

Perspektiven der Hirnforschung

Neuroforum

Organ der Neurowissenschaftlichen Gesellschaft

Themenheft Glia

Entschlüsselung glialer Funktionen mittels
OMICs-Technologien

Oligodendrogliale Heterogenität in Zeit
und Raum (NG2 Glia im ZNS)

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

Vielfalt lokaler Interaktionen zwischen
Astrozyten und Neuronen





Die Bibliothek der Ideen

- Die wichtigsten Konzepte und prägenden Ideen aus Wissenschaft, Technik, Kunst und Kultur
- Jede Schlüsselidee auf zwei Doppelseiten
- Leicht lesbar, unterhaltsam und informativ

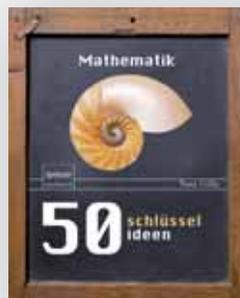
Bisher 17 Bände – jeder Band nur € 16.99



M. Redfern
50 Schlüsselideen – Erde



J. Baker
50 Schlüsselideen – Physik

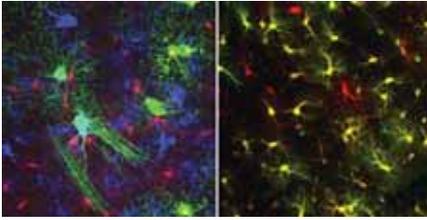


T. Crilly
50 Schlüsselideen – Mathematik



B. Dupré
50 Schlüsselideen – Philosophie

Ausführliche Infos unter springer-spektrum.de



Astrozyten (links) und Oligodendrozyten (rechts) regulieren wichtige Funktionen unseres Gehirns. Immunhistochemische und genetische Methoden dienen der Aufklärung ihrer Heterogenität und Diversität im aktuellen Schwerpunktprogramm 1757 (siehe Artikel Rose und Kirchhoff).



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)

Themenheft Glia

Gastherausgeber: Frank Kirchhoff und Christine Rose

Editorial

F. Kirchhoff • C.R. Rose

89 **Gliale Heterogenität – die wachsende Komplexität des Gehirns**

Übersichtsartikel

D.C. Dieterich • M.J. Rossner

94 **Entschlüsselung glialer Funktionen mittels OMICs-Technologien**

L. Dimou • M. Wegner

102 **Oligodendrogliale Heterogenität in Zeit und Raum (NG2 Glia im ZNS)**

C. Steinhäuser • D. Dietrich

106 **Neuron-Glia Synapsen im Gehirn: Eigenschaften, Diversität und Funktionen von NG2 Glia**

C. Henneberger • G.C. Petzold

112 **Vielfalt lokaler Interaktionen zwischen Astrozyten und Neuronen**

Sonderthema Glia

K. Ikenaka

117 **Förderprogramm für Glia-Forschung in Japan – Das „Glial Assembly“-Konsortium**

H. Kettenmann

119 **Network Glia e.V. – Internet Plattform der Gliaforschung**

Nachruf

A. Reichenbach • M. Prinz

122 **Nachruf auf Uwe-Karsten Hanisch (6.5.1961– 18.4.2015)**

Nachrichten

124 **Jugend forscht – Sonderpreis der Neurowissenschaftlichen Gesellschaft 2015**

124 **Göttinger Jahrestagung 2015 – ein Forum für den wissenschaftlichen Nachwuchs**

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 Mediainformationen 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 die nächsten Ausgaben von Neuroforum vorbereitet:

Lernen von Hirnkontrolle: Klinische Anwendung von Brain-Computer Interfaces

Niels Birbaumer

Die Bluthirnschranke und ihre Regulation durch NF- κ B-Signalwege

Jan Wenzel und Markus Schwaninger

GABA_A Rezeptor Subtypen: funktionelle und strukturelle Vielfalt gibt Hoffnung auf neue Therapiekonzepte

Margot Ernst und Werner Sieghart



Frank Kirchhoff¹ · C.R. Rose²

¹ Molekulare Physiologie Centrum für Integrative Physiologie und Molekulare Medizin (CIPMM), Universität des Saarlandes, Homburg, Deutschland

² Institut für Neurobiologie, Heinrich-Heine-Universität Düsseldorf, Düsseldorf, Deutschland

Gliale Heterogenität – die wachsende Komplexität des Gehirns

„Wie arbeitet das Gehirn?“, das ist eine der am häufigsten gestellten Fragen. Im Großen und Ganzen besteht das menschliche Gehirn aus annähernd 160 Mrd. Zellen, von denen der weit überwiegende Teil zunächst in zwei große Gruppen unterteilt werden kann: die Neurone und die Gliazellen. Beide Zelltypen tragen jeweils etwa die Hälfte zur Gesamtzellzahl bei. Moderne bildgebende Verfahren, wie die funktionelle Magnetresonanztomografie oder die Diffusions-Tensor-Bildgebung (DTI), ermöglichen die Aufnahme und Analyse funktioneller Details des Gehirns und tragen wesentlich dazu bei, neue und aufregende Einblicke in die Informationsverarbeitung unseres Gehirns zu gewinnen (■ **Abb. 1a**). Mechanistisch hingegen basiert weder fMRI noch DTI auf der elektrischen Aktivität der Neurone, denen zuvor immer die alleinige Funktion der Informationsverarbeitung im Gehirn zugeschrieben wurde. Stattdessen visualisieren diese Techniken die Gehirnaktivität, basierend auf Veränderungen der zerebralen Durchblutung (beispielsweise durch Veränderungen des Sauerstoffgehalts in den Blutkapillaren oder durch anisotrope Wasserdiffusion).

Die zellulären Korrelate der kleinsten fMRI- und DTI-Signale wurden bereits als neurovaskuläre- bzw. als Myelin-Axon-Einheiten identifiziert (■ **Abb. 1b** und **c**). Ein einzelnes fMRI-Signal bezieht den Sauerstoffverbrauch von Zellen vaskulären, glialen und neuronalen Ursprungs mit ein: Endothelzellen, Neutrophile, Perizyten, Astrozyten, Mikroglia, NG2-Glia und Oligodendrozyten sowie exzitatorische und inhibitorische Nervenzellen. Das DTI-Signal, das durch die

Myelin-Axon-Einheit generiert wird, ist hingegen viel einfacher zu verstehen: Die neuronalen Fasern, die Axone, sind umgeben von den elektrisch isolierenden und metabolisch unterstützenden Myelinscheiden der Oligodendrozyten. Beide bildgebenden Verfahren nutzen somit die strategisch günstige Position der Gliazellen aus, die Neurone mit Energie zu versorgen und Verbindungen über weite Strecken hinweg aufrechterhalten. Hierdurch wird die herausragende Rolle der Neuroglia bei der neuronalen Informationsweiterleitung und -verarbeitung verdeutlicht.

Die zweidimensionale Darstellung histologischer oder vitaler Hirnschnitte verdeutlicht bereits die Organisation von Zellen in funktionelle und morphologische Netzwerke. Dazu gehört der säulenartige Aufbau des Kortex, verantwortlich für die sensorische Integration und Wahrnehmung; die Schichten des Hippocampus, beteiligt an Lern- und Erinnerungsprozessen; die rhythmischen Zentren des Hirnstammes, die die Atmung kontrollieren, oder die zerebellären Windungen, die die Feinmotorik steuern. Exzitatorische und inhibitorische Neurone sind die zentralen Verschaltungstationen für Eingang, Prozessierung und Ausgang elektrischer Signale, wohingegen Gliazellen (Makroglia) komplett andere Aufgaben erfüllen. **Astrozyten** sind stark polarisierte Zellen, die eine Brücke zwischen den Blutgefäßen und den Nervenzellen darstellen. Sie sind in der Lage, Nährstoffe aus dem Blut aufzunehmen, sie zu metabolisieren und anschließend an die Neurone weiterzugeben. Astrozyten kontrollieren zudem die extrazelluläre Ionen- und Transmitterho-

möostase, insbesondere mit ihren dünnen, perisynaptischen Fortsätzen, die direkten Kontakt zu Prä- und Postsynapsen der Neurone haben. Dort modulieren sie die synaptische Übertragung durch Freisetzung von Transmittern und Peptidhormonen. **Oligodendrozyten** umhüllen die Axone der Nervenzellen mit einer lipidreichen Struktur, den sogenannten Myelinscheiden, die die Axone elektrisch isolieren und dadurch die Geschwindigkeit der elektrischen Weiterleitung von Aktionspotenzialen erhöhen. Kürzlich veröffentlichte Daten zeigten zudem die metabolische Versorgung der Axone durch Oligodendrozyten, was eine Langstreckenvernetzung von neuralem Gewebe ermöglicht. Gliazellen schließlich, die das Proteoglykan NG2 (**NG2-Glia**) exprimieren, sind eine relativ neue Klasse der Makroglia. Sie wurden ursprünglich als oligodendrogliale Vorläuferzellen identifiziert. Im adulten Gehirn kommt ihnen aber darüber hinaus ein weitaus vielfältigeres Aufgabenrepertoire zu.

Der Stand der heutigen Wissenschaft liefert überzeugende Beweise, dass das bisherige Neuron-zentrierte Bild eines Gehirns viel zu einfach ist und dass die unterschiedlichen Subtypen der Gliazellen in ihrer Ausprägung und Funktion weitaus vielfältiger sind als bislang angenommen. Gliazellen scheinen unterschiedliche physiologische Eigenschaften aufzuweisen, und dies abhängig von der jeweiligen Gehirnregion, in verschiedenen Entwicklungsstadien und bei unterschiedlichen Aktivitätsgraden des Organismus. Es wird heute angenommen, dass Gliazellen spezielle funktionelle Eigenschaften entwickelt haben, um die unter-

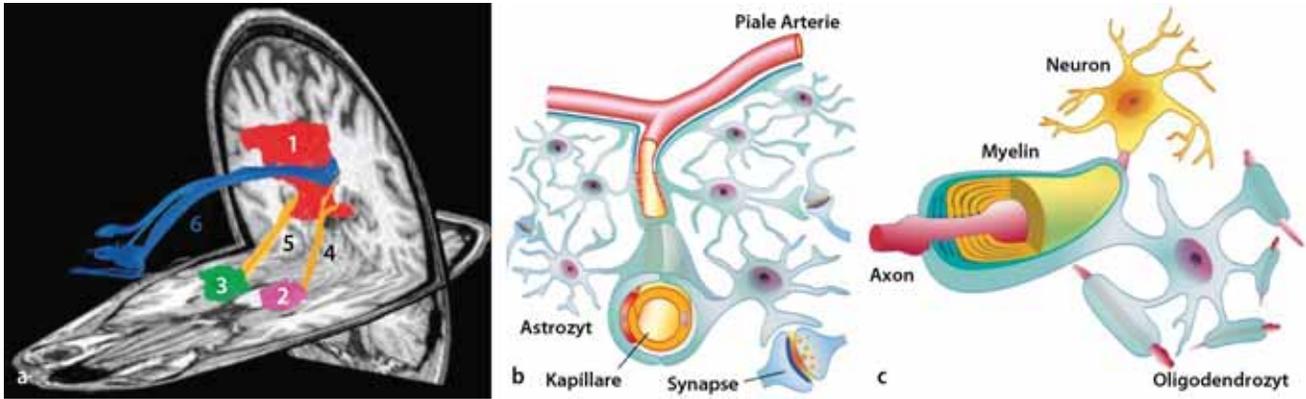


Abb. 1 ▲ Moderne bildgebende Verfahren stellen die Aktivität der Makroglia dar. **a** Die funktionelle Magnetresonanztomografie (fMRI) ist in der Lage, unterschiedliche funktionelle Einheiten (1–3) des Gehirns in seinem Ruhemodus zu visualisieren. Eine Variante der fMRI, die Diffusions-Tensor-Bildgebung (DTI), kann selektiv die verbindenden Nervenfasern zwischen einzelnen Hirnzentren darstellen (4–6). **b** Die zelluläre Grundlage des fMRI-Signals ist der Unterschied im Sauerstoffgehalt der neurovaskulären Einheit, die sich aus Kapillaren, Astrozyten und Neuronen zusammensetzt. **c** Die Axon-Myelin-Einheit der Nervenfasern erzeugt eine anisotrope Wasserdiffusion, die ein DTI Signal erzeugt. Abbildung A wurde modifiziert von [13]

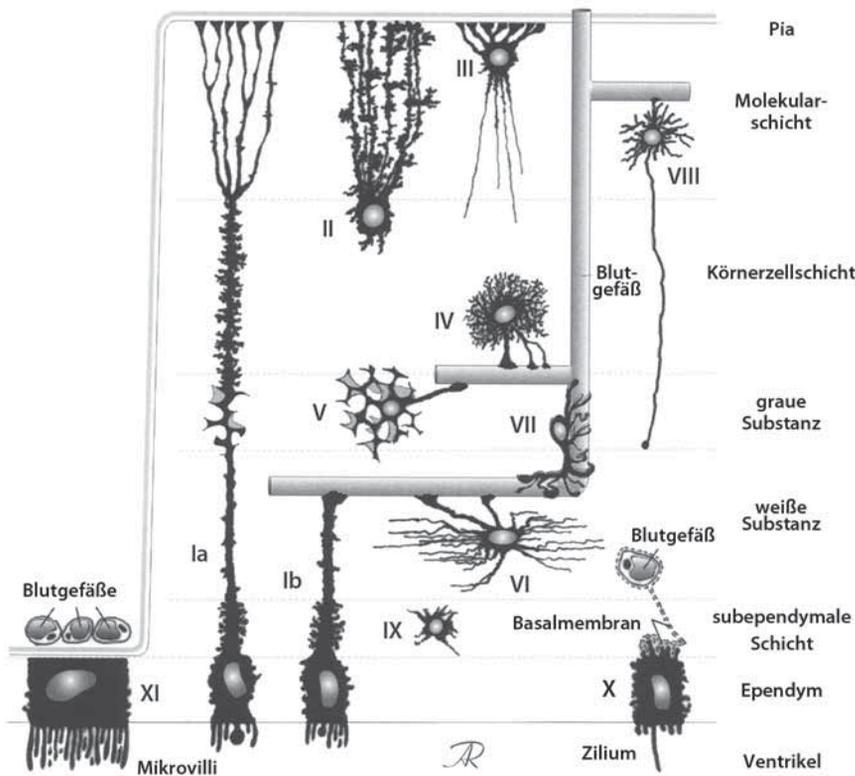


Abb. 2 ▲ Heterogenität der humanen Astrozyten. Halbschematische Übersicht über die Zelltypen der Astrozyten und weiterer Gliazellen, deren Lokalisation in verschiedenen Schichten oder spezialisierten Regionen im menschlichen Gehirn. *I*: Tanyzyt (a: pial; b: vaskulär); *II*: radialer Astrozyt (Bergmann Gliazelle); *III*: Marginaler Astrozyt; *IV*: Proteoplasmatischer Astrozyt; *V*: Hüll- („velater“) Astrozyt; *VI*: fibrillärer Astrozyt; *VII*: perivaskulärer Astrozyt; *VIII*: Inter-laminärer Astrozyt; *IX*: Unreifer Astrozyt/Glioblast; *X*: Ependymozyt; *XI*: Plexus chorioideus-Zelle. Aus: [24]

schiedlichsten Anforderungen in den unterschiedlichsten Netzwerken erfüllen zu können. Damit ist die Spezialisierung der Glia eine wichtige Determinante der

Hirnfunktion. Dieses neue Konzept der individuell spezialisierten Glia wird die Sichtweise, die wir über die Gehirnfunktion bisher hatten, komplett verändern

und Gliazellen in einen ganz neuen Fokus rücken.

Astrozyten stellen die vielfältigste Klasse der Neuroglia dar. Funktionell sind sie positioniert zwischen der *Pia mater*, den Blutgefäßen und den neuronalen Synapsen und weisen eine Fülle an Eigenschaften auf. Astrozyten sind am Aufbau der Blut-Hirnschranke beteiligt [3], nehmen Nährstoffe aus dem Blut auf, verstoffwechseln diese und versorgen Neurone mit Energie [26]. Sie passen die neuronale Aktivität der Blutzirkulation an [2, 15], fördern die Bildung von Synapsen [5, 8] und legen die Eigenschaften der Extrazellulärmatrix fest [9, 16, 27]. Des Weiteren regulieren sie extrazelluläre Ionen- und Transmitterspiegel und beeinflussen dadurch die synaptische Transmission. Zudem sezernieren Astrozyten Stoffe, die die Übertragung an neuronalen Synapsen modulieren [1, 22]. Viele Arbeiten haben gezeigt, dass die Astroglia die neuronale Aktivität wahrnehmen und so intern verrechnen können. Sie senden eine passende Rückmeldung an Neuronen und beeinflussen damit sogar das wichtigste sichtbare Ergebnis des Gehirns, das Verhalten. Cannabinoidrezeptoren auf Astrozyten im Hippocampus sind zum Beispiel an der Verarbeitung des räumlichen Erinnerungsvermögens beteiligt [14] und im Zerebellum sind AMPA-Rezeptoren auf Bergmann-Glia wichtig für die Abstimmung der Feinmotorik [25]. Diese enorme Liste an Fä-

higkeiten demonstriert, wie vielfältig Astrozyten mit Neuronen interagieren können und damit die Gehirnaktivität beeinflussen. Astrozyten müssen daher speziell auf ihre Aufgaben zugeschnitten sein, um diese zu erfüllen und sich jedem Entwicklungsstadium, jeder Hirnregion und Aktivitätsphase anzupassen.

In der Tat existieren zahlreiche Beispiele für die gliale Heterogenität. Dies wird speziell bei der morphologischen Spezialisierung der Astrozyten offensichtlich (■ **Abb. 2**). In einigen Regionen, wie der Kleinhirnrinde und der Retina, weisen Astrozyten eine radiale Orientierung auf. Im Gegensatz dazu zeigen die Fortsätze von Astrozyten des Kortex und des Hippocampus in alle Richtungen, was den Zellen ein sternförmiges Aussehen verleiht. Astrozyten aus der weißen Substanz sind dagegen weniger verzweigt und besitzen auch weniger feine Ausläufer. Aufgrund dieser großen morphologischen Vielfalt war es wenig überraschend, als erste Hochdurchsatz-Expressionsstudien isolierter Astrozyten aus verschie-

denen Gehirnregionen auch deutliche Unterschiede im Genexpressionsmuster hervorbrachten [4, 7, 23]. Die unterschiedlich exprimierten Gene kodieren unter anderem für diverse Glykoproteine der Zellmembran, Komponenten der Extrazellulärmatrix, Ionenkanäle, Neurotransmitter-Rezeptoren und Transporter, Connexine, Eph -Rezeptoren u.v.m. [10, 20, 28].

Die zweite große Gruppe der Makrogliazellen sind die Myelin-bildenden Zellen des zentralen Nervensystems (ZNS), die **Oligodendrozyten**. Ein einzelner Oligodendrozyt kann bis zu 50 Axone umhüllen, dabei kann der myelinisierte Abschnitt in einer Länge von 50–400 µm variieren. Ihre morphologische Vielfalt wurde bereits von Rio-Hortega beschrieben, der vier verschiedene Subtypen unterschied. In der weißen Substanz, in den Kommissuralfasern, dem optischen Nerv oder dem *Corpus callosum* sind die Axone hauptsächlich parallel angeordnet, und so sind es auch die Fortsätze der Oligodendrozyten. Im Gegensatz dazu sind in

der grauen Substanz die Axone unregelmäßig im Parenchym verteilt und die oligodendroglialen Fortsätze zeigen in alle Richtungen. Die funktionelle Einordnung der Heterogenität der Oligodendrozyten steckt immer noch in den Kinderschuhen. Diese Zellen sind mit einer Vielzahl an Rezeptoren ausgestattet, mit denen sie extrazelluläre Transmitter detektieren, die von den Neuronen freigesetzt werden [17]. Als Konsequenz wird die Myelinisierung einerseits durch die neuronale Aktivität reguliert, andererseits auch durch den Axondurchmesser bestimmt. Zusätzlich zu ihrer Rolle bei der Myelinisierung haben neuere Studien gezeigt, dass Oligodendrozyten die Axone auch mit Nährstoffen versorgen können [11, 19].

NG2-Gliazellen [6] stellen weniger als zehn Prozent der Gliazellen im sich entwickelnden und erwachsenen ZNS dar. Sie wurden zuerst durch die Expression des Chondroitinsulfat-Proteoglykans NG2 charakterisiert. Sie sind funktionell als Oligodendrozyten-Vorläuferzel-

F · S · T[®]
FINE SCIENCE TOOLS

Quality Speaks for Itself



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

len identifiziert. NG2-Zellen sind neben den Zellen der subventrikulären Zonen die am stärksten proliferierenden Zellen des adulten ZNS. Sie sind auch die einzigen Gliazellen, die direkt von Neuronen innerviert werden. Sowohl im Hippocampus, als auch im Kleinhirn erhalten NG2-Zellen Informationen von glutamatergen, exzitatorischen, aber auch von GABAergen, inhibitorischen Neuronen. NG2-Zellen im medialen Kern des Trapezkörpers hingegen haben nur glutamatergen Input parallel zur Held'schen Calyx-Synapse [21]. Die „Neuron-Glia“-Synapse der NG2-Zellen bleibt sogar während der Zellteilung bestehen. Obwohl sich alle NG2-Zellen zu Oligodendrozyten weiterentwickeln können, besteht ein großer Unterschied zwischen der weißen und grauen Substanz. Während im erwachsenen *Corpus callosum* fast zwei Drittel aller NG2-Zellen zu Oligodendrozyten werden, verbleiben im Kortex etwa 90% als NG2-Zellen. Die Zellproliferation wird wahrscheinlich über spannungsabhängige Kalium- und Natriumkanäle reguliert, die sehr unterschiedlich auf der NG2-Glia während der Differenzierung exprimiert werden können [12, 18].

Die Deutsche Forschungsgesellschaft fördert Forschungen zur Thematik der Heterogenität von Gliazellen im Schwerpunktprogramm SPP1757 „*Functional specializations of neuroglia as critical determinants of brain activity*“. Das Schwerpunktprogramm soll ein besseres Verständnis für die zellulären und molekularen Mechanismen glialer Heterogenität im gesunden Gehirn schaffen. Durch das Verständnis der Grundlagen der Hirnfunktion soll es schlussendlich auch mit-helfen, langfristig neue, spezialisierte Strategien zur Behandlung neurologischer Erkrankungen zu entwickeln.

In diesem Sonderheft von „Neuroforum“ werden einige Mitglieder des SPP1757 aktuelle Ergebnisse im Bereich der Gliaforschung beleuchten: Heterogenität von Astrozyten (Christian Henneberger), NG2-Glia (Dirk Dietrich und Christian Steinhäuser) und Oligodendrozyten (Leda Dimou und Michael Wegner). Diese Übersichtsartikel werden vervollständigt durch einen Artikel von Daniela Dietrich und Moritz Rossner, in dem neue methodische Ansätze zur Identifizierung

der molekularen Vielfalt von Gliazellen im Gehirn vorgestellt werden. Das Schwerpunktprogramm SPP1757 versteht sich darüber hinaus als eine Plattform, die es ermöglichen soll, die Kommunikation der Glia-Wissenschaftler untereinander nicht nur national, sondern auch international zu verbessern. Besonders enge Verbindungen wurden bereits mit Forscherkollegen in Japan geknüpft. Kazuhiro Ikenaka beschreibt hierzu in einem kurzen Gastartikel das japanische Pendant zum SPP1757.

Professor Christine Rose und Professor Frank Kirchhoff sind die Koordinatoren des DFG-Schwerpunktes SPP 1757 „*Functional specializations of neuroglia as critical determinants of brain activity*“ (www.glia-network.de).

Korrespondenzadressen



F. Kirchhoff
Molekulare Physiologie
Centrum für Integrative
Physiologie und Molekulare
Medizin (CIPMM)
Universität des Saarlandes
Gebäude 48, 66421 Homburg
frank.kirchhoff@uks.eu



C.R. Rose
Institut für Neurobiologie
Heinrich-Heine-Universität
Düsseldorf
Universitätsstraße 1; Gebäude
2.02.00, 40225 Düsseldorf
rose@uni-duesseldorf.de

Frank Kirchhoff 1981–1985: Studium der Biochemie an der Universität Hannover; 1986–1990 Promotion an der Universität Heidelberg (Institut für Neurobiologie, Prof. M. Schachner); 1991–1994 Postdoktorand (Institut für Neurobiologie, Prof. Helmut Kettenmann); 1995–1999 Max-Delbrück-Centrum für Molekulare Medizin Berlin (Zelluläre Neurowissenschaften, Prof. H. Kettenmann), 1997 Habilitation an der Freien Universität Berlin in Biochemie; 2000–2008 Forschungsgruppenleiter am Max-Planck-Institut für Experimentelle Medizin (Neurogenetik, Prof. K.-A. Nave). Seit 2009 Leiter der Abteilung Molekulare Physiologie an der Universität des Saarlandes, Homburg.

Christine R. Rose Studium der Biologie in Konstanz; Promotion 1990–1993 in Kaiserslautern (Abt. Allg. Zoologie, Prof. J. Deitmer); Post-Doktorand (DFG-Stipendium) am Dept of Neurology, Yale University School of Medicine bei Bruce Ransom und Steve Waxman. 1997–1999 Assistentin am Physiologischen Institut der Universität des Saarlandes in Homburg bei Prof. A. Konnerth, 1999–2003: Assistentin am Physiologischen Institut der TU/LMU München (A. Konnerth); 2001. Habilitation im Fach Physiologie an der LMU München, 2003–2005

Heisenberg-Stipendium der DFG. Seit 2005: Leiterin des Instituts für Neurobiologie an der Universität Düsseldorf. Seit 2012 Fachkollegiatin der DFG.

