auch die der NMDA-Rezeptoren. Die Daten deuteten darauf hin, dass SynDIG1 generell die Zahl der Glutamat-Rezeptoren beeinflusst, indem es die Zahl der Synapsen durch einen bisher noch nicht verstandenen Mechanismus erhöht. Die hohe Expression von SynDIG1 vor allem während der Hirnentwicklung spricht ebenfalls dafür, dass dieses Protein eine Rolle für die Synaptogenese spielt.

In diesem Review befassen wir uns mit der Regulation der Expression und Funktion der AMPA-Rezeptoren durch die Interaktion mit auxiliären Untereinheiten. Erwähnt werden sollte allerdings,

dass solch eine Kontrolle nicht spezifisch für diesen Rezeptor ist. Auxiliäre Untereinheiten, die ähnliche Funktionen ausüben, sind auch für andere ligandengesteuerte ionotrope und metabotrope Rezeptoren bekannt. Neto 1 und 2 zum Beispiel binden an Kainatrezeptoren und beeinflussen deren Kanaleigenschaften. Neto 1 bindet, zumindest in heterologen Zellen, auch an NMDA-Rezeptoren. Ob Neto1 allerdings eine auxiliäre Untereinheit für NMDA-Rezeptoren im Gehirn ist, wurde bisher nicht überzeugend nachgewiesen. Die KCTD (potassium channel tetramerization domain-containing) – Proteine 8, 12, 12b und 16 binden an GABA(B)-Rezeptoren und modulieren deren Eigenschaften. Auxiliäre Untereinheiten sind auch in Invertebraten wie *Drosophila melanogaster* und *Caenorhabditis elegans* identifiziert worden. Beispielsweise hängt die normale Funktion und Expression der Glutamat-Rezeptoren in *Caenorhabditis elegans* von der Interaktion mit STG1 und 2 (stargazin-like protein 1 und 2), Cni-1 (Cornichon 1) und SOL-1 und 2 (suppressor of lurcher 1 und 2) ab. MOLO-1 ist eine auxiliäre Untereinheit, wel-

che die Funktion von Levamisol-sensitiven Acetylcholin-Rezeptoren moduliert. Schließlich gibt es auxiliäre Untereinheiten nicht nur für ligandengesteuerte Rezeptoren, sondern auch für spannungsgesteuerte Kanäle. Auxiliäre Untereinheiten sind notwendige Interaktionspartner und Regulatoren von spannungsgesteuerten Natrium-, Kalium- und Kalziumkanälen (■ Abb. 1).

TARPs. TARPs sind Membranproteine, die eine große Homologie zum spannungsgesteuerten Kalziumkanal γ -1 aufweisen. In der Tat nahm man ursprünglich an, dass diese Proteine ebenfalls Kalziumkanäle sind, was sich in der Benennung der für sie codierenden Gene widerspiegelt: Cacng = calcium channel, voltage-dependent, gamma subunit. TARPs haben vier Transmembranregionen, einen intrazellulären N- und C-Terminus und ein PDZ-Domänen-Bindungs-motiv am C-Terminus. Basierend auf Sequenz- und Funktionsähnlichkeiten können TARPs in zwei Gruppen subklassifiziert werden: Typ 1 TARPs, zu denen γ -2, γ -3, γ -4, und γ -8 gehören, und Typ 2 TARPs, zu denen γ -5, und γ -7 gehören

[4]. Biochemische und funktionelle Analysen zeigten, dass bis zu vier TARP-Moleküle mit einem AMPA-Rezeptor-Tetramer interagieren können. Der Einfluss der TARPs auf die Rezeptoren verstärkt sich mit jedem weiteren Molekül, das an den Rezeptor bindet. Native AMPA-Rezeptoren hippocampaler und cerebellärer Neurone binden zwischen 1 und 4 TARPs. Im Gehirn ist demnach die AMPA-Rezeptor/TARP-Interaktion nicht gesättigt.

TARPs weisen sehr unterschiedliche Expressionsmuster auf: TARP γ -2 findet man vor allem im Cerebellum, in niedrigerer Dichte aber auch im Kortex und Hippocampus. TARP γ -3 wird in vielen Regionen des Vorderhirns wie Cortex und Hippocampus und Riechkolben exprimiert. TARP γ -4 kommt eigentlich in allen Hirnregionen vor, besonders allerdings im Thalamus, Striatum und Riechkolben. TARP γ -5 wird ebenfalls im Riechhirn, aber auch im Cerebellum und Thalamus exprimiert, TARP γ -7 im gesamten Gehirn ohne offensichtliche regionale Unterschiede. TARP γ -8 schließlich wird besonders hoch im Hippocampus, in

niedriger Dichte aber auch im Cortex, Striatum und Riechkolben exprimiert.

Cornichon 2 und 3. Cornichon 2 (CNIH-2) und 3 (CNIH-3) wurden in einer Proteomanalyse als mit AMPA-Rezeptoren interagierende Proteine identifiziert [7]. Sie sind Membranproteine mit drei Transmembranregionen. Cornichon (CNI) war vorher schon in *Drosophila melanogaster* bekannt, wo es als Transportprotein den Transport von Proteinen der Familie der epidermalen Wachstumsfaktoren und von Membranproteinen vom endoplasmatischen Retikulum (ER) zur Zellmembran reguliert. Es wurde angenommen, dass die Säugetier Orthologe CNIH-2 und 3 CNIH-3 ebenfalls Chaperone sein könnten, die den Export der AMPA-Rezeptoren aus dem ER erleichtern und dadurch deren Zahl auf der Zellmembran erhöhen. AMPA-Rezeptor-vermittelte Ströme von CA1-Neuronen in Cornichon-Knockout-Mäusen ähneln denen in GluA1-Knockout-Mäusen, was darauf hindeutete, dass diese Proteine vor allem den Transport von AMPA-Rezeptoren mit GluA1-Untereinheiten zur

Zellmembran unterstützt. Daten weiterer kürzlich veröffentlichter Studien zeigten allerdings, dass die Rolle von CNIH-2 und 3 doch komplexer ist. So wird durch diese auxiliären Untereinheiten nicht nur der Transport von AMPA-Rezeptoren auf die Membran unterstützt, sondern sie interagieren auf verschiedenen Neuronen auch mit den Rezeptoren auf der Zellmembran, wo sie deren Stromeigenschaften modulieren.

CNIH-2 und CNIH-3 werden vor allem im Cortex und Hippocampus exprimiert. Die Expression der beiden Proteine ändert sich mit der Entwicklung des Gehirns. Die Expression erhöht sich postnatal mit einem Maximum in den ersten zwei Wochen nach Geburt, danach verringert sich die Expression. CNIH-2 zum Beispiel kann auch in der Körnerzellschicht des Cerebellums in den ersten Wochen nach Geburt nachgewiesen werden. Die hohe Expressionsdichte während der Entwicklung deutet darauf hin, dass CNIH-2 und CNIH-3 im jungen Gehirn möglicherweise auch als Transportprotei-

Make reliable and healthy slices with **Campden** Instrument **7000smz-2** or **5100mz** vibrating microtomes...



npi provides complete rigs for electrophysiology

npi is distributing:

ALA Scientific perfusion systems and accessories
Burleigh micromanipulators and mounts
Campden vibrating microtomes
CoolLED LED illumination
DragonFly commutators with up to 36 lines
Lumen Dynamics X-Cite fluorescence illumination
Molecular Devices Axon amplifiers and data acquisition
NeuroNexus acute and chronic electrodes
Scientifica micromanipulators, mounts, SliceScope, 2P-Scope
Sensapex piezo driven micromanipulator
TMC vibration isolation tables and Faraday cages

...and apply your drug with **npi** drug application instruments

PDES

Pneumatic Drug application



MVCS

Iontophoretic Drug Application



npi

Electronic Instruments
for the Life Sciences

made to measure

npi electronic GmbH

Phone: +49-(0)7141-97302-30
<http://www.npielectronic.com>
support@npielelectronic.com

ne für andere Proteine als die AMPA-Rezeptoren fungieren.

CKAMP44. Um neue mit AMPA-Rezeptoren interagierende Proteine zu identifizieren, haben wir vor ein paar Jahren eine Proteomanalyse durchgeführt, in der wir mittels Massenspektrometrie Proteinkomplexe analysierten, die wir von Mausgehirnen mit gegen GluA1 gerichteten Antikörpern isoliert hatten. Mit dieser Analyse identifizierten wir zahlreiche Proteine, von denen bis dato nicht bekannt war, dass sie mit AMPA-Rezeptoren interagieren [2]. Eines dieser Proteine analysierten wir im Detail. Wir nannten dieses aus 424 Aminosäuren bestehende Typ 1-Transmembranprotein CKAMP44, basierend auf dem Molekulargewicht von 44 kDa und der N-terminalen extrazellulären Cystein-reichen Domäne, von der wir aufgrund von ähnlichen Motiven in bekannten Proteinen annehmen, dass sie einen für die Funktion des Proteins wichtigen Cystin-Knoten bildet. In der Tat war die Mutation auch nur eines dieser Cysteine in die Aminosäure Alanin ausreichend, um CKAMP44 funktionslos zu machen. CKAMP44 hat ein C-terminales intrazelluläres PDZ-Domänen-Bindungsmotiv (EVTV), über das es mit PSD95 interagiert. Die Deletion dieses Motivs führt zu einem Verlust des Einflusses von CKAMP44 auf die Zahl der synaptischen aber nicht die der extrasynaptischen AMPA-Rezeptoren. Ein paar intrazelluläre Aminosäuren in der Nähe der Transmembranregion sind für die Bindung von CKAMP44 an AMPA-Rezeptoren verantwortlich. Die Bindungsstelle am AMPA-Rezeptor ist unterschiedlich zu der, an die TARPs binden. So kann CKAMP44 auch an AMPA-Rezeptoren binden, an die gleichzeitig auch 4 TARP-Moleküle binden. Interessanterweise binden zumindest ein Teil der AMPA-Rezeptoren in Körnerzellen des Hippocampus sowohl CKAMP44 als auch TARP γ -8 [5]. Biochemische Analysen zeigten, dass CKAMP44 mit den GluA1-, GluA2- und GluA3- Untereinheiten interagiert (die Interaktion mit GluA4 wurde bisher nicht untersucht), aber nicht mit NMDA- oder Kainat-Rezeptoren. CKAMP44 interagiert mit und moduliert sowohl synaptische als auch extrasynaptische AMPA-Rezeptoren [2].

CKAMP44 wird in vielen Hirnregionen exprimiert, einschließlich des Hippocampus, Cortex, Striatums, Thalamus und Riechkolbens. Die stärkste Expression beobachtet man allerdings in Körnerzellen des Gyrus Dentatus.

GSG1L. GSG1L (germline-specific gene 1 like protein) ist ein mit AMPA-Rezeptoren interagierendes Protein, das in zwei unabhängigen Proteomanalysen identifiziert wurde [8, 9]. GSG1L ist ein entfernter Verwandter der TARPs und gehört zur Claudin-Proteinfamilie. GSG1L ist wie die TARPs und Claudins ein Protein mit vier Transmembranregionen und intrazellulärem N- und C-Terminus. Die Interaktion von GSG1L mit AMPA-Rezeptoren moduliert deren Stromeigenschaften, wenn beide Proteine in heterologen Zellen exprimiert werden. So verlängert GSG1L die Deaktivierung, Desensibilisierung und Erholung von der Desensibilisierung von in *Xenopus laevis* Oozyten oder HEK293- Zellen exprimierten GluA1 und GluA2 homomeren und heteromeren Rezeptoren. Zudem erhöht GSG1L die Zahl der GluA2-Untereinheiten auf der Zellmembran von HEK293-Zellen. Schließlich konnte mit immunzytochemischen und immun-elektronenmikroskopischen Untersuchungen gezeigt werden, dass GSG1L in Synapsen von kultivierten Neuronen mit AMPA-Rezeptoren kolokalisiert. Diese Experimente sprechen dafür, dass es sich bei GSG1L ebenfalls um eine auxiliäre Untereinheit von AMPA-Rezeptoren handelt. Allerdings ist bisher nichts über den Einfluss von GSG1L auf die Funktion von AMPA-Rezeptoren im Gehirn bekannt.

GSG1L wird vor allem im Cortex und Striatum exprimiert, wurde aber mit immun-elektronenmikroskopischen Untersuchungen auch in Dornfortsätzen (Spines) von CA3-Pyramidenzellen des Hippocampus detektiert, wo es mit GluA1, GluA4 und PSD95 kolokalisiert.

Der Einfluss der auxiliären Untereinheiten auf Stromeigenschaften von AMPA-Rezeptoren

Detaillierte funktionelle Analysen in heterologen Expressionssystemen (z. B. HEK293-Zellen) zeigten, dass TARPs,

Zusammenfassung · Abstract

Neuroforum 2015 · 21:53–63
DOI 10.1007/s12269-015-0009-1
© Springer-Verlag Berlin Heidelberg 2015

H. Monyer · J. von Engelhardt

Modulation der Funktion von AMPA-Rezeptoren durch auxiliäre Proteine

Zusammenfassung

AMPA-Rezeptoren sind ionotrope Glutamat-Rezeptoren, die für einen großen Teil der schnellen Exzitation im zentralen Nervensystem verantwortlich sind. Ihre Funktion wird über die Zusammensetzung aus den Untereinheiten GluA1–4, aber auch über Interaktion mit auxiliären Untereinheiten moduliert. In den letzten Jahren hat man durch Proteomanalysen eine Reihe an neuen auxiliären Untereinheiten identifiziert und beginnt, die komplexe Kontrolle der physiologischen Eigenschaften und des Membrantransportes der AMPA-Rezeptoren über diese Proteine zu verstehen. Auxiliäre Untereinheiten wie TARPs, Cornichons und CKAMP44 beeinflussen die Lokalisation der Rezeptoren auf der Zellmembran, modulieren deren Stromeigenschaften und spielen eine Rolle bei synaptischer Kurzzeit- und Langzeitplastizität.

Modulation of AMPA receptor function by auxiliary subunits

Abstract

AMPA receptors are ionotropic glutamate receptors that mediate the majority of fast excitatory transmission in the central nervous system. Their function depends on the composition of the subunits GluA1–4, but also on the interaction with auxiliary subunits. Several auxiliary subunits have been identified in proteomic analysis over the last years and we are beginning to understand the complex control of these proteins on physiological properties and membrane-transport of AMPA receptors. Auxiliary subunits such as TARPs, cornichons and CKAMP44 influence receptor localization on the cell membrane, modulate receptor gating, and play a role for synaptic short-term and long-term plasticity.

Keywords

Synaptic plasticity · LTP · LTD · Hippocampus · Cortex

Cornichons, CKAMP44 und GSG1L die Stromeigenschaften der AMPA-Rezeptoren maßgeblich beeinflussen. Die Interaktion dieser auxiliären Untereinheiten mit den Rezeptoren führt zu Änderungen der Deaktivierung, Desensibilisierung, Resensibilisierung, Leitfähigkeit, Of-

	TARP TYPE I				TARP TYPE II			CNIHs		
	γ-2	γ-3	γ-4	γ-8	γ-5	γ-7	CK44	CNIH-2	CNIH-3	GSG1L
Membran Transport	↑	↑	↑	↑	~	↑	↑	↑	↑	N/A
Synaptische Lokalisation	↑	↑	↑	↑	~	↑	↑	↑	N/A	↑
Deaktivierungs-Zeitkonstante	↓	↓	↓	↓	↑	↓	↓	↓	↓	↓
Desensitisierungs-zeitkonstante	↓	↓	↓	↓	↑	↓	↑	↓	↓	↓
Zeitkonstante der Erholung von der Desensitierung	↑	N/A	N/A	↑	N/A	N/A	↓	~	↓	↓
Leitfähigkeit	↑	↑	↑	↑	↑	↑	↑	↑	↑	N/A
Glutamat Affinität	↑	↑	↑	↑	↓	↓	↑	~	↓	N/A
Langzeit Plastizität	↑	N/A	N/A	↑	N/A	N/A	↓	N/A	N/A	N/A
Kurzzeit Plastizität	↓	↓	N/A	↑	N/A	N/A	↓	N/A	N/A	N/A

Tab. 1 ▲ Einfluss von auxiliären Untereinheiten auf Transport und Stromeigenschaften von AMPA-Rezeptoren und auf synaptische Langzeit- und Kurzzeitplastizität

fen-Wahrscheinlichkeit, Affinität für Glutamat und Kainat und Sensitivität für die Blockierung durch Polyamine (■ **Tab. 1**). Die auxiliären Untereinheiten unterscheiden sich dabei beträchtlich in ihrer Modulation der Stromeigenschaften. Sie können sogar einen gegensätzlichen Einfluss auf einen Stromparameter ausüben, auch wenn sie andere Parameter ähnlich verändern. CKAMP44 und TARP γ-8 verlangsamen beispielsweise beide die Deaktivierung der Ströme, haben aber einen gegensätzlichen Einfluss auf die Desensitierung. Verglichen mit der Desensitierung in Körnerzellen von Wildtyp-Mäusen ist sie langsamer in CKAMP44-Knockout-Mäusen und schneller in TARP γ-8-Knockout-Mäusen (■ **Abb. 2**) [5].

Viele der Effekte der Interaktion der auxiliären Untereinheiten mit AMPA-Rezeptoren, die man in heterologen Zellen beobachtet hatte, zeigten sich auch in Experimenten mit akuten Hirnschnit-

ten, in denen extrasynaptische Rezeptoren untersucht wurden. Experimente mit Hirnschnitten zeigen außerdem, dass der Knockout oder Knockdown von auxiliären Untereinheiten zur Veränderung von synaptischen Strömen führt. Die Amplitude von AMPA-Rezeptor-vermittelten Strömen ist beispielsweise in unterschiedlichen Neuronen von TARP, CKAMP44 und Cornichon Knockout-Mäusen reduziert, was zum einen über eine Reduktion der Zahl der synaptischen Rezeptoren, allerdings teilweise eventuell auch über eine Reduktion der Einzelkanal-Leitfähigkeit erklärt werden kann.

Interessanterweise konnte mit der Entdeckung der auxiliären Untereinheiten und ihrer Funktion das lang bekannte Rätsel der Diskrepanz der Stromeigenschaften von in heterologen Zellen exprimierten AMPA-Rezeptoren zu den Eigenschaften von nativen Rezeptoren im Gehirn gelöst werden. So ist die Deaktivie-

rung der AMPA-Rezeptor-vermittelten Ströme in den meisten Neuronen deutlich langsamer als die von in *Xenopus laevis* Oozyten oder HEK293-Zellen exprimierten Rezeptoren. Es ist die Interaktion mit auxiliären Untereinheiten, welche die langsamere Deaktivierung der nativen Rezeptoren erklärt. Eine ähnliche Diskrepanz hatte man auch bei den Stromeigenschaften der Kainatrezeptoren beobachtet. Auch hier kann die langsamere Deaktivierung in Neuronen durch die Interaktion mit Neto1 und Neto2 erklärt werden. Die auxiliären Untereinheiten spielen tatsächlich mit großer Wahrscheinlichkeit eine wichtigere Rolle für Stromkinetiken der nativen AMPA-Rezeptoren als deren Zusammensetzung aus den GluA1-4-Untereinheiten. So unterscheiden sich die Deaktivierungen verschiedener in heterologen Zellen exprimierten AMPA-Rezeptoren (flip und flop GluA1-4) nur um weniger als eine Millisekunde. Die Interak-

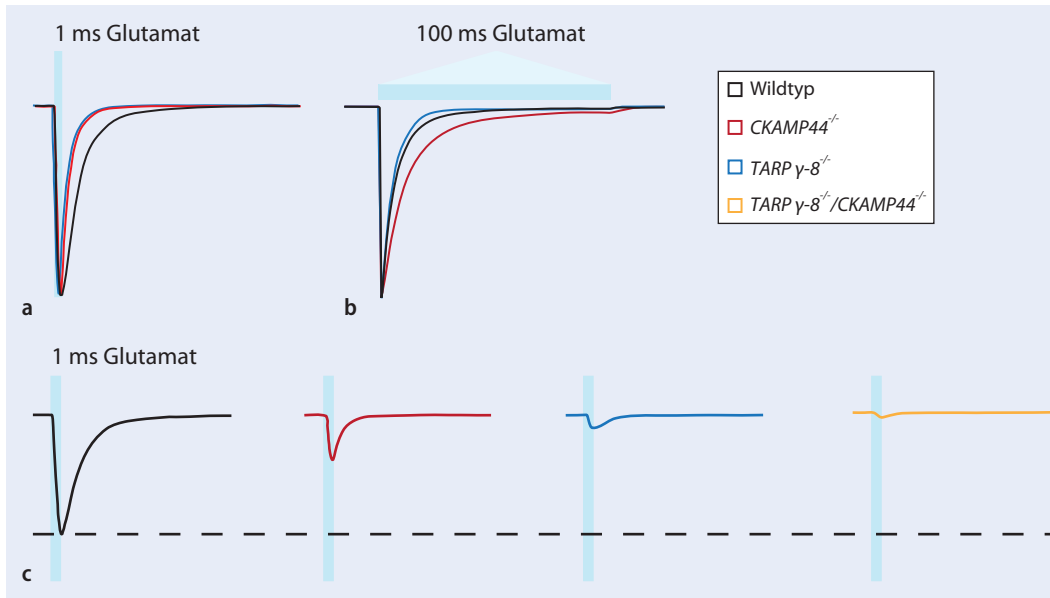


Abb. 2 ▲ **a** Die Deaktivierung von AMPA-Rezeptor-vermittelten Strömen ist in Gyrus Dentatus-Körnerzellen von CKAMP44 und TARP γ-8-Knockout-Mäusen schneller als die Deaktivierung in Körnerzellen von Wildtyp-Mäusen, was zeigt, dass beide auxiliäre Untereinheiten einen ähnlichen Einfluss auf diese Stromeigenschaft haben. **b** Im Unterschied dazu ist die Desensibilisierung in CKAMP44-Knockout-Mäusen langsamer und in TARP γ-8-Knockout-Mäusen schneller als die in Wildtyp-Mäusen. Auf diesen Parameter üben die beiden Proteine also einen gegensätzlichen Einfluss aus. **c** Die reduzierte Amplitude der Ströme in den Knockout-Mäusen zeigt, dass beide Proteine den Transport der AMPA-Rezeptoren auf die Zellmembran unterstützen. AMPA-Rezeptor-vermittelte Ströme fehlten beinahe komplett in Doppelknockout-Mäusen. Extrasynaptische AMPA-Rezeptoren wurden in diesen Experimenten mittels ultra-schneller Applikation von Glutamat für 1 Millisekunde (Deaktivierung und Amplitude), bzw. 100 Millisekunde (Desensibilisierung) auf „Outside-Out Patches“ (das sind kleine Membranflecken, bei denen die Außenseite in Richtung der Applikationspipette weist und auf denen sich nur wenige AMPA-Rezeptoren befinden). Modifiziert von Eric Jacobi nach [5]

tion mit TARPs, Cornichons und GSG1L hingegen verlangsamt die Deaktivierung jeweils um ein Mehrfaches. Die Deaktivierungszeitkonstante von GluA1/2 heteromeren Rezeptoren liegt beispielsweise bei einer Millisekunde, die Interaktion mit CHIH-2 verlangsamt diese Deaktivierung auf mehr als 5 Millisekunden. Deaktivierung ist die Stromeigenschaft, die für die Abfallkinetik synaptischer AMPA-Rezeptor-vermittelter Ströme am relevantesten ist. So diffundiert Glutamat aus den meisten Synapsen wahrscheinlich so schnell, dass synaptische Ströme in ihrer Kinetik eher durch die Deaktivierung als die Desensibilisierung der Rezeptoren beeinflusst werden. In einigen Neuronen, beispielsweise im Hirnstamm, sind die Abfallkinetiken der synaptischen Ströme mit Zeitkonstanten von weniger als einer Millisekunde extrem schnell. So schnelle Kinetiken würde man erwarten, wenn sich Rezeptoren nur aus den AMPA-Untereinheiten GluA1-2 ohne zusätzliche auxiliäre Untereinheiten zusammensetzen. Die Deaktivierung extrasyn-

aptischer Rezeptoren und die Abfallkinetik synaptischer Ströme ist bei den meisten Neuronen allerdings deutlich langsamer, was darauf hindeutet, dass die Kinetiken der Mehrzahl der AMPA-Rezeptoren in diesen Zellen durch die Interaktion mit auxiliären Untereinheiten moduliert wird. In der Tat sind die Abfallkinetiken synaptischer Ströme in hippocampalen CA1-Pyramidenzellen und Mooszellen des Hilus von Cornichon Knockout-Mäusen deutlich schneller als die in Wildtyp-Mäusen, und die genetische Ausschaltung von TARP γ-4 und γ-2 führt zu schnelleren Abfallkinetiken synaptischer Ströme in Neuronen des Striatums bzw. in Sternzellen des Cerebellums.