Literatur

1. Araque A, Carmignoto G, Haydon PG, Oliet SH, Robitaille R, Volterra A (2014) Gliotransmitters travel in time and space. *Neuron* 81:728–739
2. Attwell D, Buchan AM, Charpak S, Lauritzen M, Macvicar BA, Newman EA (2010) Glial and neuronal control of brain blood flow. *Nature* 468:232–243
3. Ballabh P, Braun A, Nedergaard M (2004) The blood-brain barrier: an overview: structure, regulation, and clinical implications. *Neurobiol Dis* 16:1–13
4. Beckervordersandforth R, Tripathi P, Ninkovic J, Bayam E, Lepier A, Stempfhuber B, Kirchhoff F, Hirrlinger J, Haslinger A, Lie DC, Beckers J, Yoder B, Irmeler M, Gotz M (2010) In vivo fate mapping and expression analysis reveals molecular hallmarks of prospectively isolated adult neural stem cells. *Cell Stem Cell* 7:744–758
5. Chung WS, Allen NJ, Eroglu C (2015) Astrocytes control synapse formation, function, and elimination. *Cold Spring Harb Perspect Biol* a020370
6. Dimou L, Gallo V (2015) NG2-glia and their functions in the central nervous system. *Glia* 63:1429–1451
7. Doyle JP, Dougherty JD, Heiman M, Schmidt EF, Stevens TR, Ma G, Bupp S, Shrestha P, Shah RD, Doughty ML, Gong S, Greengard P, Heintz N (2008) Application of a translational profiling approach for the comparative analysis of CNS cell types. *Cell* 135:749–762
8. Eroglu C, Barres BA (2010) Regulation of synaptic connectivity by glia. *Nature* 468:223–231
9. Faissner A, Pyka M, Geissler M, Sobik T, Frischknecht R, Gundelfinger ED, Seidenbecher C (2010) Contributions of astrocytes to synapse formation and maturation – Potential functions of the perisynaptic extracellular matrix. *Brain Res Rev* 63:26–38
10. Freeman MR (2010) Specification and morphogenesis of astrocytes. *Science* 330:774–778
11. Fünfschilling U, Supplie LM, Mahad D, Boretius S, Saab AS, Edgar J, Brinkmann BG, Kassmann CM, Tzvetanova ID, Möbius W, Diaz F, Meijer D, Suter U, Hamprecht B, Sereda MW, Moraes CT, Frahm J, Goebbels S, Nave KA (2012) Glycolytic oligodendrocytes maintain myelin and long-term axonal integrity. *Nature* 485:517–521
12. Gallo V, Zhou JM, McBain CJ, Wright P, Knutson PL, Armstrong RC (1996) Oligodendrocyte progenitor cell proliferation and lineage progression are regulated by glutamate receptor-mediated K⁺ channel block. *J Neurosci* 16:2659–2670
13. Greicius MD, Supekar K, Menon V, Dougherty RF (2009) Resting-state functional connectivity reflects structural connectivity in the default mode network. *Cereb Cortex* 19:72–78
14. Han J, Kesner P, Metna-Laurent M, Duan T, Xu L, Georges F, Koehl M, Abrous DN, Mendizabal-Zubiaga J, Grandes P, Liu Q, Bai G, Wang W, Xiong L, Ren W, Marsicano G, Zhang X (2012) Acute cannabinoids impair working memory through astroglial CB1 receptor modulation of hippocampal LTD. *Cell* 148:1039–1050
15. Haydon PG, Carmignoto G (2006) Astrocyte control of synaptic transmission and neurovascular coupling. *Physiol Rev* 86:1009–1031

16. Jones EV, Bouvier DS (2014) Astrocyte-secreted matricellular proteins in CNS remodelling during development and disease. *Neural Plast* 2014:321209
17. Karadottir R, Attwell D (2007) Neurotransmitter receptors in the life and death of oligodendrocytes. *Neuroscience* 145:1426–1438
18. Karadottir R, Hamilton NB, Bakiri Y, Attwell D (2008) Spiking and nonspiking classes of oligodendrocyte precursor glia in CNS white matter. *Nat Neurosci* 11:450–456
19. Lee Y, Morrison BM, Li Y, Lengacher S, Farah MH, Hoffman PN, Liu Y, Tsingalia A, Jin L, Zhang PW, Pellerin L, Magistretti PJ, Rothstein JD (2012) Oligodendroglia metabolically support axons and contribute to neurodegeneration. *Nature* 487:443–448
20. Matyash V, Kettenmann H (2010) Heterogeneity in astrocyte morphology and physiology. *Brain Res Rev* 63:2–10
21. Müller J, Reyes-Haro D, Pivneva T, Nolte C, Schaette R, Lubke J, Kettenmann H (2009) The principal neurons of the medial nucleus of the trapezoid body and NG2(+) glial cells receive coordinated excitatory synaptic input. *J Gen Physiol* 134:115–127
22. Perea G, Navarrete M, Araque A (2009) Tripartite synapses: astrocytes process and control synaptic information. *Trends Neurosci* 32:421–431
23. Pinto L, Mader MT, Irmiler M, Gentilini M, Santoni F, Drechsel D, Blum R, Stahl R, Bulfone A, Malatesta P, Beckers J, Gotz M (2008) Prospective isolation of functionally distinct radial glial subtypes—lineage and transcriptome analysis. *Mol Cell Neurosci* 38:15–42
24. Reichenbach A, Wolburg H (2005) Astrocytes and Ependymal Glia. In: Kettenmann H, Ransom BR (Hrsg) *Neuroglia*, 2. Aufl. Oxford University Press, New York
25. Saab AS, Neumeyer A, Jahn HM, Cupido A, Simek AA, Boele HJ, Scheller A, Le Meur K, Gotz M, Monyer H, Sprengel R, Rubio ME, Deitmer JW, De Zeeuw CI, Kirchhoff F (2012) Bergmann glial AMPA receptors are required for fine motor coordination. *Science* 337:749–753
26. Suzuki A, Stern SA, Bozdagi O, Huntley GW, Walker RH, Magistretti PJ, Alberini CM (2011) Astrocyte-neuron lactate transport is required for long-term memory formation. *Cell* 144:810–823
27. Wiese S, Karus M, Faissner A (2012) Astrocytes as a source for extracellular matrix molecules and cytokines. *Front Pharmacol* 3:120
28. Zhang Y, Barres BA (2010) Astrocyte heterogeneity: an underappreciated topic in neurobiology. *Curr Opin Neurobiol* 20:588–594



Thomas RECORDING GmbH

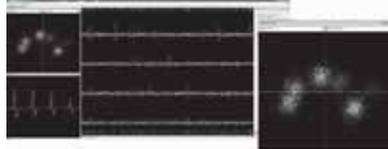
High Tech Made in GERMANY - info@ThomasRECORDING.com

Optical Stimulation Equipment

- LED Light Sources
- Glass Fibers
- Power Supplies
- Computer Control

Complete Solutions!

TREC Tetraode Spike Sorter



easy to use offline spike sorting software for heptode, tetraode, electrode signals!

Bidirectional Telemetry



Wireless

RECORDING & STIMULATION

Electrodes



Tetrodes

Heptodes



100µm

Microdrive Systems

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

www.ThomasRECORDING.com



Daniela C. Dieterich^{1,2,3} · Moritz J. Rossner⁴

¹ Institut für Pharmakologie und Toxikologie, Otto-von-Guericke –
 Universität Magdeburg, Magdeburg, Deutschland

² Leibniz – Institut für Neurobiologie, Magdeburg, Deutschland

³ Center for Behavioral Brain Sciences, Magdeburg, Deutschland

⁴ Abteilung für Psychiatrie, Labor ‚Molekulare und Verhaltensneurobiologie‘, München, Deutschland

Entschlüsselung glialer Funktionen mittels OMICs-Technologien

Hintergrund

Mit zunehmender Evidenz wird deutlich, dass sowohl neuronale als auch gliale Heterogenität essenziell zu höheren Hirnfunktionen beitragen. Es liegt eine Fülle an Befunden vor, die zeigen, dass Neurone und Gliazellen nicht nur physische Berührungspunkte besitzen, sondern auch physiologisch eng miteinander verbunden sind und tatsächlich auf vielen Ebenen wechselseitig voneinander abhängen. Beispielsweise partizipieren Astroglia an synaptischer Transmission und ihnen kommt eine essenzielle Rolle dabei zu, die metabolische Integrität von Neuronen aufrecht zu erhalten (‚tripartite synapse‘) [1, 4]. Daher festigt sich die Annahme, eine gestörte Neuron-Glia-Interaktion trage möglicherweise zur Initiator und Entwicklung von neurodegenerativen und psychiatrischen Erkrankungen bei. Interessanterweise und ähnlich zu Neuronen, sind Makroglia wie Astrozyten, NG2-Zellen und Oligodendrozyten keineswegs homogene Zellpopulationen, sondern zeigen merkbare Unterschiede in Morphologie, Funktionalität und auch zellulärer Aktivität, die jüngst anerkannt wurden und in ein Konzept der Gehirnfunktion integriert werden, welches eine neurale, statt einer ausschließlich neuronalen Welt zeichnet.

Angesichts dieser Erkenntnisse, ist es nicht überraschend, dass auch Gliazellen vermehrt als attraktives Ziel für klinische Interventionsstrategien gewählt werden, um dysbalancierte Gehirnfunktionen wieder in ein Gleichgewicht zu bringen.

Bisher war die Anwendung von konventionellen Ansätzen zur Charakterisierung von Neuronen und jüngst auch Gliazellen auf einer globalen Ebene unter Verwendung der sogenannten OMICs-Technologien limitiert [8]. Dies hat verschiedene Gründe: 1) die zelluläre Komplexität des Gehirns ist extrem, mit einem hohen Grad an regionalen Unterschieden der verschiedenen Zelltypen und folglich spezifischer Empfänglichkeit für verschiedene Krankheiten. 2) Unter physiologischen und pathologischen Bedingungen kann die korrekte Funktion von Neuronen nicht von Gliazellen getrennt werden – und gleiches gilt in umgekehrter Weise. 3) Die meisten neurodegenerativen und psychiatrischen Erkrankungen sind spät einsetzende, chronische ‚System-Erkrankungen‘, die verschiedene Neuron-Glia-Netzwerke beeinflussen, was den Vergleich zwischen unterschiedlichen Studien erschwert. 4) Die Analyse von Gehirngewebe ist weiterhin der Goldstandard für molekulare und biochemische Studien, obwohl Zelltyp-relevante Prozesse leicht durch die Tatsache maskiert werden, dass alle Zellen einen recht großen Pool an identischen Proteinen teilen, von ‚House-Keeping‘ Proteinen, Signalkaskadenproteinen, Adhäsionsmolekülen bis hin zu Rezeptoren und Ionenkanälen. Aufgrund dieser Tatsachen müssen zukünftig verschiedene Methoden entwickelt und bereits bekannte Methoden verfeinert werden, damit verschiedene Glia- und Nervenzellen oder zellspezifische, subzelluläre Kompartimente spezifisch und mit

hoher Feinheit markiert werden können, um den Anforderungen der neusten OMICs-Ansätze gerecht werden zu können. Der Anhang ‚OMICs‘ an eine Reihe von zu untersuchenden biologischen Molekülen umschreibt dabei die jeweiligen global angedachten Technologien wie Genomics, Transkriptomics, Proteomics, Lipidomics und Metabolomics. *Per definitionem* können OMICs-Technologien den Großteil der verschiedenen Moleküle einer gegebenen Unterklasse innerhalb eines Experiments umfassen und dabei einen systemischen Einblick in eine biologische Probe geben. Hieraus sind unvoreingenommene, explorative und Hypothesen-generierende Ansätze, abzielend auf ein verbessertes Verständnis von physiologischen oder pathologischen zellulären Zuständen, möglich. Im Folgenden wollen wir einen Überblick über aktuelle Transkriptomic- und Proteomicstechniken zur Analyse glialer Heterogenität des Gehirns diskutieren.

Strategien zur Isolierung von neuronalen und glialen Zelltypen aus dem Gehirn

Definierte *ex vivo* Kulturbedingungen, wurden für einen Großteil der Zelltypen des Gehirns wie Astrozyten, Oligodendrozyten Vorläuferzellen (OPCs oder NG2 Glia) und vollentwickelte Oligodendrocyten, sowie für verschiedene neuronale Subtypen, als auch für Mikroglia in den vergangenen Jahrzehnten etabliert. Diese eröffnen die Möglichkeit, große Mengen an definierten Zelltypen für län-

gere Zeiträume *in vitro* zu kultivieren. Obwohl grundlegende elektrophysiologische und molekulare Charakteristiken von kultivierten Neuronen und Gliazellen auch *in vitro* unverändert scheinen, muss dabei berücksichtigt werden, dass *ex vivo* Kulturen nur teilweise die *in vivo* Situation widerspiegeln können, auch wenn zelltyp-spezifische und optimierte Kulturbedingungen zum Einsatz kommen und verglichen werden. Die molekulare Identität eines gegebenen Zelltyps hängt nicht nur von der Verfügbarkeit von Nährstoffen und löslichen Wachstums- und Überlebensfaktoren („Medium und Zusätze“), sondern auch merklich von umliegenden Reizen wie der Art und Aktivität von umgebenden Zellen, der Zusammensetzung der lokalen extrazellulären Matrix sowie von vielen anderen Faktoren ab. Folglich bestimmt die lokale Mikro-Umgebung die molekularen und strukturellen Merkmale von Zellen *in vivo*, welche nicht exakt *in vitro* nachgebildet werden kann. Für Proteomicsansätze und auch für die Analyse

von nicht-kodierenden RNAs (ncRNAs) werden jedoch große, homogene Pools an intakten Zellen, einschließlich aller Kompartimente und Membranausstülpungen (Filopodia, Neuriten, etc.), benötigt. Unter diesen Umständen sind *ex vivo* Kulturen primärer Natur als auch Zelllinien, bei denen eine nahezu optimale Reinheit bezüglich der Zellzusammensetzung erzielt werden kann, weiterhin das Substrat der Wahl.

Um den Problematiken hinsichtlich der *ex vivo* Kultivierung und Anreicherung zu begegnen, wurden verschiedene Isolierungstechniken entwickelt. Eine effiziente Methode sowohl zur Isolierung von kleinen, definierten Gehirnregionen, als auch von individuellen Zelltypen ist die „Laser-Capture-Mikrodissektion“ (LCM), welche die hochauflösende Mikroskopie mit präziser Mikrolaserschnitt in einer einzelnen Vorrichtung kombiniert. Eine technisch einfache Nissl-Färbung kann hierbei genutzt werden, um die präzise Auswahl von Gehirnregionen zu leiten

und neuronale Zelltypen zu erkennen, etwa wie die groß gewachsenen Purkinjezellen des Cerebellums und die Motoneurone des Rückenmarks [13, 19]. Wir haben diese Technik modifiziert, indem wir ein im Zellkern lokalisiertes Fluoreszenzprotein benutzen, um Projektionsneurone im adulten Kortex genetisch zu markieren und konnten so zeigen, dass Gewebeproben in zellulärer Auflösung transkriptomische Signaturen offenbaren, welche sogar in schichtspezifischen, kortikalen Mikroregionen maskiert waren [19]. Nichtsdestotrotz wird LCM für gewöhnlich als Anreicherungs- statt Aufreinigungsstrategie betrachtet, angesichts der Tatsache, dass beispielsweise geringfügige Anteile von glialen Transkripten, höchstwahrscheinlich entstanden durch zelluläre Fortsätze, in semi-dünnen Kryosektionen, mit isoliert werden. Kleinzellige Gliazellen sind an der Auslösungsgrenze dieser Technik zu verorten. Auch wurde die LCM-Aufreinigung bisher noch nicht in Proteomicsansätzen genutzt, wohl eben-





www.wpi-europe.com



New Stereotaxic Frame Single Manipulator for Mice

This stereotaxic instrument is designed to use an adapter block to replace the traditional U-frame assembly.

- No need for additional mouse adapter as required for U-frames
- Easier access to mouse than in U-frame
- Unique and light ear bars
- Dual manipulator optional
- Digital LED display optional
- Lower cost than U-frames

For more information please follow QR code!



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

falls aufgrund der geringen Menge des zur Analyse verfügbaren Probenmaterials.

Eine weiter verbreitete und mit weniger Aufwand verbundene Isolierungstechnik, besonders für kleinere Gliazellen, beruht auf Trituration des Gewebes gefolgt von fluoreszenzbasierter Durchflusszytometrie (FACS). Diese Strategie wurde erfolgreich von uns und anderen in Kombination mit qRT-PCR, Microarray-Analyse und kürzlich RNAseq durchgeführt, um mRNA – Expression in einzelnen Gliazellpopulationen darzustellen [3, 12, 14, 15]. Sowohl transgene Markierung, beispielsweise durch in Astrozyten exprimiertes GFP, als auch Antikörper, die gegen extrazelluläre Matrixepitope gerichtet sind, wurden eingesetzt [14]. Als Vorbehalte gegenüber FACS-Ansätzen sind *ex vivo* Inkubationsschritte zu nennen, die streng standardisiert werden müssen, um Artefakte zu vermeiden. Zu diesen können beispielsweise die Induktion von ‚immediate-early‘ oder stress-assoziierten Genen zählen [14]. Der große Vorteil dieser Methode ist, dass alle RNA-Spezies, sowohl mRNAs als auch nicht-kodierende Transkripte, simultan geerntet und damit analysiert werden können (siehe unten). Kleine und nicht-kodierende RNAs (ncRNAs) scheinen im Gehirn von besonderer Bedeutung für regulatorische Mechanismen in der Zellkernorganisation, sowohl bei transkriptionalen, post-transkriptionalen als auch bei epigenetischen Prozessen, zu sein [18]. Eine zusammenhängende Charakterisierung dieser Moleküle wurde für die verschiedenen Gliapopulationen bisher allerdings noch nicht beschrieben. Angesichts des enormen Fortschritts in Sensitivität und Umfang der Massenspektrometrie basierten Verfahren, beispielsweise von verschiedenen, durch FACS angereicherte Zellpopulationen, sind global angesetzte Proteomanalysen auf dem besten Wege, die vollständige Anzahl an exprimierten Proteinen in neuronalen und glialen Zelltypen zu liefern.

Ein teilweise komplementärer Ansatz basiert auf ribosomalen *Pull-Down* Protokollen, die unter Anwendung von Transgen-markierten ribosomalen Komponenten erlauben, selektiv das translatierte Transkriptom einer Gruppe von definierten Zelltypen verschiedener Gehirn-

Neuroforum 2015 · 21:94–101 DOI 10.1007/s12269-015-0017-1
© Springer-Verlag Berlin Heidelberg 2015

D.C. Dieterich · M.J. Rossner

Entschlüsselung glialer Funktionen mittels OMICs-Technologien

Zusammenfassung

Sowohl neuronale als auch gliale Zellen tragen zu höheren Hirnfunktionen bei. Viele Beobachtungen zeigen, dass Neurone und Gliazellen nicht nur physische Berührungspunkte besitzen, sondern auch physiologisch eng verbunden sind und auf vielen Ebenen wechselseitig voneinander abhängen. Zudem stellen Macroglia wie Astrozyten, NG2 – Zellen und Oligodendrocyten keine homogenen Zellpopulationen dar, sondern besitzen, ähnlich wie Neurone, merkliche Unterschiede in verschiedenen Aspekten. Diese Vielzahl der Unterschiede in Morphologie, Funktionalität und zellulärer Aktivität wurden jüngst anerkannt und in ein generelles Konzept der Gehirnfunktion integriert, welches eine neuro-

le, statt einer ausschließlich neuronalen Welt zeichnet. Mit den neusten Fortschritten der ‚OMICs‘ Technologie wird ein unvoreingenommener und explorativer Ansatz möglich, über welchen ein detailliertes Verständnis des glialen Heterogenitätsprofils in Reichweite gelangt. In diesem Artikel geben wir einen Überblick über aktuelle Transkriptomics- und Proteomicstechniken, die benutzt werden, um die gliale Heterogenität des Gehirns zu analysieren.

Schlüsselwörter

Gliazelltypen · Gehirn · Transkriptomics · Proteomics · Zellisolierung

Dissecting the regional diversity of glial cells by applying -omic technologies

Abstract

Dissecting the regional diversity of glial cells by applying -omic technologies. Neuronal as well as glial cells contribute to higher order brain functions. Many observations show that neurons and glial cells are not only physically highly intermingled but are physiologically tightly connected and mutually depend at various levels on each other. Moreover, macroglia classes like astrocytes, NG2 cells and oligodendrocytes are not at all homogeneous cell populations but do possess a markedly heterogeneity in various aspects similar to neurons. The diversity of differences in morphology, functionality and cellular activity has been acknowledged recently and will

be integrated into a concept of brain function that pictures a neural rather than a purist neuronal world. With the recent progress in -omic technologies, an unbiased and exploratory approach towards an enhanced understanding of glial heterogeneity has become possible. Here, we provide an overview on current technical transcriptomic and proteomic approaches used to dissect glial heterogeneity of the brain.

Keywords

Glial cell types · Brain · Transcriptomics · Proteomics · Cell isolation

regionen zu betrachten. Hierbei sind jedoch nicht-kodierende RNAs der Analyse nicht zugänglich [6].

Transkriptomische Ansätze zur Entschlüsselung glialer Heterogenität

Transkriptomische Analysen mittels DNA-Mikroarrays stellen die Mehrzahl der bisher unternommenen Transkriptomicsansätze und wurden erfolgreich genutzt, um neurale Genexpression im Zusammenhang mit normaler Gehirnphysiologie und Krankheitszuständen zu beschreiben, jedoch meist ohne zelltyp-spe-

zifische Ebenen in die Untersuchung mit einzubeziehen [8]. Seit Kurzem erlauben neue und verbesserte Sequenziermethoden („Deep-Sequencing“) prinzipiell eine weitreichendere und unbefangene Einsicht in das gesamte Transkriptom [22]. Mit RNA-Seq ist die Detektion und Quantifikation von allen exprimierten mRNA-Spleißvarianten und nicht-kodierenden RNAs möglich ohne *a priori* Kenntnis ihrer exakten Natur zu haben. So wurde gezeigt, dass RNAseq eine quantitative und sensitive Detailanalyse des globalen Transkriptoms verglichen mit Methoden, wie etwa Mikroarrays, die auf Hybridisierung basieren, erlaubt [22]. Die op-

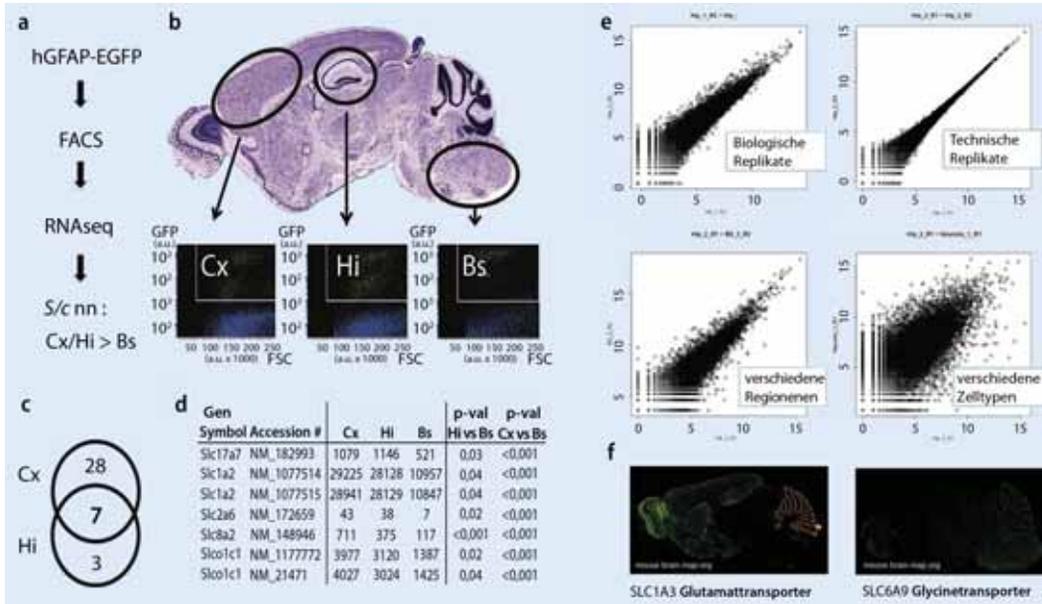


Abb. 1 ▲ Identifikation von Transportergenen angereichert in Vorderhirn-Astrozyten durch transkriptomische Analysen. **a** Experimentelle Strategie: Kortex- (Cx), Hippocampus- (Hi) und Hirnstamm- (Bs) Gewebe von Mäusen, die EGFP unter der Kontrolle des Glia-spezifischen Promotors GFAP (hGFAP-EGFP) exprimieren, wurden trituriert und 50.000 EGFP-positive Zellen mittels FACS aufgereinigt, gefolgt von RNA – Isolation und transkriptomische Profilerstellung mittels RNAseq. Kandidaten des SR101-Transportergenes (von der löslichen Transporterfamilie *Slc*) zeigten hierbei eine höhere Expression in Astrozyten aus Cx und Hi im Gegensatz zu Bs (Cx/Hi > Bs). **b** Scatter-Plot von FACS-Analysen mit GFP-Intensität gegen ‚Forward Scatter‘ (FCS) geplottet, gegeben als beliebige Einheiten (a.u.). Blaue Punkte zeigen Hoechst 33342-positive und GFP-negative Zellen, grüne Punkte zeigen Hoechst 33342 und GFP doppelt-positive Zellen. **c** Venn-Diagramm aller im Vorderhirn angereicherten Transportergene. Sieben mRNAs waren signifikant in Cx und Hi erhöht. **d** Unterschiedlich exprimierte mRNAs, die für lösliche Transporter kodieren (*Slc* und *Slco* Genfamilien). Abgebildet sind die Gensymbole, die Zuwachs- und Durchschnittszahlen in Cx- und Bs-Proben. Die sieben als angereichert anerkannte mRNAs im Vorderhirn werden fünf Genen zugeordnet (*Slc1a2* und *Slco1c1* vermerkt durch jeweils zwei mRNAs). Die Detektionsgrenze wurde mit einem angepassten p-Wert < 0,05 bestimmt. Cx (n = 2), Hi (n = 3), Bs (n = 4) biologische Replikate. **e** Scatter-Plot-Analyse zeigt einen hohen Grad an Reproduzierbarkeit der technischen und biologischen Replikate, als auch von Astrozyten aus verschiedenen Regionen. Vergleiche zwischen Astrozyten und Neuronen zeigen zu erwartende erhöhte Abweichungen. **f** Untersuchung von Gewebe-Genexpressiondaten (aus dem Allen Brain Atlas) für Topkandidaten, die unterschiedlich in Hi und Bs exprimiert werden, validieren regionale NGS-Profile (**a–d**). (modifiziert aus [20])

timale Anwendung dieser Technologien setzt allerdings einen koordinierten Ansatz voraus, da besonders nicht-kodierende RNAs essenziell für die Kontrolle von mRNA – Vorkommen und der Regulierung von Proteintranslation sind.

Als ersten Schritt zur Beschreibung von Hirnregion-spezifischen molekularen Signaturen in Astrozyten, kombinierten wir jüngst FACS mit 3' digitalen Genexpression [20]. In diesem FACS-gestützten RNAseq – Ansatz konnten wir uns damit selektiv auf astrogliale mRNA – Expressionsprofile von Astrozyten aus dem Kortex (Cx), dem Hippocampus (Hi) und dem Hirnstamm (Bs) fokussieren. Die Hypothese war, dass unterschiedliche Expressionsniveaus von Genen, die für Transporterproteine kodierenden, mit der spezifischen Aufnahme von Sulforhodamine (SR101) in Astrozyten in Cx

und Hi korrelieren. Von den potenziellen Kandidaten wurde SLC101C1 mithilfe von passenden biochemischen Assays und Mausmutanten als der Cx/Hi spezifische SR101 – Transporter in Astrozyten validiert. Diese Studie war rein Hypothesengetrieben und nutzte nur einen kleinen Anteil der gewonnenen Daten. Nichtsdestotrotz wurde deutlich, dass transkriptomische Datensets von verschiedenen Astrozytenpopulationen zum Verständnis funktioneller Konsequenzen von Expressionsunterschieden beitragen können. Qualitätskontrollen in allen Schritten des Protokolls (durchschnittliche r^2 – Werte von > 0.99 für technische Replikate zeigen ein hohes Level an Reproduzierbarkeit, siehe Abb. 1e). Zudem weisen die Anwendung von stringenten, statistischen Kriterien darauf hin, dass die unvoreingenommene bioinformatische Analyse des

kompletten Datensets eine bisher erreichte Detailschärfe in die regionalen Unterschiede des Transkriptoms von Astrozyten, die zum Zeitpunkt P10 aus Cx, Hi und Bs isoliert wurden, geben wird. Aus vorläufigen Analysen können wir schließen, dass Astrozyten aus diesen Regionen auch über Transporterproteine hinaus, äußerst heterogen hinsichtlich ihrer Genexpression sind. Die hohe Anzahl der unterschiedlich exprimierten Gene wurde mit einer strikten Toleranzgrenze bestimmt (p-Wert > 10^{-5}) (Hi vs Bs = 277, Hi vs Cx = 1105 und Cx vs Bs = 724). Sehr wahrscheinlich spiegeln sich hier weitere subregional spezifische Mechanismen wieder, die sich in diesen Astrozytenpopulationen abspielen. Eine vorläufige Signalweganalyse zeigt beispielsweise, dass neben vielen anderen Ca^{2+} – Signal assoziierten Gengruppen, in Vorderhirn-Astro-

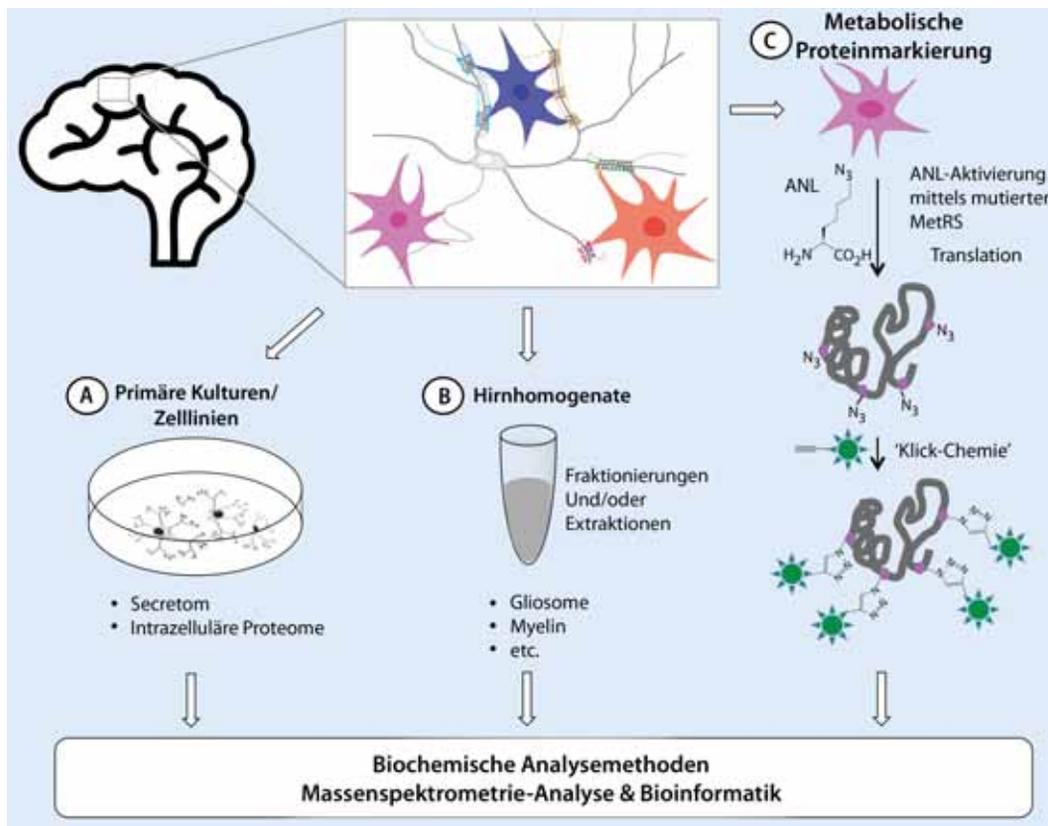


Abb. 2 ▲ Proteomische Ansätze für Makroglia Schematische Strategie für die Untersuchung von Makroglia-Proteomen. (A) *In vitro* Kultivierung von aufgereinigten, primären Makrogliazellen oder vergleichbarer Zelllinien ermöglicht sowohl die Analyse von intrazellulären Proteomen als auch von Sekretomen, wohingegen die Fraktionierung und Extraktion von Hirnhomogenaten die Identifikation von subzellulären Proteomen wie astrogliale Gliosome, Myelin und anderen erlaubt, jedoch unter Verlust von echter Zelltypspezifität. Metabolische Markierung von neu-synthetisierten Proteinen mittels der nicht-kanonischen Aminosäure Azidonorleucine (ANL) und einer zelltyp-spezifischen, mutierten Form der Methionin – tRNA Synthetase, könnte die zelltyp-spezifische Proteomanalyse in Kombination mit ‚Klick-Chemie‘ unter *in situ* Konditionen vorausgehend zu biochemischen und massenspektrometrischen Analysen ermöglichen

zyten angereichert sind (Kannayan und Rossner, unveröffentlicht).

Proteomische Ansätze zur Enträtseln glialer Heterogenität

Mit einer ungefähr geschätzten Anzahl von 10.000 verschiedenen Proteinen in einer einzelnen Säugetierzelle [16], bleibt die vollständige Identifikation des gesamten Proteoms einer Zelle weiterhin eine nicht zu unterschätzende Herausforderung für moderne Proteomtechnologien. Hinzukommt, dass die Zahl unterschiedlicher bzw. spezifischer Proteine pro Synapse, die zudem verschiedenen, aktivitätsabhängigen Turn-over Raten unterliegen, auf ungefähr 2000–2500 geschätzt werden kann [17]. Moderne Massenspektrometer sequenzieren für gewöhnlich einzelne, aufgereinigte Proteine mit subfem-

tomolarer Sensitivität. Jedoch ist die effektive Identifikation von weniger abundanten Proteinen um Größenordnungen geringer, wenn diese in komplexen Proteinmixturen vorliegen. Dies ist einerseits dem limitierten dynamischen Bereich und der Sequenziergeschwindigkeit geschuldet und zum anderen liegt bei reichlich vorkommenden Molekülen allgemein ein stärkeres Gewicht auf der Generierung von Tandem-Massenspektrometrie (MS/MS)-Daten. Mit anderen Worten, die Sensitivität der aktuellen MS-basierten Techniken setzt weiterhin Probenentnahme einer gesamten, heterogenen Gehirnregion, die verschiedene Subtypen an Neuronen und Gliazellen beinhaltet, voraus. Untersuchungen einer einzelnen Zelle oder gar Synapse sind damit nicht möglich. Für Studien zu aktivitätsabhängigen Veränderungen im sy-

naptischen Proteom müssen üblicherweise größere Gewebeproben vorliegen. Die Charakterisierung eines Proteoms wird sogar zu einer noch größeren Herausforderung, wenn zeitliche und räumliche Aspekte eines Proteoms oder der Subpopulation eines Proteoms in der Untersuchung mit zu berücksichtigen sind. Die Trennung und Anreicherung des Subproteoms der Wahl ist folglich der entscheidende Faktor für dessen erfolgreiche Entschlüsselung. Es wurden zahlreiche zelluläre und biochemische (subzelluläre) Anreicherungsstrategien in Kombination mit Proteomics entwickelt, um die zuvor aufgeführten Limitationen zu überwinden und um die Sensitivität und Selektivität der Analysen des neuronalen und glialen Proteoms zu verfeinern. Damit sollte die zelluläre Heterogenität von neuronalen Zellen im Gehirn definiert werden kön-

nen. Intrazelluläre Proteome und Sekretome von kultivierten, primären Astrozyten und Astrogliazelllinien (■ **Abb. 2a**) wurden mit zellulärer Selektivität durch die Arbeit in verschiedenen Laboren im Detail bestimmt, da proteomische Ansätze im Vergleich mit transkriptomischen Ansätzen eine deutlich größere Masse an Zellmaterial benötigen. Analysen von primären, kortikalen Astrozyten zeigten eine erstaunlich hohe Anzahl an Proteinen, einschließlich 1247 potenziell sekretierter Proteine, im konditionierten Medium [21]. Kürzlich wurden 6000 einzelne, zum Sekretome gehörige Proteingruppen, und 7265 spezifische, intrazelluläre Proteingruppen von C8-D1A-Astrozyten identifiziert [10]. Darüber hinaus zeigen diese Experimente, sogar unter *ex vitro* Konditionen, aktivitätsabhängige Veränderungen in intrazellulären und sekretierten Proteomen. Kürzlich wurden biochemisch fraktionierte Ansätze angewendet, die Ähnlichkeiten zu den seit Jahrzehnten angewendeten Detailanalysen von postsynaptischen und präsynaptischen Proteinfractionen haben, um ein detailliertes Bild von definierten subzellulären glialen Proteomen zu erreichen. Beispiele sind Myelinmembranen von Oligodendrozyten oder Membranfraktionen von Astroglia (■ **Abb. 2b**). Die Analysen von frisch aufgereinigten humanen und murinen Myelinfraktionen identifizierte mehr als 1000 Proteine und ungefähr 700 verschiedene Lipide [9]. Gliosome sind angereichert mit Proteinen der astrozytischen Exozytosemaschinerie (Markerprotein VAMP3), perisynaptischen astrozytären Prozessen (Markerprotein Ezrin) und astrozytären Plasmamembranproteinen (beispielsweise astrozytäres Membranglykoprotein Basigin44). Die Fraktionen enthielten Glutamatrezeptoren, eine Vielzahl an heteromeren G-Protein – Untereinheiten und kleine GTPasen, die mit perisynaptischen Funktionen in Verbindung stehen, während gängige synaptosomale Proteine (wie die präsynaptischen SNARE - Proteine und die postsynaptischen Proteine NR1 und PSD-95) in Gliosomefraktionen abgereichert waren. Durch die Kombination mit fluoreszenzaktivierter Sortierung, wie kürzlich durchgeführt für VGLUT1-VENUS- markierte Synaptosomen [2], könnten damit spezialisierte as-

npi
Electronic Instruments
for the Life Sciences
made to measure

Low-Price Instruments ...



ISO-STIM 01B
basic stimulator

TMR-01B
versatile timer

EXT-02 B
EXT amplifier

AUD-08 B
audio monitor

REL-08 B
resistance meter

... highest Performance

npi provides complete rigs for electrophysiology

npi is distributing:

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

npi electronic GmbH

Bauhofring 16, D-71732 Tamm

Phone +49 (0)7141-97302-30; Fax: +49 (0)7141-97302-40
support@npielectronic.com; <http://www.npielectronic.com>

trozytische Gliosome zukünftig im bisher nicht dagewesenen Detail untersucht werden. Ein weiterer Ansatz, um die Heterogenität des glialen Proteomes zu entschlüsseln, könnte in der Anwendung bioorthogonaler metabolischer Markierung liegen (■ **Abb. 2c**), wie aktuell von uns für verschiedene Zelltypen, einschließlich Glia- und Nervenzellen, in *Drosophila melanogaster* gezeigt wurde [7]. Diese Technik basiert auf einer mutierten Methionin-tRNA-Synthetase (MetRSLtoG), welche anstelle von Methionin die nichtkanonische Aminosäure Azidonorleucine (ANL) in neusynthetisierte Proteine einbaut. Zellspezifität wird durch die transgene Expression der MetRSLtoG erreicht, wohingegen zeitlich begrenzte ANL-Fütterung der transgenen Fliegen temporale Spezifität ermöglicht. Folglich kann nur in Zellen, welche die mutierte MetRSLtoG exprimieren und ausschließlich während der Fütterung ANL in neu-synthetisierte Proteine integriert werden. Das eingebaute ANL wird in Abhängigkeit von der Art der Analyse zur Visualisierung von ANL-tragenden Proteinen entweder mit einem Fluoreszenz-Tag (FUNCAT; [5]) oder an ein Affinitäts-Tag „geklickt“, um anschließend die markierten Proteine mittels Immunoblot oder Identifikation mit Hilfe von Massenspektrometrie zu analysieren (BONCAT; [11]). Bemerkenswerterweise zeigte dieser experimentelle Ansatz zum ersten Mal die Expression des ‚Scaffolding‘ Proteins Dlg in Gliazellen [5, 7], was einmal mehr verdeutlicht, wie wichtig die subtypspezifische Proteomanalyse zum Verständnis der Gehirnfunktion auf einer sowohl globalen und als auch regionalen Ebene ist.

Fazit

Keine der diskutierten Methoden qualifiziert sich aufgrund der aufgezeigten Limitationen als ‚die Beste‘ und generell anwendbare Strategie, um transkriptomische und proteomische Ansätze zu nutzen, welche es ermöglichen sollen, die molekulare Komplexität von regionalen Gliazellpopulationen im Gehirn zu entschlüsseln. Ungelöste Probleme in Proteomicsverfahren schließen die Analyse von Spleißvarianten, alternativen Translationsinitiationsstellen und Punktmuta-

tionen von Proteinen ein. Diese stellen für Proteomanalysen ein ernste Schwierigkeit dar, da die volle Sequenzabdeckung eher selten während des Identifizierungsprozesses auftritt und somit fehlende Domänen und N-terminal-verkürzte Proteine nur schwer in komplexen Proben identifiziert werden können. Schließlich sind aktuelle Proteomicstechniken außerstande, simultan alle kritischen Faktoren der zellulären Protein-Homöostase aufzuzeigen, da spezifische Aufreinigungs- und Trennvorgänge für jede einzelne Proteinmodifikation etabliert werden müssen. Folglich ist es erforderlich, eine post-translationale Modifikationen nach der anderen anzugehen. Parallel zu den für die Proteomics beschriebenen Limitationen ist die Analyse der gesamten RNA-Spezies eine weiterhin bestehende Herausforderung, obwohl sich Sequenziermethoden im Laufe der letzten Dekade erheblich verbessert haben. Sowohl kinetische und strukturelle Variationen, als auch Allel-spezifische Expression verlangen dennoch ausgeklügelte bioinformatische Analysen, welche noch nicht für alle Anwendungszwecke zur Verfügung stehen. Abschließend bleibt festzuhalten, dass für ein vervollständigtes Bild unter Betrachtung technischer Fehlerquellen, bestenfalls verschiedene OMICs- und Isolationsstrategien kombiniert werden sollten. Damit könnten Analysen auf eine integrierte Art und Weise durchgeführt werden, um über diesen Weg unser Verständnis der glialen Heterogenität des Gehirns zu verbessern.

Korrespondenzadresse

D.C. Dieterich

Institut für Pharmakologie und Toxikologie
Otto-von-Guericke – Universität Magdeburg
Leipziger Straße 44, 39120 Magdeburg
Daniela.Dieterich@med.ovgu.de

M.J. Rossner

Abteilung für Psychiatrie
Labor, Molekulare und Verhaltensneurobiologie
Nussbaumstr. 7, 80336 München
Moritz.Rossner@med.uni-muenchen.de

Daniela C. Dieterich studierte Biochemie an der Leibniz-Universität Hannover und promovierte unter der Betreuung von Dr. Michael Kreuzt in der Forschungsgruppe ‚Neuroplastizität‘ am Leibniz – Institut für Neurobiologie (LIN) in Magdeburg. Sie erhielt ein Postdoc-Stipendium

der Leopoldina – Stiftung von 2004 – 2006 und arbeitete in Erin Schumans Labor am California Institut für Technologie, Pasadena, USA. In 2008 wurde ihr eine unabhängige Forschungsgruppe am LIN durch das Emmy – Noether – Programm der DFG gewährt. Im Jahre 2011 erhielt sie einen Ruf für die W3-Professur in Pharmakologie und Toxikologie an der Otto-von-Guericke – Universität, wo sie aktuell sowohl die Forschungsgruppe ‚Neurale Kommunikation und Plastizität‘ als auch das Institut für Pharmakologie und Toxikologie seit Frühjahr 2012 leitet. Ihre Forschungsgruppe ist mit dem Leibniz – Institut für Neurobiologie in Magdeburg assoziiert

Moritz J. Rossner studierte Biologie an der Universität Heidelberg. Er fertigte seine Dissertation am Zentrum für Molekulare Biologie in Heidelberg an und arbeitete anschließend als wissenschaftlicher Mitarbeiter bei der Axaron Bioscience AG. In 2002 zog es ihn als Gruppenleiter zum Max-Planck – Institut für Experimentelle Medizin nach Göttingen. Er habilitierte sich 2011 im Fach der molekularen und zellulären Neurobiologie an der Fakultät für Biologie an der Georg-August – Universität in Göttingen. Im Jahre 2012 übernahm er eine W2 – Professur an der Ludwig-Maximilians – Universität in München, wo er das Labor für Molekulare Neurobiologie in der Abteilung für Psychiatrie leitet.

Literatur

- Allen NJ, Barres BA (2005) Signaling between glia and neurons: focus on synaptic plasticity. *Curr Opin Neurobiol* 15:542–548
- Biesemann C, Grønborg M, Luquet E, Wichert SP, Bernard V, Bungers SR, Cooper B, Varoqueaux F, Li L, Byrne JA et al (2014) Proteomic screening of glutamatergic mouse brain synaptosomes isolated by fluorescence activated sorting. *EMBO J* 33:157–170
- Cahoy JD, Emery B, Kaushal A, Foo LC, Zamanian JL, Christopherson KS, Xing Y, Lubischer JL, Krieg PA, Krupenko SA et al (2008) A transcriptome database for astrocytes, neurons, and oligodendrocytes: a new resource for understanding brain development and function. *J Neurosci* 28:264–278
- Clarke LE, Barres BA (2013) Emerging roles of astrocytes in neural circuit development. *Nat Rev Neurosci* 14:311–321
- Dieterich DC, Hodas JLL, Gouzer G, Shadrin IY, Ngo JT, Triller A, Tirrell DA, Schuman EM (2010) In situ visualization and dynamics of newly synthesized proteins in rat hippocampal neurons. *Nat Neurosci* 13:897–905
- Doyle JP, Dougherty JD, Heiman M, Schmidt EF, Stevens TR, Ma G, Bupp S, Shrestha P, Shah RD, Dougherty ML et al (2008) Application of a translational profiling approach for the comparative analysis of CNS cell types. *Cell* 135:749–762
- Erdmann I, Marter K, Kobler O, Niehues S, Abele J, Müller A, Bussmann J, Storkebaum E, Ziv T, Thomas U et al. (2015) Cell-selective labelling of proteomes in *Drosophila melanogaster*. *Nat Commun* DOI: 10.1038/ncomms8521
- Geschwind DH, Konopka G (2009) Neuroscience in the era of functional genomics and systems biology. *Nature* 461:908–915
- Gopalakrishnan G, Awasthi A, Belkaid W, De Faria O, Liazoghli D, Colman DR, Dhaunchak AS (2013) Lipidome and proteome map of myelin membranes. *J Neurosci Res* 91:321–334

10. Han D, Jin J, Woo J, Min H, Kim Y (2014) Proteomic analysis of mouse astrocytes and their secretome by a combination of FASP and StageTip-based, high pH, reversed-phase fractionation. *Proteomics* 14:1604–1609
11. Hodas JLL, Nehring A, Höche N, Sweredoski MJ, Pielot R, Hess S, Tirrell DA, Dieterich DC, Schuman EM (2012) Dopaminergic modulation of the hippocampal neuropil proteome identified by bioorthogonal noncanonical amino acid tagging (BONCAT). *Proteomics* 12:2464–2476
12. Lalo U, Pankratov Y, Wichert SP, Rossner MJ, North RA, Kirchoff F, Verkhatsky A (2008) P2X1 and P2X5 subunits form the functional P2X receptor in mouse cortical astrocytes. *J Neurosci* 28:5473–5480
13. Lobsiger CS, Boillée S, Cleveland DW (2007) Toxicity from different SOD1 mutants dysregulates the complement system and the neuronal regenerative response in ALS motor neurons. *Proc Natl Acad Sci U S A* 104:7319–7326
14. Lovatt D, Sonnewald U, Waagepetersen HS, Schousboe A, He W, Lin JH-C, Han X, Takano T, Wang S, Sim FJ et al (2007) The transcriptome and metabolic gene signature of protoplasmic astrocytes in the adult murine cortex. *J Neurosci* 27:12255–12266
15. Malatesta P, Hartfuss E, Götz M (2000) Isolation of radial glial cells by fluorescent-activated cell sorting reveals a neuronal lineage. *Development* 127:5253–5263
16. Pandey A, Mann M (2000) Proteomics to study genes and genomes. *Nature* 405:837–846
17. Pielot R, Smalla K-H, Müller A, Landgraf P, Lehmann A-C, Eisenschmidt E, Haus U-U, Weismantel R, Gundelfinger ED, Dieterich DC (2012) SynProt: a database for proteins of detergent-resistant synaptic protein preparations. *Front Synaptic Neurosci* 4:1
18. Qureshi IA, Mehler MF (2012) Emerging roles of non-coding RNAs in brain evolution, development, plasticity and disease. *Nat Rev Neurosci* 13:528–541
19. Rossner MJ, Hirrlinger J, Wichert SP, Boehm C, Neuzella D, Hiemisch H, Eisenhardt G, Stuenkel C, von Ahnen O, Nave K-A (2006) Global transcriptome analysis of genetically identified neurons in the adult cortex. *J Neurosci* 26:9956–9966
20. Schnell C, Shahmoradi A, Wichert SP, Mayerl S, Hagos Y, Heuer H, Rossner MJ, Hülsmann S (2013) The multispecific thyroid hormone transporter OATP1C1 mediates cell-specific sulforhodamine 101-labeling of hippocampal astrocytes. *Brain Struct Funct* 220(1):193–203
21. Skorupa A, Urbach S, Vigy O, King MA, Chaumont-Dubel S, Prehn JHM, Marin P (2013) Angiogenin induces modifications in the astrocyte secretome: relevance to amyotrophic lateral sclerosis. *J Proteomics* 91:274–285
22. Wang Z, Gerstein M, Snyder M (2009) RNA-Seq: a revolutionary tool for transcriptomics. *Nat Rev Genet* 10:57–63

SCIENCE PRODUCTS GmbH
for Research in Life Sciences



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



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



Leda Dimou¹ · Michael Wegner²

¹ Physiologische Genomik, Biomedizinisches Zentrum (BMC), Ludwig-Maximilians-Universität München, München, Deutschland

² Institut für Biochemie, Emil-Fischer-Zentrum, Friedrich-Alexander-Universität Erlangen-Nürnberg, Erlangen, Deutschland

Oligodendrogliale Heterogenität in Zeit und Raum (NG2 Glia im ZNS)

Einleitung

Oligodendrozyten sind ein wichtiger Zelltyp im ZNS. Sie bilden das Myelin, das für die schnelle, saltatorische Nervenleitung verantwortlich ist. Bis vor ein paar Jahren ging man davon aus, dass die Myelinisierung ausschließlich während der Entwicklung stattfindet und in der jungen Adoleszenz abgeschlossen ist. Allerdings sind die Vorläuferzellen, die während der Entwicklung Oligodendrozyten generieren, auch im erwachsenen Gehirn und Rückenmark vorhanden. Diese Oligodendrozyten-Vorläuferzellen sind auch als Polydendrozyten und wegen der Expression des NG2-Proteoglykans als NG2 Glia bekannt und können während der Entwicklung nicht nur Oligodendrozyten, sondern regionsabhängig auch Astrozyten generieren [12]. Im erwachsenen Gehirn stellen sie die einzige proliferierende Zellpopulation außerhalb der neurogenen Nischen dar und können nicht nur sich selbst erneuern, sondern auch zu reifen, myelinisierenden Oligodendrozyten differenzieren [4]. In den letzten Jahren wurde aber auch klar, dass NG2 Glia weitere Funktionen im Gehirn haben. So besitzen NG2 Glia eine Vielzahl an Ionenkanälen und können sowohl exzitatorische als auch inhibitorische Synapsen mit Neuronen bilden (siehe Artikel von C. Steinhäuser und D. Dietrich in dieser Ausgabe).

Trotz der mit ca. 5–10 % aller Zellen hohen Zahl von NG2 Glia im erwachsenen Gehirn und ihrer prinzipiellen Fähigkeit, Oligodendrozyten zu generieren, ist ihre Reifung nicht ausreichend, um eine effiziente Myelinreparatur nach Er-

krankung oder Verletzung zu gewährleisten. Eine gezielte Steigerung des Reifungsverhaltens von NG2 Glia unter pathologischen Bedingungen wie Multipler Sklerose oder Verletzung wäre wünschenswert, erfordert aber zunächst genauere Kenntnisse der Differenzierungsprozesse und –signale während der Entwicklung und der Unterschiede zwischen NG2 Glia im jungen und erwachsenen Alter. Eine weitere intensiv diskutierte Frage der letzten Jahre mit Relevanz für Reparaturprozesse im Gehirn betrifft die Heterogenität der NG2 Glia – Population. Diese wird im Rahmen des SPP 1757 untersucht.

NG2 Glia im sich entwickelnden ZNS

NG2 Glia lassen sich während der Ontogenese erst relativ spät nachweisen. Im Rückenmark der Maus entstehen NG2 Glia erst, nachdem sich bereits zahlreiche neuronale Subpopulationen gebildet haben. Wie für Zellen neuroektodermalen Ursprungs typisch, entwickeln sich NG2 Glia aus neuroepithelialen Vorläuferzellen der Ventrikularzone [8]. Im Rückenmark entstehen NG2 Glia zunächst im ventralen Bereich aus Vorläuferzellen, die den Transkriptionsfaktor Olig2 exprimieren und zuvor Motoneurone gebildet haben. Dabei bleibt die Olig2-Expression weiterhin in den NG2 Glia erhalten. Erst deutlich später werden zusätzliche NG2 Glia aus dorsalen Regionen der Ventrikularzone gebildet.

Auch in anderen Regionen des ZNS entstehen NG2 Glia aus mehreren Bereichen der Ventrikularzone nach einem de-

finierten zeitlichen Muster in verschiedenen Wellen. Im Vorderhirn etwa stellt der mediane Ganglienhügel den frühesten Entstehungsort für NG2 Glia dar, gefolgt vom lateralen Ganglienhügel und schließlich dem dorsalen Telenzephalon. NG2 Glia besitzen folglich unterschiedliche Entstehungsorte entlang der dorsoventralen und der anterior-posterioren Achse.

Bei Verlassen der Ventrikularzone werden zunächst der Wachstumsfaktorrezeptor Pdgfra und der Transkriptionsfaktor Sox10 in den Zellen induziert. Expression des NG2-Proteoglykans erfolgt mit leichter zeitlicher Verzögerung. Trotz der Heterogenität des Ursprungsorts scheint die überwiegende Anzahl an NG2 Glia durch die gemeinsame Expression von Olig2, Sox10, Pdgfra und des namensgebenden NG2 als Markerproteine charakterisiert zu sein.

NG2 Glia behalten auch im Parenchym ihre Teilungsfähigkeit und sind aufgrund ihrer hohen migratorischen Aktivität in der Lage, von ihren definierten Ursprungsorten aus effizient das gesamte ZNS zu besiedeln. Als Folge ist eine Besiedlung vieler ZNS-Bereiche durch „ventrale“ NG2 Glia bereits weit fortgeschritten, bevor „dorsale“ NG2 Glia gebildet werden. Dies hat im Rückenmark zur Folge, dass NG2 Glia dorsalen Ursprungs im adulten Rückenmark nur einen geringen Anteil an der Gesamtpopulation ausmachen. Im Vorderhirn hingegen werden viele der früh gebildeten NG2 Glia ventra-

Eine vollständige Literaturliste ist bei e-Neuroforum, der englischen Online-Version bei Springer-Link, zu finden.

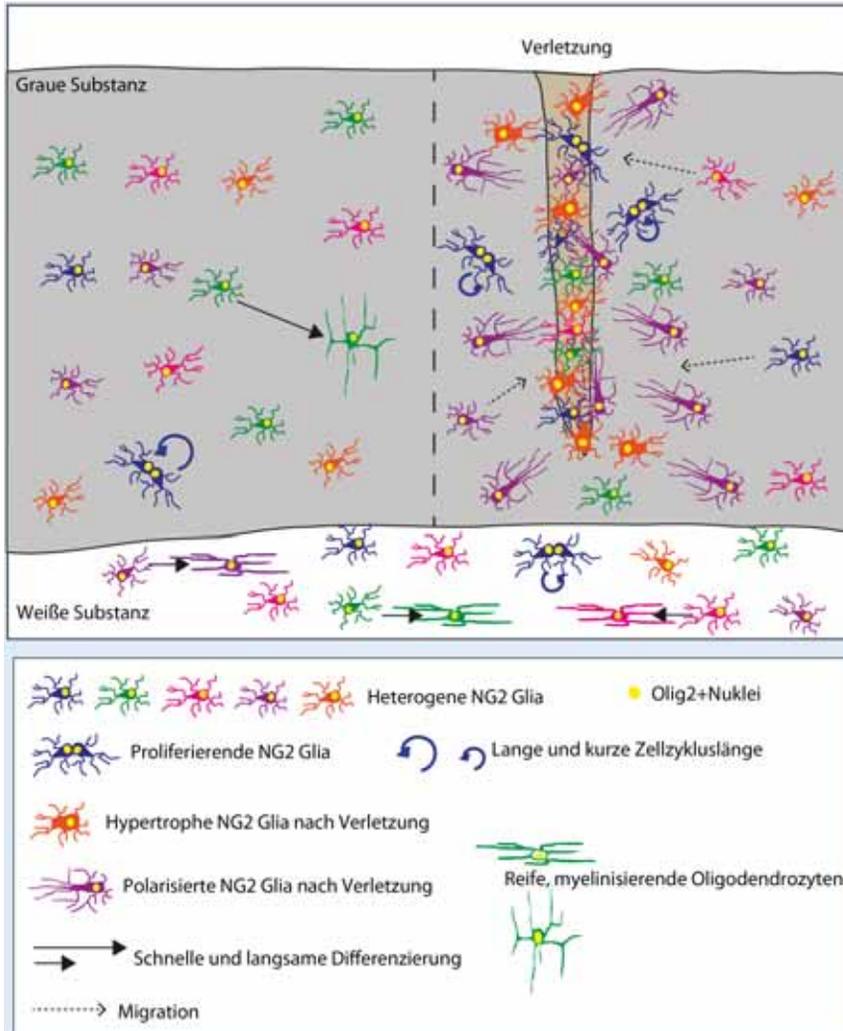


Abb. 1 ▲ NG2-Glia sind heterogen unter physiologischen (links) und pathologischen (rechts) Bedingungen: In der grauen Substanz haben NG2-Glia einen langen Zellzyklus und differenzieren langsam und nur zum Teil zu reifen Oligodendrozyten, während die meisten Zellen NG2-Glia bleiben. Dagegen ist der Zellzyklus von NG2-Glia in der weißen Substanz viel kürzer und die Zellen differenzieren nicht nur in größeren Zahlen zu Oligodendrozyten, sondern auch schneller. Nach Verletzung (Fig. 1, rechts) in der grauen Substanz reagieren NG2-Glia sehr schnell und heterogen. Sie werden hypertroph, polarisieren und migrieren und proliferieren stärker bei kürzer werdendem Zellzyklus

len Ursprungs durch später gebildete NG2-Glia dorsalen Ursprungs ersetzt.