Man könnte erwarten, dass in Knockout-Mäusen von auxiliären Untereinheiten, die die Deaktivierung verlangsamen, generell die Abfallkinetiken synaptischer Ströme schneller als in Wildtyp-Mäusen sind. In mehreren Studien wurde allerdings gezeigt, dass das nicht notwendigerweise der Fall ist. Die Kinetiken synaptischer Ströme änderten sich in ver-

schiedenen Neuronen mehrerer Knockout-Mäuse von auxiliären Untereinheiten nicht. Die Abfallkinetiken von synaptischen Strömen in Gyrus Dentatus-Körnerzellen von CKAMP44 oder TARP γ-8-Knockout-Mäusen waren beispielsweise nicht unterschiedlich zu denen in Wildtyp-Mäusen obwohl die Deaktivierung extrasynaptischer Ströme signifikant schneller war [5]. Die wahrscheinlichste Erklärung hierfür ist eine funktionelle Redundanz der auxiliären Untereinheiten. So führt die genetische Ausschaltung von CKAMP44 oder TARP γ-8 zu einer Reduktion der Zahl an synaptischen AMPA-Rezeptoren und die verbleibenden Rezeptoren interagieren mit anderen auxiliären Untereinheiten, die ebenfalls die Deaktivierung verlangsamen. In der Tat sind die Abfallkinetiken synaptischer Ströme von TARP γ-2 und TARP γ-3-Knockout-Mäusen unverändert, aber schneller in TARP γ-2/γ-3-Doppelknockout-Mäusen.

Der Einfluss von auxiliären Untereinheiten auf die Lokalisation von AMPA-Rezeptoren

Auxiliäre Untereinheiten beeinflussen die Lokalisation der AMPA-Rezeptoren in zwei Schritten: Erstens können sie den Transport der Rezeptoren zur Zelle verstärken und zweitens beeinflussen sie die Lokalisation der Rezeptoren auf der Zellmembran. Der Transport von AMPA-Rezeptoren ist ein genau kontrollierter Prozess. Nachdem sich die AMPA-Rezeptoren aus den vier Untereinheiten zusammengesetzt haben, verlassen die das ER und gelangen via Golgi-Apparat zur Zelloberfläche. Im ER gibt es eine stringente Qualitätskontrolle, die gewährleistet, dass nur korrekt gefaltete und zusammengesetzte AMPA-Rezeptoren das ER verlassen. Außerdem wird die Menge an AMPA-Rezeptoren, die das ER verlassen, über posttranslationale Modifikationen wie Glykosylierung und Phosphorylierung der Rezeptoren moduliert. Von einigen auxiliären Untereinheiten ist bekannt, dass sie schon im ER mit AMPA-Rezeptoren interagieren und deren Transport zur Zellmembran unterstützen. Cornichons beispielsweise wandern zwischen Golgi-Apparat und ER hin und her. Im ER helfen sie AMPA-Rezeptoren, an die sie binden, dieses zu verlassen und schließlich via Golgi-Apparat zur Zellmembran zu gelangen. Die Assoziation von TARPs mit AMPA-Rezeptoren ändert deren N-Glycosylierung zu einem reiferen Muster, was das Verlassen des ERs erleichtert. Möglicherweise verstärken auxiliäre Untereinheiten das Verlassen des ERs auch, indem die Assoziation an den Rezeptor zu einer Maskierung von ER-Retentionsignalen führt. Außerdem wurde angenommen, dass die Interaktion mit auxiliären Untereinheiten zu einer Stabilisierung von sogenannten exportkompetenten Konformationen des AMPA-Rezeptors führt. Mutationen des AMPA-Rezeptors, die Bindung an den Agonisten und die Desensibilisierung verändern, beeinflussen auch die Wahrscheinlichkeit, dass der Rezeptor das ER verlassen kann, was darauf hindeutet, dass die ER Qualitätskontrollmaschinerie Rezeptoren mit bestimmten Konformationen präferenziell

verlassen lässt. Demnach ist es auch möglich, dass auxiliäre Untereinheiten, die Stromeigenschaften und Glutamat-Affinität beeinflussen, ebenfalls deren Export aus dem ERs erleichtern, indem sie durch ihre Interaktion die Konformation des AMPA-Rezeptors verändern.

Einige auxiliäre Untereinheiten verstärken nicht nur den Transport zur Zelloberfläche, sondern beeinflussen auch deren Lokalisation auf der Zellmembran. Genetische Ausschaltung einiger auxiliärer Untereinheiten führt vor allem zur Reduktion der Zahl synaptischer Rezeptoren (z. B. TARP γ -2 in cerebellären Sternzellen), wogegen die genetische Ausschaltung anderer auxiliärer Untereinheiten vor allem die Zahl extrasynaptischer Rezeptoren verringert (z. B. TARP γ -8 in CA1 Pyramidenzellen). Auxiliäre Untereinheiten beeinflussen die subzelluläre Lokalisation der Rezeptoren über die Interaktion mit intrazellulären Proteinen wie zum Beispiel PSD95, ein wichtiges Strukturmolekül der Postsynapse. So ist die Interaktion von TARP γ -2 mit PSD95 notwendig, um AMPA-Rezeptoren in Synapsen der cerebellären Körnerzellen zu verankern. Dies kann auch erklären, warum die genetische Ausschaltung von PSD95 zur Reduktion der Zahl synaptischer Rezeptoren führt. Die Funktion der TARPs wird über die Phosphorylierung einiger intrazellulärer Aminosäuren kontrolliert. Die Phosphorylierung reduziert die Assoziation des positiv geladenen C-Terminus der TARPs mit den negativ geladenen Lipiden der Zellmembran. Dadurch wird die Interaktion mit PSD95 ermöglicht, sodass der TARP/Rezeptorkomplex quasi von PSD95 eingefangen wird, wenn er über laterale Diffusion in die Synapse gerät. Dieser Mechanismus ist wahrscheinlich auch bedeutsam für die Rolle, die TARPs bei synaptischer Plastizität spielen. So ist die Phosphorylierung und Dephosphorylierung von TARP γ -2 involviert bei der Induktion von Langzeitpotentierung (LTP) bzw. Langzeitdepression (LTD) synaptischer Ströme. Bemerkenswerterweise ist die Interaktion der TARPs mit PSD95 zwar für die basale Kontrolle der Anzahl an synaptischen AMPA-Rezeptoren wichtig, nicht aber für die synaptische Plastizität, bei der die Phosphorylierung und Dephosphorylie-

rung von TARPs notwendig ist. So führt die Deletion des PDZ-Domänen-Bindungsmotivs von TARP γ -8 zwar durch die fehlende Interaktionsmöglichkeit mit PSD95 zu einer reduzierten Zahl an synaptischen AMPA-Rezeptoren aber nicht zu einer Beeinträchtigung der Langzeitpotentierung synaptischer Ströme in hippocampalen CA1-Pyramidenzellen. Kürzlich haben wir gezeigt, dass CKAMP44 ebenfalls am C-Terminus ein PDZ-Domänen-Bindungsmotiv (EVTV) hat, über das es mit PSD95 interagiert. Deletion dieses Motivs führt zu einem kompletten Verlust des Einflusses auf die Zahl synaptischer AMPA-Rezeptoren, wogegen der Einfluss auf die Zahl extrasynaptischer Rezeptoren nicht beeinträchtigt wird [5]. Dies zeigt, dass CKAMP44 die Zahl der AMPA-Rezeptoren auf der Zellmembran ebenfalls in einem zweistufigen Prozess kontrolliert. Im ersten Schritt erhöht CKAMP44 die Zahl der extrasynaptischen Rezeptoren möglicherweise durch vermehrten Transport des Rezeptors zur Zellmembran. Die Interaktion mit CKAMP44 begünstigt möglicherweise den Export aus dem ER. In einem zweiten Schritt erhöht CKAMP44 die Zahl synaptischer Rezeptoren, indem der AMPA/CKAMP44 Rezeptorkomplex an PSD95 bindet.

Wenn man bedenkt, welch dramatischen Effekt die genetische Ausschaltung von auxiliären Untereinheiten auf die Zahl der AMPA-Rezeptoren auf einigen Neuronen hat, könnte man vermuten, dass der Transport der Rezeptoren zur Zellmembran und deren Verankerung in der Synapse ohne die Hilfe von auxiliären Untereinheiten sehr ineffizient ist. Das scheint zumindest in cerebellären Körnerzellen der Fall zu sein, bei denen es zum kompletten Verlust der Rezeptoren auf der Zellmembran und in Synapsen kommt, wenn TARP γ -2 mutiert ist. Auf der anderen Seite kann man Rezeptoren auf CA1-Pyramidenzellen selbst dann nachweisen, wenn mehrere TARPs in Dreifachknockout-Mäusen genetisch ausgeschaltet wurden (TARP γ -2/ γ -3/ γ -4, TARP γ -2/ γ -3/ γ -8 oder TARP γ -3/ γ -4/ γ -8). Ähnliches gilt auch für Gyrus Dentatus-Körnerzellen von CKAMP44/TARP γ -8-Doppelknockout-Mäusen, bei denen es zu einer mehr als 90%igen Reduktion der extrasynaptischen und einer

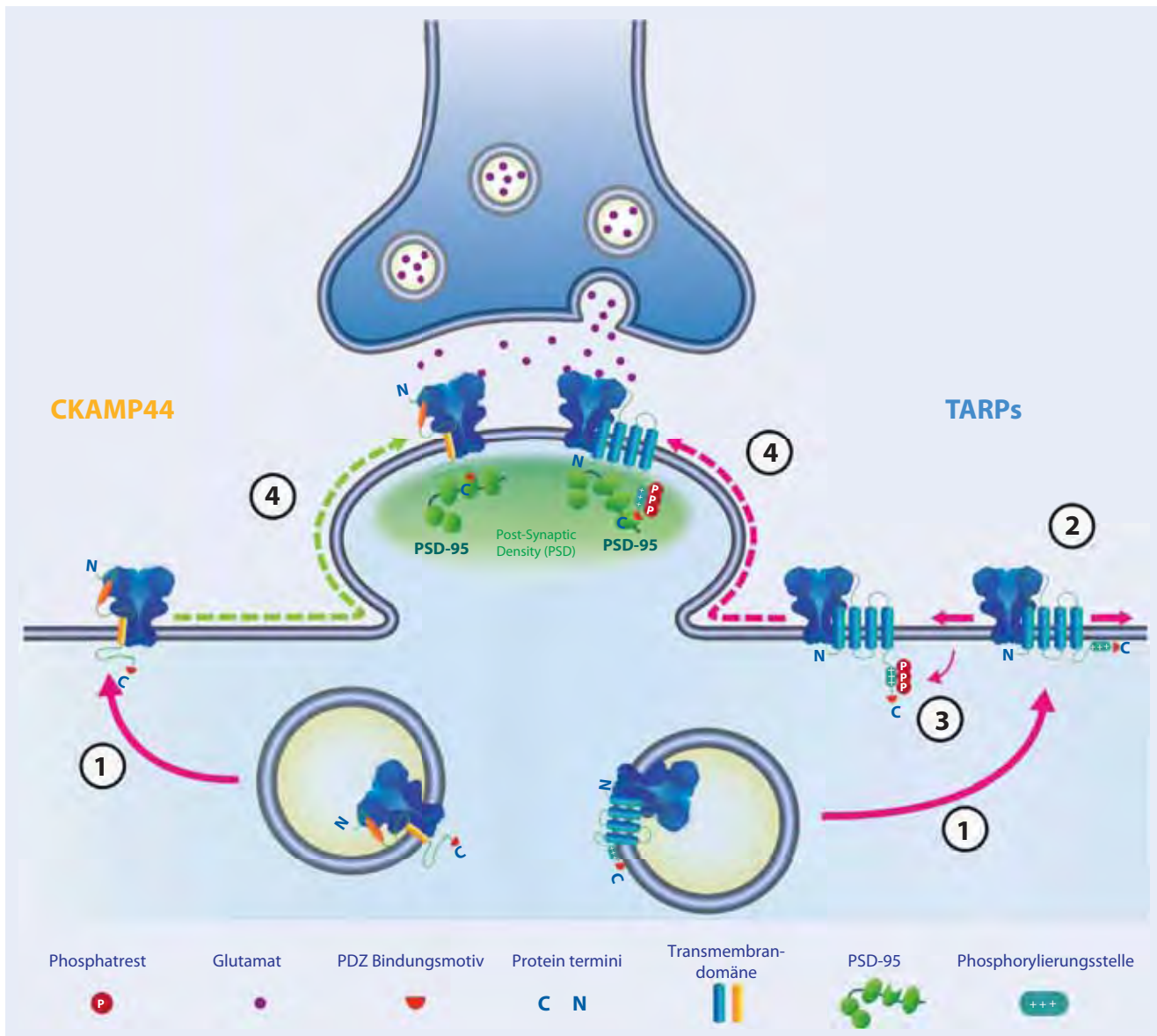


Abb. 3 ▲ AMPA-Rezeptor-assoziierte Untereinheiten wie CKAMP44 und TARPs unterstützen den Transport der Rezeptoren zur Zellmembran (1). Der positiv geladene C-Terminus der TARPs interagiert mit den negativ geladenen Lipiden der Membran (2). Phosphorylierung C-terminaler Aminosäuren neutralisiert die Ladung und führt zu einer Lockerung der Interaktion mit benachbarten Lipiden (3). Komplexe aus assoziierter Untereinheit und AMPA-Rezeptor diffundieren in die Synapse, wo sie über Interaktion des PDZ-Domänen-Bindungsmotivs mit PSD95 verankert wird (4)

etwa 70 %igen Reduktion der synaptischen AMPA-Rezeptoren kommt. Körnerzellen exprimieren allerdings auch andere assoziierte Untereinheiten, wie z. B. TARP γ -2 und γ -3, die für den Transport der verbleibenden Rezeptoren verantwortlich sein können. Es ist außerdem gut möglich, dass andere der kürzlich entdeckten mit AMPA-Rezeptoren interagierenden Proteine den Transport der verbleibenden Rezeptoren in den erwähnten Doppel- und Trippelknockout-Mäusen ermöglichen (■ Abb. 3).

Der Einfluss der assoziierten Untereinheiten auf synaptische Langzeitplastizität

Man nimmt an, dass Lernen und Gedächtnis mit einer lang anhaltenden Änderung synaptischer Stromstärke einhergehen. Das molekulare Korrelat dieser Änderung ist der Einbau oder die Entfernung von AMPA-Rezeptoren in bzw. aus der Synapse. Da assoziierte Untereinheiten den Transport von AMPA-Rezeptoren maßgeblich kontrollieren, ist es

wahrscheinlich, dass sie auch einen Einfluss auf synaptische Plastizität ausüben. Die genetische Ausschaltung von TARP γ -2 oder γ -8 führt tatsächlich zu einer beeinträchtigten LTP und LTD synaptischer Ströme in CA1-Pyramidenzellen und Gyrus Dentatus-Körnerzellen. Wie oben bereits erwähnt, ist die Phosphorylierung der TARPs für den Einfluss auf synaptische Plastizität notwendig. Die Induktion von LTP und LTD führt über Aktivierung von NMDA-Rezeptoren zur Phosphorylierung von TARPs durch CaMKII

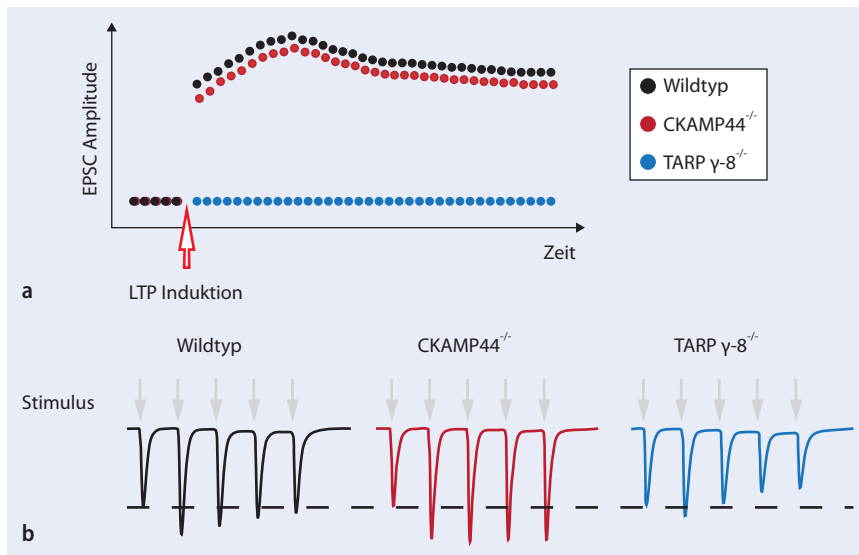


Abb. 4 ▲ **a** In TARP γ -8-Knockout-Mäusen wird LTP von Strömen in Perforant Path Synapsen der Körnerzellen nicht induziert. Im Unterschied dazu ist LTP in CKAMP44-Knockout-Mäusen nicht verändert. **b** CKAMP44 und TARP γ -8 üben einen gegensätzlichen Einfluss auf die synaptische Plastizität aus. So kommt es zu einer verstärkten Fazilitation synaptischer Ströme in CKAMP44-Knockout-Mäusen bzw. Depression in TARP γ -8-Knockout-Mäusen, wenn Perforant Path Synapsen fünf Mal stimuliert werden. Modifiziert von Eric Jacobi nach [5]

(calcium-calmodulin kinase II) und PKC (protein kinase C) oder Dephosphorylierung durch PP1 (phosphatase 1). LTP ist auch in CNIH2/-3-Doppelknockout-Mäusen deutlich reduziert. Die Tatsache, dass AMPA-Rezeptor-vermittelte Ströme in CA1-Pyramidenzellen von CNIH2/-3-Doppelknockout-Mäusen denen von GluA1-Knockout-Mäusen ähneln, führte zur Hypothese, dass die Aufgabe der Cornichons vor allem die eines Chaperons ist, das präferenziell GluA1-AMPA-Rezeptoren zur Zelloberfläche transportiert. Folglich könnte die genetische Ausschaltung der beiden auxiliären Untereinheiten zur Reduktion von LTP dadurch führen, dass es nicht ausreichend AMPA-Rezeptoren auf der Zellmembran gibt. Allerdings haben weitere Studien später gezeigt, dass AMPA-Rezeptoren auch auf der Zellmembran mit Cornichons interagieren, wo sie die Funktion der Rezeptoren modulieren. Es gilt also die wichtige Frage zu beantworten, ob Cornichons synaptische Plastizität in CA1-Pyramidenzellen direkt ähnlich wie TARPs beeinflussen, oder indirekt indem sie die Zahl der AMPA-Rezeptoren auf der Zellmembran kontrollieren. CKAMP44 scheint im Unterschied zu den TARPs und Cornichons keinen Einfluss auf synaptische Plastizität auszu-

üben. So ist die LTP synaptischer Ströme in CKAMP44-Knockout-Mäusen nicht unterschiedlich zu der in Wildtyp-Mäusen (■ Abb. 4) [5].

Der Einfluss der auxiliären Untereinheiten auf synaptische Kurzzeitplastizität

Kurzzeitplastizität ist die Änderung synaptischer Stromamplituden auf kurzen Zeitskalen. Es sind präsynaptische Mechanismen, die in den meisten Synapsen die Kurzzeitplastizität beeinflussen. Die Aktivierung von Synapsen mit hoher Vesikel-Freisetzungswahrscheinlichkeit reduziert die Zahl der für die Freisetzung bereiten Vesikel, sodass eine zweite kurz darauf erfolgende Aktivierung zu einer geringeren Zahl an freigesetzten Vesikeln führt. Als Konsequenz davon werden weniger postsynaptische Rezeptoren aktiviert, die Stromamplitude verringert sich. Die Aktivierung von Synapsen mit geringer Freisetzungswahrscheinlichkeit auf der anderen Seite führt nicht immer zur Freisetzung eines Vesikels. Obgleich Kalziumionen normalerweise sehr schnell aus der präsynaptischen Axonendigung beseitigt werden, kann die Kalziumkonzentration dennoch leicht er-

höht sein, wenn die Synapse kurz darauf ein zweites Mal aktiviert wird. Das führt zu einer höheren Vesikel-Freisetzungswahrscheinlichkeit während der zweiten Stimulation des Axons und folglich auch zu einer größeren Anzahl an aktivierten Rezeptoren und größeren Stromamplituden. Desensitisierung von AMPA-Rezeptoren kann theoretisch allerdings ebenfalls einen Einfluss auf synaptische Kurzzeitplastizität haben. Voraussetzung dafür ist, dass erstens die Desensitisierung lang anhaltend ist und zweitens die Vesikel-Freisetzungswahrscheinlichkeit hoch genug ist, dass es zweimal zu einer Freisetzung von Vesikeln kommt, wenn die Synapse kurz hintereinander aktiviert wird. Wir hatten vermutet, dass CKAMP44 und TARP γ -8 einen Einfluss auf die Kurzzeitplastizität haben könnten, da die Bindung beider auxiliären Untereinheiten an AMPA-Rezeptoren die Zeitkonstante für die Erholung von der Desensitisierung maßgeblich verändert. So liegt die Zeitkonstante von AMPA-Rezeptoren in Körnerzellen von Wildtyp-Mäusen bei 250 Millisekunden, verringert sich auf 50 Millisekunden in CKAMP44-Knockout-Mäusen und erhöht sich auf 400 Millisekunden in TARP γ -8-Knockout-Mäusen. In der Tat ist diese veränderte Geschwindigkeit der Erholung von der Desensitisierung relevant für die synaptische Kurzzeitplastizität. So führte die genetische Ausschaltung von CKAMP44 zur verstärkten Faszilitation von kurz aufeinander folgenden Strömen, die Ausschaltung von TARP γ -8 hatte den gegensätzlichen Effekt (■ Abb. 4) [5].

Auxiliäre Untereinheiten beeinflussen synaptische Kurzzeitplastizität auch durch einen zweiten Mechanismus. Die Gruppe von Daniel Choquet zeigte, dass AMPA-Rezeptoren eine so hohe laterale Mobilität auf der Zellmembran haben, dass desensitisierte Rezeptoren bereits durch nicht-desensitisierte Rezeptoren ausgetauscht sind, wenn kurz nach einer ersten Aktivierung die Synapse ein zweites Mal aktiviert wird. Das erklärt zum Beispiel, warum das Verlinken von Nachbarrezeptoren mit Antikörpern nicht nur durch eine reduzierte laterale Mobilität zu einer verlängerten Verweildauer der Rezeptoren in der Synapse führt, sondern auch die Kurzzeitplastizität verändert. Da TARPs AM-

PA-Rezeptoren in der Synapse verankern, könnte man meinen, dass sie die Kurzzeitplastizität ähnlich wie das Verlinken der Rezeptoren durch Antikörper beeinflussen. Es wurde aber kürzlich gezeigt, dass sich die Interaktion zwischen TARPs und AMPA-Rezeptoren lockert, wenn diese desensibilisiert sind. Dies geschieht wahrscheinlich durch die Änderung der Rezeptorkonformation, die Grundlage für die Desensibilisierung ist. Die Konsequenz der Dissoziation der AMPA-Rezeptoren von den TARPs ist eine erhöhte laterale Mobilität des desensibilisierten Rezeptors, sodass er durch nicht-desensibilisierte Rezeptoren ersetzt werden kann. Es ist bisher nicht bekannt, ob CKAMP44 ebenfalls von Rezeptoren dissoziiert, wenn diese ihre Konformation ändern. Sollte das nicht der Fall sein, kann man vermuten, dass das Verankern der AMPA-Rezeptoren über die CKAMP44-PSD95-Interaktion die Verweildauer der Rezeptoren in der Synapse verlängert. CKAMP44 würde demnach Kurzzeitplastizität modulieren, indem es zum einen die Erholung von der Desensibilisierung verlangsamt und zum anderen, indem es die Auswechslung von desensibilisierten durch nicht-desensibilisierte Rezeptoren verzögert.

Ausblick

Neurone haben zusätzlich zu den verschiedenen AMPA-Rezeptoruntereinheiten eine Reihe an weiteren Proteinen zur Hand, die mit AMPA-Rezeptoren interagieren und deren Funktion und Transport zur Zellmembran modulieren. Indem sie von den verschiedenen AMPA-Rezeptoruntereinheiten (Flip und Flop GluA1-4) und auxiliären Untereinheiten auswählen, erhalten Neurone AMPA-Rezeptoren, die mit für ihre Bedürfnisse sehr spezifischen Eigenschaften ausgerüstet sind. Die verschiedenen AMPA-Rezeptor/auxiliäre Untereinheitskombinationen, die man in Neuronen findet, erklären die Diversität der physiologischen Eigenschaften der AMPA-Rezeptoren. Auxiliäre Untereinheiten unterscheiden sich in dem Einfluss, den sie auf AMPA-Rezeptoren ausüben. So verlangsamen sie die Deaktivierung und erhöhen die Glutamataffinität in unterschiedlichem Grad. Sie können außerdem gegensätzliche Ein-

flüsse ausüben, beispielsweise auf die Erholung von der Desensibilisierung und demzufolge auch auf synaptische Kurzzeitplastizität. Auxiliäre Untereinheiten kontrollieren in unterschiedlichem Maß den Transport der Rezeptoren zur Zelloberfläche und unterscheiden sich auch hinsichtlich ihres Einflusses auf die Lokalisation der Rezeptoren auf der Zellmembran. Im Gegensatz zu CKAMP44 sind TARPs und Cornichons für die aktivitätsabhängige Regulation der Zahl der synaptischen Rezeptoren im Rahmen von LTP und LTD notwendig.

Im Unterschied zu den TARPs, über deren Funktion vergleichsweise viel bekannt ist, steckt die Erforschung der anderen auxiliären Untereinheiten noch immer in den Kinderschuhen. Eine Reihe spannender Fragen sind aber auch im Hinblick eines vollständigen Verständnisses für die Funktionsweise von TARPs noch nicht geklärt. Auch wenn ihre Bedeutung für synaptische Langzeitplastizität gut belegt ist, weiß man nicht, ob auxiliäre Untereinheiten auch bei homöostatischer Plastizität eine Rolle spielen. Unter homöostatischer Plastizität versteht man eine Modulation neuronaler Physiologie, die eine Hoch- oder Runterregulation der Rezeptoren in vielen Synapsen der Zelle einschließt. Die homöostatische Plastizität ist im Allgemeinen eine Reaktion auf lang anhaltende Änderungen der Balance zwischen Exzitation und Inhibition der Zelle. Es ist nicht bekannt, ob auxiliäre Untereinheiten eine Rolle bei der homöostatischen Plastizität spielen. Um diese Frage beantworten zu können, wäre es wichtig, zu wissen, ob die Expression von auxiliären Untereinheiten aktivitätsabhängig kontrolliert wird. Führt beispielsweise die lang anhaltende Überaktivierung von Neuronen zu einer kompensatorischen Runterregulation der Expression auxiliärer Untereinheiten und als Konsequenz zu einer Reduktion der Zahl der AMPA-Rezeptoren auf der Zellmembran?