Viele dieser Beobachtungen lassen vermuten, dass zwischen „ventralen“ und „dorsalen“ NG2-Glia auch funktionelle Unterschiede existieren. Gegen eine solche Vermutung spricht allerdings die Tatsache, dass bisher keine unterschiedlichen Eigenschaften der NG2-Glia oder der aus ihnen entstandenen Oligodendrozyten nachgewiesen werden konnten und die selektive Ablation von NG2-Glia eines bestimmten Ursprungs im Gehirn der Maus durch verbliebene NG2-Glia kom-

pensiert werden kann, ohne dass phänotypische Auswirkungen nachgewiesen werden konnten. Allerdings bleibt festzuhalten, dass der fehlende Nachweis eines Phänotyps nicht zwingend mit dessen Fehlen gleichzusetzen ist. Auch ist nicht auszuschließen, dass NG2-Glia verschiedenen Ursprungs sich zwar normalerweise unterscheiden, bei Störungen der ZNS-Entwicklung oder einer Verletzung aber eine so hohe Plastizität aufweisen, dass sie zur Kompensation andere Eigenschaften annehmen können.

Verhältnis von NG2-Glia im sich entwickelnden und adulten ZNS

Während der Entwicklung des ZNS differenzieren die meisten NG2-Glia zu Oligodendrozyten. Aus diesem Grund werden NG2-Glia insbesondere in entwicklungsbiologischen Studien auch als Oligodendrozyten-Vorläuferzellen (OPCs) bezeichnet. Entwicklungs- und Differenzierungsstörungen von NG2-Glia gehen mit Dysmyelinisierungserkrankungen und Leukodystrophien einher.

Ein Teil der NG2-Glia differenziert allerdings nicht, sondern bleibt als eigenständige Zellpopulation im adulten ZNS erhalten. Es ist derzeit völlig unklar, welche Signale und Mechanismen darüber entscheiden, ob eine NG2-Gliazelle ausdifferenziert oder erhalten bleibt. NG2-Glia müssen sich darüber hinaus der veränderten Situation im adulten ZNS in zahlreichen Eigenschaften und Fähigkeiten anpassen. Was dies mechanistisch und auf molekularer Ebene bedeutet, ist derzeit weitgehend unklar und Teil unserer Untersuchungen im Schwerpunktprogramm.

NG2-Glia im erwachsenen Gehirn

NG2-Glia im Gehirn des Erwachsenen können proliferieren und sich selbst erneuern, haben aber im Gegensatz zu NG2-Glia während der Entwicklung einen sehr langen Zellzyklus. In den letzten Jahren konnte gezeigt werden, dass NG2-Glia reife, myelinisierende Oligodendrozyten auch im Erwachsenenalter und damit zu einem Zeitpunkt generieren, an dem die Myelinisierung abgeschlossen sein sollte. Die Rolle dieser neu gebildeten Oligodendrozyten ist noch unbekannt. Erste Studien deuten aber darauf hin, dass sie wichtig für komplexes motorisches Lernen sein könnten [7]. Interessanterweise ist die Fähigkeit von adulten NG2-Glia zu Proliferation und Differenzierung stark regionsabhängig. Während die Mehrheit der NG2-Glia in der weißen Substanz des zerebralen Kortex (z. B. im Corpus callosum) reife, myelinisierende Oligodendrozyten generiert, behalten die meisten NG2-Glia in der grauen Substanz ihre Identität als Vorläuferzellen. Homo- und hete-

rotope Transplantation ins Gehirn der erwachsenen Maus geben Hinweise auf eine erhebliche Heterogenität der NG2 Glia in unterschiedlichen Regionen, die entweder auf unterschiedliche intrinsische Determinanten oder divergente Umweltreize zurückzuführen sind [9]. Weiterhin ist im Unterschied zur weißen Substanz der Anteil proliferierender NG2 Glia in der grauen Substanz geringer und die Dauer des Zellzyklus länger (■ **Abb. 1**).

Proliferation und Differenzierung von NG2 Glia können auch durch neuronale Modulation beeinflusst werden. Dies kann dadurch erklärt werden, dass NG2 Glia eng mit Synapsen und Ranvierschen Schnürringen interagieren und dass manche NG2 Glia auch von Neuronen synaptisch kontaktiert werden. Alle diese Beobachtungen unterstreichen, dass NG2 Glia unter physiologischen Bedingungen eine heterogene Population darstellen, die unterschiedlich auf diverse Reize reagiert. Diese Heterogenität gilt es zu verstehen, bevor therapeutische, auf NG2 Glia basierende Strategien zur Schadensreparatur und Remyelinisierung entwickelt und genutzt werden können (für einen Übersichtsartikel siehe auch [2]).

Auch innerhalb der gleichen Region konnte NG2 Glia Heterogenität beobachtet werden. So ließ sich der Transkriptionsfaktor *Ascl1* nur in einem Teil der NG2 Glia im zerebralen Kortex nachweisen. Unbekannt ist, ob *Ascl1*-positive und -negative NG2 Glia unterschiedliche Proliferations- und Differenzierungseigenschaften besitzen. Auch der G-Protein gekoppelte Membranrezeptor 17 (GPR17) wird nur in einer Subpopulation von NG2 Glia im Gehirn exprimiert. Überraschenderweise reifen GPR17-exprimierende NG2 Glia im untersuchten Zeitraum von drei Monaten nicht zu Oligodendrozyten aus. Im Rahmen des SPP1757 wollen wir die molekularen Unterschiede zwischen GPR17-positiven und GPR17-negativen NG2 Glia analysieren, um Moleküle und Signaltransduktionswege zu identifizieren, die wichtig und notwendig für die Differenzierung von NG2 Glia sind.

Neuroforum 2015 · 21:102–105 DOI 10.1007/s12269-015-0018-0
© Springer-Verlag Berlin Heidelberg 2015

L. Dimou · M. Wegner

Oligodendrogliale Heterogenität in Zeit und Raum (NG2 Glia im ZNS)

Zusammenfassung

NG2 Glia stellen eine eigenständige neuronale Zellpopulation dar, die über die Expression des Proteoglykans NG2 von anderen Zelltypen des zentralen Nervensystems unterschieden werden kann. Während der Ontogenese generieren NG2 Glia Oligodendrozyten und eine Subpopulation von Astrozyten und im erwachsenen Gehirn bilden sie unter physiologischen Bedingungen ausschließlich Oligodendrozyten oder weitere NG2 Glia. Heute ist klar, dass NG2 Glia eine heterogene Population von Zellen mit unterschiedlichen Eigenschaften und Potenzial darstellen. In die-

sem Übersichtsartikel diskutieren wir zuerst die Gemeinsamkeiten und Unterschiede zwischen NG2 Glia im jungen und erwachsenen Gehirn und beschreiben dann molekulare Regulationsmechanismen in NG2 Glia, um anschließend auf die Heterogenität unter physiologischen und pathologischen Bedingungen einzugehen.

Schlüsselwörter

Heterogenität · Differenzierung · Proliferation · Transkriptionsfaktoren · Verletzung

Oligodendroglial heterogeneity in time and space (NG2 glia in the CNS)

Abstract

NG2 glia represent a neural cell population that expresses the proteoglycan NG2 and is distinct from other cell types of the central nervous system. While they generate oligodendrocytes and a subset of astrocytes during development, their progeny in the adult brain solely consists of oligodendrocytes and further NG2 glia. In the last years, it has become clear that NG2 glia represent a heterogeneous population of cells with different properties and potential. In this review

we first discuss the similarities and differences between NG2 glia of the developing and adult CNS, before we describe the regulatory mechanisms of these cells to finally concentrate on the heterogeneity of NG2 glia under physiological and pathological conditions.

Keywords

Heterogeneity · Differentiation · Proliferation · Transcription factors · Injury

Regulationsmechanismen in NG2 Glia

Unterschiedliche Eigenschaften von NG2 Glia im sich entwickelnden und adulten ZNS werden durch Änderungen des genregulatorischen Netzwerks hervorgerufen. In NG2 Glia des sich entwickelnden ZNS sind zentrale Komponenten des Netzwerks bekannt [5]. Dazu gehören die beiden als Markerproteine für NG2 Glia erwähnten Transkriptionsfaktoren *Olig2* und *Sox10*. Beide werden in ihrer Funktion durch nah verwandte Proteine (*Olig1* im Fall von *Olig2*, sowie *Sox8* und *Sox9* im Fall von *Sox10*) unterstützt, behalten aber gegenüber ihren Paralogen die Oberhand. Ihre Wirkung wird darüber hinaus durch weitere Transkriptionsfaktoren moduliert. So ist eine hemmende Wirkung der Helix-Loop-Helix-Proteine *Id2* und *Id4* auf

Olig2 beschrieben, und der Transkriptionsfaktor *Sox10* wird in seiner Aktivität durch die verwandten *Sox5*- und *Sox6*-Proteine moduliert. Weitere entscheidende Regulatoren umfassen das Helix-Loop-Helix-Protein *Mash1/Ascl1*, das Zinkfingerprotein *Sip1* und das Homeodomänprotein *Nkx2.2*. Neuere Untersuchungen geben erste Einblicke in die komplexen Interaktionen dieser Transkriptionsfaktoren innerhalb des genregulatorischen Netzwerks, die neben antagonistischen auch synergistische und induktive Beziehungen umfassen und diverse Regelkreise etablieren, die zusätzlich von den exakten Mengen der jeweiligen Transkriptionsfaktoren, posttranslationalen Modifikationen und epigenetischen Faktoren beeinflusst werden (siehe z. B. [10, 11]). Derzeit ist nur unzureichend verstanden, wie sich das genregulatorische Netzwerk in

NG2 Glia während der Entwicklung von dem im adulten ZNS unterscheidet. Einzelne Arbeiten haben aber aufgezeigt, dass Unterschiede bestehen und funktionsrelevant sind. So scheint etwa die Bedeutung von Olig2 und Olig1 im Rahmen der Differenzierung von NG2 Glia im sich entwickelnden und adulten ZNS weitgehend vertauscht. Während Olig2 für viele Entwicklungsaspekte und Eigenschaften von NG2 Glia im sich entwickelnden ZNS verantwortlich ist und nicht durch Olig1 ersetzt werden kann, ist die Fähigkeit adulter NG2 Glia zu Regeneration und Differenzierung bei Fehlen von Olig1 trotz weiterhin vorhandenem Olig2 drastisch reduziert [1]. Wir erhoffen uns deshalb, von vergleichenden Untersuchungen des genregulatorischen Netzwerks entscheidende Aufschlüsse zu erhalten über die Ursachen von Unterschieden und Gemeinsamkeiten zwischen NG2 Glia im sich entwickelnden und adulten ZNS und in Folge auch die Frage angehen zu können, wie durch Modulation des Netzwerks die Heterogenität der NG2 Glia im Erwachsenen mitbestimmt wird.

Reaktion von NG2 Glia nach Verletzung

NG2 Glia reagieren auf Verletzungen oder andere pathologische Bedingungen mit Änderungen ihrer Morphologie und Proliferationsrate. Die Art und der Zeitverlauf dieser Reaktion hängen allerdings von der Art des Insults ab. Nach Demyelinisierung werden NG2 Glia hypertroph; mehr Zellen proliferieren bei verkürztem Zellzyklus und differenzieren schließlich zu reifen Oligodendrozyten, um Myelin zu reparieren. Ähnlich reagieren NG2 Glia in neurodegenerativen Krankheiten, wie z. B. Morbus Alzheimer oder amyotropher Lateralsklerose (ALS), allerdings ohne dass in diesen Fällen eine Hypertrophie nachweisbar ist. Unklar ist derzeit, ob auch die Reaktion von NG2 Glia auf Verletzung und andere pathologische Zustände variiert. Mithilfe repetitiver *in vivo* Mikroskopie konnten erste Evidenzen für eine heterogene Reaktion der NG2 Glia auf akute Verletzung (z. B. fokale Laserläsion und Stichwundverletzung) detektiert werden ([6]; von Streitberg, Dimou et al. – unpublizierte Daten). Manche NG2 Glia

polarisieren und/oder wandern in Richtung der Verletzungsstelle, andere proliferieren. Wieder andere werden hypertroph (Abb. 1). Alle diese Ereignisse führen zu einer Ansammlung von NG2 Glia in der Läsionsstelle. Die Bedeutung dieses Vorgangs ist noch unbekannt (für einen Übersichtsartikel siehe [3]). Geschwindigkeit und Stärke der Reaktion unterstützen allerdings die Hypothese, dass NG2 Glia für den Wundverschluss und die Narbenbildung verantwortlich sind.

Korrespondenzadresse

L. Dimou

Physiologische Genomik, Biomedizinisches Zentrum (BMC)
Ludwig-Maximilians-Universität München
80336 München
leda.dimou@lrz.uni-muenchen.de

Leda Dimou studierte Biologie an der Ruprecht-Karls-Universität Heidelberg und promovierte anschließend im Zentrum für molekulare Biologie (ZMBH) in Heidelberg und im Max-Planck-Institut für experimentelle Medizin in Göttingen zu den Homologen von dem Hauptmyelinprotein PLP im Gehirn. Nach einer Postdoktorandenzeit am Institut für Hirnforschung in Zürich wechselte sie in die Physiologische Genomik der Medizinischen Fakultät der LMU in München, wo sie anschließend seit 2012 ihre Arbeitsgruppe leitet. Ihre Gruppe untersucht mit molekulabiologischen, zellbiologischen und bildgebenden Methoden die Rolle von NG2 Glia im erwachsenen Gehirn unter physiologischen und pathologischen Bedingungen.

Michael Wegner studierte Biologie an den Universitäten Münster und Würzburg und promovierte von 1987 bis 1990 am Institut für Biochemie in Würzburg. Nach Postdoktorandenzeit an der University of California at San Diego (UCSD) erhielt er 1994 eine Nachwuchsgruppenleiterstelle am Zentrum für Molekulare Neurobiologie der Universität Hamburg (ZMNH) und wurde im Jahr 2000 auf den Lehrstuhl für Biochemie und Pathobiochemie des Instituts für Biochemie der Medizinischen Fakultät der Friedrich-Alexander-Universität Erlangen-Nürnberg berufen. In seiner Forschung beschäftigt er sich mit der transkriptionellen und epigenetischen Kontrolle von Gliazellen und Myelinbildung.

Danksagung. Die Arbeiten der Autoren werden von der DFG (We1326-8, We1326-11 und We1326-12 für MW sowie DI 1763/1-1 und SFB870 für LD) und der EU/DLR (01EW1306A für LD) unterstützt. Wir danken Frau Dr. Francesca Viganò für die grafische Illustration.

Literatur

1. Arnett HA, Fancy SP, Alberta JA, Zhao C, Plant SR, Kaing S, Raine CS, Rowitch DH, Franklin RJ, Stiles CD (2004) bHLH transcription factor Olig1 is required to repair demyelinated lesions in the CNS. *Science* 306(5704):2111–2115
2. Dimou L, Gallo V (2015) NG2 glia and their functions in the CNS. *Glia* 63(8):1429–1451
3. Dimou L, Götz M (2014) Glial cells as progenitors and stem cells: new roles in the healthy and diseased brain. *Physiol Rev* 94(3):709–737
4. Dimou L, Simon C, Kirchhoff F, Takebayashi H, Götz M (2008) Progeny of Olig2-expressing progenitors in the gray and white matter of the adult mouse cerebral cortex. *J Neurosci* 28(41):10434–10442
5. Hernandez M, Casaccia P (2015) Interplay between transcriptional control and chromatin regulation in the oligodendrocyte lineage. *Glia* 63(8):1357–1375
6. Hughes EG, Kang SH, Fukaya M, Bergles DE (2013) Oligodendrocyte progenitors balance growth with self-repulsion to achieve homeostasis in the adult brain. *Nat Neurosci* 16(6):668–676
7. McKenzie IA, Ohayon D, Li H, de Faria JP, Emery B, Tohyama K, Richardson WD (2014) Motor skill learning requires active central myelination. *Science* 346(6207):318–322
8. Richardson WD, Kessaris N, Pringle N (2006) Oligodendrocyte wars. *Nat Rev Neurosci* 7(1):11–18
9. Viganò F, Möbius W, Götz M, Dimou L (2013) Transplantation reveals regional differences in oligodendrocyte differentiation in the adult brain. *Nat Neurosci* 16(10):1370–1372
10. Weider M, Küspert M, Bischof M, Vogl MR, Hornig J, Loy K, Kosian T, Müller J, Hillgärtner S, Tamm ER, Metzger D, Wegner M (2012) Chromatin-remodeling factor Brg1 is required for Schwann cell differentiation and myelination. *Dev Cell* 23(1):193–201
11. Weider M, Wegener A, Schmitt C, Küspert M, Hillgärtner S, Bösl MR, Hermans-Borgmeyer I, Nait-Oumesmar B, Wegner M (2015) Elevated *in vivo* levels of a single transcription factor directly convert satellite glia into oligodendrocyte-like cells. *PLoS Genet* 11(2):e1005008
12. Zhu X, Bergles DE, Nishiyama A (2008) NG2 cells generate both oligodendrocytes and gray matter astrocytes. *Development* 135(1):145–157



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

Einleitung

Als NG2-Glia bezeichnet man eine Untergruppe von Gliazellen im Gehirn, die das Proteoglycan NG2 exprimieren. In früheren Arbeiten wurde vermutet, dass es sich bei diesen Zellen um unreife Astrozyten handelt, doch inzwischen weiß man, dass sie eine separate Zellpopulation repräsentieren. Aufgrund ihrer funktionellen und morphologischen Eigenschaften wurden bzw. werden NG2-Gliazellen auch als komplexe Zellen, oligodendrogliale Vorläuferzellen (OPCs), GluR-Zellen oder Polydendrozyten bezeichnet [1]. NG2-Gliazellen machen etwa 5–10% aller Zellen im Gehirn aus, und ein Großteil davon ist auch im erwachsenen Gehirn noch teilungsaktiv. Während die große Mehrzahl der NG2-Glia der weißen Substanz im Verlauf der Hirnentwicklung in NG2-negative Oligodendrozyten differenziert (und somit unreife Vorläuferzellen repräsentiert), findet solch eine Differenzierung in der grauen Substanz häufig nicht statt, denn viele der Zellen behalten ihre NG2-Immunreaktivität lebenslang, auch im reifen Gehirn (vgl. L. Dimou und M. Wegner in dieser Ausgabe). Im erwachsenen Gehirn können die Zellen als Reaktion auf eine Verletzung von ZNS-Gewebe in Oligodendrozyten oder Astrozyten differenzieren, d. h. sie besitzen Eigenschaften unreifer Vorläuferzellen. Ob jedoch alle NG2-Gliazellen dieses Differenzierungspotenzial besitzen, ist unklar. NG2-Gliazellen exprimieren ein Vielzahl von Ionenkanälen und Membranrezeptoren, die ähnliche Eigenschaften aufweisen wie in Neuronen. Im Unterschied zu Astrozyten, die umfangreiche transzelluläre *gap junction* Netzwer-

ke untereinander und mit Oligodendrozyten (sogenannte pangliale Netzwerke) bilden, weisen NG2-Gliazellen solch eine Kopplung meist nicht auf. Bemerkenswerterweise werden sie jedoch von GABAergen und glutamatergen Neuronen synaptisch innerviert.

Heterogene funktionelle Eigenschaften von NG2-Glia

Ionenkanäle

NG2-Gliazellen sind bisher nur in wenigen Hirnregionen genauer elektrophysiologisch untersucht worden, v. a. im Cerebellum, Neokortex, Hippocampus und im Corpus Callosum. Obwohl diese Zellen spannungsabhängige Na^+ -Kanäle besitzen, feuern sie keine regenerativen Aktionspotenziale. Ursache dafür sind die geringe Zahl von Na^+ -Kanälen und die viel höhere Dichte an spannungsgesteuerten verzögert-gleichrichtenden und transienten K^+ -Kanälen in der Plasmamembran, deren Öffnung bei Depolarisation zu Auswärtsströmen führt, die den Na^+ -Einwärtsstrom weitgehend kompensieren. Daneben besitzen NG2-Zellen auch einwärts-gleichrichtende K^+ (Kir)-Kanäle (■ **Abb. 1a**). Während Kir-Kanäle wichtig sind für die Stabilisierung des negativen Ruhemembranpotenzials der Zellen, korreliert die Dichte an verzögert-gleichrichtenden K^+ -Kanälen (Untereinheiten Kv1.3 , Kv1.5) mit der Zellteilung: Starke Expression der Kanäle wird in proliferierende Zellen beobachtet, und Blockade von Kv1.3 inhibiert den Übergang von der G1 zur S-Phase der Zellteilung [2]. Analysen von Mäusen mit Gen-Deletion, Antikörperfärbungen und Einzel-

zell-Transkript-Analysen haben gezeigt, dass die Kir-Kanäle von NG2-Gliazellen im Wesentlichen durch die Kir4.1 – Untereinheit gebildet werden, die auch stark von Astrozyten exprimiert wird. Im Hippocampus werden die Na^+ -Kanäle während der postnatalen Entwicklung herunter reguliert, während die Dichte an Kir-Kanälen im gleichen Zeitraum zunimmt.

Neben Na^+ - und K^+ -Kanälen wurden verschiedene Typen spannungsgesteuerter Ca^{2+} -Kanäle in NG2-Glia nachgewiesen, die gemeinsam mit den unten besprochenen Transmitter-Rezeptoren wichtig für die Steuerung Ca^{2+} -abhängiger zellulärer Prozesse wie Motilität, Proliferation oder Migration sein könnten [3, 4]. NG2-Gliazellen in der grauen und weißen Substanz zeigen, unabhängig von entwicklungsbedingten Differenzen, unterschiedliche morphologische und physiologische Eigenschaften. So wurde im Neokortex im Vergleich zur subkortikalen weißen Substanz eine geringere Dichte von verzögert-gleichrichtenden K^+ -Kanälen gefunden, während die Dichte der Kir- und Na^+ -Kanäle in einigen neokortikalen Zellen höher ist [5]. Die physiologische Bedeutung dieser transregionalen Heterogenität von NG2-Glia ist noch unklar.

Transmitter-Rezeptoren

NG2-Gliazellen besitzen verschiedene Typen von ionotropen Glutamat-Rezeptoren (hauptsächlich vom AMPA-Subtyp), deren Aktivierung Depolarisation und Einstrom von Ca^{2+} -Ionen in der Gliazelle bewirkt [1]. Erhebliche regionale Unterschiede bestehen in der Dichte und den Eigenschaften von AMPA-Rezep-

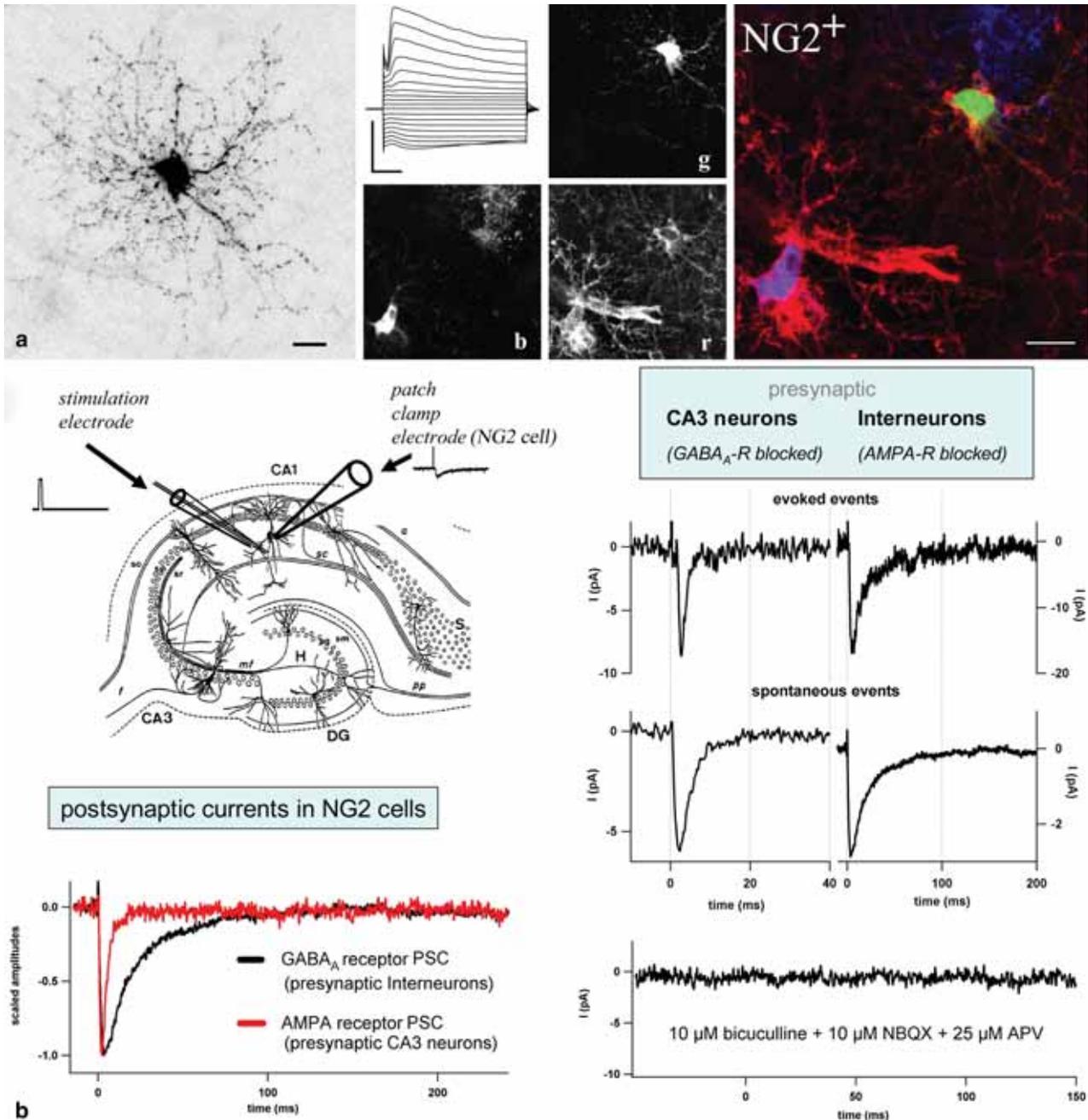


Abb. 1 ▲ Funktionelle Eigenschaften von Neuron-Glia-Synapsen in akuten Hirnschnitten des Hippocampus juveniler Mäuse; NG2-Gliazellen sind durch Expression eines Fluoreszenz-Farbstoff (EGFP) markiert. **a** Morphologie einer NG2-Gliazelle (Füllung mit dem Farbstoff Texas Rot). Skalierung: 10 μm . Daneben ist das typische Muster an Auswärts- und Einwärtsströmen zu sehen, das in dieser Zelle durch De- und Hyperpolarisation zwischen +20 und -160 mV hervorgerufen wurde. Skalierung: 1 nA, 10 ms. Die drei mittleren Bilder zeigen eine Dreifach-Fluoreszenzmarkierung (Texas Rot in grün (g), EGFP in blau (b) und NG2-Immunfärbung in rot (r)). Rechts die Überlagerung der 3 Fluoreszenz-Kanäle (Konfokalmikroskopie, Maximum-Projektion). **b** Postsynaptische Ströme von NG2-Gliazellen nach kurzer neuronaler Aktivierung. Die postsynaptischen glialen Ströme resultieren aus der Aktivierung glutamaterger und GABAerger Neurone, was durch Analyse ihrer kinetischen und pharmakologischen Eigenschaften nachgewiesen wurde. Aus Bergles et al. 2012

toren: Beispielsweise sind Ca^{2+} -Permeabilität und offensichtlich auch die Dichte der AMPA-Rezeptoren in NG2-Glia des Cerebellum erheblich größer als im Hippocampus, was eine höhere Effizienz der

Neuron-Glia synaptischen Übertragung zur Folge hat. Ob und in welcher Weise diese Unterschiede auch durch Differenzen in der molekularen Struktur der jeweiligen Rezeptoren bedingt sind, ist der-

zeit Gegenstand unserer Untersuchungen im Rahmen des DFG-Schwerpunktprogramms 1757. Im Hippocampus werden vorwiegend gliale AMPA-Rezeptoren gefunden, die die GluA2-Untereinheit ent-

halten und deshalb wenig Ca^{2+} -durchlässig sind. Der Na^+ -Einstrom durch diese Rezeptoren bewirkt eine Blockierung von Kir – Kanälen der Zelle, was zu einer verstärkten Rezeptor-vermittelten Depolarisation der postsynaptischen glialen Membran führt [1].

NG2-Gliazellen exprimieren GABA_A -Rezeptoren, deren Aktivierung ebenfalls eine Depolarisation der Zelle bewirkt, und zwar durch Cl^- -Auswärtsströme. Ursache dafür ist eine im Vergleich zu adulten Neuronen hohe intrazelluläre Cl^- -Konzentration, die durch das Fehlen von Transportern (z. B. KCC2) bedingt ist, die in Neuronen Cl^- aus der Zelle schleusen. Durch kombinierte pharmakologische und Transkript-Analysen einzelner Zellen konnte die Untereinheiten-Zusammensetzung von GABA_A -Rezeptoren im Hippocampus und Neokortex aufgeklärt werden. Neben verschiedenen α - und β -Isoformen wurde auch die γ_2 -Untereinheit gefunden, allerdings nur in postsynaptischen Membranarealen, während in extrasynaptischen GABA_A -Rezeptoren diese Untereinheit fehlt [6]. Im Neokortex ist die entwicklungsbedingte Herunterregulation der γ_2 -Untereinheit verbunden mit dem Verlust der synaptischen Innervation von NG2 – Gliazellen durch GABA erge Neurone [7].

Neben den ionotropen Rezeptoren besitzen NG2-Gliazellen auch metabotrope Glutamaterezeptoren (mGluR1 , mGluR5), deren Aktivierung zu Ca^{2+} -induzierter intrazellulärer Ca^{2+} -Freisetzung führt [3]. Weiterhin wurden in NG2 – Glia funktionelle purinerge und nikotinische Azetylcholinrezeptoren beschrieben, die ebenfalls zu Erhöhungen der intrazellulären Ca^{2+} -Konzentration führen.

Synaptische Kommunikation zwischen Neuronen und NG2 – Gliazellen

NG2 Gliazellen erhalten synaptische Signale von Neuronen

In den letzten Jahren haben NG2 – Gliazellen als weit verbreitete und enigmatische Population von Gliazellen aus zwei Gründen viel Beachtung gefunden: i) wie oben beschrieben, exprimieren NG2 – Gliazellen ein reiches Repertoire an span-

Neuroforum 2015 · 21:106–111 DOI 10.1007/s12269-015-0014-4
© Springer-Verlag Berlin Heidelberg 2015

C. Steinhäuser · D. Dietrich

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

Zusammenfassung

NG2-Gliazellen repräsentieren einen häufig vorkommenden glialen Zelltyp im Gehirn, der das Proteoglykan NG2 exprimiert, dessen funktionelle Bedeutung jedoch weitgehend unklar ist. Ein Großteil dieser Zellen ist auch im erwachsenen Gehirn noch teilungsfähig. Diese Zellen besitzen eine Vielzahl von Ionenkanälen und Transmitter-Rezeptoren, die es ihnen ermöglichen, neuronale Aktivität zu detektieren. Bemerkenswerterweise werden NG2-Gliazellen durch glutamaterge und GABA erge Neurone synaptisch innerviert. Da die postsynaptischen glialen Ströme vergleichsweise klein sind, kommt der räumlichen und zeitlichen Integration dieser Signale mögli-

cherweise eine wichtige Rolle zu. In der weißen Hirnsubstanz differenzieren viele NG2-Gliazellen in Oligodendrozyten, und vermutlich wird dieser Prozess über die Aktivität der Neuron-Glia-Synapsen beeinflusst. Es zeichnet sich immer deutlicher ab, dass sich die Eigenschaften der NG2-Glia in verschiedenen Hirnregionen unterscheiden, obgleich wir die Bedeutung dieser Heterogenität noch nicht verstehen.

Schlüsselwörter

NG2-Glia · Neuron-Glia-Synapse · Synaptische Integration · Gliale Differenzierung

Neuron-glia synapses in the brain: Properties, diversity and functions of NG2 glia

Abstract

Although NG2 glial cells represent a frequent glial cell type in the brain, characterized by expression of the NG2 proteoglycan, the functional impact of these cells is still enigmatic. A large proportion of NG2 glia is proliferative active throughout life. These cells express a plethora of ion channels and transmitter receptors, which enable them to detect neuronal activity. Intriguingly, NG2 glial cells receive synaptic input from glutamatergic and GABA ergic neurons. Since these postsynaptic glial currents are very small, their spatial and temporal integration might play

an important role. In white matter, most NG2 glial cells differentiate into oligodendrocytes and this process might be influenced through the activity of the above mentioned neuron-glia synapses. Increasing evidence suggests that the properties of NG2 glia vary across brain regions, albeit the impact of this variability is not understood.

Keywords

NG2 cells · Neuron-glia synapse · Synaptic integration · Glial differentiation

nungsgesteuerten Ionenkanälen; ii) bemerkenswerterweise erhalten praktisch alle NG2 – Gliazellen synaptischen Eingang von benachbarten Axonen. Dieser synaptische Eingang kommt durch klassische vesikuläre Transmitterfreisetzung an morphologischen Kontaktstellen zustande, welche sich nicht von klassischen neuro-neuronalen synaptischen Verbindungen zu unterscheiden scheinen (Abb. 2). Auch postsynaptische Ströme, die in NG2 – Gliazellen gemessen werden, sind ihrem neuronalen Pendant so ähnlich, dass selbst Experten den abgeleiteten Zelltyp kaum anhand des aufgezeichneten elektrischen Signals diagnostizieren können (Abb. 1b). Zwar exprimieren NG2 – Gliazellen ein breites Spektrum an Neuro-

transmitter-Rezeptoren (siehe oben), jedoch aktiviert synaptische Freisetzung von Transmittern praktisch ausschließlich AMPA- und GABA_A -Rezeptoren, wie durch komplette Blockade der postsynaptischen Antworten in NG2-Zellen durch spezifische Antagonisten gezeigt werden konnte (Abb. 1b). Die Entdeckung von funktionellen Synapsen auf NG2-Gliazellen im Hippocampus geht auf den ersten Bericht von Dwight Bergles zurück [8]. In den darauf folgenden Jahren erschien eine Reihe von Studien, die zeigen konnten, dass NG2-Gliazellen glutamaterge und GABA erge synaptische Eingänge von Neuronen sowohl in der grauen als auch in der weißen Substanz in verschiedenen Hirnregionen, wie Neokortex, Hip-

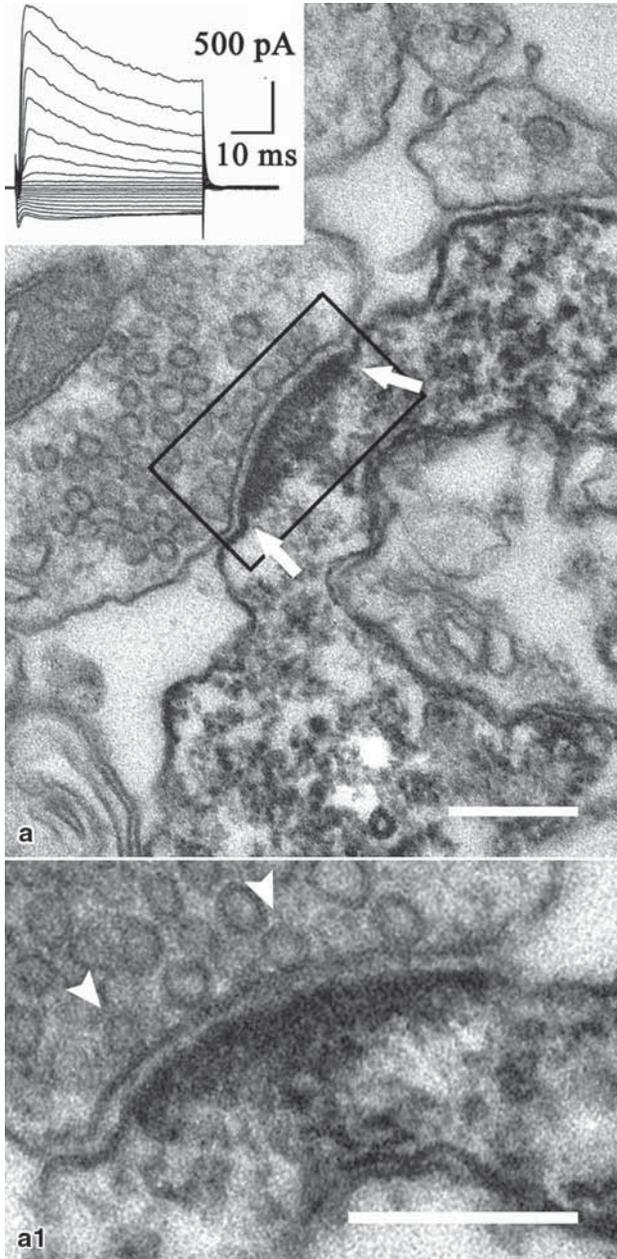


Abb. 2 ◀ Morphologische Eigenschaften von Neuron-Glia-Synapsen in akuten Hirnschnitten des Hippocampus juveniler Mäuse. (a) Elektronenmikroskopische Visualisierung einer asymmetrischen Neuron-Glia-Synapse. Die Zelle wurde zunächst funktionell charakterisiert (Inset, Pulsprotokoll wie in **Abb. 1a**) und dabei mit Biozotin gefüllt, anschließend fixiert und ultrastrukturell untersucht. Deutlich sichtbar sind neuronale präsynaptische Vesikel, ein synaptischer Spalt und die gliale postsynaptische Struktur. Die markierte Region ist in (a1) mit höherer Auflösung gezeigt. Skalierung: 200 nm. Modifiziert aus Haberlandt et al. 2011

pocampus, Cerebellum, Corpus Callosum und optischem Nerven, erhalten. Quantale synaptische Ströme in NG2-Gliazellen (vermittelt durch Entleeren eines einzelnen Transmitter-gefüllten Vesikels) weisen eine Amplitude von etwa 10 pA und einen sehr schnellen Anstieg auf und klingen innerhalb von einigen ms ab. Glutamaterge synaptische Ströme kehren, wie in Nervenzellen, bei etwa 0 mV um, wohingegen GABAerge synaptische Ströme bei etwa -40 mV die Richtung wechseln (s. oben). Daher ist GABA in NG2-Gliazellen kein inhibitorischer Neurotransmitter, sondern depolarisiert die Gliazel-

len unter den meisten Bedingungen ebenso wie Glutamat. NG2-Gliazellen erhalten viel weniger Synapsen als Neurone, wobei die Innervation im Cerebellum stärker ist, als im Hippocampus. Die Zahl der glutamatergen Synapsen übersteigt dabei die der GABAergen synaptische Eingänge etwa um den Faktor fünf.

Synaptische Innervation als Signal zur glialen Differenzierung

Es gibt zunehmend Hinweise darauf, dass Synapsen auf NG2-Zellen einen Mechanismus darstellen, um die Entwicklung

von Oligodendrozyten der neuronalen Aktivität anzupassen. Da es jedoch viele Möglichkeiten gibt, wie neuronale Aktivität die Entwicklung von NG2-Zellen beeinflussen könnte, und entscheidende Experimente zur Identifizierung der zugrundeliegenden Mechanismen bislang nicht durchgeführt wurden, muss diese vermutete Rolle von synaptischen Eingängen auf NG2-Gliazellen zurzeit noch weitgehend als Spekulation angesehen werden. Wenn man jedoch den enormen biologischen Aufwand betrachtet, der erforderlich ist, dieses unkonventionelle Signal zwischen Neuronen und NG2-Gliazellen zu etablieren und aufrechtzuerhalten, ist es nahe liegend, eine besondere Bedeutung dieser Signalgebung zu vermuten, denn: i) Synapsen auf NG2-Gliazellen existieren in weißer und grauer Substanz über die gesamte Lebensspanne hinweg; ii) der Aufbau von Synapsen, insbesondere in Projektions-Axonen in der weißen Substanz, erfordert erhebliche Transportprozesse; iii) Synapsen findet man auf NG2-Gliazellen bereits unmittelbar nach der Geburt; iv) Neuron-NG2-Glia-Synapsen können überraschenderweise erhalten bleiben und werden an Tochterzellen vererbt, wenn NG2-Gliazellen sich teilen; v) der Freisetzungapparat an Kontaktstellen zu NG2-Gliazellen, welche zu Oligodendrozyten differenzieren, wird rasch und vermutlich aktiv abgebaut; vi) sogar im Erwachsenenalter geborene NG2-Gliazellen, die sich an der Regeneration von geschädigter weißer Substanz beteiligen, empfangen synaptische Eingänge, nachdem sie durch Migration die Schadensstelle erreicht haben.

Die meisten der oben zitierten Eigenschaften synaptischer Übertragung zwischen Neuronen und NG2-Gliazellen wurden in den ersten beiden Lebenswochen von Nagetieren bestimmt. In der dritten und vierten Lebenswoche, wenn die Myelinisierung in vielen Regionen des Gehirns einen Höhepunkt erreicht, steigt möglicherweise der elektrische Einfluss von freigesetzten Transmitter-Molekülen aufgrund erhöhter synaptischer Stärke. Diese Korrelation erhärtet den Verdacht, dass synaptische Eingänge auf NG2-Gliazellen die Oligodendrogenese modulieren und an die Erfordernisse der neuronalen elektrischen Schaltkreise anpassen können.

Synaptische Integration in NG2 -Gliazellen

Die elektrische Integration von synaptischer Depolarisation durch räumliche und zeitliche Summation im Membranpotenzial stellt die klassische Verarbeitungsweise von Neuronen dar. Diese integrieren synaptische Eingänge auf ihren Dendriten, um schließlich ein oder mehrere Aktionspotenziale in der Nähe des initialen Axonsegments zu generieren. NG2 -Gliazellen weisen jedoch kein Axon auf und feuern auch keine Aktionspotenziale, sodass sich ihre Signalintegration grundsätzlich von derjenigen von Nervenzellen unterscheiden muss. Es kann vermutet werden, dass auch ohne Aktionspotenziale schnelle Na^+ -Kanäle synaptische Depolarisation verstärken oder beschleunigen können. Ob diese Na^+ -Kanäle ausreichend schnell öffnen und in ausreichender

Zahl verfügbar sind, um synaptische Depolarisation zu verstärken, bevor die große Anzahl von spannungsaktivierten K^+ -Kanälen eine weitere Depolarisierung verhindern, bleibt zu testen und hängt wesentlich von deren genauer Kinetik, Amplitude und elektrischen Membraneigenschaften ab.

NG2 -Gliazellen weisen einen komplexen Fortsatzbaum auf, der eine Oberfläche von etwa $2000 \mu\text{m}^2$ darstellt. Wenn man in einer einfachen Rechnung davon ausgeht, dass der Zellkörper von NG2 -Zellen einen Durchmesser von etwa $6\text{--}7 \mu\text{m}$ hat, so folgt daraus, dass der Fortsatzbaum mehr als 90 % der Oberfläche von NG2 -Gliazellen darstellt und damit aller Wahrscheinlichkeit nach die große Mehrzahl der Synapsen empfängt. Daraus entsteht die Frage, ob NG2 -Gliazellen zu lokaler Integration von synaptischen Eingängen in ihren Fortsätzen be-

fähigt sind. Lokale Integration ist bisher nicht untersucht worden in diesen Zellen, jedoch konnten wir anhand eines einfachen „ball and stick“ Kabelmodells zeigen, dass die räumliche Ausbreitung von Spannungen derjenigen in Neuronen sehr ähnlich ist, wenn man einrechnet, dass die Fortsätze von NG2 -Gliazellen mit $30 \mu\text{m}$ etwa zehnfach kürzer sind, als diejenigen von typischen Hauptneuronen [9]. Unter dem Gesichtspunkt der elektrischen Kompaktheit können NG2 -Gliazellen daher als Miniaturausgabe von Nervenzellen betrachtet werden, die vollständig in der Lage sein sollten, eine entsprechend herunterskalierte Berechnung vorzunehmen, was für die Initiierung von aktivitätsabhängiger Myelinisierung von großer Bedeutung sein könnte.

Es ist Gegenstand unserer Untersuchungen in diesem Schwerpunktprogramm, herauszufinden, wo und wel-

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.

che Rolle Ionenkanäle und intrazelluläre Ca^{2+} -Konzentrationen bei der Integration von synaptischen Signalen in NG2 -Gliazellen spielen.

Funktionen von NG2 -Gliazellen und Neuron-Glia-Synapsen

Die Konsequenzen der Aktivierung von Rezeptoren in NG2 -Gliazellen durch präsynaptische Transmitterfreisetzung sind noch weitgehend unklar, da die dadurch verursachte gliale Depolarisation sehr klein ist (im Hippocampus wenige mV). Allerdings beschränken sich die bisherigen Untersuchungen zumeist auf Zellkörper-nahe Regionen. Es ist jedoch möglich, dass Rezeptor-Aktivierung in den peripheren, sehr dünnen Fortsätzen zu erheblich stärkeren zellulären Reaktionen (Depolarisation, intrazellulärer Ca^{2+} -Anstieg) führt. Wir vermuten daher, dass NG2 -Gliazellen über eine komplexe lokale Signalintegration verfügen und dadurch in der Lage sind, auf spezifische Aktivitätsmuster einzelner präsynaptischer Axone zu reagieren. In jedem Fall scheint sich derzeit abzuzeichnen, dass diese unkonventionellen Synapsen zwischen Neuronen und NG2 -Gliazellen ein wichtiges neurobiologisches Signal für die Zelldifferenzierung darstellen. So kann erwartet werden, dass die Identifizierung der funktionellen Rolle dieser Synapsen auch der Schlüssel zum Verständnis der enigmatischen Population von NG2 -Gliazellen im gesamten Nervensystem ist.

Korrespondenzadresse

Prof. Dr. C. Steinhäuser
Institut für Zelluläre Neurowissenschaften
Universität Bonn
Sigmund-Freud-Str. 25, 53105 Bonn
christian.steinhaeuser@ukb.uni-bonn.de

Prof. Dr. Christian Steinhäuser studierte Physik an der Friedrich-Schiller-Universität Jena und promovierte anschließend am Institut für Neurobiologie und Hirnforschung Magdeburg und der Biologischen Fakultät der Universität Jena zur funktionellen Analyse von Na^+ -Kanälen in akut isolierten Pyramidenneuronen des Hippocampus. Nach der Habilitation in Physiologie wechselte er 1997 auf eine C3-Professur für Experimentelle Neurobiologie an der Medizinischen Fakultät der Rheinischen Friedrich-Wilhelms-Universität Bonn. 2007 gründete er an der Universität Bonn das Institut für Zelluläre Neurowissenschaften, das er seitdem leitet. Sein

Institut untersucht mit molekularbiologischen, elektrophysiologischen und bildgebenden Verfahren Gliazellen und deren Rolle bei der Informationsverarbeitung im gesunden Gehirn und bei Epilepsie.

Prof. Dr. Dirk Dietrich studierte Medizin und Informatik in Bonn, Hagen und London und promovierte an der Klinik für Neurochirurgie in Bonn. Nach Habilitation in Neurophysiologie wurde er auf eine W2-Professur für Experimentelle Neurophysiologie in der Klinik für Neurochirurgie des Universitätsklinikums Bonn berufen. Seit 2014 ist er Forschungsleiter der Neurochirurgischen Klinik und beschäftigt sich neben Neuron-Glia-Signalgebung mit präsynaptischer und extrasynaptischer Regulation glutamaterger Transmission, Ca^{2+} -induzierter Vesikelfreisetzung und synaptischer Plastizität.

Danksagung. Die Arbeiten der Autoren werden von der DFG unterstützt (STE 552/5, STE 552/4, DI 853/5 – 1, DI 853/3 – 1, SFB 1089). Wir danken Frau Dr. Heuer für die technische Unterstützung.

Literatur

1. Bergles DE, Jabs R, Steinhäuser C (2010) Neuron-glia synapses in the brain. *Brain Res Rev* 63:130–137
2. Chittajallu R, Chen Y, Wang H, Yuan X, Ghiani CA, Heckman T, McBain CJ, Gallo V (2002) Regulation of Kv1 subunit expression in oligodendrocyte progenitor cells and their role in G1/S phase progression of the cell cycle. *Proc Natl Acad Sci USA* 99:2350–2355
3. Haberlandt C, Derouiche A, Wyczynski A, Haseleu J, Pohle J, Karam K, Trotter J, Seifert G, Frotscher M, Steinhäuser C, Jabs R (2011) Gray Matter NG2 Cells Display Multiple Ca-Signaling Pathways and Highly Motile Processes. *PLoS One* 6:e17575
4. Hughes EG, Kang SH, Fukaya M, Bergles DE (2013) Oligodendrocyte progenitors balance growth with self-repulsion to achieve homeostasis in the adult brain. *Nat Neurosci* 16:668–676
5. Chittajallu R, Aguirre A, Gallo V (2004) NG2-positive cells in the mouse white and grey matter display distinct physiological properties. *J Physiol* 561:109–122
6. Passlick S, Grauer M, Schäfer C, Jabs R, Seifert G, Steinhäuser C (2013) Expression of the gamma2-subunit distinguishes synaptic and extrasynaptic GABA(A) receptors in NG2 cells of the hippocampus. *J Neurosci* 33:12030–12040
7. Balia M, Velez-Fort M, Passlick S, Schafer C, Audinat E, Steinhäuser C, Seifert G, Angulo MC (2015) Postnatal down-regulation of the GABAA receptor gamma2 subunit in neocortical NG2 cells accompanies synaptic-to-extrasynaptic switch in the GABAergic transmission mode. *Cereb Cortex* 25:1114–1123
8. Bergles DE, Roberts JD, Somogyi P, Jahr CE (2000) Glutamatergic synapses on oligodendrocyte precursor cells in the hippocampus. *Nature* 405:187–191
9. Sun W, Dietrich D (2013) Synaptic integration by NG2 cells. *Front Cell Neurosci* 7:255



Christian Henneberger^{1,2} · Gabor C. Petzold³

¹ Institut für Zelluläre Neurowissenschaften, Universität Bonn, Bonn, Deutschland

² UCL Institute of Neurology, London, England

³ Deutsches Zentrum für Neurodegenerative Erkrankungen (DZNE), Bonn, Deutschland

Vielfalt lokaler Interaktionen zwischen Astrozyten und Neuronen

Einleitung

Die synaptische Übertragung ist eines der wichtigsten Mittel des Informationsaustauschs im Nervensystem und ihre Plastizität gilt als der Mechanismus, der Lernen ermöglicht. Beide Vorgänge sind hauptsächlich neuronaler Natur. Sie laufen jedoch in einer Umgebung ab, welche auch die extrazelluläre Matrix und nicht-neuronale Zellen wie Gliazellen beinhaltet. Astrozyten, eine Untergruppe von Gliazellen mit sternförmigem Aussehen, sind seit ca. 20 Jahren Gegenstand besonders intensiver Untersuchungen. Ein interessantes Merkmal von Astrozyten ist, dass unter normalen Bedingungen ihre verzweigten Fortsätze ein deutlich begrenztes Territorium mit geringer Überlappung mit ihren Nachbarzellen ausfüllen, ganz im Gegensatz zu Neuronen. Innerhalb dieser Domänen sind Neuronen und deren Synapsen in weitverzweigten Astrozytenfortsätze eingebettet (Abb. 1, [4]). Im Hippocampus der Ratte ist ein individueller Astrozyt zum Beispiel in der Lage, ca. 100.000 Synapsen von vielen verschiedenen neuronalen Verbindungen abzudecken (Bushong et al. 2002). Da Astrozyten die Fähigkeit besitzen, synaptische Aktivität nicht nur zu erkennen sondern auch zu regulieren, stellen sie einen einflussreichen Modulator großer Synapsenpopulationen dar. Aus diesem Grund erregen Astrozyten mit ihrer potenziell zentralen Rolle innerhalb neuronaler Netzwerke großes Interesse, sorgten gleichzeitig aber auch für intensive Diskussionen.

Der schnelle reziproke Signalaustausch zwischen Astrozyten und Neuronen wurde erstmals in den 90er Jahren beschrie-

ben. Unter den vielen wichtigen Befunden ist insbesondere die Beobachtung von astrozytären Ca^{2+} -Antworten, welche durch den Neurotransmitter Glutamat in kultivierten Astrozyten als auch *in situ* hervorgerufen wurden, hervorzuheben (Cornell-Bell et al. 1990; Porter und McCarthy 1996). Zeitgleich konnte gezeigt werden, dass ein Anstieg der zytosolischen Ca^{2+} -Konzentration beispielsweise die Ausschüttung von Glutamat aus Astrozyten auslöst und so Neurone erregt (Papura et al. 1994). Diese und andere Beobachtungen stellten die klassische Annahme, dass die elektrisch passiven Astrozyten nur unterstützende Funktionen haben (z.B. Ionenhomöostase, Unterstützung des Stoffwechsels, Wiederaufnahme von Neurotransmittern), in Frage und führten zum Konzept der *tripartite synapse* (Araque et al. 1999). Inzwischen ist eine erhebliche Anzahl von Signalkaskaden bekannt, welche die Kommunikation zwischen Astrozyten und Neuronen prinzipiell ermöglichen. Gemeinsam ist vielen, dass sie durch neuronale Aktivität aktiviert werden und im Wesentlichen in eine zytosolische Ca^{2+} -Erhöhung im Astrozyten münden. Gleichzeitig kann ein solches Ca^{2+} -Signal im Astrozyten eine Anzahl sehr verschiedener, reziproker Effekte auf die Funktion einzelner Neuronen und ganzer Netzwerke haben (zur Übersicht [5]) und darin enthaltenen Literaturangaben). Es ist daher für das Verständnis der funktionellen Bedeutung der Kommunikation zwischen Astrozyten und Neuronen von großem Interesse, insbesondere die Eigenschaften und Mechanismen astrozytärer Ca^{2+} -Signale zu verstehen, obgleich Astrozyten auch über alternati-

ve Mechanismen zur Erkennung neuronaler Aktivität und Rückkopplung verfügen (Kirischuk et al. 2012; [5]).

Astrozytäre Ca^{2+} -Signale in der Kommunikation zwischen Astrozyten und Neuronen

Metabotrope Rezeptoren sind häufig das Bindeglied zwischen neuronaler Aktivität und Ca^{2+} -Signalen in Astrozyten. Metabotrope Glutamatrezeptoren der Gruppe I vermitteln beispielsweise im heranreifenden Hippocampus somatische, speicherabhängige Ca^{2+} -Transienten nach Stimulation der Schaffer-Kollateralen (Porter und McCarthy 1996). Ähnliche Signalwege existieren für andere präsynaptisch ausgeschüttete Neurotransmitter wie Acetylcholin (Navarrete et al. 2012), während mehrere Mechanismen für die Ca^{2+} -Antwort von Astrozyten auf den hemmenden Neurotransmitter GABA in Betracht kommen (Meier et al. 2008). Diese Beispiele verdeutlichen, dass Astrozyten ungeachtet des Neurotransmitters und dessen erregender oder hemmender Wirkung auf Neurone mit Ca^{2+} -Signalen zu antworten scheinen. Das wirft die Frage auf, ob und wie Astrozyten die Aktivität der vielen verschiedenen von Ihnen abgedeckten präsynaptischen Endigungen unterscheiden können. Darüber hinaus entstehen Ca^{2+} -Transienten in Astrozyten auch als Antwort auf postsynaptische neuronale Depolarisation. So aktiviert die Ausschüttung von Endocannabinoid-

Eine vollständige Literaturliste ist bei e-Neuroforum, der englischen Online-Version bei Springer-Link, zu finden.