Die Funktion der TARPs und in geringerem Maße der neuen auxiliären Untereinheiten ist auf Einzelzelebene teilweise recht gut verstanden. Welche Rolle spielen die Proteine aber für die Funktion neuronaler Netzwerke? Man sollte z. B. vermuten, dass genetisches Ausschalten von CKAMP44 und TARP γ -8 unterschiedli-

che Effekte auf die Netzwerkaktivität im Gyrus Dentatus haben, wenn man deren gegensätzlichen Einfluss auf die synaptische Kurzzeitplastizität bedenkt. Schließlich ist sehr wenig über die funktionelle Rolle der auxiliären Untereinheiten im intakten Gehirn, z. B. für Verhalten, Lernen, Gedächtnis usw., bekannt. Auf die Konsequenzen des funktionellen Ausfalls von TARP γ -2 in der Stargazer-Maus (epileptische Anfälle, Dyskinesie und Ataxie) sind wir oben bereits eingegangen. Detaillierte Verhaltensanalysen für die meisten anderen auxiliären Untereinheiten gibt es bislang nicht. In diesem Zusammenhang ist erwähnenswert, dass genetische Analysen (Kopplungsanalysen) auf einen Zusammenhang von Mutationen/Deletionen in den Genen, die für TARP γ -2 und 3 codieren, mit ZNS-Erkrankungen wie familiäre Epilepsien, Schizophrenie und bipolare Störungen hindeuten.

Korrespondenzadresse



PD Dr. J. von Engelhardt

Synaptic Signalling and Neurodegeneration
Deutsches Zentrum
für Neurodegenerative
Erkrankungen e.V.
(DZNE) & Deutsches
Krebsforschungszentrum
(DKFZ)/A300
Im Neuenheimer Feld 280
69120 Heidelberg
engelhardt@dkfz.de

Prof. Dr. Hannah Monyer (geb. 1957 in Rumänien) studierte Humanmedizin an der Universität Heidelberg und promovierte 1982 am Institut für Geschichte der Medizin (Prof. D. von Engelhardt). Von 1983–1986 arbeitete sie als Assistenzärztin in der Kinder- und Jugendpsychiatrie in Mannheim und in der Kinderneurologie in Lüneburg. An der Stanford University, USA, begann sie ihre neurowissenschaftliche Laufbahn als Postdoc bei Prof. Barry Sharp und bei Prof. Dennis Choi. 1989, zurück in Heidelberg, folgte eine weitere Postdoc-Stelle am ZMBH bei Prof. Peter Seeburg, die 1993 zur Habilitation im Fach Biochemie führte. Seit 1994 ist sie unabhängige Gruppenleiterin, zuerst mit einer Juniorprofessur der Schilling-Stiftung und seit 1999 als Leiterin der Abteilung für Klinische Neurobiologie am Universitätsklinikum Heidelberg. 2004 erhielt sie den Leibnizpreis der DFG. 2009 wurde sie zur W3 Helmholtz-Professorin am DKFZ berufen, wo die Forschungsgruppe seit 2010 als sog. „Brückenabteilung“ zwischen Universitätsklinikum und Deutschem Krebsforschungszentrum angesiedelt ist.

PD Dr. Jakob von Engelhardt (geb. 1972 in Heidelberg) studierte Humanmedizin an der Philipps-Universität Marburg, wo er in der Klinik für Innere Medizin bei

Prof. P. von Wichert promovierte. Von 2000–2003 arbeitete er als Arzt im Praktikum und als Assistenzarzt in der Neurologischen Klinik des Universitätsklinikums Heidelberg (Direktor: Prof. W. Hacke). Er wechselte als wissenschaftlicher Assistent in die Abteilung für klinische Neurobiologie von Prof. H. Monyer. 2007 war er im Rahmen eines Forschungsaufenthaltes im Labor von Prof. G. Westbrook am Vollum Institut, (Oregon Health and Science University, Portland, USA) und 2010 im Labor von Prof. D. Choquet an der Universität in Bordeaux, (Physiologie Cellulaire de la Synapse, CNRS, Bordeaux, France). Im Jahr 2014 habilitierte er sich in Heidelberg für das Fach Physiologie. Seit 2012 leitet Jakob von Engelhardt die Arbeitsgruppe „Synaptische Kommunikation und Neurodegeneration“ am DZNE und DKFZ.

Danksagung. Diese Arbeit wurde vom Deutschen Zentrum für Neurodegenerative Erkrankungen (DZNE), vom Deutschen Krebsforschungszentrum (DKFZ) und von der Deutschen Forschungsgemeinschaft (DFG) im Rahmen der Sachbeihilfe EN948/1–2 und des Sonderforschungsbereichs 1134 unterstützt. Wir möchten uns herzlich bei Dagmar Anders von der Grafikabteilung des DKFZ und bei Eric Jacobi für die Erstellung der Abbildungen bedanken.

Literatur

1. Chen L, Bao S, Qiao X, Thompson RF (1999) Impaired cerebellar synapse maturation in waggler, a mutant mouse with a disrupted neuronal calcium channel gamma subunit. *Proc Natl Acad Sci USA* 96:12132–12137
2. von Engelhardt J, Mack V, Sprengel R, Kavenstock N, Li KW, Stern-Bach Y, Smit AB, Seeburg PH, Monyer H (2010) CKAMP44: a brain-specific protein attenuating short-term synaptic plasticity in the dentate gyrus. *Science* 327:1518–1522
3. Hashimoto K, Fukaya M, Qiao X, Sakimura K, Watanabe M, Kano M (1999) Impairment of AMPA receptor function in cerebellar granule cells of ataxic mutant mouse stargazer. *J Neurosci* 19:6027–6036
4. Jackson AC, Nicoll RA (2011) The expanding social network of ionotropic glutamate receptors: TARPs and other transmembrane auxiliary subunits. *Neuron* 70:178–199
5. Khodosevich K, Jacobi E, Farrow P, Schulmann A, Rusu A, Zhang L, Sprengel R, Monyer H, von Engelhardt J (2014) Coexpressed auxiliary subunits exhibit distinct modulatory profiles on AMPA receptor function. *Neuron* 83:601–615
6. Monyer H, Seeburg PH, Wisden W (1991) Glutamate-operated channels – developmentally early and mature forms arise by alternative splicing. *Neuron* 6:799–810
7. Schwenk J, Harmel N, Zolles G, Bildl W, Kulik A, Heimrich B, Chisaka O, Jonas P, Schulte U, Fakler B, Klocker N (2009) Functional proteomics identify cornichon proteins as auxiliary subunits of AMPA receptors. *Science* 323:1313–1319
8. Schwenk J, Harmel N, Brechet A, Zolles G, Berkefeld H, Müller CS, Bildl W, Baehrens D, Huber B, Kulik A, Klocker N, Schulte U, Fakler B (2012) High-resolution proteomics unravel architecture and molecular diversity of native AMPA receptor complexes. *Neuron* 74:621–633
9. Shanks NF, Savas JN, Maruo T, Cais O, Hirao A, Oe S, Ghosh A, Noda Y, Greger IH, Yates JR 3rd, Nakagawa T (2012) Differences in AMPA and kainate receptor interactomes facilitate identification of AMPA receptor auxiliary subunit GSG1L. *Cell Rep* 1:590–598

Forschen – Patentieren – Verwerten

Kirstin Schilling

Forschen – Patentieren – Verwerten

Ein Praxisbuch für Naturwissenschaftler mit Schwerpunkt Life Sciences

2014. XV, 313 S. 32 Abb. Brosch

€ (D) 29,99 | € (A) 30,83 | *sFr 37,50

ISBN 978-3-642-54993-9



Dieses Praxisbuch erklärt, wie Forschungsergebnisse von Wissenschaftlern aus Universitäten und Hochschulen patentiert und kommerziell verwertet werden können. Wichtige Aspekte des Erfinder- und Patentrechts werden anhand von Beispielen erläutert und es finden sich praktische Tipps, etwa zur Durchführung von Patentrecherchen oder zur Gründung von Spin-off-Unternehmen. Das Buch eignet sowohl als Übersicht für Einsteiger als auch zum gelegentlichen Nachschlagen für gestandene Erfinder. Es richtet sich grundsätzlich an alle Naturwissenschaftler und Mediziner an Universitäten, Universitätskliniken und Hochschulen. Viele Beispiele entstammen dem Life-Science-Bereich, so dass besonders Biologen, Chemiker, Pharmazeuten und Mediziner angesprochen werden.

€ (D) sind gebundene Ladenpreise in Deutschland und enthalten 7% MwSt. € (A) sind gebundene Ladenpreise in Österreich und enthalten 10% MwSt. Die mit * gekennzeichneten Preise sind unverbindliche Preisempfehlungen und enthalten die landesübliche MwSt. Preisänderungen und Irrtümer vorbehalten.

Mehr Infos unter springer-spektrum.de

Welche Typen von neokortikalen GABAergen Nervenzellen existieren wirklich?

Einleitung

Die Nervenzellen des Neokortex können in eine größere Population von exzitatorischen Prinzipalneuronen (ca. 80–85 %), wie z. B. Pyramidenzellen oder bedornen Sternzellen, und eine kleinere aber sehr mannigfaltige Population von GABA (γ -Aminobuttersäure)-ergen Neuronen (15–20 %) unterteilt werden. Die synaptischen Terminalen der letzteren Gruppe schütten GABA aus, welches im Allgemeinen die Aktivität postsynaptischer Neurone inhibiert. Die Effekte von GA-

BA werden entweder über ionotrope GABA_A-Rezeptoren oder über metabotrope GABA_B-Rezeptoren vermittelt (für weitergehende Informationen dazu, siehe **■ Exkurs 1**). Unabhängig von ihrer kleinen Zahl werden die inhibitorischen Neurone mit höheren Gehirnfunktionen in Verbindung gebracht, welche sie durch unterschiedliche Mechanismen unterstützen. Es ist allgemein anerkannt, dass GABAerge Neurone (auch als Interneurone bezeichnet, siehe auch Abschnitt über GABAerge Projektionsneurone (vi)) eine Schlüsselrolle bei 1) der dynamischen Ba-

lancierung von Exzitation durch Inhibition, 2) der Koordination oszillatorischer Netzwerkaktivität, 3) der Schärfung sensorischer rezeptiver Felder, 4) der Kontrolle der Input-Output-Beziehung exzitatorischer Neurone und 5) dem Öffnen von Fenstern für zeitliche und/oder räumliche Integration spielen. Fehlfunktionen dieser Neurone werden eine Rolle bei verschiedenen Krankheitsbildern zugesprochen, die von Epilepsie bis Schizophrenie, oder von Angststörungen bis Autismus reichen. Daher traten kortikale GABAerge Neurone in den letzten Jahren im-

Exkurs 1: GABAerge Aktivität im Neokortex.

GABAerge Übertragung im Neokortex ist ausgesprochen mannigfaltig. Die meisten GABAergen Neurone formen echte junctionale Kontakte mit ihren postsynaptischen Zielzellen, aber einige Zelltypen können auch *en passant* Boutons ausbilden. Darüber hinaus wirken sie über ionotrope (GABA_A-) und metabotrope (GABA_B-) Rezeptoren auf ihre Zielzellen. Diese zwei Rezeptortypen sind einerseits ungleich verteilt, GABA_A-Rezeptoren findet man meist an der postsynaptischen Dichte und zu einem geringeren Anteil an extrasynaptischen Stellen, während sich GABA_B-Rezeptoren bevorzugt in extrasynaptischen Bereichen und an präsynaptischen Terminalen finden. Zum anderen kontrollieren die zwei Rezeptortypen unterschiedliche Leitfähigkeiten. GABA_A-Rezeptoren steuern direkt einen Ionenkanal mit einer hohen Permeabilität für Cl⁻ und, in geringerem Maße, auch für HCO₃⁻-Ionen. Im Gegensatz dazu erhöhen GABA_B-Rezeptoren über G-Proteine einen einwärts gerichteten K⁺-Strom mit einer geringen Permeabilität und verringern die Leitfähigkeit spannungsabhängiger Ca²⁺-Kanäle.

Hyperpolarisation der postsynaptischen Membran, und damit die Hemmung postsynaptischer Neurone, wird üblicherweise als der klassische Mechanismus GABAerger Hemmung betrachtet. Dementsprechend beobachtet man auch meistens hyperpolarisierende postsynaptische Potenziale, da die Umkehrpotenziale von GABA_A- (ca. –70 mV) und GABA_B-Rezeptoren (ca. –90 mV) etwas oder viel negativer sind als das (Ruhe-) Membranpotenzial. Dennoch ist die Situation viel komplexer.

Im Falle eines synaptischen GABA_A-Rezeptors liegt das postsynaptische Membranpotenzial oftmals sehr nahe dem Umkehrpotenzial, und damit könnte entweder eine sehr geringe oder gar keine Hyperpolarisation oder auch ein schwaches depolarisierendes postsynaptisches Potenzial hervorgerufen werden. Dennoch wird auch in diesen Fällen die Gesamtwirkung inhibitorisch sein, d. h. der Entstehung von Aktionspotenzialen entgegenwirken. Dies fußt auf einer Verminderung des Eingangswiderstandes, wodurch die depolarisierende Wirkung exzitatorischer Eingänge verringert wird („*shunting*“). Wenn das präsynaptische GABAerge Neuron ausgedehnte Aktionspotenzialsalven abfeuert, kollabiert der Cl⁻-Gradient viel stärker als der HCO₃⁻-Gradient, wodurch schließlich das Umkehrpotenzial der GABA_A-Rezeptoren zu weniger negativen Werten, die aber immer noch deutlich unterhalb der Feuerschwelle liegen, verschoben wird. Ein zweiter Mechanismus, um das Umkehrpotenzial der GABA_A-Rezeptoren zu weniger negativen Werten zu verschieben, ist das Fehlen von spezifischen Cl⁻-Transportern. Dies wurde ursprünglich für das sich entwickelnde Gehirn beschrieben, kürzlich aber auch am Initialsegment des Axons einer „adulten“ Nervenzelle entdeckt. Während eindeutig gezeigt werden konnte, dass die GABAerge Transmission durch GABA_A-Rezeptoren in der Entwicklung tatsächlich exzitatorisch ist, d. h. Aktionspotenziale ausgelöst werden, konnte man keine Hinweise darauf finden, dass dies auch für das Initialsegment der Axone bei älteren Tieren zutrifft. Sicherlich kann die postsynaptische Antwort eine Depolarisation sein, wenn das postsynaptische Neuron im Ruhezustand ist, aber die gemessenen Umkehrpotenziale sind weit unterhalb der bekannten Feuerschwellen für Aktionspotenziale.

GABA_B-Rezeptor vermittelte postsynaptische Antworten sind viel langsamer und langanhaltender als GABA_A-Rezeptor vermittelte Antworten. Dazu kommt, dass ihre Amplituden sehr klein sind. Ihr postsynaptischer Haupteffekt ist das Herabsenken der Erregbarkeit durch die Erhöhung einer K⁺-Leitfähigkeit. Parallel zu der geringeren Erregbarkeit verringern GABA_B-Rezeptoren die synaptischen Eingänge auf das postsynaptische Neuron. Dies könnte einfach durch das Herabsenken des Eingangswiderstandes erklärt werden, dennoch weist das Auftreten von GABA_B-Rezeptoren an der Präsynapse auf eine zweite Möglichkeit hin. In der Tat verringern sie den Einstrom von Ca²⁺-Ionen an den präsynaptischen Terminalen und verringern damit die Ausschüttung der Transmitter.

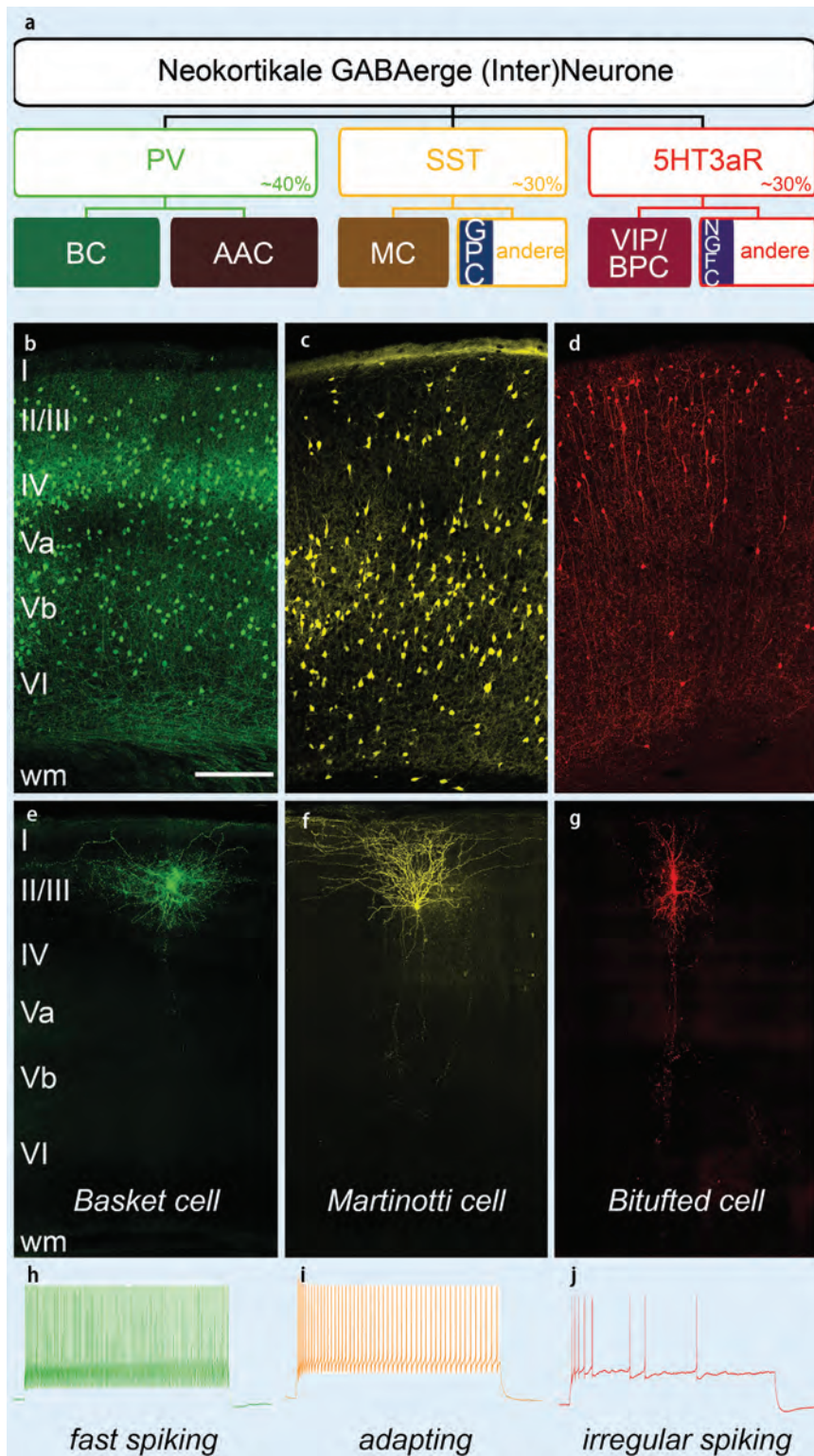


Abb. 1 ◀ Einteilung der GABAergen Neurone des Barrel – Kortex in drei neurochemisch definierte Subpopulationen und deren grundlegende morphologische und elektrophysiologische Eigenschaften. **a** Das Schema zeigt die Unterteilung der neokortikalen GABAergen Neuronen anhand der neurochemischen Marker Parvalbumin (PV), Somatostatin (SST) und 5HT3a-Rezeptor (5HT3aR) sowie ihrer spezifischen axonalen Morphologie (Korbzellen – basket cells, BC; axo-axonische Zellen – axo-axonic cells, AAC; Martinotti-Zellen – Martinotti cells, MC; GABAerge Projektionsneurone – GABAergic projection cells, GPC; VIP-exprimierende bipolare/doppeltgebüschelte Zellen – VIP bipolar-bitufted cells, BPC; Neurogliaforme Zellen – neurogliaform cells, NGFC). **b–d** Konfokale Aufnahmen von 40 µm dicken Frontalschnitten aus den cre-driver Mauslinien PV-cre (**b**), SST-cre (**c**) und VIP-cre (**d**) im Bereich des somatosensorischen Kortex. PV-positive Neurone (*grün*) kommen überwiegend in den Schichten IV und Vb vor und repräsentieren im Wesentlichen die Korbzellen. SST-exprimierende GABAerge Neurone (*gelb*) liegen bevorzugt in den Schichten V und VI. Dagegen zeigt die VIP-exprimierende (*rot*) Subpopulation der 5HT3aR-Gruppe ein bevorzugt supragranuläres (Schicht II/III) Vorkommen. Römische Ziffern kennzeichnen die kortikalen Schichten; Maßstab: 200 µm. **e–g** Fotorekonstruktionen einer PV-exprimierenden schnell feuern Korbzelle (**e**), einer SST-exprimierenden adaptierenden Martinotti-Zelle (**f**) und einer VIP-exprimierenden unregelmäßig-feuernden doppelgebüschelten Zelle (**g**) in der Schicht II/III. **h–j** Aktionspotenzialentladungsmuster der in (**e–g**) gezeigten Zellen, nach einer starken depolarisierenden Strominjektion, aufgenommen mittels whole-cell patch-clamp-Ableitung (**h**, fast-spiking; **i**, adapting; **j**, irregular spiking)

mer mehr in den Fokus der Wissenschaft, um die unterschiedlichen Typen von (Inter-)Neuronen, die im Neokortex existieren, zu untersuchen. Das Ziel ist dabei, deren Verschaltung und letztlich auch funktionale Integration in kortikalen Schaltkreisen zu verstehen.

GABAerge Neurone kommen in allen neokortikalen Arealen und Schichten vor. Das Verhältnis zwischen exzitatorischen und inhibitorischen Neuronen variiert innerhalb der sechs neokortikalen Schichten, von Spezies zu Spezies und auch zwischen den Arealen. In Schicht I sind, bis

auf ein paar wenige glutamaterge Cajal-Retzius-Zellen, nahezu alle Neurone GABAerg. In den Schichten II–VI des primären somatosensorischen (Barrel) Kortex der Maus sind die größten Populationen von GABAergen Neuronen in der Schicht II/III (12–18 %) und der Schicht V (15–

J.F. Staiger · M. Möck · A. Prönneke · M. Witte

Welche Typen von neokortikalen GABAergen Nervenzellen existieren wirklich?

Zusammenfassung

Der Neokortex wird als diejenige Struktur im Gehirn angesehen, die für die Programmierung höherer Hirnfunktionen wie bewusster Wahrnehmung von Sinnesindrücken, Lernen und Gedächtnis sowie Ausführung von zielgerichtetem Verhalten verantwortlich ist. Kortikale Schaltkreise, die diese Funktionen ermöglichen, werden erstens durch eine größere Population von erregenden, sogenannten Prinzipalneuronen (i.e., glutamaterge Pyramidenzellen; ca. 80–85 %) gebildet, die langreichweitige Projektionen aufbauen. Allerdings geben sie aber auch lokale Kollaterale ab, welche den Hauptanteil der lokalen exzitatorischen Schaltkreise ausmachen. Eine zweite, mit 15–20 % deutlich kleinere Population von inhibitorischen oder lokalen Interneuronen (i.e. GABAergen Nervenzellen) trägt ebenfalls sehr ausgiebig zum Aufbau

kortikaler Mikroschaltkreise bei. Diese Population kann entsprechend ihrer Lokalisation in spezifischen Arealen, Schichten oder Kolumnen, die alle spezifische Input-Output-Eigenschaften aufweisen, aber auch entsprechend ihrer Morphologie, Elektrophysiologie oder Molekülexpression und subzellulärer Zielzellspezifität weiter unterteilt werden. In dieser Übersichtsarbeit schlagen wir vor, dass im Neokortex von Nagern diese Population von GABAergen Neuronen sinnvollerweise in drei Subpopulationen und in sechs verschiedene Grundtypen eingeteilt werden kann und zwar auf Grund ihrer eigenständigen Axonverteilungsmuster und ihrer subzellulären Zielzellspezifität: i) Axi-axonische (Chandelier) Zellen, ii) Korbzellen, iii) Martinotti-Zellen, iv) Bipolar/doppeltgebüschelte Zellen, v) Neurogliaforme Zellen und vi) Projekti-

onsneurone. Diese verschiedenen Typen von GABAergen Neuronen beeinflussen grundlegend die Arbeitsweise der kortikalen Schaltkreise für sinnvolles Verhalten dadurch, dass sie Vorwärts- und Rückwärtshemmung sowie Disinhibition ausüben. Damit halten sie übermäßige Erregung in Schach, modulieren den Wirksamkeitsgrad der neuronalen Informationsverarbeitung und öffnen räumliche wie auch zeitliche Fenster für Inputkontrolle oder Aktionspotenzialgenerierung.