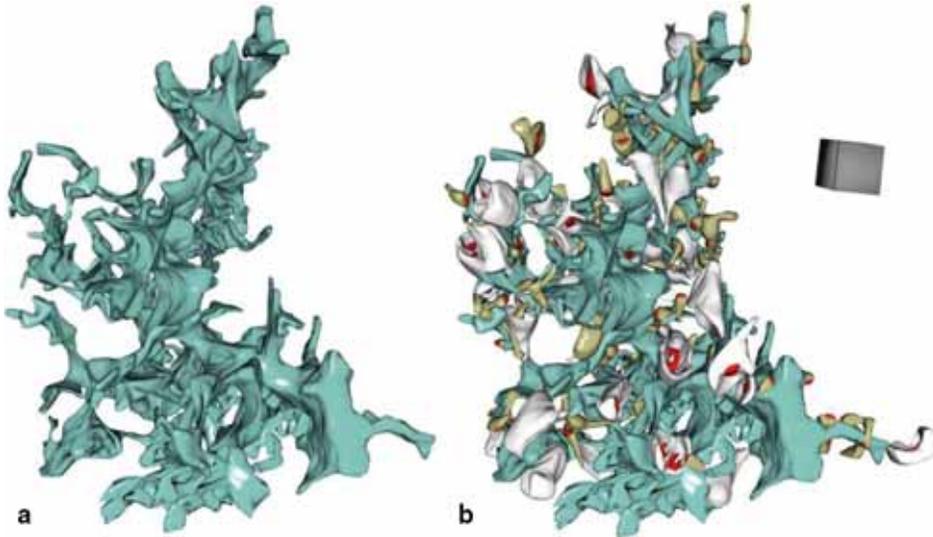


Abb. 1 ▲ Synapsen eingebettet in Astrozytenfortsätze. Die Rekonstruktion eines kleinen Astrozytenfragments aus elektronenmikroskopischen Serienschritten enthüllt die komplexe dreidimensionale Astrozytenstruktur mit ihren verzweigten blattartigen Fortsätzen (**a**, *türkis*, Hippocampus der Ratte). Postsynaptische *spines* (**b**, *weiß* und *gelbgrün*) mit ihrer postsynaptischen Dichte (*rot*) sind in ein Geflecht aus feinen, astrozytären Fortsätzen eingebettet. Diese letzten Ausläufer, welche die synaptischen Kontakte ummanteln, haben oft nur einen Durchmesser von 100–200 nm (Skala 1 μm^3 , Abbildung modifiziert nach [4]). Ein einzelner hippocampaler Astrozyt deckt so bis zu 100.000 Synapsen ab

den nach Depolarisation von hippocampalen CA1-Pyramidenzellen speicherabhängigen Ca^{2+} -Signale in Astrozyten (Navarrete und Araque 2008). Diese Reduktion verschiedener neuronaler Aktivität auf eine Ca^{2+} -Transiente impliziert, dass neuronale Netzwerkaktivität unterschiedlichster Herkunft und Stärke in gleichartige Ca^{2+} -Signale in Astrozyten übersetzt werden könnte.

Dieser Konvergenz auf scheinbar sehr ähnliche Ca^{2+} -Signale steht eine deutliche Divergenz möglicher Effekte von Ca^{2+} -Anstiegen in Astrozyten auf die synaptische Übertragung gegenüber (Abb. 2). Ein neuronaler Vorgang, in den Astrozyten eingreifen, ist die axonale Weiterleitung von Aktionspotenzialen. Diese werden beispielsweise in Axonen von CA3-Pyramidenzellen breiter und die Ausschüttung von Neurotransmitter an den entsprechenden Synapsen wird erhöht, wenn die Ca^{2+} -Konzentration in benachbarten Astrozyten durch Ca^{2+} *unclamping* erhöht wird (Sasaki et al. 2012). Die Neurotransmitterausschüttung an diesen Synapsen kann auch direkt durch Ca^{2+} -Signalwege in umgebenden Astrozyten kontrolliert werden. Ein Anstieg der Ca^{2+} -Konzentration in Astrozyten kann vorübergehend und auch dauerhaft die Frei-

setzungswahrscheinlichkeit von CA3-CA1-Verbindungen potenzieren (Perea und Araque 2007; Navarrete und Araque 2010) oder über die Aktivierung von Adenosinrezeptoren erhöhen (Panatier et al. 2011). Andererseits werden auch für die zeitweilige Abnahme der Freisetzungswahrscheinlichkeit nach hochfrequenter Stimulation derselben Synapsen intakte Ca^{2+} -Signalwege in Astrozyten benötigt (Andersson und Hanse 2010). Ebenso ist die Spontanaktivität dieser Synapsen verringert, wenn die Kaliumaufnahme von Astrozyten durch einen Ca^{2+} -Anstieg in diesen Zellen erhöht wird (Wang et al. 2012). Darüber hinaus können postsynaptische N-Methyl-D-Aspartat-Rezeptoren (NMDR) durch eine Ca^{2+} -abhängige Glutamatausschüttung von Astrozyten aktiviert (Navarrete und Araque 2008) und durch von Astrozyten bereitgestellte NMDAR-Koagonisten unterstützt werden [3]. Aufgrund dieser diversen Mechanismen ist es schwer, den Nettoeffekt eines Ca^{2+} -Signals in Astrozyten auf die erregende synaptische Übertragung abzuschätzen (Abb. 2, obere Hälfte). Die GABAerge Hemmung kann ebenfalls von Astrozyten beeinflusst werden (zur Übersicht Losi et al. 2014). Als Beispiel sei die prä- und postsynaptische Verstärkung der

GABAergen Übertragung nach Auslösung einer Ca^{2+} -Erhöhung in Astrozyten genannt (Kang et al. 1998, Abb. 2, untere Hälfte). Dies zeigt exemplarisch, dass eine Erhöhung der Ca^{2+} -Konzentration in Astrozyten die Funktion synaptischer Verbindungen auf sehr verschiedene und möglicherweise gegenläufige Weise beeinflussen kann, selbst wenn nur ein Zelltyp wie die CA1-Pyramidenzellen und ihre Synapsen betrachtet werden. Die entwicklungsabhängige Expression von Glutamatrezeptoren in Astrozyten (Sun et al. 2013) und Veränderungen von Ca^{2+} -Signalen in Krankheitsmodellen [2] sind nur zwei weitere Beispiele für die Komplexität der Kommunikation zwischen Astrozyten und Neuronen, die auch verdeutlichen, dass experimentelle Bedingungen eine genaue Betrachtung erfordern.

Synaptische Spezifität

Angesichts dieser verblüffenden Heterogenität der Kommunikation zwischen Astrozyten und Neuronen innerhalb einer Hirnregion und selbst innerhalb einer Untergruppe von Neuronen, den CA1-Pyramidenzellen, stellt sich die Frage nach ihrer physiologischen Funktion. Sind individuelle Signalwege räumlich voneinan-

der getrennt? Werden sie an individuellen Synapsen und in ganzen Synapsenpopulationen simultan rekrutiert? Ein globales Ca^{2+} -Signal beispielsweise, welches den gesamten Astrozyten erfasst und möglicherweise benachbarte Astrozyten über *gap junctions* erreicht, wird wahrscheinlich eine Vielzahl von verschiedenen Synapsen modulieren und so vermutlich eher eine homöostatische Funktion haben. Im Gegensatz dazu könnte eine räumlich begrenzte Ca^{2+} -Transiente zur Feinabstimmung der Informationsweiterleitung an einzelnen Synapsen beitragen oder deren Plastizität steuern. In der Tat ist bereits seit einiger Zeit bekannt, dass Fortsätze von Astrozyten *in situ* lokale und voneinander unabhängige Ca^{2+} -Transienten erzeugen können (Nett et al. 2002). Jüngere Fortschritte in der Detektion von Ca^{2+} -Signalen und die Entwicklung genetisch kodierter Ca^{2+} -Indikatoren erlaubten es, in einem bemerkenswerten Umfang kleine und räumlich begrenzte Ca^{2+} -Transienten in Astrozyten *in situ* und *in vivo* nachzuweisen (Di Castro et al. 2011; Kanemaru et al. 2014; Srinivasan et al. 2015). Die überwiegende Mehrheit dieser Ca^{2+} -Transienten sind stark lokalisierte Ereignisse, oft mit einer Ausdehnung von wenigen Mikrometern, wohingegen nur ein Bruchteil der Ereignisse größere Bereiche des Astrozyten oder dessen Zellkörper erfassen. Interessanterweise sind diese lokalen Ca^{2+} -Transienten durch synaptische Stimulation auslösbar bzw. von synaptischer Aktivität abhängig (Di Castro et al. 2011; Panatier et al. 2011). Das bedeutet, dass Astrozyten im Prinzip synaptische Aktivität in lokale Ca^{2+} -Signale übersetzen können, welche die Funktion einzelner oder weniger Synapsen spezifisch modulieren könnten. Dies überzeugend zu demonstrieren, stellt aus mehreren Gründen eine Herausforderung dar. Methoden zur zeitgleichen Manipulation und Überwachung von Synapsen und Astrozyt im Mikrometerbereich sind nötig. Darüber hinaus ist es unklar, ob alle Astrozyten und/oder alle Fortsätze eines einzelnen Astrozyten mit derselben molekularen Maschinerie für das Erkennen synaptischer Aktivität und derer Modulation ausgestattet sind. Somit stellt sich die Frage, welcher Astrozyt bzw. welcher Fortsatz eines individuellen Astrozyten für eine bestimmte

Fragestellung untersucht werden müsste. Obwohl Unterschiede zwischen Hirnregionen in der Kommunikation zwischen Astrozyten und Neuronen beschrieben sind (Matyash und Kettenmann 2010), ist es weitgehend offen, ob individuelle Astrozyten in einer Region wie dem CA1 *stratum radiatum* eine homogene Population darstellen oder eine Heterogenität ähnlich der von Interneuronen zeigen (Klausberger und Somogyi 2008). Die Positionsabhängigkeit der Morphologie und der Anisotropie der astrozytären Kopplung über *gap junctions* innerhalb des CA1 *stratum radiatum* könnte auf eine solche lokale Heterogenität hinweisen [1]. Auch können Astrozyten potenziell den NMDAR-Koagonisten D-Serin individuell bereitstellen, ohne als ein *gap junction*-gekoppeltes funktionelles Syncytium zu agieren [3]. Es bleibt dennoch offen, mit welcher räumlichen Auflösung D-Serin bereitgestellt wird und ob eine Variabilität der Astrozytenmorphologie für die Kommunikation zwischen Astrozyten und Neuronen funktionell relevant ist.

Signifikante Heterogenität könnte auch auf der Ebene einzelner Astrozyten anzutreffen sein. Es ist denkbar, dass nur bestimmte Kompartimente eines Astrozyten in der Lage sind, hemmende oder erregende Synapsen zu modulieren oder auf die Aktivität von Synapsen reagieren zu können. Solche subzellulären Spezialisierungen in Astrozyten aufzudecken, ist mangels einer eindeutigen, definierten Zellpolarität erschwert. In Neuronen liefert bereits die Lokalisation eines Proteins einen wichtigen Hinweis auf dessen zelluläre Funktion. Die An- oder Abwesenheit bestimmter Signalkaskaden in synaptischen *spines*, im dendritischen Schaft, Soma, Axon oder synaptischen Boutons hilft bei der Interpretation experimenteller Befunde und kann relevante physiologische Prozesse eingrenzen. Solche strukturellen Merkmale mit fest etablierten Funktionen sind mit Ausnahme der astrozytären Endfüße für Astrozyten weitgehend unbekannt. Endfüße sind die Fortsätze des Astrozyten, die mit den Blutgefäßen Kontakt aufnehmen, sie umhüllen und eine Rolle bei der neurovaskulären Kopplung spielen können (Petzold und Murthy 2011). Interessanterweise stellen die Endfüße des Astrozyten Kompartimente mit langsamerer

Neuroforum 2015 · 21:112–116
DOI 10.1007/s12269-015-0016-2
© Springer-Verlag Berlin Heidelberg 2015

C. Henneberger · G.C. Petzold

Vielfalt lokaler Interaktionen zwischen Astrozyten und Neuronen

Zusammenfassung

Der schnelle Signalaustausch zwischen Neuronen und Astrozyten auf synaptischer Ebene wird gegenwärtig intensiv untersucht. Astrozyten reagieren auf sehr verschiedene Formen neuronaler Aktivität mit zytosolischen Ca^{2+} -Signalen. Gleichzeitig kommt es nach Zunahme der astrozytären Ca^{2+} -Konzentration zu einer ganzen Reihe von Veränderungen sowohl der erregenden als auch der hemmenden synaptischen Übertragung. Wir geben hier einen kurzen Überblick über die Heterogenität der Ca^{2+} -abhängigen Kommunikation zwischen Astrozyten und Neuronen im Hippocampus und diskutieren, welche Mechanismen in Anbetracht dieser Vielfalt einen spezifischen Informationsaustausch zwischen Astrozyten und Neuronen auf der Ebene einzelner Synapsen gewährleisten können.

Schlüsselwörter

Astrozyten · Heterogenität · Ca^{2+} -Signale · Synaptische Übertragung

Diversity of synaptic astrocyte-neuron signalling

Abstract

Fast signal exchange between neurons and astrocytes at the synaptic level has attracted considerable attention. Astrocytes often respond with Ca^{2+} transients to widely different neuronal synaptic activity. At the same time, astrocyte Ca^{2+} elevations trigger profound and diverse changes of both excitatory and inhibitory synaptic transmission. Here, we briefly review examples of the heterogeneity of Ca^{2+} -dependent astrocyte-neuron communication in the rodent hippocampus and discuss mechanisms that could maintain specificity of synaptic astrocyte-neuron signalling in the face of its diversity.

Keywords

Astrocytes · Heterogeneity · Ca^{2+} signalling · Synaptic transmission

Diffusion im Vergleich zum Rest der Zelle dar und begrenzen dadurch die Ausbreitung diffundibler Signale (Nuriya und Yasui 2013). Auch sind es Bereiche, die mit Ca^{2+} -permeablen TRPV4-Kanälen ausge-

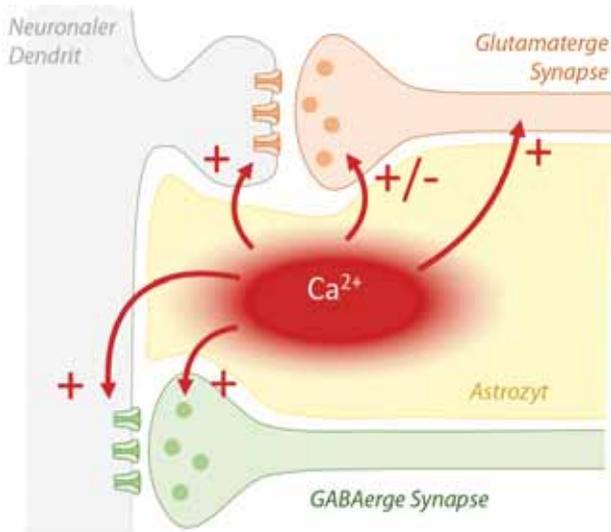


Abb. 2 ▲ Ca^{2+} -abhängige Signalwege in Astrozyten – ein Signal mit zu vielen Zielen? Ein zytosolischer Ca^{2+} -Anstieg in Astrozyten ist ein universeller Vermittler der Kommunikation zwischen Astrozyten und Neuronen. Eine überwältigende Menge experimenteller Daten deutet auf eine erhebliche Vielfalt der von Ca^{2+} angestoßenen Signalwege hin. So kann zum Beispiel die glutamaterge, erregende, synaptische Übertragung (orange, obere Hälfte) auf hippocampale CA1-Pyramidenzellen präsynaptisch auf der Ebene der axonalen Aktionspotenzialweiterleitung und der Neurotransmitterausschüttung sowie durch eine direkte Aktivierung postsynaptischer Rezeptoren moduliert werden. Zeitgleich kann es zu graduellen Veränderungen der GABAergen synaptischen Übertragung in Abhängigkeit von astrozytären Ca^{2+} -Transienten kommen (grün, untere Hälfte). Der Nettoeffekt auf synaptischer oder zellulärer Ebene hängt daher von den an einer individuellen Synapsen vorhandenen Mechanismen, von der räumlichen Ausdehnung und Ausbreitung des astrozytären Ca^{2+} -Signals sowie vom Aktionsradius der vom Astrozytenfortsatz freigesetzten Signalmoleküle ab

stattet sind (Benfenati et al. 2007), welche die speicherabhängigen Ca^{2+} -Transienten in Endfüßen unterstützen und möglicherweise an der neurovaskulären Kopplung beteiligt sind (Dunn et al. 2013). Ob andere vergleichbare spezialisierte Kompartimente innerhalb eines individuellen Astrozyten existieren, welche spezifisch die synaptische Kommunikation zwischen Astrozyten und Neuronen kontrollieren, bleibt nachzuweisen. Neue Studien weisen darauf hin, dass zumindest die notwendigen Ca^{2+} -Signalkaskaden ungleichmäßig innerhalb von Astrozyten verteilt sind. Das genetische Entfernen des astrozytären IP₃-Rezeptors zeigte (IP₃R2), dass ein erheblicher Anteil der spontanen Ca^{2+} -Transienten und besonders solche in der Peripherie der Zelle keine IP₃-abhängigen Signalwege benötigen (Kanemaru et al. 2014; Srinivasan et al. 2015). Ebenso bestimmt die Lokalisation astrozytärer Ca^{2+} -Transienten, die durch synaptische Stimu-

lation ausgelöst wurden, ihre Abhängigkeit von metabotropen Glutamatrezeptoren (Tang et al. 2015). Folglich könnte die räumliche Verteilung der unterschiedlichen astrozytären Ca^{2+} -Signalwege zur synaptischen Spezifität der Kommunikation zwischen Astrozyten und Neuronen beitragen.

Strukturelle Beziehung zwischen Synapsen und Astrozyten

Die Mehrzahl der etablierten Signalmechanismen zwischen Astrozyten und Neuronen beruht auf der Diffusion von Botenstoffen zwischen beiden Zelltypen. Folglich hängt die Effizienz der Kommunikation vom räumlichen Abstand zwischen Freisetzungsort und -ziel und somit auch vom dreidimensionalen Aufbau der Synapse und den benachbarten Astrozytenfortsätzen ab (■ Abb. 1). Physiologische Veränderungen der räumli-

chen Beziehungen zwischen Neuronen durch Astrozyten während der Laktation beeinflussen die Wiederaufnahme von Glutamat und die Versorgung mit dem NMDAR-Koagonisten D-Serin im supraoptischen Kern (Oliet et al. 2001; Panatier et al. 2006). Im Hippocampus variiert die räumliche Beziehung zwischen erregenden Synapsen und Astrozyten erheblich zwischen individuellen Synapsen (Ventura und Harris 1999; [4]). Als funktionelle Konsequenz könnte die Kommunikation zwischen Astrozyten und Neuronen ein gleiches Ausmaß an Variabilität beziehungsweise Selektivität zeigen und damit ihre synaptische Spezifität erhöhen. In dieser Hinsicht ist es besonders interessant, dass die Morphologie der Astrozyten mit ihren feinen verzweigten Fortsätzen nicht statisch, sondern dynamisch ist (Wenzel et al. 1991; Henneberger et al. 2008; Bernardinelli et al. 2014; Perez-Alvarez et al. 2014). Solche dynamischen Anpassungen der Morphologie von Astrozyten und folglich die Rekonfiguration der räumlichen Anordnung astrozytärer Fortsätze und synaptischer Kontakte sind möglicherweise ein entscheidender Faktor für die Kommunikation zwischen Astrozyten und Neuronen. Zum Beispiel könnte der Rückzug eines Fortsatzes von einem synaptischen Kontakt die synaptische Übertragung auf vielfältige Weise beeinflussen. Die Fähigkeit eines Astrozyten, die Aktivität eines bestimmten synaptischen Kontakts wahrzunehmen, könnte verringert sein, während vom Astrozyten freigesetzte Signalmoleküle eine wesentlich geringere Konzentration an der Synapse erreichen könnten. Andererseits nehmen Astrozyten den Großteil von synaptisch freigesetztem Glutamat auf (Danbolt 2001). Eine reduzierte Wiederaufnahme von ausgeschüttetem Neurotransmitter nach Rückzug von Astrozytenfortsätzen kann potenziell die synaptische Transmission z.B. durch extrasynaptische, hochaffine Glutamatrezeptoren verstärken. Bemerkenswert ist, dass die Induktion der Langzeitpotenzierung (LTP) ein besonders robuster Auslöser morphologischer Veränderungen von Astrozyten darstellt (Wenzel et al. 1991; Henneberger et al. 2008; Bernardinelli et al. 2014; Perez-Alvarez et al. 2014). Eine koordinierte morphologische Veränderung präsyn-

aptischer Boutons und postsynaptischer *spines* während LTP (Meyer et al. 2014) begleitet von einer Restrukturierung von Astrozyten könnte somit die Kommunikation zwischen Astrozyten und Neuronen an potenzierten Synapsen persistent modulieren. Tatsächlich fällt der diffusionsgewichtete Abstand zwischen der postsynaptischen Dichte und benachbarten Astrozytenfortsätzen an dünnen *spines* im Vergleich zu pilzförmigen *spines*, welche möglicherweise bereits potenziert wurden, im *Gyrus dentatus* niedriger aus [4]. Obwohl dies darauf hindeutet, dass synaptische Plastizität auf der Ebene einzelner Synapsen durch Strukturveränderungen erheblichen Einfluss auf die Kommunikation zwischen Astrozyten und Neuronen nehmen könnte, ist dies beispielsweise auch infolge der Freisetzung von TFN α möglich (Santello et al. 2011).

Zusammenfassung

Astrozyten reagieren auf neuronale Aktivität mithilfe verschiedener Mechanismen, welche qualitativ ähnliche Ca²⁺-Transienten auszulösen scheinen. Gleichzeitig sind Ca²⁺-Signale in Astrozyten ein effektiver Modulator der Synapsenfunktion mit diversen und möglicherweise gegensätzlichen Nettoeffekten auf neuronale Aktivität, selbst in einer eng begrenzten Hirnregion wie dem CA1 *stratum radiatum*. In welchem Ausmaß und wie die synaptische Spezifität der Kommunikation zwischen Astrozyten und Neuronen in Anbetracht dieser Heterogenität hergestellt wird, beginnt sich erst abzuzeichnen. Festzustellen, ob regionale Heterogenität von Astrozyten oder eine subzelluläre Kompartimentierung der Signalmechanismen innerhalb einzelner Astrozyten die Kommunikation zwischen Astrozyten und Neuronen definiert, ist eine technische und konzeptionelle Herausforderung, da bereits für Neuronen etablierten Grundlagen nicht notwendigerweise übernommen werden können. Die spezifische Geometrie der *tripartite synapse* und deren dynamische Veränderungen sind weitere bedeutende Faktoren für den Signalaustausch. Eine Charakterisierung der räumlichen Eigenschaften bekannter Signalmechanismen, also, ob es sich um eine Modulation einzelner Synapsen oder

die homöostatische Kontrolle vieler Synapsen handelt, und des Kontexts der Aktivierung des Signalwegs scheint notwendig, bevor die physiologische Rolle der Kommunikation zwischen Astrozyten und Neuronen vollständig beurteilt werden kann.

Korrespondenzadresse

C. Henneberger

Institut für Zelluläre Neurowissenschaften
Universität Bonn
Sigmund-Freud-Str. 25, 53105 Bonn
christian.henneberger@ukb.uni-bonn.de

Christian Henneberger studierte Humanmedizin an der Humboldt-Universität zu Berlin und an der Freien Universität Berlin. 2003 beendete er sein Studium und verteidigte seine Dissertation in der Neurophysiologie. Er führte seine Arbeit zur Entwicklung der synaptischen Übertragung im visuellen System als Postdoktorand am Institut für Neurophysiologie zunächst an der Charité (Berlin, AiP-Forschungsstipendium) fort. Nach dem Wechsel an das UCL Institute of Neurology (London, UK) galt sein Hauptinteresse der hippocampalen synaptischen Übertragung, deren Plastizität und Abhängigkeit von Komponenten der extrazellulären Matrix und insbesondere von Astrozyten. Der Erhalt eines UCL Excellence Awards erlaubte es ihm, diese Themen als Arbeitsgruppenleiter zunächst am UCL und später seit 2011 in Bonn zu untersuchen. Finanziert durch das NRW - Rückkehrerprogramm, DFG und HFSP konzentriert sich sein Labor (www.henneberger-lab.com) am Institut für Zelluläre Neurowissenschaften auf den Einfluss dynamischer Morphologieveränderungen von Astrozyten auf die Kommunikation zwischen Astrozyten und Neuronen auf der zellulären und synaptischen Ebene im gesunden Hirn und in Krankheitsmodellen.

Gabor C. Petzold studierte Humanmedizin in Düsseldorf, Budapest, New York und London. Er arbeitete als Postdoc und klinisch in der Abteilung für Neurologie und experimentellen Neurologie (Charité, Berlin). Er setzte seine Arbeit gefördert durch ein Marie Curie-Forschungsstipendium und die DFG als Postdoktorand in der Abteilung Molekulare und Zelluläre Biologie der Harvard University (USA) fort, bevor er als Arbeitsgruppenleiter und Oberarzt in der klinischen Neurologie nach Berlin zurückkehrte, um die Rolle von Astrozyten in der neurovaskulären Kopplung und in neurodegenerativen Erkrankungen zu untersuchen. 2011 wechselte er als Arbeitsgruppenleiter an das Deutsche Zentrum für Neurodegenerative Erkrankungen in Bonn und war dort zusätzlich als Oberarzt im Universitätsklinikum Bonn tätig. 2013 erhielt er einen Ruf auf eine Professur für vaskuläre Neurologie im Deutschen Zentrum für Neurodegenerative Erkrankungen und der Universität Bonn. Sein Labor untersucht den Beitrag von Astrozyten zur Blutstromregulation, zu neurodegenerativen Erkrankungen und Durchblutungsstörungen im Hirn.

Danksagung. Die Arbeiten wurden von der Deutschen Forschungsgemeinschaft (DFG) im Rahmen des Sonderforschungsbereiches SFB 1089 (SFB1089 B03, CH), des DFG-Schwerpunktprogramms SPP1757 (HE6949/1,CH), PE1193/2-1 (GCP), vom NRW-Rückkehrerprogramm (CH), vom Human Frontiers Science Program (CH), von der Else Kröner-Fresenius-Stiftung (GCP), vom Network Of Centres Of Excellence In Neurodegeneration-CoEN (GCP) und vom Deutschen Zentrum für Neurodegenerative Erkrankungen (GCP) unterstützt. Wir möchten uns bei Frau Dr. Anne Boehlen für die Übersetzung ins Deutsche bedanken.

Literatur

1. Anders S, Minge D, Griemsmann S, Herde MK, Steinhäuser C, Henneberger C (2014) Spatial properties of astrocyte gap junction coupling in the rat hippocampus. *Philos Trans R Soc Lond B Biol Sci* 369:20130600
2. Delekate A, Füchtmeier M, Schumacher T, Ulbrich C, Foddiss M, Petzold GC (2014) Metabotropic P2Y1 receptor signalling mediates astrocytic hyperactivity in vivo in an Alzheimer's disease mouse model. *Nat Commun* 5:5422
3. Henneberger C, Papouin T, Oliet SHR, Rusakov DA (2010) Long-term potentiation depends on release of D-serine from astrocytes. *Nature* 463:232–236
4. Medvedev N, Popov V, Henneberger C, Kraev I, Rusakov DA, Stewart MG (2014) Glia selectively approach synapses on thin dendritic spines. *Philos Trans R Soc Lond B Biol Sci* 369:20140047
5. Rusakov DA, Bard L, Stewart MG, Henneberger C (2014) Diversity of astroglial functions alludes to subcellular specialisation. *Trends Neurosci* 37:228–242



Kazuhiro Ikenaka

Centre for Multidisciplinary Brain Research and Department of Molecular Physiology,
 National Institute for Physiological Sciences (NIPS), Okazaki, Japan

Förderprogramm für Glia-Forschung in Japan – Das „Glial Assembly“-Konsortium

Die japanische Regierung unterstützt Forschung in ausgewählten Programmen. Die *Grant-in-Aids for Scientific Research on Innovative Areas* (Förderprogramm für wissenschaftliche Forschung auf innovativen Gebieten) unterstützen Forschungsprojekte zu einem neuen Thema nach Vorschlag durch eine Wissenschaftlergruppe. Das Projekt soll den wissenschaftlichen Standard Japans in neu entstehenden Gebieten stärken und verbessern. Insbesondere soll die Kooperation innerhalb des Netzwerkes gestärkt werden. Darüber hinaus sollen junge Nachwuchswissenschaftler ausgebildet und gefördert werden, damit sie in der Zukunft

die neuen Forschungsgebiete weiter ausbauen können. Die finanzielle Unterstützung wird für fünf Jahre gewährt und kann bis zu 11 Mio. Euro (1,5 Mrd. Yen) für das Konsortium betragen.

2013 wurde nach einem stringenten Auswahlverfahren (ca. 10% Förderquote) das Projekt „Glial Assembly: A new regulatory machinery of brain function“ zur Förderung vorgeschlagen. Das „Glial Assembly“ – Forschungsnetzwerk erhielt 1,2 Mrd. Yen (8,7 Mio. EUR) für fünf Jahre.

Das allgemeine Ziel des Forschungsprojektes ist ein besseres Verständnis der Interaktionen von Neuronen und Glia-

zellen, die zur Hirnfunktion beitragen. Neurone kommunizieren untereinander in spezialisierten Schaltkreisen, die es zum einen in einzelnen Hirnregionen gibt, aber auch um diese miteinander zu vernetzen. Auch Gliazellen stehen untereinander in Verbindung. Die Kommunikationswege der beiden Zelltypen sind jedoch intrinsisch verschieden: Die gliale Kommunikation ist viel langsamer und geschieht stufenförmig, graduell, im Vergleich zur der der Nervenzellen.

Großräumige Kommunikation zwischen Gliazellen deckt häufig makrosko-

Übersetzung: Frank Kirchoff

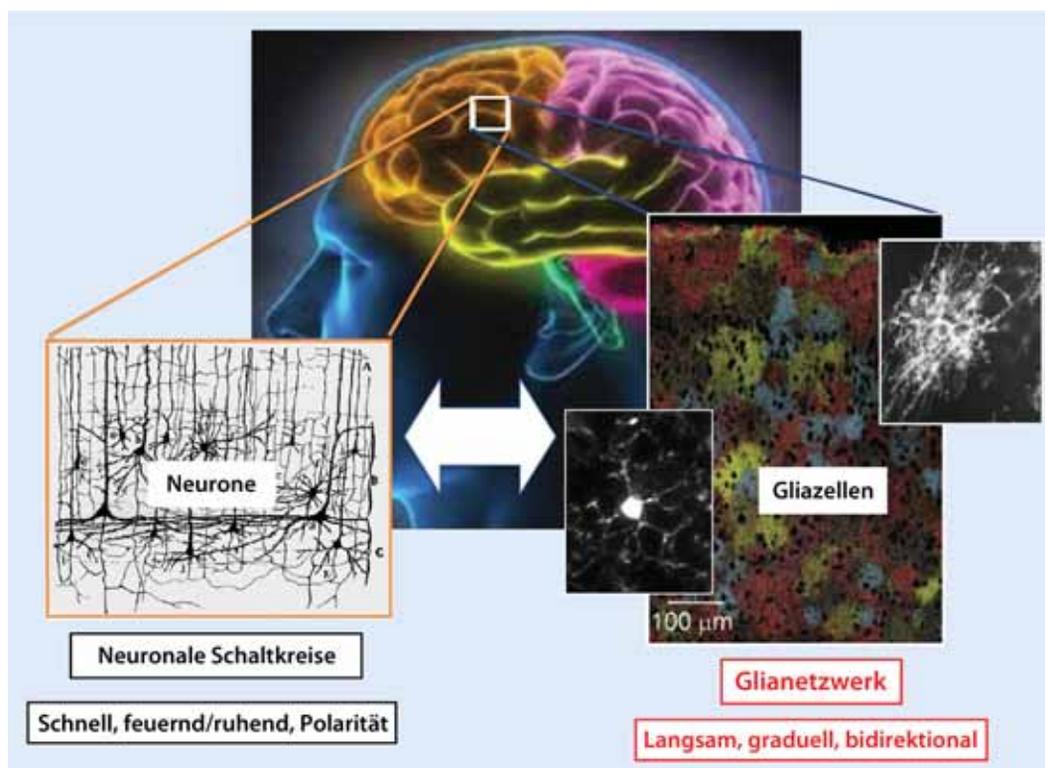


Abb. 1 ◀ In einem funktionierenden Gehirn kooperieren neuronales und gliales Netzwerk in einem komplexen Muster

pische Hirnareale ab, in denen die Aktivität einzelner Nervenzellen oder aber auch das gesamte Netzwerk beeinflusst wird (■ **Abb. 1**). Auf diese Weise können Gliazellen Hirnfunktionen kontrollieren.

Das „Glial Assembly“-Forschungsprogramm beinhaltet drei Hauptgebiete: 1) Analyse der Mechanismen, die der Bildung des ausgedehnten Glianetzwerkes (der Glial Assembly) zugrunde liegen; 2) Aufklärung der glialen Kontrollmechanismen in Bezug auf Hirnfunktionen und 3) Identifizierung von Veränderungen des glialen Netzwerkes, die an der Pathophysiologie neuropsychiatrischer Erkrankungen beteiligt sind.

Das Konsortium veranstaltet jährliche technische Workshops, Arbeitsberichte, allgemeine Symposien und Workshops für Nachwuchswissenschaftler. Ein Teil des Budgets ist für die Intensivierung von Kooperationen innerhalb des Konsortiums, aber auch für Reisemittel junger Wissenschaftler bestimmt.

Damit ist das Grant-in-Aid Programm den DFG Schwerpunktprogrammen sehr ähnlich.

Homepage: <http://square.umin.ac.jp/gliassembly/en/>

Leitende Mitglieder des japanischen Konsortiums:
IKENAKA, Kazuhiro: National Institute for Physiological Science
IINO, Masamitsu: The University of Tokyo
KOIZUMI, Shuichi: University of Yamanashi
OHKI, Kenichi: Kyushu University
OKABE, Shigeo: University of Tokyo
FUKUYAMA, Hidenao: Kyoto University
KOHSAKA, Shinichi: National Institute of Neuroscience
TAKEBAYASHI, Hirohide: Niigata University
OZAKI, Norio: Nagoya University
INOUE, Kazuhide: Kyushu University
KANBA, Shigenobu: Kyushu University
KIRA, Junichi: Kyushu University

Korrespondenzadresse

K. Ikenaka

Centre for Multidisciplinary Brain Research and
Department of Molecular Physiology
National Institute for Physiological Sciences
(NIPS), Okazaki
ikenaka@nips.ac.jp

Kazuhiro Ikenaka 1975 Hochschulabschluss an der Fakultät für Wissenschaften, Universität Osaka. 1980 Promotion zum PhD an der Universität Osaka. 1980 Dozent am Institut für Proteinforschung an der Universität Osaka. 1991 Privatdozent am Institut für Proteinforschung an der Universität Osaka. 1992 Professur am National Institute for Physiological Sciences (NIPS), Okazaki. Wissenschaftlicher Schwerpunkt: Molekulare Neurobiologie

Neueintritte



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

Abdelhamid, Mostafa (Berlin)
Braun, Moria (Marburg)
Dubovyk, Valentyna (Bochum)
Goganau, Ioana (Heidelberg)
Graf von Fürstenberg, Karlheinz (Heiligkranzsteinach)
Illgen, Jennifer (Düsseldorf)
Kollmann, Patrick (Freising)
Krebbers, Julia (Düsseldorf)
Kuespert, Dr. Sabrina (Regensburg)
Lammers, Sebastian (Köln)
Mohana Sundaram, Dr. Sivaraj (Düsseldorf)
Müller, Kerstin (Mainz)
Petermann, Markus (Berlin)
Peters, Dr. Sebastian (Regensburg)
Rabenstein, Dr. Monika (Köln)
Regnier-Vigouroux, Dr. Anne (Mainz)
Rummel, Christine Kirsten (Bonn)
Shaobo, Jia (Magdeburg)
Sliwinski, Christopher (Heidelberg)
Zeiller, Monika (Konstanz)

Der Mitgliedsstand zum 28. Juli 2015 beträgt 2.152 Mitglieder.



Helmut Kettenmann

Zelluläre Neurowissenschaften, Max-Delbrück-Centrum für Molekulare Medizin (MDC), Berlin, Deutschland

Network Glia e.V. – Internet Plattform der Gliaforschung

Netzwerk Glia e.V. wurde 2011 von und für Neurowissenschaftler gegründet, die ihr wissenschaftliches Interesse in der Gliaforschung sehen. Die Durchführung einer internationalen Tagungsreihe, nämlich des „European Meetings on Glial Cells in Health and Disease“, ist eine zentrale Aktivität des Netzwerks. Besonderes Augenmerk gilt dabei dem wissenschaftlichen Nachwuchs, also Studenten, Doktoranden und Nachwuchswissenschaftlern, die durch die Vergabe von Stipendien aus Mitteln der Gesellschaft oder auch aus eingeworbenen Fördergeldern unterstützt werden. Die kontinuierliche Erweiterung einer Website zum Thema Gliazellen wurde außerdem als Ziel definiert. Hier sollen wissenschaftliche Materialien für Gliaforscher zugänglich gemacht werden. Sie können eine Seite finden, die Tiermodelle zusammenfasst, die einen Bezug zur Gliaforschung haben. Sie finden dort alle Indikatormäuse, die in definierten Gliazelltypen Indikatorproteine exprimieren, wie zum Beispiel EGFP selektiv in Astrozyten. Des Weiteren findet man Datenbanken, in denen das Expressionsprofil definierter Gliapopulationen zu finden ist. Für historisch Interessierte stellt die Website ein Download-Archiv mit klassischen wissenschaftlichen Abhandlungen und Büchern zum Thema Glia aus den letzten zwei Jahrhunderten bereit. Darüber hinaus hat Network Glia eine weitere Zielgruppe, nämlich interessierte Laien. Ihnen sollen Informationen zu Gliazellen und zu mit diesen Zellen verbundenen Krankheiten in allgemeinverständlicher Weise näher gebracht werden.

Mit dem ersten europäischen Glia-Meeting 1994 in Heidelberg nahm die Serie der Glia-Meeting ihren Anfang. Seitdem findet diese Konferenz alle zwei Jahre auf europäischem Boden statt. Das Zwölfte dieser Reihe war im Juli dieses Jahres in

Bilbao, Spanien, das darauffolgende ist für den 8.–11. Juli 2017 in Edinburgh, UK, geplant. Bis zum zehnten Glia-Meeting 2011 in Prag lagen sowohl die Programmgestaltung als auch die finanzielle Verantwortung für die Tagung allein in den Händen der lokalen Organisatoren, mit allen damit verbundenen Risiken und Pflichten. Da das Meeting über die Jahre kontinuierlich gewachsen war – bis zu etwas über 1.100 Teilnehmer in diesem Jahr in Bilbao – wurde es unabdingbar, einen rechtlichen Rahmen für die Organisation des Kongresses zu schaffen, um die veranstaltenden Wissenschaftler vor Ort aus der persönlichen Haftung zu nehmen. Deshalb trafen sich alle Organisatoren vergangener Glia-Meeting im Jahr 2011 und gründeten das Network Glia e.V. mit Sitz in Berlin. Dadurch war es möglich, einen Vertrag mit einem professionellen Kongressorganisator, KIT, abzuschließen, der das finanzielle Risiko trägt. Das ist für die lokalen Wissenschaftler, die zuvor persönlich das Risiko getragen haben, eine große Erleichterung. Fortan ist das Network Glia für die Durchführung der Tagung in Zusammenarbeit mit den lokalen Organisatoren zuständig. Ein wichtiger Aspekt war, die Programmgestaltung auf eine breite, demokratische Basis in der Glia-Community zu stellen. Für das Glia-Meeting 2013 in Berlin wurde deshalb erstmals von Network Glia eine Wahl für das Programmkomitee organisiert: Aus den Reihen der Sprecher der letzten Tagung konnten die Teilnehmer der letzten drei Glia-Meetings die Mitglieder des Programmkomitees wählen, diese wiederum wählten aus ihren Reihen ihren Chair. Mehrere hundert Wissenschaftler beteiligten sich an der Wahl per Internet. Diese Verfahren ist nun Standard für die Zusammensetzung des Komitees, das für das wissenschaftliche Programm ver-

antwortlich ist. Network Glia e.V. ist für die Auswahl des Tagungsortes der Meetings zuständig und lässt sich hierfür von einem professionellen Kongressorganisator beraten. Damit hat das Glia-Meeting an Professionalität und Kontinuität gewonnen. Wie die Teilnehmerstatistiken der Glia-Meeting belegen, ist das „European Meeting on Glial Cells“ schon lange auch kein rein europäisches Meeting mehr, sondern zieht Gliaforscher aus der ganzen Welt an. Es wurde zur Welttagung der Gliaforschung.

Ein weiterer Schwerpunkt von Network Glia ist die Homepage. Sie bietet verschiedene Datenbanken. Eine ist die von Frank Kirchhoff erstellte Liste zu Tier-

Call for Symposia

XIII European Meeting on Glial Cells in Health and Disease
Edinburgh | July 8–11, 2017

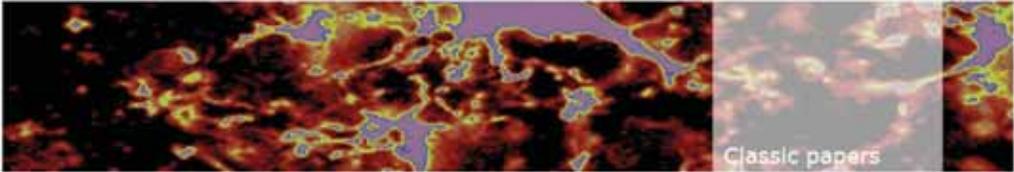
Deadline for symposia proposals:
 March 28, 2016

www.gliameeting.eu

Network Glia

disclaimer contact

Home About us European Meeting Classic papers Animal Models Genomic screens Networks Calendar



The concept of neuroglia was introduced by Rudolf Virchow in 1856. Virchow conceived neuroglia as a kind of connective tissue and found that this tissue also contained cellular elements. However, the first glial cell was described even before Virchow drafted his neuroglia concept. Robert Remak had described nerve fibers and their surrounding sheaths, later on called Schwann Cells, in his thesis published in 1838. Heinrich Müller described cells which were named after him, the Müller cells and published the first drawings of these radial glial cells in Würzburg in 1851. We owe the first drawings of a star shaped glial cell to Otto Deiters who died at a young age and whose work was published posthumously in 1865. Some years later Jacob Henle and Friedrich Merkel produced drawings of glial networks in the gray matter.

Pío del Río Hortaga, a student of Cajal, finally succeeded in defining the three glial cell types in the central nervous system. In a series of publications he was able to distinguish microglial cells and oligodendrocytes from astrocytes, and since then we know these three major types of glial cells in the central nervous system.

In this download center you will find pdf versions of historic glia literature. This is a page in progress.

 **Robert Remak (1815 – 1865)** describes axons and their ensheathments in his doctoral thesis in Latin published in **1836**. Thus, the figures showing these ensheathments are the first image of glial structures more than 20 years before Virchow's image of glial cells.

[Remak-Observationes anatomicae et microscopicae systematis nervosi structura \(6 MB\)](#)

 In his publication from **1836** in Müllers Archiv (pages 145-161) **Remak** gives a detailed description in German. He distinguishes between "markhaltigen" (myelinated) and "marklosen" (unmyelinated) axons and also mentions and depicts "Einschnürungen" (constrictions, possibly the node of Ranvier?) of the myelinated fibers. For the diameter of the

networkglia.eu/en/classicpapers

modellen mit Bezug zu Gliaforschung. Mit über 160 Einträgen ist dies die umfassendste Datenbank zu diesem Thema. Unter „Genomic Screens“ findet man eine Liste von Genen, die von Astrozyten exprimiert werden. Weitere Datenbanken sind in Vorbereitung. Der Punkt „Networks“ beinhaltet Links zu anderen Glia-Netzwerken und -zentren. Unter „Calendar“ können Glia-relevante Tagungen angekündigt werden. Anfragen nimmt die Geschäftsstelle jederzeit entgegen.

In der Sektion „Classic Papers“ stehen die eingescannten Originalausgaben von historischen Abhandlungen zu Gliazellen von Forschern aus dem 19. und 20. Jahrhundert zur Verfügung. Die ersten Zeichnungen von glialen Strukturen gehen auf das Jahr 1836 zurück und stammen aus der Doktorarbeit von Robert Remak. Die zum Teil sehr umfangreichen Werke umfassen bis zu über 400 Seiten.

Für den interessierten Laien bietet die deutsche Website eine Einführung zu den verschiedenen Gliazelltypen, eine kurze Abhandlung über Gliazellen sowie relevanten Links zu dem Internetportal der

NWG „www.dasgehirn.info“, das einen animierten Lehrfilm zu Gliazellen erstellt hat.

Kontakt

Network Glia e.V.
Robert-Rössle-Str. 10
13125 Berlin, Germany
Tel.: +49 30 9406 3336
E-Mail: gibson@mdc-berlin.de
www.networkglia.eu

Korrespondenzadresse

H. Kettenmann
Zelluläre Neurwissenschaften
Max-Delbrück-Centrum für Molekulare Medizin (MDC), Robert-Rössle-Str. 10, 13125 Berlin
kettenmann@mdc-berlin.de

Historische Werke zu Gliazellen auf der Website von Network Glia e.V.

1. Robert Remak (1815–1865): *Observationes anatomicae et microscopicae systematis nervosi structura* (1836); *Vorläufige Mittheilung microscopischer Beobachtungen* (1836)
2. Heinrich Müller (1820–1864): *Gesammelte und hinterlassene Schriften* (1872)
3. Rudolf Virchow (1821–1902): *Gehirnventrikel* (1846); *Die Cellularpathologie* (1858)
4. Karl Bergmann (1814–1865): *Notiz über einige Structurverhältnisse des Cerebellum und Rückenmarks* (1857)
5. Otto Deiters (1834–1863): *Gehirn und Rückenmark* (1865)
6. Jacob Henle (1809–1885) und Friedrich Merkel (1845–1919): *Bindesubstanz* (1869)
7. Carl Frommann (1831–1892): *Multiple Sklerose* (1878)
8. Gustav Retzius (1842–1919): *Biologische Untersuchungen VI-Neuoglia* (1893); *Biologische Untersuchungen XIX-Neuroglia* (1921)
9. Carl Weigert (1845–1904): *Festschrift zum fünfzigjährigen Jubiläum des ärztlichen Vereins zu Frankfurt a. M. 3. November 1895*
10. Michael von Lenhossek (1863–1937): *Bau des Nervensystems VI* (1895)
11. Katsusaburo Yamagiwa (1863–1930): *Eine neue Färbung der Neuroglia* (1900)
12. Hans Held (1866–1942): *Bau der Neuroglia* (1903)
13. Alois Alzheimer (1864–1915): *Nissl/Alzheimer-Histologische Arbeiten III* (1910)
14. Pio del Rio Hortega (1882–1945): *Hortega-Chronobiography*; *Hortega-1921 (espanol)*, *Hortega-1922 (espanol)*; *Hortega-1928 (espanol)*

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



Andreas Reichenbach¹ · Marco Prinz²

¹ Paul-Flechsig-Institut für Hirnforschung, Abt. Pathophysiologie, Universität Leipzig, Leipzig, Deutschland

² Department of Neuropathology, University of Freiburg, Freiburg, Deutschland

Nachruf auf Uwe-Karsten Hanisch (6.5.1961– 18.4.2015)



Am 18. April 2015 verstarb Prof. Dr. rer. nat. Uwe-Karsten Hanisch plötzlich und unerwartet, wenige Tage vor Vollendung seines 54. Lebensjahres – viel zu früh für seine Angehörigen, Freunde und Mitarbeiter, aber auch für die Neurowissenschaften weit über seine neue Wirkungsstätte als designierter Direktor des Paul-Flechsig-Institutes für Hirnforschung in Leipzig hinaus.

Geboren wurde Uwe Hanisch am 6. Mai 1961 in Lützen, nahe bei Leipzig. In Leipzig hat er dann auch Biochemie studiert (mit Erteilung des Diploms 1986) und die Neurowissenschaften für sich entdeckt: Er promovierte 1990 sehr erfolgreich am Paul-Flechsig-Institut für Hirnforschung – dem Institut, an das er 25 Jahre später, am Beginn des Jahres 2015, als Professor und designierter Institutsdirektor zurückkehren sollte. Auf diesem Weg hat Uwe Hanisch in weltweit anerkannten Arbeitsgruppen seine ganz persönliche Herangehensweise an offene Fragen

der Wissenschaft entwickelt. Bereits als Doktorand unter der Anleitung von Dietmar Biesold, dem damaligen Direktor des Paul-Flechsig-Institutes, entdeckte Uwe Hanisch seine Faszination für die Neurochemie, einem damals noch jungen Forschungsgebiet. Als Postdoktorand ging er von 1991 bis 1993 an das Douglas Hospital Research Centre der McGill University in Montreal zu René Quirion. Dort begann er, die Wirkungen von Zytokinen im Zentralnervensystem zu untersuchen, am Beispiel der Rolle von Interleukin-2 als neuroregulatorisches Zytokin. Die Arbeit in Montreal prägte Uwe Hanischs weiteres Leben: Dem Forschungsgebiet der Neuroimmunologie blieb er sein ganzes weiteres Forscherleben treu; er lernte, stets das Unerwartete zu erwarten, und schließlich – last but not least – publizierte er in dieser Zeit erstmals gemeinsam mit seiner späteren Frau, Denise van Rossum.

1993 kehrte er nach Deutschland zurück, wo er am Max-Delbrück-Centrum für Molekulare Medizin in Berlin bis 2002 in der Arbeitsgruppe von Helmut Kettenmann, danach (bis 2004) als Gastwissenschaftler und Projektleiter tätig war. In dieser Zeit publizierte er, in enger und freundschaftlicher Zusammenarbeit mit Helmut Kettenmann und Marco Prinz, wegweisende Arbeiten über den Zusammenhang zwischen Zytokinaktivität und Mikrogliazellen und etablierte sich dabei als international anerkannter Experte auf dem Gebiet. 1999 habilitierte er sich auf dem Gebiet Biochemie/Neurobiologie an der Universität Leipzig, bevor er sich im Jahr 2002 der Herausforderung stellte, als Professor an der University of Applied Sciences Lausitz in Senftenberg einen neuen Studiengang zu etablieren und dafür ein neues Forschungsgebäude zu konzipieren. 2004 erfolgte dann

seine Berufung auf die Professur für Experimentelle Neurobiologie am von Wolfgang Brück geleiteten Institut für Neuropathologie in Göttingen, die er bis zur Annahme des Rufes auf die Professur für Dynamik der Hirnfunktion nach Leipzig im Jahre 2015 innehatte und prägte.

Seinen internationalen Ruf als bedeutender Neurowissenschaftler hat Uwe Hanisch durch seine Arbeiten über die Rolle der Mikroglia bei verschiedenen Krankheiten und die molekulare Steuerung ihrer Funktionen durch Zytokine wie die Interleukine 2, 15 und 18 erworben. Er war einer derjenigen, die frühzeitig die enorme Bedeutung dieser bis dato von der Forschung vernachlässigten Zellen im normalen und kranken Gehirn erkannten und damit ein neues, inzwischen weltweit proliferierendes Forschungsgebiet eröffneten. Vieles von dem, was wir heute über diese Zellen und ihre Funktion wissen, verdanken wir seinen Arbeiten. Sein beeindruckender Hirschfaktor von 38 ist ein Hinweis auf die Bedeutung seiner Veröffentlichungen. Seine Auszeichnung mit der Gastprofessur für Medizinische Physiologie an der Universität Groningen ist ein weiterer; viel mehr zählt jedoch die Tatsache, dass es weltweit wohl keinen Neuroimmunologen oder Gliazellforscher gibt, dem sein Name und sein Werk nicht wohlbekannt wäre. Seine Übersichtsartikel über Mikroglia als Quelle und Angriffspunkt von Zytokinen repräsentieren den internationalen Kenntnisstand und wurden bislang mehr als 1500 mal zitiert.

Uwe Hanisch hat es stets verstanden, Kollegen und vor allem junge Nachwuchswissenschaftler für sein Fachgebiet zu begeistern. Seine enthusiastischen Vorträge waren legendär, und jede Diskussion mit ihm war ein Gewinn an Wissen

und Erkenntnis für alle Beteiligten. Uwe besaß nicht nur ein überwältigendes Detailwissen, sondern auch die Gabe, dieses für neue, originelle Fragestellungen einzusetzen: Er verstand unerwartete Untersuchungsergebnisse nie als Scheitern eines Ansatzes, sondern stets als willkommenen Stimulus für neue Ansätze. Uwe war ein äußerst engagierter und gewissenhafter Lehrer und dabei stets auch ein verständnisvoller Freund für seine Studenten und Mitarbeiter. Es war charakteristisch für ihn, an sich selbst höhere Anforderungen zu stellen als an andere und auf alle Menschen vorurteilsfrei und offen zuzugehen. Damit erwarb er sich die Anerkennung, Achtung und Zuneigung aller, die ihn kannten, sowie viele Freunde, die

ihn stets in dankbarer Erinnerung behalten werden.

Uwe Hanisch war über die Wissenschaft hinaus vielseitig kulturell und literarisch interessiert, hatte stets einen optimistischen Blick auf die Welt und war ein hingebungsvoller Ehemann und Familienvater. Er war ein Hoffnungsträger der neurowissenschaftlichen Gemeinschaft und besonders der Universität Leipzig, die er sich als seine neue Lebens- und Wirkungsstätte gerade erschlossen hatte. Er hatte für die kommenden Jahre weitreichende wissenschaftliche und private Pläne. Umso schmerzlicher ist für uns der Verlust dieses herausragenden und lebenswerten Menschen.

Korrespondenzadressen

Prof. Dr. A. Reichenbach
Paul-Flechsig-Institut für Hirnforschung,
Abt. Pathophysiologie,
Universität Leipzig
Liebigstraße 19, 04103 Leipzig
reia@medizin.uni-leipzig.de

Prof. Dr. M. Prinz
Department of Neuropathology
University of Freiburg
Breisacherstr. 64
79106 Freiburg
marco.prinz@uniklinik-freiburg.de

Systematisch und praxisnah



T. Bartsch, P. Falkai (Hrsg.)

Gedächtnisstörungen

Diagnostik und Rehabilitation

- Das erste deutschsprachige klinisch orientierte Werk zu Gedächtnisstörungen – systematisch und praxisnah dargestellt
- Praktischer Nutzen für Neurologen, Psychiater und alle ärztlichen Mitarbeiter an Gedächtnisambulanzen
- Mit Fallbeschreibungen, Flussdiagrammen, Zusammenfassungen und praktischen Tipps

Neben neurophysiologischen Grundlagen stehen die verschiedenen Gedächtnisstörungen und ihre speziellen Störungsbilder im Zentrum des Buchs.

2013. XXI, 381 S. 88 Abb., 80 in Farbe.

€ (D) 79,99 | € (A) 82,23 | * sFr 100,00
ISBN 978-3-642-36992-6 (Print)

€ (D) 62,99 | € (A) 62,99 | * sFr 80,00
ISBN 978-3-642-36993-3 (eBook)

€ (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.