Schlüsselwörter

Aktionspotenzialentladungsmuster · Kalziumbindende Proteine · Kortikale Schaltkreise · Erregungs-Hemmungs-Gleichgewicht · Inhibitorisches Interneuron · Neuropeptide

What types of neocortical GABAergic neurons do really exist?

Abstract

The neocortex is regarded as the brain structure responsible for mediating higher brain functions, like conscious perception of sensory signals, learning and memory or programming of goal-directed behavior. Cortical circuits that enable these functions are formed by, first, a larger population of excitatory so-called principal cells (i.e. glutamatergic pyramidal cells; ca. 80–85 %), which issue long-distance projections, in addition to local recurrent collaterals, which form the major part of local cortical excitatory circuits. A second, smaller population of inhibitory also called local or short-axonated interneurons (i.e. GABAergic neurons; ca. 15–20 %), however, con-

tribute heavily to intracortical microcircuits, too. They can be subdivided by their location in specific areas, layers or columns, which possess specific input-output relationships, but also in terms of morphology, electrophysiology, molecular expression profiles and subcellular target specificity. Here it is proposed that, at present, in the rodent neocortex this population of GABAergic neurons can be reasonably divided into six different types, mainly due to their unique axonal patterns and subcellular target specificity: (i) axo-axonic cells, (ii) basket cells, (iii) Martinotti cells, (iv) bipolar/bitufted cells, (v) neurogliaform cells and (vi) projection neurons. These different

types of GABAergic neurons strongly govern the working of cortical circuits for meaningful behavior by feedforward and feedback inhibition as well as disinhibition. Thus, they keep excitation in check, perform gain modulation and open temporal or spatial windows for input control or output generation.

Keywords

Action potential firing pattern · Calcium-binding proteins · Cortical circuits · Excitation-inhibition balance · Inhibitory interneurons · Neuropeptides

20 %) zu finden. Diese Schichten tragen maßgeblich zur Informationsverarbeitung innerhalb und zwischen kortikalen Arealen bei (Schicht II/III) oder sind für den Großteil des kortikalen Outputs (Schicht V) verantwortlich. In den Schichten IV und VI, welche direkt mit dem Thalamus verbunden sind, sind ungefähr 8–9 % der Neurone GABAerg. Wenn man davon ausgeht, dass der Hauptteil der synaptischen Interaktionen mit den Zielzellen in der gleichen Schicht stattfindet, in der auch die entsprechenden Somata der GABAergen Interneurone liegen, scheinen die inhibitorischen Neurone vor al-

lem in jenen Schichten vorzukommen, in denen sie lokal die Aktivität der Pyramidenzellen, welche den Output eines kortikalen Moduls darstellen, unterdrücken oder modulieren können.

Die GABAergen Neurone der Großhirnrinde bilden eine mannigfaltige Zellpopulation, was ihre morphologischen, elektrophysiologischen und neurochemischen Merkmale betrifft. Bei dem Versuch, ihre individuellen Eigenschaften und ihre Einflussmöglichkeiten auf kortikale Schaltkreise und damit auf die Informationsverarbeitung zu verstehen, stellt dies ein großes Hindernis dar. Um dieses

zu überwinden, war und ist ein Hauptziel der Forschung, klar trennbare Subpopulationen und Typen zu definieren. Fairen und Kollegen [3] lieferten eine erste Beschreibung von unterschiedlichen morphologischen Subtypen von Interneuronen der Großhirnrinde, welche auf Golgi-Imprägnierungsstudien basierte. Im Laufe der folgenden Jahre wurden kortikale Interneurone detailliert mittels anatomischer, elektrophysiologischer und biochemischer Methoden charakterisiert. Daraus ergaben sich eine Fülle von unterschiedlichen Beschreibungen der Eigenschaften und daraus ergebenden unter-

Exkurs 2:



Abb. 2 (entspricht Exkurs 2): GABAerge Synapsen bilden eine hochgradige subzelluläre Zielzellspezifität mit glutamatergen Pyramidenzellen aus. Es ist ein Abschnitt einer mit Biocytin gefüllten Pyramidenzelle der Schicht Vb dargestellt, an der schematisch die jeweiligen Positionen der Synapsen einer (1) axo-axonalen Zelle (braun) am Initialsegment des Axons, (2) einer Korbzelle (grün) am Soma, (3) einer bipolaren/doppeltgebüschelten Zellen (rot) am „mittleren Abschnitt“ des Dendriten und (4) einer Martinotti-Zelle (gelb) am „distalen“ Dendriten gezeigt werden sollen. Dieses gut etablierte Konzept bildet die wichtigste Grundlage für die hier präsentierte Unterteilung der GABAergen Neurone in sechs Haupttypen

schiedlichen Namen von teilweise denselben GABAergen Zelltypen. Vor wenigen Jahren stellte eine Gruppe von Wissenschaftlern einen Vorschlag für eine nützliche Nomenklatur und Klassifikation von GABAergen Interneuronen vor [1]. Dabei sollten alle vorhandenen morphologischen (z. B. Dendritenverzweigungen, subzelluläre Zielzellspezifität), elektrophysiologischen (z. B. intrinsische Membraneigenschaften, Aktionspotenzialentladungsmuster) und neurochemischen Daten (z. B. Expression Ca^{2+} -bindender Proteine oder Neuropeptide) miteinander in Einklang gebracht werden. Letztendlich konnte man sich für die Population der GABAergen Neurone nicht auf klar voneinander unterscheidbare Subgruppen einigen. Jedoch wurde in der Folge deutlich, dass einige wenige der Interneuronentypen ein hohes Maß an Einheitlichkeit aufweisen, wie die axo-axonischen Zellen und die Martinotti-Zel-

len, die durch ihre einzigartige axonale Morphologie eindeutig identifiziert werden können [2]. In den letzten Jahren fokussierten sich Wissenschaftler verstärkt auf neurochemische Marker. Dabei fanden sie drei unterscheidbare und nahezu nicht überlappende Subgruppen von inhibitorischen Interneuronen, in die sich fast 100 % der GABAergen Neurone des Neokortex einordnen lassen [8]. Diese Zellen exprimieren entweder das Ca^{2+} -bindende Protein Parvalbumin (PV), das Neuropeptid Somatostatin (SST) oder den ionotropen Serotoninrezeptor 3a (5HT3aR) (Abb. 1a).

Durch die Kombination dieser beiden wichtigen Erkenntnisse können die drei neurochemisch definierten Subgruppen (Abb. 1a) weiter anhand ihrer spezifischen axonalen Morphologie (Abb. 3) unterteilt werden. Das axonale Verzweigungsmuster und die subzelluläre Zielzellspezifität (Axoninitialsegment, peri-

somatische Bereiche oder periphere Dendriten; siehe Exkurs 2) der unterschiedlichen Interneuron(sub-)typen sind wesentliche Kriterien für deren funktionalen Beitrag zur Inhibition bei der neokortikalen Informationsverarbeitung. Unter dieser Annahme und nach Durchsicht der verfügbaren Literatur schlagen wir vor, dass mindestens sechs Grundtypen GABAerger Neurone unterschieden werden können: i) Axo-axonische (Chandelier) Zellen, ii) Korbzellen, iii) Martinotti-Zellen, iv) Bipolare/doppeltgebüschelte Zellen, v) Neurogliaforme Zellen und vi) GABAerge Projektionsneurone (Abb. 1 und 3). Chandelier- und Korbzellen (Abb. 1e) exprimieren das Ca^{2+} -bindende Protein Parvalbumin und machen ca. 40 % der GABAergen Neurone im Neokortex aus. Sie kommen zumeist in den Schichten IV–VI (Abb. 1b) vor, besitzen einen multipolaren Dendritenbaum und zeigen ein schnell feuernes (*fast spiking*) Entladungsmuster der Aktionspotenziale (Abb. 1e/h). Die SST-Gruppe, welche ungefähr 30 % der GABAergen Neurone umfasst, beinhaltet die Martinotti-Zellen (Abb. 1f), GABAerge Projektionsneurone und eine Untergruppe von Neuronen, die spezifisch in die Schicht IV projizieren. SST-exprimierende Neurone lassen sich vor allem in den Schichten V–VI finden (Abb. 1c). Die 5HT3aR-Gruppe, welche auch ungefähr 30 % der Gesamtpopulation an Interneuronen ausmacht, ist die heterogenste Subgruppe. Zu dieser Gruppe zählen die bipolaren/doppeltgebüschelten Zellen (Abb. 1g), Neurogliaforme Zellen und einige noch nicht spezifizierte Interneurone. Die bipolaren/doppeltgebüschelten Zellen exprimieren das Vasoaktive Intestinale Polypeptid (VIP) und sind hauptsächlich in der supragranulären Schicht II/III anzutreffen (Abb. 1d). In den letzten Jahren fanden die deutlich voneinander unterscheidbaren neurochemischen Marker PV, SST und VIP immer mehr Beachtung. Der Hauptgrund dafür ist, dass durch die Verwendung von transgenen cre-driver Mauslinien für diese neurochemischen Marker, eine spezifische Untersuchung der unterschiedlichen GABAergen Neurone wesentlich einfacher unter *in vitro* und *in vivo* Bedingungen durchzuführen ist (Abb. 2).

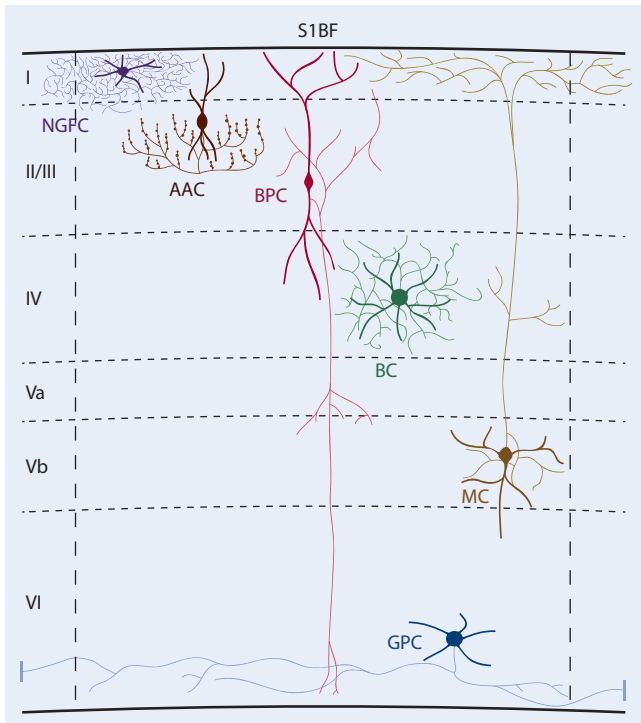


Abb. 3 ▲ Schematische Darstellung der hier vorgeschlagenen sechs Typen kortikaler GABAerger Neurone mit ihren wichtigsten somatodendritischen und axonalen Merkmalen. Die Neurone sind exemplarisch für den primären somatosensorischen (Barrel) Kortex (S1BF) eingezeichnet. Vertikale gestrichelte Linien kennzeichnen die Arealgrenzen (links anschließend: sekundärer somatosensorischer Kortex, rechts anschließend: das Areal für die Hinterpfote), während horizontale gestrichelte Linien die Schichtgrenzen darstellen (Römische Ziffern kennzeichnen die kortikalen Schichten; *wm* – *white matter* – weiße Substanz). Die unterschiedlichen Zelltypen sind farbkodiert und in die „typischste“ Schicht platziert (welches auf keinen Fall die einzige Schicht für diese Zelltypen darstellen soll), der dunklere Farbton wurde für die dendritische Domäne, der hellere für das Axon verwendet (NGFC, violett; AAC, braun; BPC, rot; BC, grün; MC, gelblich; GPC, blau). Zu beachten ist die viel höhere Komplexität der dendritischen und axonalen Verzweigungen, wie sie in den Fotorekonstruktionen der **Abb. 1e–g** deutlich wird.

Vollständigkeitshalber muss erwähnt werden, dass derzeit eine Reihe von anderen Klassifikationsschemen vorgeschlagen werden. Diese basieren auf 1) dem embryonalen Ursprung der Zellen, 2) dem somatodendritischen morphologischen Archetypus, 3) der Lagebeziehung zu den kortikalen Schichten und Kolumnen, 4) dem Entladungsmuster der Aktionspotenziale, 5) der Kontrolle aufsteigender Bahnen, 6) der Dynamik ihrer Synapsen, 7) der Einbindung in das kortikale Verschaltungsnetzwerk (z. B. *feed-forward* oder *feed-back* gerichtete Inhibition) oder 8) der Kopplung via elektrische Synapsen (für eine detaillierte Literaturliste kontaktieren Sie bitte die Autoren). Im vorliegenden Review empfehlen wir nachdrücklich, dass das axonale

Projektionsmuster und dessen subzelluläre Zielzellspezifität in Bezug auf die postsynaptischen Neurone die grundlegenden Kriterien sind, um die komplexe Arbeitsweise der neokortikalen Interneurone zu verstehen und damit auch das Mittel der Wahl für die hier vorliegende Klassifikation darstellen.

Die am besten definierten Typen von kortikalen GABAergen Neuronen und deren mögliche Subtypen

Wir vertreten die Meinung, dass es mindestens sechs verschiedene Typen zu unterscheiden gilt, die bislang wiederholt und konsistent beschrieben worden sind. Das Wissen, welches vor allem mit

hilfe von Golgi – Färbungen zusammengetragen wurde, wurde in seinem damaligen Stand von Fairén und Kollegen schlüssig zusammengefasst (1984). In dieser Arbeit werden wir uns vornehmlich auf die Arbeiten beziehen, die nach dieser Zeit angefertigt wurden, und in denen Biocytin-gefüllte Patchelektroden oder konventionelle scharfe Elektroden unter *in vitro* oder *in vivo* Bedingungen verwendet wurden.

Axo-axonische (oder Chandelier) Zellen

Die axo-axonische Zelle (*axo-axonic cells*, AAC; **Abb. 3**) ist der Zelltyp mit der höchsten subzellulären Zielzellspezifität. Durch korrelierte Licht- und Elektronenmikroskopie konnte nachgewiesen werden, dass diese Zellen einzig auf das Initialsegment der Axone von Pyramidenzellen zielen. Daher kann angenommen werden, dass sie zu einer anderen Art von Inhibition beitragen, als die sogenannte perisomatische oder dendritische Inhibition (siehe unten). Über einen langen Zeitraum hinweg gab es nur Einzelberichte zur Morphologie und Physiologie der AAC. Eine Serie kürzlich erschienener Veröffentlichungen warf die Frage auf, ob diese Zellen wirklich die stärkste Inhibition von ihren Zielzellen bewirken, in dem sie effektiv der Bildung eines Aktionspotenzials am Entstehungsort entgegensteuern, oder ob sie unter bestimmten Voraussetzungen dazu im Stande sind, kortikale Pyramidenzellen zu depolarisieren. Des Weiteren wurde erkannt, dass die neokortikalen AAC ein seltener Zelltyp sind, welche nun durch die Etablierung verfeinerter genetischer Techniken kontrolliert untersucht werden können [11].

Axo-axonische Zellen werden klassischerweise auch als Chandelierzellen bezeichnet, was sie ihren rekurrent verlaufenden axonalen Kollateralen mit Clustern von ungefähr 3–7 Boutons zu verdanken haben. Im Durchschnitt lassen sich ca. 16 Boutons auf dem Initialsegment des Axons von Pyramidenzellen finden. Demnach scheinen vier benachbarte AAC auf einer Pyramidenzelle zu konvergieren. Aus noch ungeklärten funktionalen Gründen gibt es zwei dominierende Lokalisationen von AAC – Somata, die

obere Schicht II/III und die Schicht Vb/VI Grenze. Diese Somata besitzen zumeist, in Abhängigkeit vom kortikalen Areal, einen doppeltgebüschelten oder bipolaren Dendritenbaum und exprimieren häufig Parvalbumin (in bis zu 50 % der Fälle). Interessanterweise zeigte diese bahnbrechende Studie [11], dass diese Neurone, unabhängig davon, ob sie Parvalbumin exprimieren oder nicht, ausnahmslos ein *fast spiking* Aktionspotenzialentladungsmuster aufweisen. In einer neueren Sichtweise spielen die AAC eine Doppelrolle in kortikalen Schaltkreisen: Sie könnten einerseits dazu beitragen, inaktive Pyramidenzellen zu aktivieren, während sie gleichzeitig (über-) aktive Pyramidenzellen hemmen.

Korbzellen

Korbzellen (*basket cells*, BC; ■ Abb. 3) bilden den Hauptzelltyp für die perisomatische Inhibition. Im weiteren Sinne werden für diesen Zelltyp drei unterschiedliche Subtypen angenommen: die klassischen kleinen (i) und großen Korbzellen (ii), sowie die erst kürzlich entdeckten Nest-Korbzellen (*nest-basket cells*). Korbzellen sind in jeder kortikalen Schicht, außer in Schicht I, anzutreffen. Vielleicht existieren auch noch weitere Subtypen (siehe unten), wodurch es nicht erstaunlich ist, dass ein kürzlich unternommener Klassifikationsversuch wenig Übereinstimmung für diesen Zelltyp hervorbrachte [2]. Dennoch scheint für die Untersuchung der Korbzellen Parvalbumin ein geeigneter neurochemischer Marker zu sein, so wie es das schnell feuernde Entladungsmuster (■ Abb. 1h) auf physiologischer Ebene ist. Parvalbumin markiert mit ca. 40 % die größte Gruppe von GABAergen Neuronen [6, 8], die mit ihren Somata und ihren präsynaptischen Boutons überwiegend in den Schichten IV und Vb vorkommen (■ Abb. 1b). Des Weiteren sollte erwähnt werden, dass auch Korbzellen existieren, die kein Parvalbumin exprimieren und ein nicht-*fast spiking* Entladungsmuster aufweisen.

Die morphologischen Merkmale der kleinen Korbzellen sind der sehr lokal begrenzte multipolare Dendritenbaum und die ebenso lokal verbleibenden dichten axonalen Verzweigungen (d. h. innerhalb der Schicht und Kolumne). Die Boutons

des Axons bilden dabei inhibitorische synaptische Kontakte (in Form von Körben) vor allen auf den Somata und den somanahen Dendriten der Zielzellen. Der multipolare Dendritenbaum ist nicht bedornt und perlschnurartig aufgetrieben, was gleichermaßen typisch für Chandelier- und Korbzellen ist. Auf der Einzelzellebene ist die Anordnung der perizellulären Körbe sehr wenig ausgeprägt, was die morphologische Identifikation dieser Zellen schwieriger gestaltet als zu erwarten. Daher ist es hilfreich, die postsynaptischen Zielzellen zu markieren, welche sowohl exzitatorische als auch inhibitorische Neurone sein können. Dennoch fehlt bislang eine ausführliche quantitative Analyse auf Ebene der korrelierten Licht- und Elektronenmikroskopie, um eindeutig zu zeigen, wie viele der Synapsen auf unterschiedliche subzelluläre Kompartimente zielen. Es variieren die beschriebenen Zahlen der somatischen Synapsen von 50 % im visuellen Kortex der Katze bis lediglich 12 % im motorischen Kortex der Ratte. Sicherlich kann eine flächendeckende Inhibition (*blanket of inhibition*) durch kortikale Korbzellen auf Prinzipalneurone und andere Korbzellen als gesichert gelten. Dieses Prinzip sollte aber um weitere Zelltypen, wie z. B. VIP-exprimierende Neurone sowie Martinotti-Zellen ergänzt werden (eigene unveröffentlichte Beobachtungen).

Die Hauptmerkmale der großen Korbzellen sind ihre ausgiebigen schichten- und kolumnenüberspannenden dendritischen und axonalen Verzweigungen. Wobei, im Vergleich zu den kleinen Korbzellen, diese Fortsätze weniger dicht sind und demzufolge noch schwieriger auf Einzelzellebene klassifiziert werden können. Sie wurden bislang als die „lateralen Inhibitoren“ angesehen, wobei in einer eleganten Studie im visuellen Kortex der Katze viele verschiedene Wirkungsweisen aufgedeckt wurden, was einen einzelnen inhibitorischen Mechanismus als Funktion für große Korbzellen eher unwahrscheinlich macht.

Die Nest-Korbzellen besitzen Merkmale beider Subtypen von Korbzellen. Daher ist es noch unklar, ob sie einen eigenen Subtyp oder den mittleren Bereich eines Kontinuums darstellen. Ein solches Kontinuum könnte zum Beispiel

die schichtenspezifischen Erfordernisse eines unmittelbaren Erregungs-Hemmungs-Gleichgewichtes morphologisch abbilden. Dieses Gleichgewicht könnte durch vorwärts- (*feedforward*) oder rückwärts (*feed-back*) gerichtete Inhibition bewirkt werden, welche als Hauptfunktionen der Korbzellen angesehen werden.

Martinotti-Zellen

Auf Grund ihres einzigartigen axonalen Verzweigungsmusters, das immer bis in die Schicht I reicht, sind Martinotti-Zellen (*Martinotti cells*, MC; ■ Abb. 3) der am zweitbesten morphologisch zu identifizierende Zelltyp [2]. Seit dem Vorhandensein sehr spezifischer Mausmodelle wurde ebenfalls sehr viel über die funktionellen Eigenschaften dieser Zellen in Erfahrung gebracht. Anhand der derzeitigen Kenntnisse kann die Aussage getroffen werden, dass Martinotti-Zellen mit einem häufig doppeltgebüschelten bis multipolaren Dendritenbaum (oft gar nicht so spärlich bedornt) in allen kortikalen Schichten (außer Schicht I) vorkommen. Unabhängig davon, wo das Soma dieser Zellen liegt, senden sie immer einen signifikanten Anteil ihres Axons in Schicht I, wo es sich dicht verzweigt (■ Abb. 1f). Allerdings wurde der größere Teil des Axons, der außerhalb von Schicht I verbleibt, bisher weder ausreichend funktionell untersucht, noch konzeptionell in die Wirkungsweise dieser Zellen integriert. Weiterhin existieren bis heute keine detaillierten elektronenmikroskopischen Studien zu den Synapsen der Martinotti-Zellen im Neokortex. Interessanterweise zeigen Daten aus dem Hippocampus, dass der dendritische Schaft und die Dornfortsätze der Pyramidenzellen, aber auch viele Typen von nicht näher identifizierten Interneuronen präsynaptische Boutons von Martinotti-Zellen aufweisen. Dies stimmt mit anderen zwar funktionell schlüssigen, aber morphologisch indirekten, Ergebnissen aus neokortikalen Studien überein [6, 9]. Martinotti-Zellen exprimieren Somatostatin als neurochemischen Marker und besitzen ein nahezu ausschließlich adaptierendes Aktionspotenzialentladungsmuster (*adapting*; auch regelmäßig oder niedrigschwellig feuernde Neurone genannt; ■ Abb. 1i).

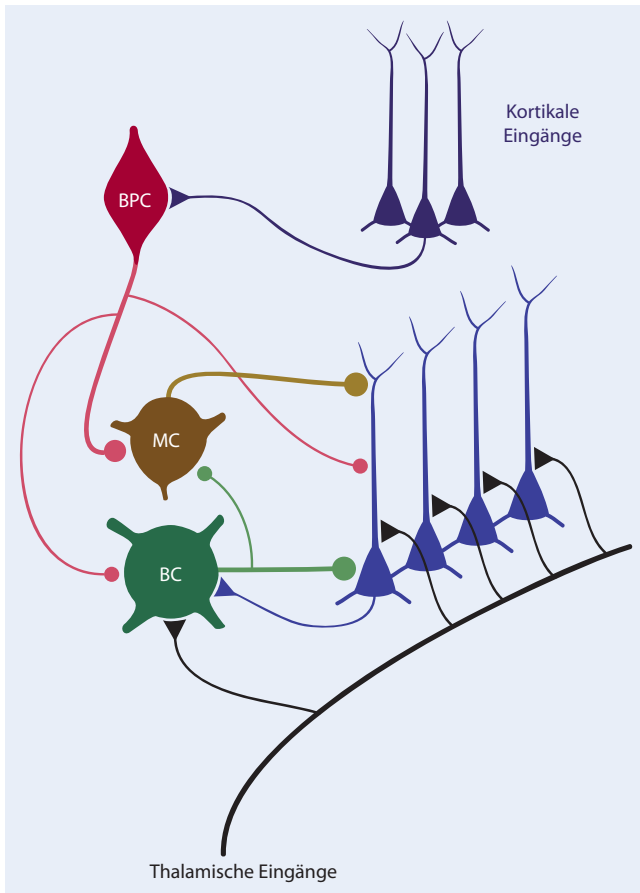


Abb. 4 ▲ Schaltkreismotive von Korb-, Martinotti- und bipolaren/doppeltgebüschelten Zellen. Das Diagramm zeigt die aus dem Thalamus stammende vorwärts gerichtete Inhibition (*feedforward*) durch Korbzellen (*grün, basket cells, BC*) auf lokale Prinzipalneurone (*hellere Blau*). Gleichzeitig ist diese Korbzelle an der rückwärts gerichteten Inhibition beteiligt, möglicherweise durch eine Hemmung derselben Neuronen, die sie erregen. Sie bilden somit reziproke Verbindungen aus. Weiterhin zeigt dieses Diagramm, dass bipolare/doppeltgebüschelte Zellen (*rot, bipolar/bitufted cells BPC*) (unter anderem) durch entfernter gelegene Pyramidenzellen (*dunkleres Blau*) aktiviert werden können und anschließend Martinotti-Zellen (*gelb, Martinotti cells, MC*), aber auch BC und lokale Prinzipalneurone inhibieren. Daraus entwickeln sich komplexe inhibitorische und disinhibitorische Interaktionen innerhalb der lokalen Schaltkreise einer kortikalen Kolumne. Die Dicke der Linien soll die relative Stärke der Verbindungen andeuten

Bisher war für Martinotti-Zellen das am besten untersuchte Schaltkreismotiv im Neokortex die disynaptische Inhibition benachbarter Pyramidenzellen in den Schichten II/III und V, welches sehr wahrscheinlich eine Form der lateralen Inhibition darstellt. In letzter Zeit wurde in einer Vielzahl von Studien an unterschiedlichen kortikalen Arealen beschrieben, dass Martinotti-Zellen ein primäres Ziel für disinhibitorische Mechanismen sind. Dabei werden sie durch VIP-exprimierende bipolare/doppeltgebüschelte Neurone (siehe unten) gehemmt, sodass

dadurch die Aktivität von Prinzipalzellen als Zielneurone der Martinotti-Zellen gesteigert wird. Dieser disinhibitorische Wirkmechanismus scheint zur Verbesserung der sensorischen Verarbeitung und des auf sensorischer Information basierenden Lernens beizutragen [4, 6, 8].