130486

Bestellen Sie jetzt: springer.com

Jugend forscht – Sonderpreis der Neurowissenschaftlichen Gesellschaft 2015



Die Neurowissenschaftliche Gesellschaft vergibt jährlich einen Sonderpreis für ein neurowissenschaftliches Projekt im Rahmen des Bundeswettbewerbs „Jugend forscht“. Der Preis ist mit 1000 € dotiert, zudem werden die Preisträger zur Göttinger Tagung eingeladen und erhalten für ein Jahr ein freies Abonnement für *Neuroforum*.

Die Preisträgerin 2015 ist die 19-jährige Theresa Angles aus Weimar, die am Musikgymnasium Schloss Belvedere eine professionelle Musikausbildung absolviert. Neben dem Sonderpreis der NWG für eine Arbeit auf dem Gebiet der Neurowissenschaften erhielt sie den 2. Preis Biologie, gestiftet von der Helmholtz-Gemeinschaft Deutscher Forschungszentren

Sie stellte sich in Ihrer Arbeit die Frage „Hören Streicher besser als Bläser?“

Ein gutes Gehör ist für Musiker unerlässlich. Theresa Angles wollte herausfinden, welche Faktoren die Leistung des Gehörsinns beeinflussen. Mit einer Versuchsgruppe führte sie einen speziell für diese Fragestellung entwickelten Hörtest durch, der die Fähigkeit untersucht, Tonhöhen unterscheiden zu können. Die so ermittelten Daten überprüfte die Jung-



▲ Jugend forscht Preisträgerin Theresa Angles mit Jurymitglied Prof. Dr. Carsten Duch (Mitte)

forscherin im Hinblick auf relevante Einflussfaktoren bei den Testpersonen wie das hauptsächlich gespielte Instrument oder das kulturelle Umfeld. Sie stellte signifikante Zusammenhänge fest, beispielsweise dass Personen, die ein Streichinstrument spielen, in dem Test besser abschnitten als Personen, die ein Blasinstrument spielen.

Der Preis wurde von NWG-Mitglied Professor Carsten Duch, der auch Mitglied der Fachgebietsjury Biologie bei Jugend forscht ist, beim Bundeswettbewerb, der vom 26. – 30. Mai 2015 in Ludwigshafen stattfand, überreicht.

Göttinger Jahrestagung 2015 – ein Forum für den wissenschaftlichen Nachwuchs



Helmut Kettenmann

Zum elften Mal fand die Göttinger Jahrestagung vom 18. – 21. März 2015 unter der wissenschaftlichen Leitung der NWG statt. In der Liste der Neurobiologentagungen, aus denen sie hervorgegangen ist, wäre sie die 35ste gewesen. Nur wenige neurowissenschaftliche Kongressreihen können auf eine so lange Tradition zurückblicken. Und dabei ist das Gesicht der Tagung über all die Jahre unver-

ändert jung geblieben. Über 50 % der Teilnehmer sind unter 30 Jahre alt, über 60 % sind Studenten und Doktoranden. Die zweitstärkste Gruppe sind Postdocs mit 22 %, was auch dem mit knapp 34 % sehr gut vertretenen Alterssegment der 30–39 Jährigen entspricht (■ **Abb. 1**).

Das Programmkomitee hat versucht, dieser Altersstruktur Rechnung zu tragen. Ein Schwerpunkt der Tagung liegt traditionell ohnehin auf den Poster Sessions. Sie wurden von bisher sechs auf

nun acht erweitert, 765 Poster wurden gezeigt. Nachdem bei der letzten Tagung im Jahr 2013 erstmalig in jedem Symposium zwei Slots für Nachwuchswissenschaftler vergeben wurden, gab es in diesem Jahr zudem die Möglichkeit, sich als Student für einen Kurzvortrag in einem der beiden Breaking News Symposien zu bewerben. 70 Studenten hatten davon Gebrauch gemacht, 20 waren ausgewählt worden. In den Symposien konnten sich 47 Studenten mit einem Vortrag präsentieren.

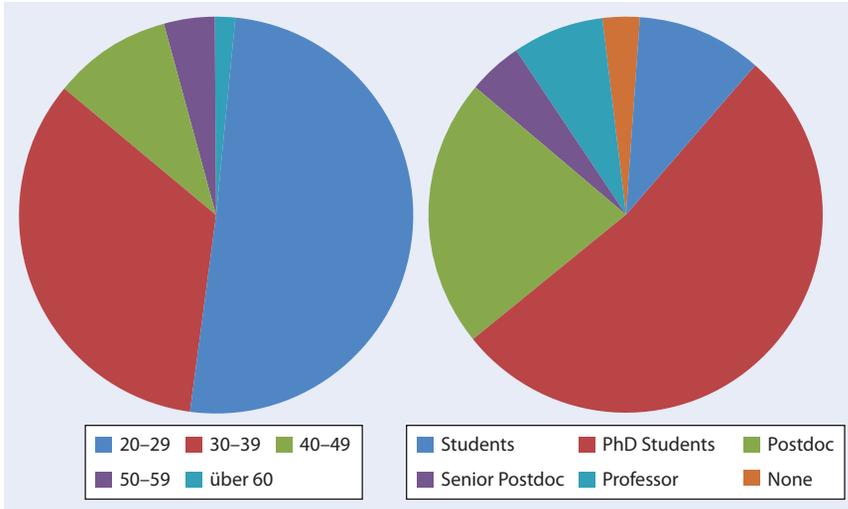


Abb. 1 ▲ Alter und beruflicher Status der Teilnehmer

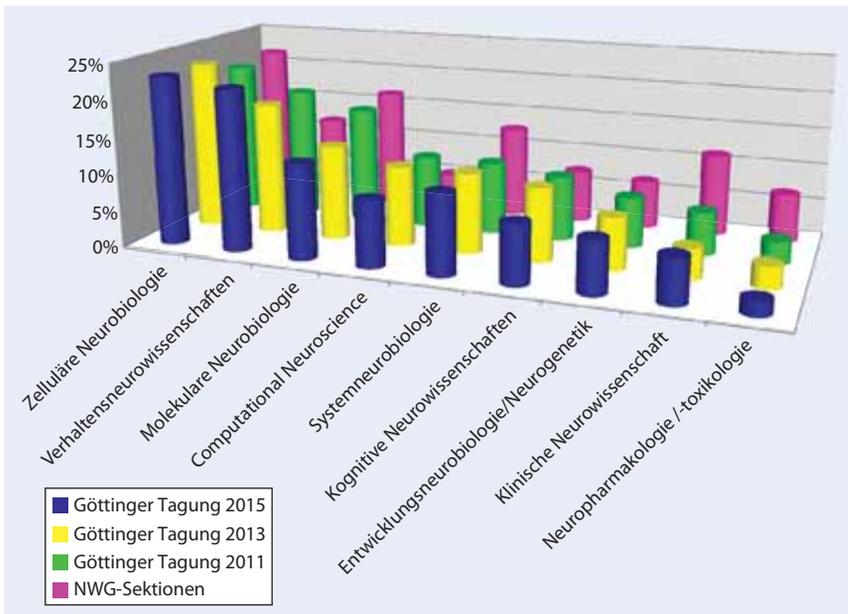


Abb. 2 ▲ Vergleich der NWG-Sektionen mit den Themenschwerpunkten bei den Göttinger Tagungen 2011–2015

Eine weitere Neuerung war die Erhöhung der Anzahl der Symposien von 24 auf 34, so wie es bei der Mitgliederversammlung im Jahr 2013 beschlossen worden war. Bei leicht veränderter Programmstruktur gab es nun sechs Symposienblöcke mit jeweils fünf oder sechs parallelen Symposien. 138 Sprecher hielten einen Vortrag in den Symposien, 63 von ihnen kamen aus dem Ausland.

Das wissenschaftliche Programm wurde abgerundet durch das Satellitensymposium der Schram-Stiftung, das am Tag

vor der Tagung stattfand. Dieses wurde allerdings überschattet durch den Tod des Gründers der Stiftung, Armin Schram, der Mitte Januar 2015 verstorben war. In den Mittagspausen fanden vier Workshops zu den Themen Tierschutz, wissenschaftliches Publizieren, deutsch-chinesische Kooperationen in den Neurowissenschaften und DFG-Förderung statt.

Mit 1586 Teilnehmern war die Tagung gut besucht, auch wenn gegenüber 2013 (1619 Teilnehmer) ein leichter Rückgang zu verzeichnen ist. Dieser Trend ist aller-

dings allgemein bei thematisch breit aufgestellten Tagungen, so auch z. B. auch beim FENS Forum, zu beobachten. Dennoch ist es ein besonderes Anliegen der NWG, die Neurowissenschaften in ihrer ganzen Breite zu repräsentieren. Eine thematische Schwerpunktsetzung auf der Tagung ist nicht beabsichtigt. Wie der Vergleich der Arbeitsrichtungen der Teilnehmer der Göttinger Tagung mit der Sektionsstärke der NWG (siehe ■ Abb. 2) zeigt, gelingt dies recht gut, lediglich die klinischen Neurowissenschaften sind auf der Göttinger Tagung im Vergleich zur Sektionsstärke unterrepräsentiert, während die Verhaltensneurowissenschaften stärker vertreten sind.

Die sieben international renommierten Hauptredner der Tagung – darunter zwei ehemalige FENS-Präsidenten – kamen alle aus dem Ausland (Dänemark, England, Ungarn und USA), lediglich die beiden Preisträger des Schilling- und des FEI Technologie-Preises waren in Deutschland arbeitende Wissenschaftler. Insgesamt nahmen 394 Ausländer an der Tagung teil, das entspricht etwa einem Viertel. Sie kamen aus 41 Ländern, wobei erstmals auch Länder gut vertreten waren, aus denen bisher keine oder nur wenige Teilnehmer gekommen waren, so z. B. Russland oder Schweden.

Innerhalb Deutschlands scheint die Neuro-Landschaft stabil zu sein. Göttingen war naturgemäß mit 208 Teilnehmern am stärksten vertreten, Berlin, Magdeburg, Tübingen, München/Martinsried und Köln gehören nach wie vor zu den wichtigsten Neuro-Zentren in Deutschland. Mit nach oben geschoben hat sich Hamburg in diesem Jahr.

Das Geschlechterverhältnis der Teilnehmer/innen war ausgewogen, auch wenn sich der Trend, der sich schon 2013 abzeichnete, nämlich ein leichter Überhang zugunsten der Frauen, mit 62 % weiblichen und 38 % männlichen Teilnehmern weiter fortsetzte.

Das Programmkomitee bestehend aus dem Vorstand der NWG, dem lokalen Organisator und Erwin Neher, hatte sich im Februar 2014 getroffen, um die Symposien und Hauptredner auszuwählen. Tagungspräsident war wie immer der amtierende NWG-Präsident. Die Geschäftsstelle der NWG hatte im Vergleich zur vorher-

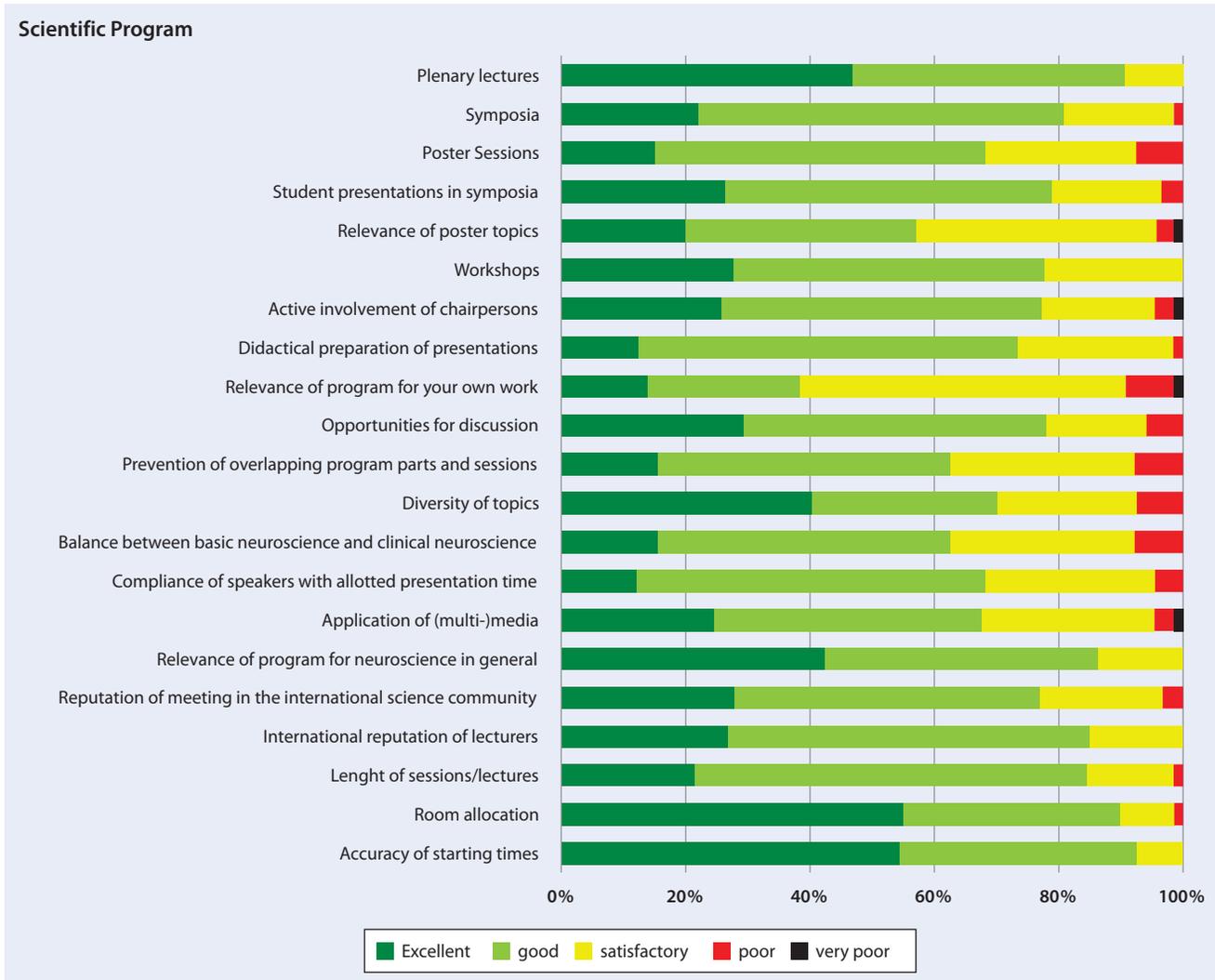


Abb. 3 ▲ Ergebnis der Umfrage zum wissenschaftlichen Programm

rigen Tagung weitere Aufgaben nach Berlin übernommen, um die lokale Organisation bei der Vorbereitung der Tagung weitgehend zu entlasten. Diese lag erstmals in den Händen von Professor Martin Göpfert und den Mitarbeitern seiner Gruppe Zelluläre Neurowissenschaften am Schwann-Schleiden-Forschungszentrum. Dank des überaus engagierten Einsatzes dieser Gruppe und der Unterstützung der lokalen Neurogemeinschaft in Göttingen ging die Göttinger Tagung reibungsloser denn je über die Bühne, wie die Teilnehmerbefragung zeigt (s. **Abb. 3 und 4**).

Die Umfrage, die zur Qualitätssicherung der Tagung durchgeführt wurde, belegt, dass die Teilnehmer sowohl mit dem wissenschaftlichen Programm als auch mit der Durchführung der Tagung

grundsätzlich zufrieden sind. Einer der wenigen Kritikpunkte, auf den das Programmkomitee der nächsten Tagung aktiv Einfluss nehmen könnte, wäre eine bessere Ausgewogenheit von klinischen und Grundlagenneurowissenschaften. Bei der Tagungsorganisation und -abwicklung wurde vor allem die Hotelzimmersituation kritisiert. Da in diesem Jahr zeitgleich mit der Göttinger Tagung in Hannover die CeBIT stattfand, hatten die Hotels zum einen die Zimmerpreise angehoben, und es waren außer den von der Geschäftsstelle im Vorhinein reservierten Kontingenten nur schwer günstige Zimmer zu bekommen. Manche Hotels verlangten auch eine Mindestzahl an Übernachtungen. Weitere Kritikpunkte betreffen die Website, die Online – Registrierung und die Abstract – Einreichung. Hier

kann sicherlich bis zur nächsten Tagung einiges verbessert werden. Erfreulich ist, dass die Arbeit aller beteiligten Mitarbeiter sowohl in der Geschäftsstelle während der Vorbereitung der Tagung als auch vor Ort während der Tagung mit über 90% als exzellent bis gut bewertet wurden. Nur 3% der Befragten wollen nicht wieder zu nächsten Tagung kommen, 55% möchten wieder dabei sein, die restlichen 42% wissen es noch nicht. 64% würden eine APP für das Programm begrüßen, wobei 35% trotzdem ein gedrucktes Programm haben möchten. Die restlichen 36% bevorzugen sogar nur ein gedrucktes Programm. Damit wird mit insgesamt 71% eindeutig eine Lanze für den Erhalt des gedruckten Programms gebrochen.

An der Umfrage haben sich 71 Personen beteiligt, was leider nur knapp 5% al-

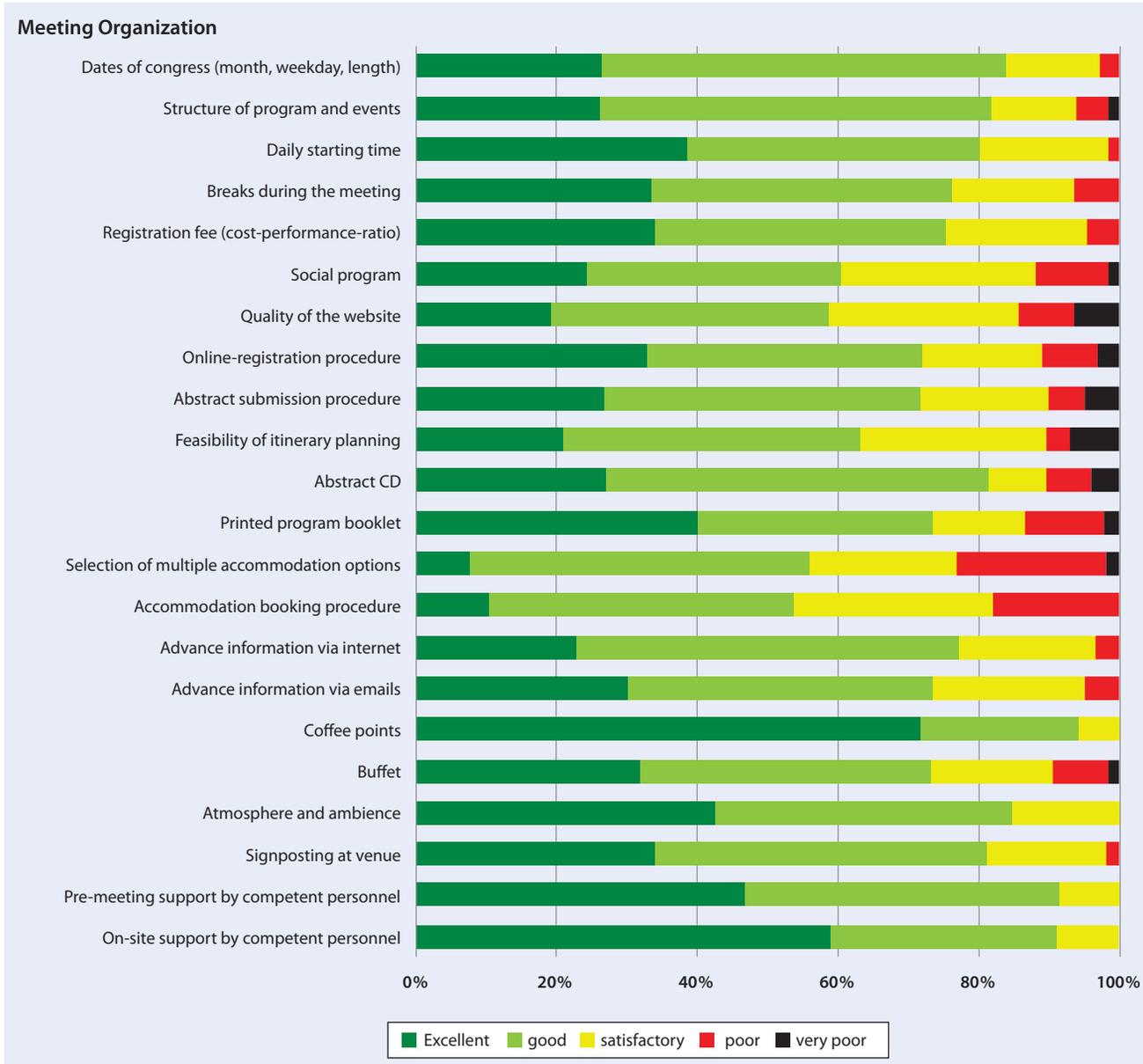


Abb. 4 ▲ Ergebnis der Umfrage zur Durchführung der Tagung

ler Teilnehmer entspricht. Damit ist die Beteiligung natürlich relativ gering und es stellt sich die Frage, als wie repräsentativ das Ergebnis zu werten ist.

Nach dem Spiel ist vor dem Spiel: Sie finden in dieser Ausgabe von Neuroforum bereits wieder den Call for Symposia für die Tagung 2017. Wir möchten alle Mitglieder auffordern, sich aktiv mit Symposienvorschlägen an der Tagung zu beteiligen und diese auf diesem Weg mitzugestalten. Auch wenn die NWG zum jetzigen Zeitpunkt noch keine Zusage für eine finanzielle Unterstützung der Sym-

posien machen kann, wird die NWG wieder bei der DFG auch für die kommende Tagung Reisekostenbeihilfe für ausländische Redner beantragen. In den vergangenen Jahren hat die NWG bei diese Anträgen erfolgreich Mittel eingeworben und wir hoffen, dass dies auch weiterhin so sein wird. Zum Schluss sei noch erwähnt, dass nur etwa ein Drittel der Teilnehmer NWG-Mitglieder waren. Diese macht wieder einmal deutlich, dass die NWG noch ein erhebliches Wachstumspotenzial in Bezug auf die Mitgliederzahlen hat. Auch hier sind die Mitglieder auf-

gefordert, aktiv zu werden und Mitglieder zu werben.

Call for Symposia

Symposia dealing with all areas of neuroscience research are invited. The applicant should submit a proposal containing the title of the planned symposium, the name(s) and address(es) of the organizer(s), a short description of the aims of the symposium and the names, addresses and topics of the speakers to be invited. The NWG strives to increase the proportion of women as organizers and speakers of symposia. The gender distribution within each proposal will therefore be one selection criterion. For more information please visit the Society's website: <http://nwg.glia.mdc-berlin.de>

Deadline for submission of a symposium proposal: February 15, 2016

Twelfth Göttingen Meeting of the German Neuroscience Society

March 22–25, 2017

Stipends:

The German Neuroscience Society will provide stipends for young qualified researchers. Details will be announced at <http://www.nwg-goettingen.de/2017/>

The programmes of the

last meetings are available at

<http://nwg.glia.mdc-berlin.de/de/conference/archive/>

Program Committee:

Prof. Dr. Hans-Joachim Pflüger (Chair)
Prof. Dr. Ansgar Büschges
Prof. Dr. Herta Flor
Prof. Dr. Charlotte Förster
Prof. Dr. Eckhard Friauf
Prof. Dr. Martin Göpfert
Prof. Dr. Gerd Kempermann
Prof. Dr. Matthias Kneussel
Prof. Dr. Michael Koch
Prof. Dr. Albert Ludolph
Prof. Dr. Tobias Moser
Prof. Dr. Erwin Neher
Prof. Dr. Christine Rose
Prof. Dr. Stefan Rotter
Prof. Dr. Christian Steinhäuser

Local Organizers:

Prof. Dr. Martin Göpfert
Zelluläre Neurobiologie
Schwann-Schleiden-Forschungszentrum
Julia-Lermontowa-Weg 3
37077 Göttingen
mgoepfe@gwdg.de

Organization:

Neurowissenschaftliche Gesellschaft e.V.
Max Delbrueck Center for Molecular Medicine (MDC)
Berlin-Buch
Robert Roessle Str. 10
D-13092 Berlin
Germany
Phone: +49 30 9406 3336
Fax: +49 30 9406 2813
E-Mail: korthals@mdc-berlin.de
Homepage: <http://nwg.glia.mdc-berlin.de>

Guter Rat muss nicht teuer sein



5., aktualisierte u. erw. Aufl.
2014. XIII, 326 S. Brosch.
978-3-662-43664-6
€ (D) 19,99 | € (A) 20,55 |
* sFr 25,00



2015. IX, 227 S. Geb.
978-3-662-45336-0
€ (D) 14,99 | € (A) 15,41 |
* sFr 19,00



5., korr. Aufl. 2014.
X, 192 S. 36 Abb. in Farbe.
Brosch.
978-3-642-41676-7
€ (D) 19,99 | € (A) 20,55 |
* sFr 25,00



2015. IX, 100 S. 19 Abb.
Mit Online-Extras. Brosch.
978-3-662-44403-0
€ (D) 19,99 | € (A) 20,55 |
* sFr 25,00



2014. XI, 115 S. 5 Abb.
Brosch.
978-3-642-54822-2
€ (D) 19,99 | € (A) 20,55 |
* sFr 25,00



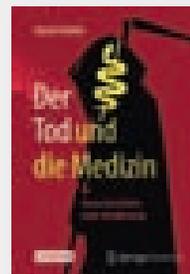
2014. XI, 230 S. 172 Abb.
in Farbe. Brosch.
978-3-662-43755-1
€ (D) 19,99 | € (A) 20,55 |
* sFr 25,00



2014. X, 244 S. 79 Abb.
Brosch.
978-3-642-38356-4
€ (D) 19,99 | € (A) 20,55 |
* sFr 25,00



2015. XIII, 205 S. 30 Abb.,
29 Abb. in Farbe. Brosch.
978-3-662-44346-0
€ (D) 19,99 | € (A) 20,55 |
* sFr 25,00



2015. IX, 250 S. 25 Abb.
Geb.
978-3-662-45206-6
€ (D) 24,99 | € (A) 25,69 |
* sFr 31,50

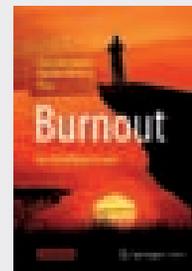
Hilfe zur Selbsthilfe



6. Aufl. 2015. 190 S.
33 Abb. in Farbe.
Brosch.
978-3-662-45807-5
€ (D) 19,99 | € (A)
20,55 | *sFr 25,00



2. Aufl. 2014. X,
154 S. Geb.
978-3-658-02393-5
€ (D) 19,99 | € (A)
20,55 | *sFr 25,00



2015. XII, 326 S.
Brosch.
978-3-658-07702-0
€ (D) 17,99 | € (A)
18,49 | *sFr 22,50



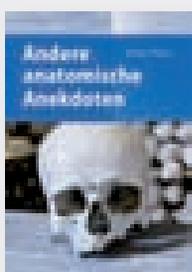
3. Aufl. 2015. XI,
124 S. Brosch.
978-3-662-44157-2
€ (D) 22,99 | € (A)
23,63 | *sFr 29,00



2014. XVI, 220 S.
19 Abb. Geb.
978-3-642-54317-3
€ (D) 14,99 | € (A)
15,41 | *sFr 19,00



2., vollst. überarb.
Aufl. 2014. XI,
111 S. 26 Abb.
Mit Online-Extras.
Brosch.
978-3-642-39325-9
€ (D) 19,99 | € (A)
20,55 | *sFr 25,00



2014. X, 165 S. Geb.
978-3-642-45002-0
€ (D) 19,99 | € (A)
20,55 | *sFr 25,00



2015. XVIII, 269 S.
9 Abb. Geb.
978-3-642-54973-1
€ (D) 24,99 | € (A)
25,69 | *sFr 31,50



2015. X, 217 S.
41 Abb., 22 Abb. in
Farbe. Brosch.
978-3-662-45263-9
€ (D) 19,99 | € (A)
20,55 | *sFr 25,00

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

Ich optiere für folgende 2 Sektionen:
(bitte ankreuzen)

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

Ich bin Student ja nein
(Bescheinigung anbei)

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: DEUTDE33110

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

Kartenummer _____
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 _____

Glass Capillary Nanoinjector



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

Wireless Digital Stereotaxic



- 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