Bipolare/doppeltgebüschelte Neurone

Bis vor Kurzem wurden bipolare/doppeltgebüschelte Neurone (*bipolar/bitufted cells, BPC*; ■ Abb. 3) als „rätselhaft“ an-

gesehen und bekamen so eine Fülle von weiteren Namen, die sehr oft eher schmückend als wissenschaftlich hilfreich sind (z. B. Doppelbouquet-, Arkaden- oder Pferdeschwanzzellen; [2]). Im Neokortex der Primaten wurde der Begriff Doppelbouquet-Zellen in begründeter Weise für einen sehr faszinierenden Calbindin D28k-exprimierenden Zelltyp verwendet, der ein einzigartiges Merkmal besitzt, nämlich eine streng mikrokolumnäre axonale Anordnung. Bei Nagetieren wird der Begriff bipolare/doppeltgebüschelte Zelle ausschließlich dafür verwendet, um eine vertikal orientierte somato-dendritische Anordnung zu beschreiben. Das Axon dieser Zellen, welches ebenfalls vertikal ausgerichtet ist, überspannt häufig viele, manchmal sogar alle kortikalen Schichten in einer kolumnenbezogenen Art und Weise (■ Abb. 1g). Daraus lässt sich schließen, dass dieser Zelltyp nicht nur viele verschiedene Eingänge über alle kortikalen Schichten hinweg integriert, sondern auch rückwärts- und vorwärtsgerichtete Inhibition in all diesen Schichten vermitteln kann. Ein verlässlicher molekularer Marker ist entweder der 5HT3a-Rezeptor oder das spezifischere VIP (■ Abb. 1d). Ebenso konnte Calretinin und Cholin-Acetyltransferase in bipolaren/doppeltgebüschelten Zellen nachgewiesen werden. Die elektrophysiologischen Eigenschaften sind ein sehr hoher Eingangswiderstand und ein vorrangig adaptierendes (früher: *regular spiking non-pyramidal*, RSNP) oder salvenartiges (*burst spiking*, BS), aber oft auch unregelmäßiges (*irregular spiking*, IS; ■ Abb. 1j) Feuermuster.

Wir legen hier den Fokus auf die VIP-exprimierenden bipolaren/doppeltgebüschelten Neurone, eine relativ kleine Subpopulation der kortikalen GABAergen Neurone, die eine lange Zeit vernachlässigt wurden. Derzeit sind sie, auf Grund der Verfügbarkeit spezifischer Mausmodelle, in den Mittelpunkt der Forschung vieler Arbeitsgruppen gerückt. Es wird angenommen, dass annähernd 12–17 % aller kortikalen GABAergen Neurone VIP exprimieren [6, 8] und diese überwiegend in der Schicht II/III vorkommen. Bereits eine frühere detaillierte ultrastrukturelle Untersuchung lies darauf schließen, dass mittelgroße Dendriten (welche sehr wahr-

scheinlich zu anderen inhibitorischen Interneuronen gehörten) die vorrangigen subzellulären Zielstrukturen dieser Zellen bilden, ohne dass diese Zellen jemals genauer charakterisiert worden wären. Ebenfalls war es von Anfang an offensichtlich, dass diese Neurone hauptsächlich vertikal orientiert sind, sodass es nahe lag, ihnen eine kolumnäre oder sogar mikrokolumnäre Funktion zuzuschreiben. Dies scheint sich jetzt zu bestätigen, auch wenn der Effekt der VIP – Neurone bei ihrer verhaltensspezifischen Aktivierung durch (cholinerge) Weck- oder Aufmerksamkeitsmechanismen eine Erregungssteigerung der Prinzipalneurone in der Kolumne ist. Dies kann durch Inhibition von Martinotti-Zellen, dem bevorzugten Zielzelltyp, erklärt werden, welche wiederum eine Disinhibition von Prinzipalzellen nach sich zieht (■ Abb. 4).

Neurogliaforme Zellen

Die Neurogliaformen Zellen (*neurogliaform cells*, NGFC; ■ Abb. 3) sind nun tatsächlich sehr „rätselhaft“. Ein wenig mehr wissen wir seit einer Meilensteinarbeit aus Gabor Tamas' Arbeitsgruppe, dass diese Zellen einen unkonventionellen Typ von nicht synaptisch agierenden (Volumentransmission) Interneuronen darstellen. Sie agieren in einem langsameren Zeitfenster mittels GABA_B-Rezeptoren [10], können aber auch GABA_A-Rezeptoren aktivieren. Ein Hindernis beim Studium dieses Interneuronentyps ist, dass es nur wenige spezifische Marker gibt, die eine leichte und verlässliche Identifizierung möglich machen. Charakteristisch für diesen Zelltyp ist das spät einsetzende (*late spiking*) Aktionspotenzialentladungsmuster und die Expression von Alpha-Actinin 2, Reelin, Neuropeptid Y (NPY) oder neuronaler NO-Synthase (nNOS). Ebenso weisen sie eine unverwechselbare, aber schwierig zu erfassende Morphologie mit vielen kurzen Primärdendriten und dem dichtesten axonalen Verzweigungsmuster mit dem dünnsten Axonkaliber aller Neurone auf. Diese Morphologie führte daher zu weiteren Bezeichnungen wie „Zwergzelle“ (*dwarf cell*) oder „Spinnennetz-Zelle“ (*spider-web cell*). Im Gegensatz zu allen vorhergehend beschriebenen Zelltypen sind die Neurogliaformen

– Zellen zahlreich in der Schicht I anzutreffen, allerdings kommen sie auch in allen anderen Schichten mit noch unklarer Häufigkeit vor.

Sehr wenig weiß man über die genauen Verbindungen dieses Neuronentyps. Die vorhandenen Studien lassen vermuten, dass sie über chemische Synapsen reziprok mit lokalen Pyramidenzellen verbunden sind, wobei sie gleichzeitig elektrische Synapsen (*gap junctions*) mit verschiedenen Interneuronen ausbilden. Eine effektive Volumentransmission scheint es zu allen somatodendritischen Strukturen innerhalb des Axonverzweigungsgebietes zu geben. Allerdings existiert eine jüngere Publikation, die die Allgemeingültigkeit dieses nicht synaptischen Funktionsmotivs in Frage stellt. Jedenfalls scheint die Neurogliaforme Zelle das Paradebeispiel für GABA_B-Rezeptor vermittelte Inhibition in kortikalen Schaltkreisen zu sein, bei der die Aktivität größerer Netzwerke von Prinzipalneuronen durch diverse Mechanismen moduliert werden kann.

GABAerge Projektionsneurone

Die GABAergen Projektionsneurone (*GABAergic projection cell*, GPC; ■ Abb. 3) sind der einzige Grund, warum diese Übersichtsarbeit nicht den Titel „Welche Typen von neokortikalen GABAergen Interneuronen existieren wirklich?“ trägt. Daher sollten wir abschließend kurz klarstellen, was der Begriff *Interneuron* überhaupt bedeutet. Unserer Meinung nach gibt es keine strikte Definition dieses Begriffes, aber intuitiv gesehen sollten „lokale Interneurone“ nicht aus dem Kortex und wahrscheinlich auch nicht aus ihrem Ursprungsareal herausprojizieren. Wenn dieses Kriterium zutreffen sollte, dann sind nur die in diesem Abschn. (vi) beschriebenen Neurone GABAerge Projektionsneurone. Wenn es sich eher um ein konservatives Kriterium handelt (keine Projektionen außerhalb der Ursprungskolumne oder Ursprungsschicht), dann stellen die meisten GABAergen Neurone Projektionsneurone und keine lokalen Interneurone dar. Dies betrifft vor allem die Martinotti-Zellen oder die sogenannten elongierten Neurogliaformen – Zellen der Schicht I, welche horizontale Kollaterale besitzen, die sich über mehr als 2 mm aus-

breiten können. Die hier verwendete Definition eines Projektionsneurons ist, dass das Neuron in benachbarte Areale projizieren kann, egal ob das Axon durch die graue oder weiße Substanz verläuft.

Interessanterweise zeigt eine der wenigen Studien zu diesem Typ von GABAergen Neuronen, dass auch diese, ähnlich den Martinotti-Zellen, Somatostatin (zusammen mit NPY und nNOS) als ihren neurochemischen Hauptmarker exprimieren [12]. Obwohl das Axon der Martinotti-Zellen ebenfalls mehr als 2 mm lang sein kann, sind diese Projektionsneurone in einer Entfernung von bis zu 8 mm von der Injektionsstelle des retrograden Tracers gefunden worden, was nicht auf eine klassische Martinotti-Zelle schließen lässt. Andere Forschergruppen haben grundsätzlich ähnliche Ergebnisse erzielt, sowohl für ipsilaterale assoziative als auch für kontralaterale Projektionen über das Corpus callosum. Sehr oft sind diese Zellen tief in Schicht VI oder sogar in der weißen Substanz lokalisiert [12]. Unserem Wissen nach wurde dieser Zelltyp bislang weder elektrophysiologisch noch morphologisch auf Einzelzellebene charakterisiert. Über seine Funktion ist gegenwärtig ebenfalls nichts bekannt. Ein Blick in den Archikortex deutet die interessante Möglichkeit an, dass GABAerge Projektionsneurone, die lokale GABAerge Interneurone als Zielzellen haben, weit auseinander liegende Areale zu einem verhaltensrelevanten Zellensemble synchronisieren können.

Schaltkreismotive GABAerger Neuronen

Die Existenz von verschiedenen Typen GABAerger Neurone legt nahe, dass sie in unterschiedlichen Arten von Mikroschaltkreisen involviert sind und nicht nur an unterschiedlichen subzellulären Strukturen ihrer postsynaptischen Neurone endigen (Exkurs 2). Simultane, intrazelluläre Ableitungen von zwei oder mehr Neuronen unter *in vitro* und *in vivo* Bedingungen ist ein weit verbreiteter Ansatz, um das di- oder oligosynaptische Verknüpfungsmuster GABAerger Neurone zu untersuchen. Die Etablierung spezifischer *cre-driver* Mauslinien verbesserte die gezielte Untersuchung von de-

finierten Zelltypen, auf Grund ihrer spezifischen molekularen Marker, grundlegend. Basierend auf solchen Experimenten konnte eine Reihe von Schaltkreismotiven in verschiedenen kortikalen Arealen beschrieben werden. Diese sind: vorwärts gerichtete Inhibition (*feedforward inhibition*), rückwärts gerichtete Inhibition (*feed-back inhibition*), laterale Inhibition, rückläufige Inhibition (*recurrent inhibition*) und die erst jüngst (wieder-) entdeckte Disinhibition (siehe dazu auch **Abb. 1** aus [7]).

Das am besten untersuchte Schaltkreismotiv ist das der vorwärts gerichteten Inhibition. Dabei wird die Exzitation von der gleichen Ursprungszelle sowohl auf ein exzitatorisches Prinzipalneuron als auch ein GABAerges Interneuron weitergeleitet. Letzteres kann dann wiederum (disynaptisch) das gerade aktivierte Prinzipalneuron inhibieren. Solch ein Mechanismus ist effektiv im Stande, das Zeitfenster der synaptischen Integration zu kontrollieren. Diese Verschaltung ist das Hauptmotiv thalamokortikaler Eingänge in die Schicht IV der primären sensorischen Kortizes. Es existiert aber auch bei der Informationsweitergabe von den Prinzipalneuronen der Schicht IV (bedornte Sternzellen) auf die Pyramidenzellen der Schicht II/III sowie innerhalb der Schicht II/III. In all diesen Beispielen wird die vorwärts gerichtete Inhibition durch *fast-spiking* Korbzellen vermittelt (**Abb. 4**). Wahrscheinlich ist dies aber nur für niedrigfrequente Stimuli von funktioneller Bedeutung, da die exzitatorischen Eingänge auf die *fast-spiking* Neurone bei Frequenzen von 10 Hz und darüber einer starken Depression unterliegen. Daher sind Korbzellen in der Lage, eine kurzfristige, aber keine langanhaltende vorwärts gerichtete Inhibition sicherzustellen. Diese Lücke könnte durch die SST-exprimierenden Martinotti-Zellen (welche in der Schicht V ebenfalls thalamokortikale Eingänge erhalten und auf Prinzipalneurone mit thalamischen Eingängen terminieren) geschlossen werden. Diese Zellen benötigen wegen der synaptischen Kurzzeitplastizität eine repetitive Stimulation sowohl für ihre exzitatorischen und inhibitorischen Input-Synapsen als auch für ihren effektiven inhibitorischen Output.

Rückwärts gerichtete Inhibition, hier ist eine reziproke Kopplung von exzitatorischen und inhibitorischen Neuronen gemeint, kontrolliert effektiv das Erregungsniveau von Prinzipalneuronen. Diese Art von Inhibition, die zum Beispiel im Rückenmark mit Motoneuronen und Renshaw-Zellen gut untersucht ist, war bisher nicht das zentrale Untersuchungsziel von Studien im Neokortex, tritt aber vermutlich zwischen unterschiedlichen GABAergen Zelltypen und Prinzipalneuronen auf (siehe zum Beispiel Korbzelle in **Abb. 4**). Gezeigt werden konnte sie bereits bei Verbindungen zwischen Pyramidenzellen der Schicht II/III und den dort gelegenen *fast spiking* Korbzellen. Pyramidenzellen der Schicht II/III sind ebenfalls reziprok mit SST-exprimierenden, Calretinin-positiven bipolaren und Calretinin-negativen multipolaren Neuronen oder VIP-exprimierenden bipolaren Zellen der Schicht II/III verbunden. Jedes dieser reziproken Paare zeigt eine für sie typische synaptische Depression oder Faszilitation, was ein breites dynamisches Spektrum von Aktivitätsmustern eröffnet. Letztlich existieren auch in der Schicht IV reziproke Verbindungen zwischen Prinzipalneuronen und den entweder *fast spiking* oder regelmäßig feuernenden nicht pyramidalen Zellen.

Die laterale Inhibition im klassischen Sinne schärft den Kontrast bei Verarbeitung von Sinnesinformationen. Daher nehmen wir an, dass laterale Inhibition im Kortex eher mit transkolumnärer als intrakolumnärer Inhibition einhergeht. Disynaptische Inhibition zwischen benachbarten Prinzipalneuronen (als ein mögliches Korrelat für laterale Inhibition) wurde für lokale Schaltkreise schon häufiger beschrieben, aber über weiter voneinander entfernt liegende Neurone gibt es dazu fast keine Untersuchungen. Basierend auf der Studie von Silberberg und Markram [9] kann angenommen werden, dass Martinotti-Zellen der wahrscheinlichste Kandidat für die laterale Inhibition sind.

Der häufig benutzte Begriff „rückläufige Inhibition“ (*recurrent inhibition*) ist unserer Meinung nach nicht präzise definiert. Daher können alle obengenannten Arten von Inhibition auch im Dienst der rückläufigen Inhibition stehen.

Ein kürzlich für den Neokortex (wieder) entdecktes inhibitorisches Schaltkreismotiv ist das der (disynaptischen) Disinhibition (beispielhaft erläutert an den bipolaren/doppelgebüschelten Zellen in **Abb. 4**). Hierbei inhibiert ein „erstes“ GABAerges Neuron ein „zweites“ GABAerges Neuron, welches seinerseits auf ein exzitatorisches Prinzipalneuron projiziert. Das Ergebnis ist die Wegnahme von Inhibition auf dem Prinzipalneuron, das dadurch wahrscheinlich aktiver an der Informationsverarbeitung in kortikalen Kolumnen teilnehmen kann. Bislang wurde dieses Motiv in supra- und infragranulären Schichten des visuellen Kortex, so wie in den Schichten IV und II/III des somatosensorischen Kortex, beschrieben. Unterschiedliche GABAerge Neurone tragen zu diesem Motiv bei: i) SST Zellen, die mit PV – Zellen der Schicht IV des primären somatosensorischen und primären visuellen Kortex Synapsen ausbilden, ii) VIP – Zellen, die sich mit SST – Zellen der Schicht II/III des primären somatosensorischen und primären visuellen Kortex verschalten und iii) PV – Zellen, die andere PV – Zellen im visuellen wie auch somatosensorischen Kortex hemmen. Wer rekrutiert nun diese disinhibitorischen Neurone? Am besten bekannt ist der Ursprung des exzitatorischen Eingangs auf VIP – Zellen in den supragranulären Schichten des primären somatosensorischen Kortex, nämlich Pyramidenzellen des ipsilateralen primären Motorkortex (kortikale Eingänge in **Abb. 4**). Jedoch können, wie andere Studien gezeigt haben, diese VIP-exprimierenden GABAergen Zellen auch von lokalen Pyramidenzellen und cholinergen Afferenzen aus dem basalen Vorderhirn rekrutiert werden.

Auch wenn gepaarte Ableitungen einen wesentlichen Schlüssel zum Verständnis von lokalen Schaltkreismotiven darstellen, so müssen für die Untersuchung der den gesamten Kortex umfassenden Schaltkreismotive erst noch neue Techniken entwickelt werden. Individuelle GABAerge Neurone können sehr wohl in unterschiedliche Schaltkreismotive involviert sein oder lösen sogar schlicht „unspezifische“ Inhibition aus. Zum Beispiel werden Pyramidenzellen in kolumnären Schaltkreisen scheinbar gleichmäßig dicht

durch SST-exprimierende und PV-exprimierende Zellen, aber auch Chandelier- und Neurogliaforme Zellen innerviert. Daher wurde kürzlich vorgeschlagen, dass fast alle Arten von GABAergen Neuronen eine flächendeckende Inhibition („*blanket of inhibition*“) über die gesamte Kolumne ausüben. Diese flächendeckende Inhibition wird jedoch dynamisch durch spezifische Schaltkreismuster reguliert (i.e. aufgehoben), in denen VIP-Neurone eine wichtige aber wahrscheinliche keine exklusive Rolle spielen [5].

Korrespondenzadresse

Prof. Dr. J. F. Staiger

Institut für Neuroanatomie
Universitätsmedizin Göttingen, Zentrum
Anatomie,
Kreuzberggring 36, 37075 Göttingen
jochen.staiger@med.uni-goettingen.de

Prof. Dr. Jochen F. Staiger studierte Humanmedizin an der JLU Gießen, wo er bei Andreas Oksche über limbisch-hypothalamische Faserverbindungen promovierte. Danach war er zunächst als Arzt im Praktikum an der Neurologischen Klinik der HHU Düsseldorf (Prof. H.-J. Freund) und als DFG-Stipendiat an der Ungarischen Akademie der Wissenschaften (Prof. Tamas Freund) tätig, bevor er als wissenschaftlicher Mitarbeiter an das C. und O. Vogt-Institut für Hirnforschung der HHU Düsseldorf (Prof. K. Zilles) wechselte. Seit dieser Zeit sind kortikale GABAerge Neurone sein Hauptarbeitsgebiet, mit dem er sich 2000 habilitierte. 2006 erhielt er einen Ruf auf eine W3-Professur für Zellbiologie am Anatomischen Institut II (Prof. M. Frotscher) der ALU Freiburg und begann dort Untersuchungen zur Kortextentwicklung, insbesondere dem Beitrag von Reelin dazu. Seit 2010 ist er Direktor des Instituts für Neuroanatomie an der Universitätsmedizin Göttingen. Dort verfolgt er im SFB 889 (Zelluläre Mechanismen sensorischer Verarbeitung) sowie im DFG-Forschungszentrum 103 (Mikroskopie im Nanometerbereich und Molekularphysiologie des Gehirns) seine wissenschaftlichen Fragestellungen weiter.

Dr. Martin Möck studierte Biologie (Hauptfach Tierphysiologie) an der Universität Tübingen. Nach der Dissertation arbeitete er als Postdoc in der Abteilung Kognitive Neurologie des Universitätsklinikums in Tübingen. Im Anschluss daran war er wissenschaftlicher Assistent am Anatomischen Institut Tübingen und Postdoc am Anatomischen Institut Freiburg. Seit 2010 ist er Postdoc am Institut für Neuroanatomie in Göttingen. Seine Hauptinteressen sind die Biophysik und Mikroverschaltung von Neuronen.

Alvar Prönnke wurde 1984 in Engelskirchen geboren. Er studierte Biologie an der Freien Universität Berlin mit den Hauptfachgebieten Neurobiologie, Physiologie und Verhalten. Seine Diplomarbeit „Physiological and Morphological Characterization of A3 Neurons in *Apis mellifera*“ fertigte er unter Leitung von Prof. Dr. Randolph Menzel an. Seit 2012 arbeitet er

als Promotionsstudent an der Universitätsmedizin Göttingen der Georg-August-Universität, Zentrum Anatomie, Institut für Neuroanatomie unter der Leitung von Prof. Dr. Staiger. Hier ist er Mitglied der Graduiertenschule „GGNB“. Sein Themenschwerpunkt sind VIP exprimierende Interneurons im primären somatosensorischen (Barrel) Kortex der Maus.

Mirko Witte wurde 1979 in Leipzig geboren, wo er auch Biologie mit den Hauptfachgebieten, Neurobiologie, Verhaltensphysiologie und Spezielle Zoologie studierte. Seine Promotion „Differenzierung und Reifung GABAerger und glycinerger Neurotransmission im anteroventralen Cochleariskern der Wüstenrennmaus (*Meriones unguiculatus*)“ fertigte er unter der Leitung von Prof. Dr. Rudolf Rübsamen an der Universität Leipzig an. Während dieser Zeit war er Mitglied im Internationalen Promotionsprogramm (IPP) „Von der Signalverarbeitung zum Verhalten“ und Stipendiat im DFG-geförderten Graduiertenkolleg „InterNeuro“. Seit 2010 arbeitet er als Postdoc an der Universitätsmedizin Göttingen der Georg-August-Universität, Zentrum Anatomie, Institut für Neuroanatomie unter der Leitung von Prof. Dr. Jochen Staiger. Themenschwerpunkt ist die funktionelle Analyse der Netzwerke von GABAergen Interneuronen im primären somatosensorischen (Barrel) Kortex.

Danksagung. Ein herzlicher Dank geht an die Mitglieder der Barrel Cortical Circuits Group für die hilfreichen Diskussionen. Diese Arbeit wird seit 1997 von der Deutschen Forschungsgemeinschaft (DFG) unterstützt. Wir entschuldigen uns bei all den Kollegen, deren großartige Publikationen auf Grund des begrenzten Literaturumfanges und der speziellen Ausrichtung dieses Übersichtsartikels nicht berücksichtigt werden konnte.

Literatur

- Ascoli GA et al (2008) Petilla terminology: nomenclature of features of GABAergic interneurons of the cerebral cortex. *Nat Rev Neurosci* 9:557–568
- De Felipe J et al (2013) New insights into the classification and nomenclature of cortical GABAergic interneurons. *Nat Rev Neurosci* 14:202–216
- Fairen A, De Felipe J, Regidor J (1984) Nonpyramidal neurons. In: Peters A, Jones EG (Hrsg) *Cellular components of the cerebral cortex*. Plenum Press, New York, S 201–253
- Fu Y, Tucciarone JM, Espinosa JS, Sheng N, Darcy DP, Nicoll RA, Huang ZJ, Stryker MP (2014) A cortical circuit for gain control by behavioral state. *Cell* 156:1139–1152
- Kamani MM, Agetsuma M, Yuste R (2014) A blanket of inhibition: functional inferences from dense inhibitory connectivity. *Curr Opin Neurobiol* 26:96–102
- Pfeffer CK, Xue MS, He M, Huang ZJ, Scanziani M (2013) Inhibition of inhibition in visual cortex: the logic of connections between molecularly distinct interneurons. *Nat Neurosci* 16:1068–1076
- Roux L, Buzsáki G (2015) Tasks for inhibitory interneurons in intact brain circuits. *Neuropharmacology* 88:10–23
- Rudy B, Fishell G, Lee S, Hjerling-Leffler J (2011) Three groups of interneurons account for nearly 100 % of neocortical GABAergic neurons. *Dev Neurobiol* 71:45–61
- Silberberg G, Markram H (2007) Disynaptic inhibition between neocortical pyramidal cells mediated by Martinotti cells. *Neuron* 53:735–746
- Tamas G, Lörincz A, Simon A, Szabadics J (2003) Identified sources and targets of slow inhibition in the neocortex. *Science* 299:1902–1905
- Taniguchi H, Lu JT, Huang ZJ (2013) The spatial and temporal origin of chandelier cells in mouse neocortex. *Science* 339:70–74
- Tomioka R, Okamoto K, Furuta T, Fujiyama F, Iwasato T, Yanagawa Y, Obata K, Kaneko T, Tamamaki N (2005) Demonstration of long-range GABAergic connections distributed throughout the mouse neocortex. *Eur J Neurosci* 21:1587–1600

Transregionaler Sonderforschungs- bereich 134: „Ingestive Behaviour: Homeostasis & Reward“

TR-SFB 134
Ingestive Behaviour:
Homeostasis and Reward



Seit April 2014 wurde an den Standorten Lübeck, Köln und Hamburg mit der Projektarbeit des gemeinsamen Sonderforschungsbereiches (SFB) 134 begonnen, der sich in den kommenden Jahren mit den zentralen Mechanismen der Appetitregulation befassen wird. Forschungsschwerpunkt ist dabei die Interaktion zwischen homöostatischen und nicht-homöostatischen Schaltkreisen in der Regulation des Essverhaltens. Dabei zeichnet den SFB eine enge Verknüpfung zwischen Grundlagen- und klinischer Forschung aus. Primär beteiligte Organisationen sind in Lübeck das neu gegründete Centre for Brain, Behaviour & Metabolism, in Hamburg das Institut für Systemische Neurowissenschaften sowie in Köln die Institute für Genetik und Zoologie sowie das Max-Planck-Institut für Stoffwechselforschung. Sprecher des Verbundes ist Hendrik Lehnert (Universität zu Lübeck).

Ein Überangebot an energiereicher Nahrung, wie wir es in industrialisierten Ländern fast überall vorfinden, fördert eine Nahrungsaufnahme über den eigentlichen Energiebedarf hinaus und gilt deshalb als einer der Hauptgründe für den dramatischen weltweiten Anstieg an Übergewicht und Adipositas in den letzten Jahrzehnten. Interessanterweise ist die Adipositas-Prävalenz in solchen Gesellschaften besonders hoch, die sich gerade im Übergang von einer hinsichtlich des Nahrungsangebotes restriktiven Umgebung in eine des Überflusses befinden. Dies deutet darauf hin, dass insbesonde-

re die Herausforderung der Adaptation an einen Nahrungsüberfluss und assoziierte Veränderungen im Lebensstil hauptverantwortlich dafür sind, dass Adipositas sich im Laufe des letzten Jahrhunderts zu der vielleicht größten Herausforderung an öffentliche Gesundheitssysteme entwickelt hat [6].

Die Forschung in den letzten Jahrzehnten hat enorm zu unserem Verständnis der pathophysiologischen Mechanismen der Adipositas beigetragen. Wichtig für die Appetitregulation sind offenbar nicht allein homöostatische, sondern in gleicher Weise hedonische, belohnungsgetriebene Prozesse sowie die Ausbildung von sozial geprägten Essensgewohnheiten, welche durch distinkte, aber anatomisch überlappende und funktionell eng miteinander verknüpfte zentrale Netzwerke gesteuert werden [1, 5]. Interne und externe Stimuli modulieren diese neuronalen Schaltzentren in Status- (i.e. satt *versus* hungrig) und *trait*-abhängiger (z. B. schlank *versus* adipös) Weise. Die Effektivität einzelner Faktoren ist dabei abhängig von der individuellen genetischen Ausstattung und wird zudem von Langzeitveränderungen im Lebensstil beeinflusst. Das oberste Ziel des neuen SFBs ist es deshalb, die Interaktion zwischen homöostatischen und hedonischen Kreisläufen bei der Regulation des Essverhaltens auf molekularer, Verhaltens- und neuronaler Ebene zu untersuchen und zu definieren – mit einem speziellen Fokus auf die Unterschiede zwischen normalgewichtigen und adipösen Personen.

Während homöostatische Schaltkreise im Gehirn Appetit und Nahrungsaufnahme als Antwort auf Veränderungen des prinzipiellen Energiestatus des Körpers regulieren, können nicht-homöostatische (belohnungs- bzw. motivationsorientierte) Zentren dieses Gleichgewicht auch im Falle ausreichend gefüllter Energiespeicher überschreiben, indem sie ein hungerunabhängiges Verlangen nach besonders schmackhaften Nahrungsmitteln induzieren. Einmal aktiviert, stabilisieren Belohnungszentren den Drang zu essen trotz der Gefahr der Überkonsumierung entgegen den eigentlichen biologischen Bedürfnissen. Diese Prozesse ähneln sehr dem stimulusaktivierten *Craving* nach Drogen-Abusus [10]. Normalerweise sind homöostatische und nicht-homöostatische Schaltkreise optimal vernetzt und ermöglichen so ein optimales Gleichgewicht zwischen internem und externem Milieu. Störungen dieser Interaktion, z. B. eine Dominanz hedonischer über die homöostatische Appetitregulation in Reaktion auf ein Überangebot an schmackhaften, energiedichten Nahrungsmitteln, führt zu gestörtem Essverhalten.

Interessanterweise nehmen die gleichen Hormone und metabolischen Mediatoren, die das homöostatische Kontrollzentrum regulieren, ebenfalls Einfluss auf die mesolimbischen Schaltkreise des Belohnungssystems. So kann beispielsweise das anorexigene Adipozytenhormon Leptin neben den Energiezentren des basalen Hypothalamus ebenso dopaminer-

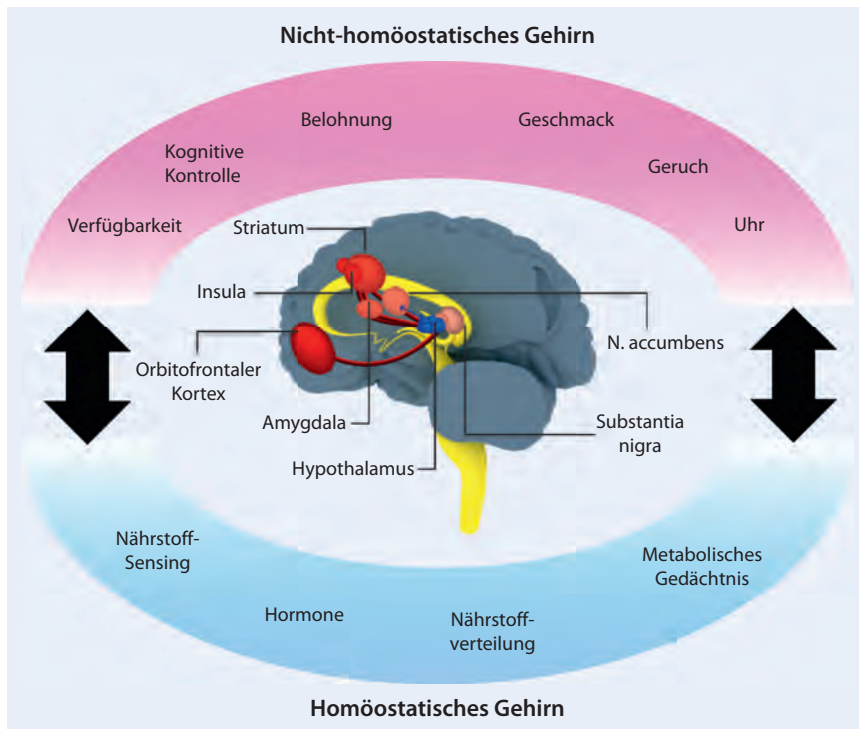


Abb. ▲ Schaltkreise und Modulatoren der homöostatischen und nicht-homöostatischen Kontrolle des Essverhaltens. Homöostatische Zentren (blau) im basalen Hypothalamus regulieren Appetit in Reaktion auf periphere Informationen über den Energiestatus des Körpers. Nicht-homöostatische Schaltkreise (rot) bewerten Essenstimuli nach Erfahrungswerten und durch affektive/emotionale Assoziationen. Ein Überangebot an energiereicher und hedonisch wertvoller Nahrung kann dieses Gleichgewicht stören und so die Entwicklung von Adipositas begünstigen

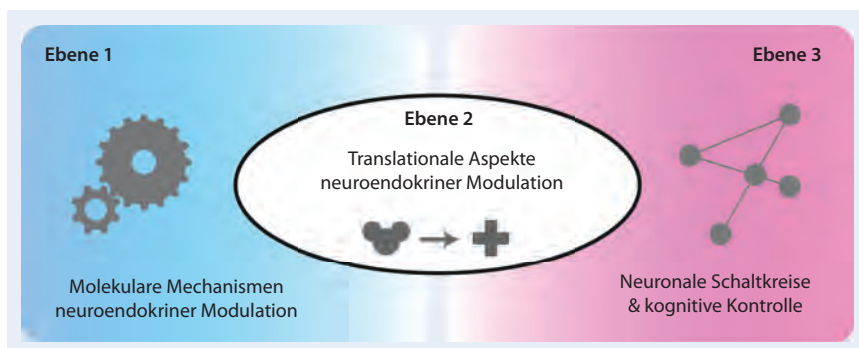


Abb. ▲ Organisation des SFB 134. Details siehe Text

ge Neuronen in der *Area tegmentalis ventralis* (VTA) aktivieren [3]. Eine Administration von Leptin direkt in die VTA führt zu einer Erniedrigung der lokalen neuronalen Aktivität, was wiederum die Nahrungsaufnahme inhibiert. Umgekehrt steigert eine siRNA-vermittelte Ausschaltung des Leptinrezeptors in dieser Region den Appetit – insbesondere für fettreiche Nahrung [2]. Ähnliche Daten liegen für andere wichtige periphere metabolische Signale wie Insulin oder Ghrelin vor [4, 7].

Reziproke neuroanatomische und funktionelle Verknüpfungen bestehen zwischen homöostatischen und nicht-homöostatischen neuropeptidergen Systemen. Diese werden zudem über kognitive Schaltkreise im präfrontalen Kortex und über Signale aus dem limbischen und Gedächtnissystem integriert. Ein zentrales Zentrum ist dabei der laterale Hypothalamus, der entsprechende Signale an Regionen der Verhaltenskontrolle im Zusammenhang mit Nahrungsaufnahme

wie den orbitofrontalen Kortex und die Amygdala delegiert [8].

Wie oben am Beispiel des Leptins erläutert, wirken zahlreiche metabolische, inflammatorische und endokrine *Feed-back*-Signale aus der Peripherie mit Einfluss auf die Gewichtsregulation nicht alleine auf die homöostatischen Zentren des Hypothalamus, sondern modulieren zugleich sensorische und kortikolimbische Strukturen. Insbesondere den aus den Fettdepots sezernierten Adipokinen wie Leptin, Adiponectin, Nesfatin-1 und Visfatin scheint dabei eine wichtige Brückenfunktion zuzukommen, weshalb die Erforschung der gestörten Kommunikation zwischen insbesondere viszeralen Fettzellen und hypothalamischen sowie limbischen Gehirnregionen eine besondere Bedeutung im Adipositas-Kontext hat.

Im SFB 134 gehen wir von folgender Sequenz der Regulation des Essverhaltens aus: i) Essensstimuli (Aussehen, Geschmack u. a.) werden in sensorischen Arealen des Kortex identifiziert und repräsentiert. Dies geschieht zunächst noch motivationsunabhängig. ii) Repräsentationen der Qualität der augenblicklich verfügbaren Nahrung werden dann mit hedonischen Repräsentationen in kortikolimbischen Zentren – insbesondere im ventralen Striatum – verglichen, die dort im Laufe früherer Lernprozesse angelegt wurden. Der Wert eines bestimmten Nahrungsstimulus ergibt sich dann aus der Interaktion von homöostatischen Signalen in einer gegebenen metabolischen Situation mit erlernten Stimulus-Belohnungs-Assoziationen. iii) Infolge wird belohnungsassoziiertes Verhalten (Nahrungsaufnahme/Nahrungskarenz) aktiviert, was wiederum Einfluss hat auf nachfolgende Lernprozesse mit möglichen Konsequenzen für die zukünftige hedonische Bewertung ähnlicher Nahrungsarten. In einer Art *Feed-forward*-Effekt führt dies zu einer dauerhaften Modulation homöostatischer Regulationsprozesse. iv) Letztendlich transformieren solche ursprünglich zielorientierten Prozesse allmählich in situationsentkoppelte und zielunabhängige Gewohnheiten [9].

Entsprechend untersucht der neue SFB folgende fundamentale Prinzipien der Pathogenese homöostatisch- und nicht-homöostatisch induzierter Adipositas:

- Gestörte Verarbeitung sensorischer Signale durch veränderte, pathogenetisch relevante Assoziationen zwischen Nahrungsstimulus und Gedächtnisinhalten (i.e. Überstimulation des Belohnungssystems).
- Verlust der physiologischen Wirkung von Sättigungssignalen in homöostatischen Schaltkreisen.
- Gestörte Kommunikation zwischen Belohnungssystem und Hypothalamus mit entweder unzureichender Regulation hedonischer Signale oder Disinhibition homöostatischer Regelkreise.
- Die Ausbildung habituellen Essverhaltens bei konstantem Überangebot an schmackhafter Nahrung mit Entkopplung von hedonischen und homöostatischen Regelkreisen.

Eine funktionale und ausgeglichene Kommunikation zwischen den beiden zentralen Appetit-Regelsystemen ist essentiell für die physiologische Regulation von Nahrungsaufnahme, Körpergewicht und Körperzusammensetzung. Störungen in diesem Zusammenspiel führen zur Entwicklung oder Stabilisierung von Adipositas. Das langfristige Ziel des SFBs ist deshalb die Identifikation und Entwicklung von Interventionen zum Ausgleich von homöostatischer und hedonischer Prozessierung nahrungsassoziiierter Signale, um so der Entwicklung negativer Essgewohnheiten und Fettleibigkeit gezielter entgegenwirken zu können.

Das Forscherteam des SFBs rekrutiert sich aus Naturwissenschaftlern und Medizinern mit einem breit gefächerten Expertisenspektrum im Bereich Energiemetabolismus und Adipositasforschung. Schwerpunkte am Campus in Lübeck sowie in Hamburg sind die Analyse der Neurotransmission auf molekularer Ebene mithilfe von neuronalen Zellsystemen und transgener Ansätze im Tiermodell. Humanexperimentelle Paradigmen umfassen bildgebende Verfahren zur Analyse neuraler Aktivitätsmuster sowie die Charakterisierung des zerebralen Energiestatus mithilfe von ^{31}P -Magnetresonanz (MR)-Spektroskopie unter unterschiedlichen Nahrungsbedingungen und -stimuli in Kombination mit metabolisch-inter-

ventiven Verfahren wie Glukose-Clamps und transkranieller Stimulation.

Ein Schwerpunkt in Köln ist die Entwicklung entsprechender genetischer Tiermodelle und angepasster Phänotypisierungsplattformen, gepaart mit fortgeschrittenen elektrophysiologischen Messverfahren zur Kartierung neuronaler und struktureller Regelkreise des Essverhaltens. Im neu gegründeten MPI für Stoffwechselforschung stehen zudem modernste Positronen-Emissions-Tomografie- und Hochfeld-MR-Scanner zur Analyse der Gehirnaktivität nach Nahrungsstimulation sowie bei Probanden mit gestörtem Essverhalten zur Verfügung.

Thematisch unterteilt sich der SFB in drei Ebenen, auf denen über komplementäre Ansätze die Regulation von Appetit und Essverhalten analysiert werden soll:

Ebene A: Molekulare Mechanismen neuroendokriner Modulation

Ebene B: Translationale Aspekte neuroendokriner Modulation

Ebene C: Neuronale Schaltkreise und kognitive Kontrolle

Projekte der Ebene A befassen sich mit der Rolle verschiedener (neuro-)endokriner Signale in der Kommunikation zwischen homöostatischer und nicht-homöostatischer Appetitregulation. Dabei fokussieren sie auf zwei prinzipielle Signalsysteme: periphere Energiesensoren wie Insulin und Adipokine sowie zentral produzierte metabolische Regulatoren wie Orexin und einige Zytokine. Als Modellsysteme dienen verschiedene Zell-Linien aber auch transgene Maus- und Fruchtfliegenstämme. Auf der Ebene B wird die klinische Relevanz der Konvergenz hedonischer und homöostatischer Signalwege des Essverhaltens untersucht. Dabei wird der Einfluss verschiedener genetischer und neuroendokriner Faktoren, des zentralen Energiestatus sowie von zirkadianen Rhythmen unter normophysiologischen Bedingungen und bei Adipositas untersucht. In Ebene C liegt der Fokus auf dem Einfluss höherer Kontrollinstanzen in kognitiven Gehirnregionen auf das Essverhalten mit einem Schwerpunkt auf bildgebenden Verfahren.

Zahlreiche Projekte in den Ebenen B und C untersuchen Probanden mit unterschiedlichen Essgewohnheiten. Als Unterstützung für diese Studien wird paral-

lel eine über die Standorte verteilte große Kohorte von Probanden mit extremem Essverhalten rekrutiert und phänotypisiert werden. Diese Kohorte wird später dann auch Projekten außerhalb des SFBs zur Verfügung stehen.

Korrespondenzadressen



H. Oster

AG Chronophysiologie,
Medizinische Klinik I
Universität zu Lübeck
Ratzeburger, Allee 160
Haus 50.1, 2. OG, Raum 510
23538 Lübeck
henrik.oster@uksh.de
www.chronophysiologie.uni-luebeck.de



J.C. Brüning

Max-Planck-Institut für
Stoffwechselforschung
Gleueler Str. 50, 50931 Köln
brueining@sf.mpg.de
www.nf.mpg.de



H. Lehnert

Universität zu Lübeck
Ratzeburger, Allee 160, Haus 1
23562 Lübeck
www.uni-luebeck.de

Literatur

- Berthoud HR, Morrison C (2008) The brain, appetite, and obesity. *Annu Rev Psychol* 59:55–92
- Davis JF, Choi DL, Schurdak JD, Fitzgerald MF, Clegg DJ, Lipton JW, Figlewicz DP, Benoit SC (2011) Leptin regulates energy balance and motivation through action at distinct neural circuits. *Biol Psychiatry* 69:668–674
- Hommel JD, Trinko R, Sears RM, Georgescu D, Liu ZW, Gao XB, Thurmon JJ, Marinelli M, DiLeone RJ (2006) Leptin receptor signaling in midbrain dopamine neurons regulates feeding. *Neuron* 51:801–810
- Konner AC, Brüning JC (2012) Selective insulin and leptin resistance in metabolic disorders. *Cell Metab* 16:144–152
- Lutter M, Nestler EJ (2009) Homeostatic and hedonic signals interact in the regulation of food intake. *J Nutr* 139:629–632
- Scarborough P, Bhatnagar P, Wickramasinghe KK, Allender S, Foster C, Rayner M (2011) The economic burden of ill health due to diet, physical inactivity, smoking, alcohol and obesity in the UK: an update to 2006–07 NHS costs. *J Public Health* 33:527–535
- Scherer T, Lehnert H, Hallschmid M (2013) Brain insulin and leptin signaling in metabolic control: from animal research to clinical application. *Endocrinol Metab Clin North Am* 42:109–125

8. Thompson RH, Swanson LW (2010) Hypothesis-driven structural connectivity analysis supports network over hierarchical model of brain architecture. *Proc Natl Acad Sci USA* 107:15235–15239
9. Tomasi D, Volkow ND (2013) Striatocortical pathway dysfunction in addiction and obesity: differences and similarities. *Crit Rev Biochem Mol Biol* 48:1–19
10. Volkow ND, Wang GJ, Tomasi D, Baler RD (2013) The addictive dimensionality of obesity. *Biol Psychiatry* 73:811–818

Neueintritte

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

Barz, Dr. Claudia (Aachen)
 Bimpikou, Danaï (Rotterdam)
 Burk, Dr. Katja (Göttingen)
 de Almeida Monte, Amanda (Seewiesen)
 Flix, Dr. Barbara (Göttingen)
 Frischknecht Dr., Renato (Magdeburg)
 Heyne, Jan-Hendrik (Magdeburg)
 Horst, Viktor (Berlin)
 Hüer, Janina (Göttingen)
 Imig, Dr. Cordelia (Göttingen)
 Kampa Prof. Dr., Björn (Aachen)
 Karpenko, Varvara (Berlin)
 Klein, Frederike (Tübingen)



Körber Dr., Christoph (Heidelberg)
 Lembach, Anne (Düsseldorf)
 Lommen, Julian (Düsseldorf)
 Ray, Saikat (Berlin)
 Rippberger, Henrike (Marburg)
 Rostosky, Christine (Göttingen)
 Schacht, Teresa (Mainz)
 Schatton, Adriana (Berlin)
 Schmaul, Samantha (Regensburg)
 Süß, Patrick (Erlangen)
 Tamgüney, Dr. rer. nat. Gültekin (Bonn)
 Willadsen, Maria (Marburg)

Der Mitgliedsstand zum 15. April 2015 beträgt 2158 Mitglieder.

Kompakter Überblick zur Zell- und Molekularbiologie

Daniel Boujard et al.

Zell- und Molekularbiologie im Überblick

2014. XI, 487 S. mit 411 Abb. Br.

ISBN 978-3-642-41760-3

€ (D) 39,99 | € (A) 41,11 | *sFr 50,00

Neu



Dieses Buch gibt einen Überblick über die Gebiete der Zellbiologie und der Molekularbiologie (Genexpression, Kompartimentierung, Bioenergetik, Immunsystem etc.) sowie die entsprechenden experimentellen Methoden (Elektrophorese, Immunopräzipitation, Fluoreszenz u.a.). Die Darstellung (mit biomedizinischem Fokus) ist an die Bedürfnisse der Studierenden angepasst, die sich auf eine Prüfung vorbereiten: 200 Themen der Zell- und Molekularbiologie in leicht zu erlernenden Zusammenfassungen ermöglichen ein effizientes Erlernen des Stoffs, der anhand von ca. 160 Multiple-Choice-Fragen und den korrekten Antworten überprüft werden kann.

€ (D) sind gebundene Ladenpreise in Deutschland und enthalten 7% MwSt. € (A) sind gebundene Ladenpreise in Österreich und enthalten 10% MwSt. Die mit * gekennzeichneten Preise sind unverbindliche Preisempfehlungen und enthalten die landesübliche MwSt. Preisänderungen und Irrtümer vorbehalten.

Armin Schram – großzügiger Stifter und glühender Verfechter der neurobiologischen Grundlagenforschung



Abb. 1 ▲ Armin Schram im Gespräch/Schram-Symposium 12.03.2013

Dr. Armin Schram, Stifter der Schram-Stiftung und erstes Ehrenmitglied der NWG, starb am 13. Januar 2015 im Alter von 85 Jahren.

Während der Vorbereitung des 4. Symposiums der Schram-Stiftung, welches traditionsgemäß als Satelliten-Meeting der Göttinger Tagung der Neurowissenschaftlichen Gesellschaft (NWG) stattfindet, erreichte uns die traurige Nachricht vom überraschenden Tod von Dr. Armin Schram. Herr Schram war das erste Ehrenmitglied der NWG. Im Jahre 2000 gründete er aus seinem Privatvermögen die Schram-Stiftung im Stifterverband für die Deutsche Wissenschaft. Stiftungsziel ist die Förderung von Wissenschaft und Forschung auf dem Gebiet der Medizin und Neurowissenschaften, insbesondere

der Hirnforschung. Mit Armin Schram verliert die deutsche Neurowissenschaft einen großzügigen Förderer und engagierten Verfechter der Grundlagenforschung auf dem Gebiet der molekularen und zellulären Neurobiologie.

Armin Schram wurde 1929 in Prag geboren. Nach dem Chemie-Studium in Wien ging er 1953 zur Deutschen Erdöl AG, die 1970 als Deutsche Texaco AG firmierte und deren Vorstandsvorsitzender er 1979 wurde. Nach der Übernahme der „Deutschen Texaco“ durch die RWE AG im Jahre 1988 war Dr. Schram bis zum Ende seiner beruflichen Laufbahn im Jahr 1993 Vorsitzender des Vorstandes der RWE Dea AG, der Führungsgesellschaft für die Mineralöl- und Chemieaktivitäten des RWE-Verbundes. Für diese war er Mitglied im Landeskuratorium des Stifterverbandes für die Deutsche Wissenschaft und erfuhr so, wie wichtig die Einrichtung von privaten Stiftungen ist, insbesondere für Zwecke, für die der Staat oder andere Förderer nicht genug tun können. So konkretisierten sich seine Überlegungen, sich explizit für die Grundlagenforschung zu engagieren.

Nach Beendigung seiner Tätigkeit für die Energiewirtschaft hatte Armin Schram die Muße, sich intensiver mit den Fortschritten in der Chemie und Biomedizin zu beschäftigen. Dabei begeisterten ihn besonders die neuen Erkenntnisse der Neurowissenschaften: *„Die Hirnforschung fasziniert mich. Das menschliche Gehirn ist ein Wunderwerk der Natur, es ist die Spit-*

zenleistung der Schöpfung.“ Diese Begeisterung bewegte Armin Schram, eine eigene Stiftung ins Leben zu rufen, um gezielt innovative Projekte aus dem Bereich der molekularen und zellulären Neurobiologie zu fördern. Besonders am Herzen lag ihm die Unterstützung von Vorhaben, welche die neuronalen Mechanismen der besonderen Leistungen des Gehirns, wie Informationsverarbeitung, Lernen und Gedächtnisbildung, untersuchen. Außerdem sollten selbständige junge Wissenschaftler, die neue Forschungsthemen aufgreifen und weiterentwickeln wollen, bevorzugt gefördert werden. Herr Schram war ein vehementer Befürworter der Förderung von Grundlagenforschung. *„Denn“, so sagte er, „Anwendungsforschung, vor allem im Medizinbereich, wird immer eine Förderung finden.“* Und: *„Wenn man nicht die Neugiergetriebene Grundlagenforschung fördert, wird es irgendwann nichts mehr zum Anwenden geben.“*

Herr Schram nahm großen Anteil an der Auswahl der zu fördernden Projekte und deren Fortschritte im Verlauf der Förderung durch seine Stiftung (Abb. 1). Es war ihm ein besonderes Anliegen, aus seiner Stiftung auch unkonventionelle Ideen und risikoreiche Vorhaben im Bereich der Hirnforschung zu unterstützen, wobei er immer auf fundierte molekulare und biochemische Grundlagen setzte. Der Erfolg gab im recht, wie die teilweise in *Cell*, *Sci-*

Die Autoren sind langjährige Mitglieder im Kuratorium der Schram-Stiftung.



Abb. 2 ▲ Armin Schram im Kreis seiner wissenschaftlichen Familie während des 2. Schram-Symposiums in Göttingen 2011. Vorn v. li.: André Fischer, Natalia Kononenko, Marilen Macher (Stifterverband), Armin Schram, Britta Qualmann, Heinrich Betz; hinten v. li.: Alexander Gottschalk, Thomas Hummel, Andreas Lüthi (keynote speaker), Heiko Luhmann, Michael Kreutz, Eckart Gundelfinger. (Bildnachweis: alle Bilder wurden von der Schram-Stiftung zur Verfügung gestellt)

ence oder *Nature* publizierten Ergebnisse solcher Projekte belegen. Er studierte alle Anträge – teilweise waren es mehr als 50 pro Ausschreibung – ebenso wie die eingehenden Gutachten sehr genau und freute sich diebisch, wenn seine Einschätzung mit der der Gutachter und der anderen Kuratoren übereinstimmte. Wenn die Mittel zur Förderung aller hervorragenden Projekte nicht ausreichten, machte er nicht selten umgehend eine Zustiftung, um noch ein weiteres Projekt in die Förderung aufnehmen zu können. Er liebte es auch, die Geförderten in ihrer Forschungsumgebung zu besuchen und die an den Projekten beteiligten Mitarbeiter persönlich kennenzulernen. Deshalb fanden in den letzten Jahren die jährlichen Treffen des Kuratoriums der Schram-Stiftung abwechselnd am Standort eines der geförderten Projekte statt. Der enge Kontakt zwischen dem Stifter und den geförderten Wissenschaftlern wurde außerdem bei den alle zwei Jahre vor der Göttinger Tagung der NWG stattfindenden Schram-Symposien verstärkt, auf denen die Projektleiter und eingeladene Keynote-Speaker Vorträge halten. Die ansteckende Begeisterung des Stifters und der quasi väterliche Umgang mit seinem wissenschaftlichen Nachwuchs führte zur Entstehung

der stetig wachsenden „Schram family“ (■ Abb. 2).

Mit den in diesem Jahr neu hinzugekommenen Projekten erhöht sich die Zahl der durch die Schram-Stiftung unterstützten Projekte auf insgesamt 19. Wenn sich zum diesjährigen 4. Symposium der Schram-Stiftung neue und laufende Projekte vorstellen, werden wir eine Stimme schmerzlich vermissen – die von Armin Schram, einem Stifter aus Leidenschaft, der sich begeistern ließ und begeistern konnte. Er ist am 13. Januar 2015 in seinem geliebten St. Gilgen am Wolfgangsee für immer von uns gegangen. Mit ihm verlieren wir nicht nur einen großzügigen Förderer der Neurowissenschaften, sondern einen besonderen Menschen. Wir werden seinen Scharfsinn und seinen Humor vermissen, seinen brillanten Geist und seine warme, herzliche und zutiefst menschliche Art.

Danksagung

Die Autoren bedanken sich bei Dr. Marilen Macher vom Deutschen Stiftungszentrum (DSZ) für kompetente Beratung. Schram-Zitate und Lebensdaten sind der Webseite der Schram-Stiftung (www.stifterservice.de/t287/) und dort hinterleg-

ten Dokumenten entnommen. (Stand 26.02.2015).

Das sagen von der Schram-Stiftung Geförderte über Armin Schram...

... beeindruckend fand ich sein Interesse an der Grundlagenforschung, seinen Enthusiasmus für Erkenntnisse über grundlegende Vorgänge im Gehirn. Damit hat er sich bewusst gegen den Trend gestellt, immer mehr den Anwendungsbezug der Forschungsergebnisse einzufordern.

Hermann Rohrer, Frankfurt/M.

Neben der Unterstützung einzelner Projekte war es ein besonderes Verdienst, dass Herr Schram uns Neurowissenschaftler im Rahmen der Göttinger Jahrestagung zusammen an einen Tisch gebracht hat. Er selbst wie auch alle Teilnehmer haben das Schram-Symposium und den regen Austausch beim gemeinsamen Abendessen sehr genossen.

Bernd Knöll, Ulm

Herr Schram hatte immer so viel Vergnügen daran, seine wachsende „Kinderschar“ zu beobachten und sich über den Erkenntnisgewinn zu freuen. Und nun geht er kurz vor der Tagung und seinem Geburtstag.... Man kann beinahe sagen, dass schon die „Enkelkinder“ heranwachsen, und womöglich hat die Stiftung da bald die ersten mit Anträgen in der Auswahl. Die Saat geht auf! Ich glaube, das hat Herr Schram sich so gewünscht und das ist ihm gelungen. Solche Ziele am Lebensende erreicht zu haben – die Wenigsten können das von sich sagen. Er konnte es.

Petra Wahle, Bochum

Als motivierter Forscher kehrte ich aus den USA nach Deutschland zurück, in einer Zeit als Brain drain noch ein Thema war. Voller Ideen, aber ohne signifikante finanzielle Mittel aus der Grundausrüstung begann ich meine Arbeit. In dieser so wichtigen Zeit war die Förderung durch die Schram-Stiftung ein Segen. Damals woll-

te ich epigenetische Prozesse beim Lernen untersuchen – ein Ansatz, der in der Fachwelt durchaus umstritten war. Die Schram-Stiftung förderte das Projekt und legte so den Grundstein für weitreichende Entwicklungen...

André Fischer, Göttingen

Herr Schram war ein großer Wissenschaftsmäzen, der sich intensiv für die von ihm geförderte Wissenschaft – und die Wissenschaftler! – interessierte. Er besuchte uns erst kürzlich in unserem Labor und ließ sich Gerätschaften, Experimente und Ergebnisse zeigen. Dies war eine ganz besondere Erfahrung für uns alle. Umso mehr schmerzt der Verlust dieses einzigartigen Gönners.

Alexander Gottschalk, Frankfurt/M.

Er (Armin Schram) hat wie Wenige beispielhaft bewiesen, dass das Engagement eines Einzelnen viel zu bewegen vermag. Damit hat er Großes für die Neurowissenschaften und die Hirnforschung geschaffen. Seine Begeisterungsfähigkeit war ansteckend und ungeheuer motivierend, gerade auch für die jungen Wissenschaftlerinnen und Wissenschaftler, die durch Mittel seiner Stiftung forschen durften.

Volker Haucke, Berlin

Ich bin sehr dankbar, Armin Schram persönlich kennengelernt zu haben und habe ihn für sein Engagement und seine Groß-

zügigkeit bewundert. Die Schram-Stiftung hat vor vielen Jahren ein Projekt in meinem Labor unterstützt, das mit hohen Risiken verbunden war. Wir verdanken es seiner Initiative und seinem Wunsch, junge Leute mit interessanten Ideen zu unterstützen, dass sich hieraus eine erfolgreiche Forschungslinie entwickelt hat. Wir haben diese Förderung immer als Privileg empfunden.

Michael Kreutz, Magdeburg

Überaus freundlich, sehr humorvoll und mit Sachverstand unglaublich interessiert an unserer Forschung! So werden wir Herrn Schram in bester Erinnerung behalten.

Heiko Luhmann und
Mitarbeiter/innen, Mainz

...die traurige Nachricht vom Tod von Herrn Schram macht schmerzlich bewusst, wie sehr solch großartige und großzügige Menschen unser Leben und unsere Arbeit bereichern. Ich schätze mich glücklich, diesen enthusiastischen, begeisterungsfähigen und warmherzigen Menschen und Förderer kennengelernt zu haben. Insbesondere sein Besuch hier in Jena anlässlich einer Kuratoriumssitzung, der einmal mehr seine unermüdliche Neugier und sein tiefes Interesse für die Forschung – und die Menschen dahinter – zeigte, wird mir immer in wärmster Erinnerung bleiben.

Britta Qualmann, Jena

Er war ein begeisterter Stifter, sehr freundlich und liebenswert. Es war sehr schön, ihn hier in Freiburg zu haben und mit ihm die gemeinsamen Wurzeln in Prag zu diskutieren. Ich hatte mich schon so gefreut, ihn in Göttingen wieder zu sehen.

Marlene Bartos, Freiburg

Ich war überaus beeindruckt von ihm, als ich bei seinem Besuch bei uns 2013 Zeit hatte, mit ihm zu sprechen. Sein tiefes Interesse an Forschung, seine warme menschliche Art und sein fast jugendlicher Humor bis ins hohe Alter werden mir lange in Erinnerung bleiben.

Dorothea Schulte, Frankfurt/M.

Korrespondenzadresse

Prof. Dr. E.D. Gundelfinger
Leibniz Institut für Neurobiologie (LIN)
Brenneckestraße 6, 39118 Magdeburg
gundelfi@LIN-magdeburg.de

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



Prof. Dr. Ansgar Büschges, Köln
Schatzmeister

Werdegang

1980–1985

Biologiestudium (Diplom) an der Universität Bielefeld

1985–1986

Diplomarbeit in der Abteilung Biologische Kybernetik bei Prof. Dr. H. Cruse an der Fakultät für Biologie der Universität Bielefeld

1986–1989

Doktorand in der Abteilung Tierphysiologie bei Prof. Dr. U. Bässler, Bereich Tierphysiologie an der Universität Kaiserslautern

1989

Dissertation (PhD/Dr. rer. nat.) an der Universität Kaiserslautern

1989

Postdoc in der Abteilung Tierphysiologie bei Prof. Dr. U. Bässler

1989–1991

Postdoc an der Fakultät für Medizin, Universität Alberta, Edmonton, Canada, bei Prof. Dr. K.G. Pearson als Stipendiat der Alberta Heritage Foundation für Medizinische Forschung

1991–1997

Wissenschaftler (C1) in der Abteilung Tierphysiologie im Bereich Biologie an der Universität Kaiserslautern

1995

Habilitation in Zoologie

1997–1998

Gastwissenschaftler am Nobel Institut für Neurophysiologie bei Prof. Dr. S. Grillner, Karolinska Institute, Stockholm, Schweden als Heisenberg-Stipendiat der DFG und Stipendiat der Axel-Wenner-Gren-Foundation

Seit 1998

Leiter der Abteilung Tierphysiologie am Institut für Zoologie an der Universität Köln (UoC)

2001–2002

Fellow am Wissenschaftskolleg Berlin (Daimler-Chrysler Stipendiat); Leiter der Forschergruppe „Neural Control of Locomotion“

2011–2014

Forschungsdekan der Mathematisch-Naturwissenschaftlichen Fakultät, UoC

Seit 2014

Dekan der Mathematisch-Naturwissenschaftlichen Fakultät, UoC

Wissenschaftliche Schwerpunkte

Die Arbeitsgruppe von Ansgar Büschges untersucht die neuronalen Grundlagen von Bewegungsverhalten, vor allem bei Stabschrecken, aber auch bei Drosophila. Sie arbeitet an der Aufklärung der Architektur der neuronalen Netzwerke, die zur Erzeugung von Fortbewegung, insbesondere von Laufen, beitragen.

Adresse

Prof. Dr. Ansgar Büschges
Zoologisches Institut
Universität Köln
Zùlpicher Strasse 47b
50674 Cologne
E-Mail: ansgar.bueschges@uni-koeln.de



Prof. Dr. Matthias Kneussel, Hamburg
Sektionssprecher „Molekulare Neurobiologie“

Werdegang

1987–1992

Studium der Biologie (Diplom) an der Technischen Universität Darmstadt.

1993

Diplomarbeit am Max – Planck Institut für Biophysik, Frankfurt/Main bei Prof. Dr. H. Passow

1994–1997

Doktorarbeit am *University College*, UCL, London, Großbritannien bei Prof. Dr. D. Colquhoun/Prof. Dr. R. Schoepfer

1997

Dr. rer. nat. an der Technischen Universität, Darmstadt

1997–1997

Postdoktorand am *University College*, UCL, London, Großbritannien bei Prof. Dr. D. Colquhoun/Prof. Dr. R. Schoepfer

1997–1999

Postdoktorand am Max-Planck-Institut für Hirnforschung, Frankfurt/Main bei Prof. Dr. H. Betz

1999–2002

Arbeitsgruppenleiter: Neurotransmitter Rezeptor Gruppe, Abteilung für Neurochemie, Max-Planck-Institut für Hirnforschung Frankfurt/Main bei Prof. H. Betz

2001

Jansen-Cilag Nachwuchsforscherpreis der Deutschen Neurowissenschaftlichen Gesellschaft

2002–2010

Unabhängiger Arbeitsgruppenleiter, Zentrum für Molekulare Neurobiologie, Hamburg, ZMNH, UKE, Universität Hamburg

2004

Habilitation in Biochemie, Universität Frankfurt/Main

2005

Habilitation in Molekularbiologie und Genetik, Universität Hamburg

2006

Forschungspreis der Chica and Heinz Schaller Stiftung, Universität Heidelberg

Seit 2010

Ko-Sprecher der DFG Forschergruppe FG885 „Neuronaler Proteinumsatz“, UKE, Universitäten Hamburg und Köln

Seit 2010

Professor für Neurowissenschaften (W3), Direktor des Instituts für Molekulare Neurogenetik, ZMNH, UKE, Universität Hamburg

Wissenschaftliche Schwerpunkte

Matthias Kneussel forscht auf der molekularen und zellulären Ebene des Gehirns. Er arbeitet mit neurogenetischen Methoden im Mausmodell und untersucht, wie synaptische Aktivität und neuronale Plastizität intrazellulären Transport durch molekulare Motoren zu und von Synapsen beeinflussen und wie neu synthetisierte Proteine gezielt zu solchen Synapsen gesteuert werden, die an Lern- und Gedächtnisleistungen beteiligt sind. Er befasst sich mit der molekularen Untersuchung kognitiver Prozesse wie Lernen und Gedächtnis sowie mit psychiatrischen Erkrankungen und Gedächtnisverlust.

Adresse

Prof. Dr. Matthias Kneussel
Institut für Molekulare Neurogenetik, ZMNH
Universitätsklinikum Hamburg-Eppendorf
Martinistr. 52
20246 Hamburg
E-Mail: matthias.kneussel@zmnh.uni-hamburg.de



Prof. Dr. Albert Ludolph, Ulm
Sektionssprecher „Klinische Neurowissenschaften“

Werdegang

1973–1979

Studium der Medizin in Mainz und Göttingen

1979–1984

Facharztausbildung Neurologie und Psychiatrie (Universität Münster)

1984–1985

DFG Stipendiat: Institute of Neurotoxicology, Albert Einstein College of Medicine, Bronx, New York (Prof. P.S. Spencer, Prof. H.H. Schaumburg)

1987

Habilitation und Oberarzt, Klinik für Neurologie, Universität Münster

1990–1992

Staff Scientist, Visiting Associate Professor, Center for Research on Occupational and Environmental Toxicology, Portland (Oregon)

1992–1993

Oberarzt der Klinik für Epileptologie, Universität Bonn (Prof. Dr. C. E. Elger)

1993–1996

Leitender Oberarzt der Klinik für Neurologie, Humboldt Universität Berlin (Prof. K.-M. Einhäupl)

1996

C4-Professor, Direktor der Abteilung für Neurologie der Universität Ulm

Seit 2003

Gewählter Leiter des Neurozentrums Ulm

Seit 2008

Vorsitzender des wissenschaftlichen Beirats der Deutschen Stiftung Querschnittslähmung (DSQ)

2008–2010

Vorsitzender des wissenschaftlichen Beirats der Deutschen Gesellschaft für Muskelkranke

Seit 2009

Wissenschaftlicher Beirat im Stifterverband der Schilling-Forschungsgruppen für translationale Neurowissenschaften

Seit 2009

Vorsitz (gewählt), World Federation of Neurology Research Group on ALS/MND

2010–2014

Prodekan der Medizinischen Fakultät Ulm

Seit 2014

Prodekan der medizinischen Fakultät Ulm, stellvertretender Dekan

Wissenschaftliche Schwerpunkte

Symptomatische und kausale Therapie neurodegenerativer Erkrankungen (M. Alzheimer, Motorische Systemdegenerationen, M. Parkinson) und andere degenerative Erkrankungen des extrapyramidalen Systems, Chorea Huntington, Entwicklung neuroprotektiver Strategien, Etablierung von biologischen Markern; klinische Neurotoxikologie; Mechanismen des Zelltods bei Erkrankungen des Nervensystems

Adresse

Prof. Dr. Albert Ludolph
Universität Ulm
Medizinische Fakultät
Abteilung Neurologie
Oberer Eselsberg 45
89081 Ulm
E-Mail: albert.ludolph@rku.de



Prof. Dr. Tobias Moser, Göttingen
Sektionssprecher „Systemneurobiologie“

Werdegang

1988–1994

Studium der Humanmedizin an den Universitäten Leipzig und Jena/Erfurt

1993

Stipendium der Studienstiftung des deutschen Volkes

1995

Promotion zum Dr. med. an der Universität Jena

1994–1997

wissenschaftlicher Mitarbeiter von Prof. Dr. Erwin Neher, Abteilung Membranbiophysik, MPI für biophysikalische Chemie, Göttingen

1996

Promotionspreis 1996 der Friedrich-Schiller-Universität Jena

1996

Marius-Tausk-Preis der Deutschen Gesellschaft für Endokrinologie

1997–2002

Weiterbildung und Lehre im Fach Hals-Nasen-Ohrenheilkunde an der HNO-Universitätsklinik der Universität Göttingen bei Prof. Dr. Steiner

1997–2001

abteilungsinterne Nachwuchsgruppe, Abteilung Membranbiophysik, MPI für biophysikalische Chemie, Göttingen

2001

Förderpreis der Deutschen Gesellschaft für Audiologie

Seit 2001

Aufbau und Leitung des InnenOhrLabors an der Klinik für Hals-Nasen-Ohrenheilkunde

Seit 2002

Anerkennung als Facharzt für „Hals-Nasen-Ohrenheilkunde“

Seit 2003

Habilitation an der Medizinischen Fakultät der Universität Göttingen, Venia legendi für „Hals-Nasen-Ohrenheilkunde“

2004

HFSP Young Investigator Grant Award

2004

Meyer-zum-Gottesberge-Preis der Deutschen Gesellschaft für Audiologie

2005

Habilitationspreis der Universität Göttingen

Seit 2005

W2 Professor für Experimentelle und Klinische Audiologie, Klinik für Hals-Nasen-Ohrenheilkunde, Universitätsmedizin Göttingen

Seit 2007

W3 Professor für Auditorische Neurowissenschaften, Klinik für Hals-Nasen-Ohrenheilkunde, Universitätsmedizin Göttingen

2009

Fernandez-Lindsay Lecture, University of Chicago

Seit 2014

Arbeitsgruppenleiter MPI für Biophysikalische Chemie, MPI für Experimentelle Medizin und Deutsches Primaten Zentrum, Göttingen

2015

Gottfried Wilhelm Leibniz Preis der DFG

Seit 2015

Gründungsdirektor, Institut für Auditorische Neurowissenschaften, UMG

Wissenschaftliche Schwerpunkte

Zelluläre und systemische Neuro- und Sinneswissenschaften, Biophysik, Optophysiologie und Neuroprothetik, klinische Audiologie und Otologie

Adresse

Prof. Dr. Tobias Moser
Universität Göttingen
Hals-Nasen-Ohren-Klinik
Robert-Koch-Str. 40
37075 Göttingen
E-Mail: tmoser@gwdg.de



Prof. Dr. Christine R. Rose
Sektionssprecherin „Zelluläre Neurobiologie“

Werdegang

1990

Diplom in Biologie, Universität Konstanz (Tierphysiologie, Prof. Ernst Florey)

1993

Promotion zum Dr. rer. nat., Universität Kaiserslautern (Abt. Allg. Zoologie, Prof. Joachim W. Deitmer)

1993

Auszeichnung für herausragende Dissertation, Universität Kaiserslautern

1994–1997

Postdoc, Department of Neurology, School of Medicine, New Haven, CT, USA (Prof. Bruce Ransom und Prof. Steve Waxman)

1994–95

Ausbildungsstipendium der Deutschen Forschungsgemeinschaft

1996–97

Forschungsstipendium der Eastern Paralyzed Veterans Association, USA

1998–1999

Postdoc, Physiologisches Institut der Universität des Saarlandes, Homburg/Saar (Prof. Arthur Konnerth)

2000–2002

Postdoc, Physiologisches Institut, TU und LMU München (Prof. Arthur Konnerth)

2002

Habilitation im Fach Physiologie, LMU München

2003–2005

Heisenberg-Stipendiatin der DFG und Gruppenleiterin an der LMU München

Seit 2006

Leiterin des Instituts für Neurobiologie der Heinrich-Heine Universität Düsseldorf

Wissenschaftliche Schwerpunkte

Das Hauptinteresse von Christine Rose gilt der zellulären Neurobiologie, wobei zentrale Projekte sich mit Mechanismen der zellulären Ionenhomöostase, Neuron-Glia-Interaktion an zentralen Synapsen sowie der Physiologie und Pathophysiologie von Astrozyten im Nagetier-ZNS beschäftigen.

Adresse

Prof. Dr. Christine R. Rose
Institut für Neurobiologie
Mathematisch-Naturwissenschaftliche Fakultät
Heinrich-Heine Universität Düsseldorf
Universitätsstrasse 1; Gebäude 26.02
40225 Düsseldorf
E-Mail: rose@hhu.de



Prof. Dr. Stefan Rotter, Freiburg
Sektionssprecher „Computational Neuroscience“

Werdegang

1982–1989

Mathematik- und Physikstudium an der Universität Regensburg, der Brandeis University Waltham, MA (USA) und der Universität Hamburg

1989

Diplom in Mathematik an der Universität Hamburg

1989–1992

Doktorand in den Neurowissenschaften am Max-Planck-Institut für biologische Kybernetik und an der Universität Tübingen

1994

Promotion (Dr. rer. nat.) in Physik, Thema: Interacting stochastic point processes as a model for neuronal activity in the mammalian neocortex

1993–1996

Postdoc am Max-Planck-Institut für Entwicklungsbiologie in Tübingen

1996–2002

Hochschulassistent (C1), Theoretische Neurobiologie/Biophysik an der Fakultät für Biologie der Universität Freiburg

2000–2011

Projektleiter im Neurowissenschaftlichen SFB Freiburg (SFB 505/780)

2002–2008

Wissenschaftlicher Mitarbeiter für Theoretische Neurowissenschaften und Computational Neuroscience am Institut für Grenzgebiete der Psychologie und Psychohygiene Freiburg und Privatdozent an der Fakultät für Biologie der Universität Freiburg

2003

Habilitation in Neurobiologie/Biophysik, Thema: Dynamics and Coding in Spiking Networks of the Neocortex – A Computational Neuroscience Approach

2004

Gründungsmitglied des „Bernstein Center für Computational Neuroscience Freiburg“

Seit 2008

Professor (W3) für Computational Neuroscience in der Fakultät für Biologie und am Bernstein Center Freiburg der Universität Freiburg

Seit 2009

Co-Koordinator des „Bernstein Fokus Neurotechnology Freiburg – Tübingen“

Seit 2010

Direktor des Bernstein Center Freiburg

Seit 2012

Gruppenleiter im Exzellenz Cluster „BrainLinks – BrainTools“

Wissenschaftliche Schwerpunkte

Computational Neuroscience und theoretische Neurowissenschaften, Beziehungen zwischen Struktur, Dynamik und Funktion neuronaler Netzwerke vor allem im Neokortex der Säugetiere, stochastische Modellierung und Analyse neuronaler Aktivität

Adresse

Prof. Dr. Stefan Rotter

*Professor für Computational Neuroscience
Bernstein Center Freiburg und Fakultät für Biologie*

Albert-Ludwigs-Universität Freiburg

Hansastr. 9a

79104 Freiburg

E-Mail: stefan.rotter@biologie.uni-freiburg.de

Protokoll der Mitgliederversammlung

Donnerstag, 19. März 2015

Hörsaal 11

auf der 11. Göttinger Jahrestagung der Neurowissenschaftlichen Gesellschaft e. V.

Versammlungsleiter ist der Präsident der Neurowissenschaftlichen Gesellschaft, Prof. Dr. Helmut Kettenmann

Protokollführer ist der Generalsekretär der Neurowissenschaftlichen Gesellschaft, Prof. Dr. Christian Steinhäuser. Die Zahl der erschienenen Mitglieder beträgt 51.

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



Beginn: 13:30 Uhr

Ende: 14:30 Uhr

Tagesordnung

1. Begrüßung durch den Präsidenten
2. Bestätigung des Protokolls der letzten Mitgliederversammlung
3. Bericht des Schatzmeisters/Bericht der Kassenprüfer
4. Mitteilungen
5. Bericht zur Göttinger Jahrestagung 2015
6. Wahl des neuen Vorstandes
7. Aktivitäten der Gesellschaft

8. Verschiedenes

Begrüßung durch den Präsidenten

H. Kettenmann begrüßt die Anwesenden und eröffnet die Sitzung.

Bestätigung des Protokolls der letzten Mitgliederversammlung

Das Protokoll der letzten Mitgliederversammlung vom 6. Juli 2014 ist in der Ausgabe 3/2014 von Neuroforum erschienen. Es wird mit 51 Ja-Stimmen, 0 Enthaltung und 0 Nein-Stimmen angenommen.

Bericht des Schatzmeisters/ Bericht der Kassenprüfer

A. Draguhn erläutert die Einnahmen und Ausgaben der NWG im Jahr 2014 und kommentiert einige Posten. Die meisten Posten bei den Einnahmen und Ausgaben sind gleich geblieben, auch gibt es weiterhin Durchlaufposten wie die Zuwendung von FENS, die aber 2014 zum letzten Mal geflossen ist, da FENS ab 2015 nur noch ein Büro in Brüssel unterhält. Die größten Posten auf der Ausgabenseite sind die Druckkosten für Neuroforum und die Personalkosten, die aber auch das FENS-Personal mit abdecken.

Die Finanzlage der NWG ist unverändert stabil, die Rücklagen der NWG steigen weiterhin langsam aber kontinuierlich an. Die Graphik zur Vermögensentwicklung der NWG zeigt einen Höhepunkt im Jahr 2010, was auf die Anschubfinanzierung des Internetportal-Projektes durch die Gemeinnützige Hertie-Stiftung zurückzuführen ist.

Die Einnahmen und Ausgaben der NWG im Jahr 2014 wurden am 4. März 2015 von den Kassenprüfern Rüdiger Veh und Constance Scharff geprüft. Die Kassenprüfer bestätigen eine korrekte Kontenführung und empfehlen der Mitgliederversammlung, den Schatzmeister zu entlasten.

Die Mitgliederversammlung entlastet den Schatzmeister auf der Grundlage des Berichts der Kassenprüfer mit 50 Ja-Stimmen, 1 Enthaltung und 0 Nein-Stimmen.

H. Kettenmann schlägt der Mitgliederversammlung als Kassenprüfer für die Prüfung der Jahresabrechnung 2015 wieder Rüdiger Veh und Constance Scharff, beide Berlin, vor. Beide sind bereit, das Amt auch für die Kassenprüfung 2015 zu übernehmen. Die Mitgliederversammlung stimmt dem Vorschlag mit 51 Ja-Stimmen, 0 Enthaltung und 0 Nein-Stimmen zu.

Aufgrund seiner Wahl zum Treasurer-elect von FENS hatte sich A. Draguhn nicht noch einmal für das Amt des Schatzmeisters der NWG zur Wahl gestellt und wird daher nach einer zwölfjährigen Tätigkeit als Schatzmeister der NWG sein Amt niederlegen.

H. Kettenmann dankt ihm für sein langjähriges Engagement für die NWG.

Mitteilungen

Mitgliederzahlen

Die Mitgliederzahlen steigen nur noch geringfügig an. Allerdings zeigt die Statistik der Göttinger Tagung der NWG, dass es noch ein großes Potential für einen Zuwachs an Mitgliedern gibt, da weniger als die Hälfte der Teilnehmer NWG-Mitglieder sind. Auch die Verteilung auf die Sektionen ist unverändert.

Bericht Partnerorganisationen/ FENS

Für das FENS Forum 2018, das in Berlin stattfinden wird, muss die NWG einen Chair für das Local Organizing Committee (LOC) benennen, der für FENS der Ansprechpartner für die lokalen Belange, für die die NWG zuständig sein wird, ist. Darüber werden FENS und NWG einen Vertrag schließen. H.-J. Pflüger erläutert kurz die Aufgaben des LOC und schlägt H. Kettenmann als Chair für dieses vor. Die Mitgliederversammlung wählt H. Kettenmann mit 50 Ja-Stimmen, 1 Enthaltung und 0 Nein-Stimmen.

H. Kettenmann nimmt die Wahl an und dankt für das ihm entgegengebrachte Vertrauen. Er betrachtet die Einwerbung von Fördergeldern für das FENS Forum 2018 als seine Hauptaufgabe. Das Meeting wird im City Cube an der Messe Berlin stattfinden.

Bericht Partnerorganisationen/ Chinese Neuroscience Society

H. Kettenmann berichtet, dass Shigang He, der Generalsekretär der chinesischen neurowissenschaftlichen Gesellschaft, zur Göttinger Tagung eingeladen wurde, um mit der NWG über mögliche Kollaborationen zu diskutieren. In einem Workshop am Samstagvormittag sollen die Perspektiven für eine in Zukunft engere Zusammenarbeit diskutiert werden. Es gibt bereits ein Programm in China, das chinesische Doktoranden, die nach Deutschland möchten, für drei Jahre finanziert.

VBIO

Der NWG-Vorstand steht dem VBIO skeptisch gegenüber. A. Draguhn erläutert kurz die Problematik des VBIO, die einerseits darin besteht, dass der Verband zwei Geschäftsstellen unterhält und an-

dererseits darin, dass es innerhalb des VBIO zwei Strömungen gibt, die unterschiedliche Interessensgruppen vertreten, nämlich Lehrer und wissenschaftliche Fachgesellschaften. Die neue Satzung des VBIO lässt allerdings auf mehr Homogenität innerhalb des Verbands hoffen.

Bericht zur Göttinger Tagung

M. Göpfert und die Mitarbeiter seiner Gruppe Zelluläre Neurobiologie haben die lokale Organisation der Göttinger Tagung von M. Bähr übernommen. Die Geschäftsstelle der NWG in Berlin hat im Vergleich zu vorherigen Tagungen noch weitere Aufgaben von Berlin aus erledigt. Bisher ist die Zusammenarbeit sehr harmonisch verlaufen und das Meeting hat eine sehr positive Resonanz. Erfreulicherweise werden M. Göpfert und seine Gruppe auch bei der nächsten Tagung die lokale Organisation übernehmen.

Als Neuerung im Programm wurden bei der diesjährigen Tagung die Breaking News eingeführt, die von H.-J. Pflüger angeregt und auch ausgewählt wurden. Die Industrieausstellung war sehr gut nachgefragt, es gab mehr Anfragen als Platz.

Seitens des Plenums werden keine Änderungswünsche für die Tagung laut.

Wahl des neuen Vorstandes

H. Kettenmann stellt die neuen Vorstandsmitglieder kurz vor und begrüßt diese. H.-J. Pflüger als neuer Präsident der NWG dankt den Mitgliedern für das in ihn gesetzte Vertrauen. Er verabschiedet die Mitglieder des alten Vorstands, vor allem H. Kettenmann, der einer der Gründungsväter der NWG ist und der NWG vor seiner Amtszeit als Präsident lange Zeit als Generalsekretär und Chefredakteur von Neuroforum verpflichtet war.

Aktivitäten der Gesellschaft

Neuroforum

H. Kettenmann übergibt das Wort an den Editor-in-Chief, H. Luhmann. Neuroforum hat ab der Ausgabe 1/2015 ein neues Layout, das von nun an von Springer gemacht wird. Bezüglich e-Neuroforum wird weiterhin das Ziel verfolgt, die Zeitschrift international sichtbar zu machen und in

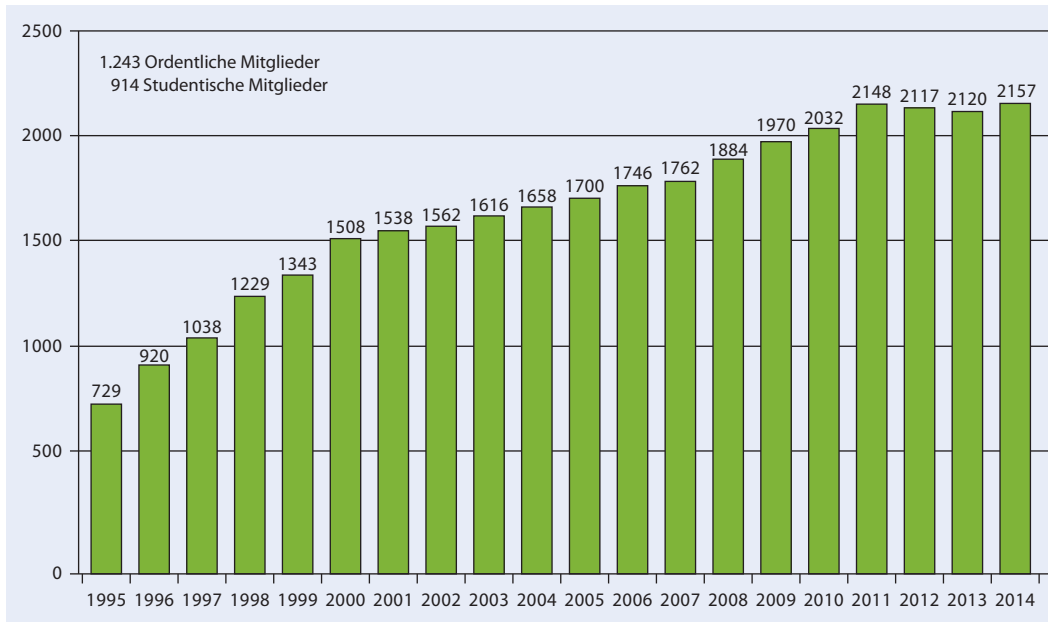


Abb. 1 Entwicklung der Mitgliederzahlen 1995–2015 (Stand: 1. März 2015)

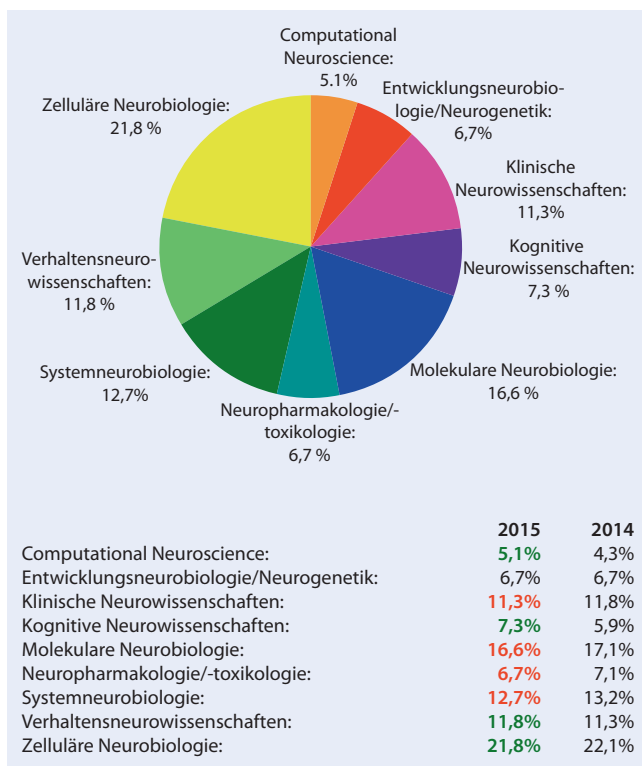


Abb. 2 Sektionszugehörigkeit der Mitglieder. Im Vergleich zum Vorjahr sind nur minimale Schwankungen zu verzeichnen

Datenbanken wie ISI und Pubmed zu listen. Voraussetzungen dafür sind unter anderem ein internationales Editorial Board und ein Review Prozess. Zu diesem Zweck wurde ein neues Editorial Board aus über 60 international renommierten Neurowissenschaftlern zusammengestellt. Deren Aufgabe ist es, Vorschläge für neue Reviews einzubringen und die eingereichten Artikel zu kontrollieren. H. Luhmann be-

tont, dass es vor allem darauf ankommt, dass die Review Artikel in e-Neuroforum zitiert werden, um einen sichtbaren Impact Factor zu erlangen.

Lehrerfortbildung

Die Lehrerfortbildungen sind ein etabliertes Programm mit interessanten Angeboten, das gut angenommen wird und das der NWG keine hohen Kosten verursacht.

Methodenkurse

Die Methodenkurse sind ebenfalls eine feste Größe, erfordern allerdings ein größeres finanzielles Engagement seitens der NWG. 2014 wurden hierfür 12.000 € investiert. Andreas Reichenbach, der diese bisher koordiniert hat, wird auf Grund seiner Emeritierung im Sommer 2015 diese Aufgabe nicht weiter übernehmen. Als Nachfolger konnte Hans Werner Müller (Düsseldorf) gewonnen werden.

Hertie-Internet-Portal

H. Kettenmann berichtet, dass die Hauptfinanzierung für das Internetportal das-Gehirn.info durch die Gemeinnützige Hertie-Stiftung Mitte 2014 ausgelaufen ist, die Hertie-Stiftung aber eine weitere Finanzierung bis Herbst 2015 zugesagt hat. Er selbst ist stark involviert im Lenkungsausschuss, der Wissenschaftsjournalist A. Leyh ist Chefredakteur und S. Blanke, die das Projekt administrativ betreut und bisher über Projektmittel finanziert wurde, wird seit Herbst 2014 von der NWG bezahlt. H. Kettenmann wird sich in Kürze mit den Zuständigen bei der Hertie-Stiftung treffen und hofft, dass diese einer weiteren Finanzierung zustimmen. Die NWG muss sich aber auch selbst um Sponsoren bemühen. Sonderforschungsbereiche und Schwerpunktprogramme unterstützen die Plattform ebenfalls, indem sie dort ihre Projekte vorstellen.

Anlässlich eines umstrittenen Beitrags zum Thema Astrozyten, der auf die Dialogplattform des Internet-Portals gestellt wurde, wird diskutiert, dass jemand die Einträge dort kontrollieren sollte.

Preise der NWG

Die NWG vergibt weiterhin in zweijährigem Rhythmus auf der Göttinger Tagung zwei Wissenschaftspreise (Schilling Forschungspreis und FEI Technologie Preis). Ideen für weitere Preise sind willkommen.

Der Jugend forscht Sonderpreis wird jährlich vergeben. Der Vorstand hat be-

schlossen, ab 2015 das Preisgeld von 500 € auf 1000 € zu erhöhen.

Verschiedenes: Kompaktlehrbuch Neurobiologie

Die NWG hatte seitens des Springer-Verlags die Anfrage erhalten, ob jemand aus den Reihen der NWG Interesse daran hätte, ein „Kompaktlehrbuch Neurowissenschaften“ herauszugeben. Es besteht Konsens darüber, dass es begrüßenswert wäre, ein solches Werk zu haben, dass aber niemand im Vorstand dafür Zeit hat. Wer

sich hier engagieren möchte, kann dies bei der NWG-Geschäftsstelle kundtun.

Ende der Sitzung: 14:30 Uhr



Prof. Dr. Helmut Kettenmann
(Präsident)



Protokollführer
Prof. Dr. Christian Steinhäuser
(Generalsekretär)

Stipendien für israelisch-deutsches Symposium der Leopoldina vergeben

Die Neurowissenschaftliche Gesellschaft vergab Zehn Stipendien an Nachwuchswissenschaftlerinnen und -wissenschaftler zur Teilnahme am Symposium „Advances in Research on Neurodegenerative Disease with a Focus on Dementia“. Das Symposium fand vom **4.–5. Mai 2015** in Halle (Saale) statt und wurde gemeinschaftlich von der Nationalen Akademie der Wissenschaften Leopoldina und der Israel Academy of Sciences and Humanities ausgerichtet. Es war Bestandteil der Feierlichkeiten zum Jubiläumsjahr „50 Jahre diplomatische Beziehungen Deutschland – Israel“.

Den Nachwuchswissenschaftlern (Postdocs und Doktoranden) bot sich die besondere Gelegenheit, in einer Poster Session den teilnehmenden renommierten deutschen und israelischen Wissenschaftlern ihre eigene neurowissenschaftliche Forschung zu präsentieren und mit diesen über aktuelle Entwicklungen in der Erforschung von neurodegenerativen Krankheiten, insbesondere Demenzen, zu diskutieren.

Folgende Bewerber wurden für ein Stipendium ausgewählt:

1. Arnsburg, Kristin (Berlin)
2. Bros, Elena (Berlin)

3. Laßek, Melanie (Frankfurt/M.)
4. Oberstadt, Moritz (Bonn)
5. Reimann, Oliver (Berlin)
6. Scheiblich, Hannah (Hannover)
7. Schmidtke, Daniel (Hannover)
8. Schormann, Eileen (Berlin)
9. Storsberg, Silke (Magdeburg)
10. Weingarten, Jens (Frankfurt/M.)

Das Stipendium beträgt bis zu 250 € und kann für die Reise- und Unterbringungskosten verwendet werden und beinhaltet zudem die Teilnahme am Symposium und an allen Begleitveranstaltungen. Glückwunsch!

Glück – Angst. Aggregatzustände der Seele. Ein Audiodossier vorgelesen von Markus Kästle und Olaf Pessler



Besprochen von Anja Hoffmann, Bayer Pharma AG

Sind Sie glücklich? Was ist Glück für Sie? Ist es gleichbedeutend mit Lebenszufriedenheit? Die Antwort auf diese Fragen finde ich gar nicht so einfach. Die Frage „Was

ist Angst?“ oder „Wovor haben Sie Angst?“ ist etwas leichter zu beantworten. Schließlich geht das Gefühl der Angst mit deutlich bemerkbaren physiologischen Veränderungen wie Herzklopfen und Schweißausbrüchen einher. Aber wie ist das mit Herzklopfen vor freudiger Aufregung – zum Beispiel, wenn man frisch verliebt ist?

Die innere Gefühlswelt der Menschen beschäftigt uns seit Jahrtausenden. Allerdings hatten es die Gefühle lange Zeit schwer, sich gegen den Verstand zu behaupten. Bereits in der griechischen Antike wurde der Vernunft die Zähmung der Gefühle zugeschrieben, und diese Tradition hat sich im christlichen Abendland und in der westlichen, aufgeklärten Welt

über Descartes bis Freud weiter fortgesetzt. Der rational abwägende Mensch, der sich nicht von Gefühlen irreleiten lässt, galt als Idealbild. Erst in den letzten Jahrzehnten vermehren sich die Stimmen, die Gefühlen eine wichtige Rolle in der Entscheidungs- und Überlebensfähigkeit der Menschen zuweisen. Eines der bestuntersuchten Gefühle ist das Gefühl der Angst. Aber auch eine Glücksforschung hat sich etabliert, und deren Ergebnisse beeinflussen zunehmend – nicht zuletzt unter dem Einfluss der Ökonomie – verschiedene Bereiche der Gesellschaft.

Das vorliegende Audiodossier befasst sich in einer Gesamtspielzeit von fast 21/2



Stunden mit diesen beiden Gefühlszuständen, die uns besonders stark in unseren Handlungen bestimmen. Auf jeweils einer CD werden 7 Artikel aus der Frankfurter Allgemeinen Zeitung oder der Frankfurter Allgemeinen Sonntagszeitung aus den Jahren 2005 bis 2012 zusammengefasst. Unter den Autoren befinden sich bekannte Wissenschaftsjournalisten wie Stefan Klein.

Das Spektrum der Beiträge reicht von Berichten über Erkenntnisse bestimmter Forschungszweige wie eben der Glücksforschung („Die Berechnung des Glücks“), der Phobie-Forschung („Die Panik des Jägers im Tunnel“, „Hoffentlich lacht keiner“) oder der Landschaftspsychologie und -soziologie („Alles Aussichtssache“) über die Philosophie („Eine relative Größe“) hin zu ganz persönlichen Beiträgen („Alter Affe Höhenangst“), in dem der Autor von seinen eigenen Versuchen zum Umgang mit der Akrophobie berichtet. Ein Teil der Artikel reflektiert die gesellschaftlichen Themen zum Zeitpunkt ihres Entstehens. Die europäische Finanzkrise und der persönliche Umgang mit der damit verbundenen Unsicherheit finden Eingang in mehrere Beiträge („Hans im Glück in der Krise“, „Die ansteckende Angst“). Unterbrochen werden die gut gesprochenen Texte von kurzen Musikelementen, die atmosphärisch auf den nächsten Beitrag vorbereiten - eine willkommene Entspannung beim konzentrierten Zuhören.

Die Qualität der Beiträge auf diesen CDs finde ich durchweg hochrangig – inhaltlich wie sprachlich. Ich habe bislang aus keinem anderen Hörbuch so viele interessante neue Erkenntnisse und Anstöße zu einem Themengebiet mitgenommen, zu dem ich vorher schon einiges gelesen hatte. Die Gelotophobie, die pathologische Angst ausgelacht zu werden, war mir z.B. zuvor unbekannt. Nur einen Text fand ich in dieser Form sehr

schwierig zu verstehen: den Artikel, der sich mit der Philosophie des Henry Sidgwick auseinandersetzt. Nicht vertraut mit Begriffen wie z.B. Utilitarismus, empirischer Hedonismus und Postkonstruktivismus fiel es mir auch beim mehrmaligen Hören schwer, dem Inhalt des Gesprochenen vollständig zu folgen. Als Schrifttext wäre das vermutlich einfacher gewesen. In allen anderen Artikeln fand ich die Darstellung aber gelungen und obwohl ursprünglich geschrieben auch für dieses Medium gut passend.

Sehr gefallen hat mir auch der leise Humor, die Skepsis oder die Nachdenklichkeit einiger Autoren, wodurch die verzweigten Fragestellungen eines Forschungsbereiches, deren Ergebnisse zum Teil nur drei Fachleute verstehen oder interessieren, bodenständig geerdet und mit einem dezenten Fragezeichen versehen werden. Aus der Ferne betrachtet muten manche Untersuchungen leicht skurril an beziehungsweise zeichnen sich für mich als Fragestellungen einer Wohlstandsgesellschaft aus. Dass diese Ergebnisse nicht unkommentiert übernommen, sondern kritisch in einen Rahmen gesetzt wurden, empfand ich als wohltuend.

Besonders gefallen hat mir auch das Ende, das den Hörer mit einem hoffnungsvollen Vorschlag für die Umsetzung des zu Glück und Angst Gehörten in den Alltag entlässt und Strategien für den Umgang mit den eigenen Kraftquellen wie das Züricher Ressourcen-Modell vorstellt („Schwarze Gedanken sind der Garant für eine schwarze Zukunft“). Dadurch schließt sich in gewisser Weise auch der Bogen zu dem ersten Beitrag: Wenn wir wissen, was uns glücklich macht, dann sollten wir dem auch Raum in unserem Alltag verschaffen.

Auf der CD-Hülle befinden sich Angaben zu weiterführender Literatur, die eine Vertiefung des Gehörten ermöglicht. Der geringe Raum bedingt, dass nicht al-

le Namen oder gar Arbeiten zitiert werden können. Hierzu wäre meine Idee ein Zugangscode für die Printversionen, um Namen von Wissenschaftlern, die zitiert werden, oder eben auch ganze Artikel noch einmal nachzulesen.

Insgesamt finde ich dieses Audio-Dossier rundum gelungen: Es ist gleichermaßen kurzweilig wie informativ und macht Lust darauf, sich mit diesen Themen weiter zu beschäftigen.

Wissen-Hörbuch „Glück – Angst. Aggregatzustände der Seele“

Audiodossier der Frankfurter Allgemeinen Zeitung GmbH in Zusammenarbeit mit der just GmbH audiovisuelle produktionen Frankfurter Allgemeine Zeitung, 2013

Vorgelesen von Markus Kästle und Olaf Pessler

2 Audio-CDs, Gesamtspieldauer 2 Stunden 27 Minuten

ISBN 978-3-89843-264-1;

19,90 €

Wer sich zur Rolle der Gefühle aus neurobiologischer Sicht weiter informieren möchte, dem möchte ich an dieser Stelle aus der Fülle der populärwissenschaftlichen Literatur einige Klassiker empfehlen:

Antonio R. Damasio (2004): *Descartes' Irrtum: Fühlen, Denken und das menschliche Gehirn*

Joseph LeDoux (2012): *Im Netz der Gefühle. Wie Emotionen entstehen*

Bas Kast (2012): *Ich weiß nicht, was ich wollen soll. Warum wir uns so schwer entscheiden können und wo das Glück zu finden*

Gerhard Roth (2007): *Persönlichkeit, Entscheidung und Verhalten*

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

Eintrag in das Mitgliederverzeichnis:

Name _____

Vorname _____

Titel _____

Dienstadresse

Universität/Institut/Firma _____

Straße _____

PLZ, Ort _____

Tel./Fax/eMail _____

Privatadresse

Straße _____

PLZ, Ort _____

Tel./Fax _____

Datum/Unterschrift des neuen Mitglieds

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

Datum/Unterschrift

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

Datum/Unterschrift

Neurowissenschaftliche Gesellschaft e.V.
Stefanie Korthals
Max-Delbrück-Centrum für Molekulare Medizin
Zelluläre Neurowissenschaften
Robert-Rössle-Straße 10
13092 Berlin

Neurowissenschaftliche Gesellschaft e.V.

Ich optiere für folgende 2 Sektionen:
(bitte ankreuzen)

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

Ich bin Student
(Bescheinigung anbei)

☐ ja ☐ nein

Ich bin

☐ weiblich ☐ männlich

Jahresbeitrag:
(bitte ankreuzen)

- ☐ 70,- €/Jahr ordentliches Mitglied
- ☐ 30,- €/Jahr Studenten, Mitglieder im
Ruhestand, Arbeitslose

Überweisung:

Bankverbindung: Berliner Bank AG,
IBAN: DE39 1007 0848 0463 8664 05
BIC: DEUTDE33HAN

**Einzug über VISA-Kreditkarte:
Einzug über EUROcard:**

Kartennummer _____

Exp. Date _____

Betrag _____

Name _____

Unterschrift _____

BANKEINZUGSERMÄCHTIGUNG

Ich ermächtige die Neurowissenschaftliche Gesellschaft e.V.
von meinem Konto

bei der Bank _____

IBAN _____

BIC _____

einmal jährlich den Mitgliedsbeitrag in Höhe von
€ _____ einzuziehen

Ort, Datum _____

Unterschrift _____

Kontoinhaber _____

Anschrift _____