

4.07

Perspektiven der Hirnforschung



# Neuro forum

Organ der Neurowissenschaftlichen Gesellschaft



*Multimodaler Atlas des menschlichen Gehirns: Weg zur Struktur-Funktionsanalyse*

*Drosophila-Antenne gewährt Einblicke in grundlegende Mechanismen des Hörens*

*Hippokampale Estrogensynthese und synaptische Plastizität*

# Call for Symposia

Symposia dealing with all areas of neuroscience research are invited. The applicant should submit a proposal containing the title of the symposium planned, the name(s) and address(es) of the organizer(s), a short description of the aims of the symposium and the names and addresses of the speakers to be invited. The necessary symposium proposal form can be obtained from the German Neuroscience Society or from the Society's website: <http://nwg.glia.mdc-berlin.de>

Deadline for submission of a symposium proposal:

**January 31, 2008**

## Eighth Göttingen Meeting of the German Neuroscience Society

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



**March 25–29, 2009**

#### Programme Committee:

Prof. Dr. Mathias Bähr (Chair)  
Prof. Dr. Ad Aertsen  
Prof. Dr. Niels Birbaumer  
Prof. Dr. Ulrich Dirnagl  
Prof. Dr. Andreas Draguhn  
Prof. Dr. Ulf Eysel  
Prof. Dr. Michael Frotscher  
Prof. Dr. Eckart Gundelfinger  
Prof. Dr. Hanns Hatt  
Prof. Dr. Hans-Peter Hartung  
Prof. Dr. Klaus-Peter Hoffmann  
Prof. Dr. Uwe Homberg  
Prof. Dr. Sigrun Korsching  
Prof. Dr. Kerstin Kriegstein  
Prof. Dr. Erwin Neher  
Prof. Dr. Rainer Schwarting

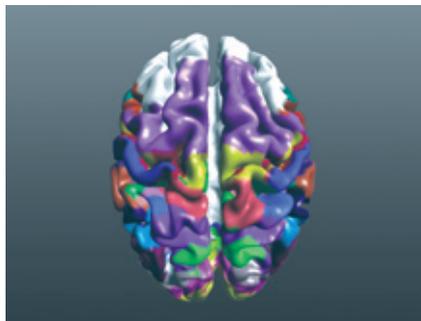
#### Local Organizer:

Prof. Dr. Kerstin Kriegstein  
Bereich Humanmedizin  
Georg-August Universität  
Abt. Neuroanatomie  
Kreuzberg 36  
D-37075 Göttingen  
Phone: +49 551 377052  
Fax: +49 551 3914016  
eMail: [nbc@uni-goettingen.de](mailto:nbc@uni-goettingen.de)  
Homepage: <http://www.neuro.uni-goettingen.de>;  
<http://www.neuroanatomie.uni-goettingen.de/home.htm>

#### Organization:

Neurowissenschaftliche Gesellschaft e.V.  
Max Delbrueck Center for Molecular Medicine  
Robert-Roessle-Str. 10  
D-13092 Berlin  
Phone: +49 30 9406 3133  
Fax: +49 30 9406 3819  
eMail: [gibson@mdc-berlin.de](mailto:gibson@mdc-berlin.de)  
Homepage: <http://nwg.glia.mdc-berlin.de>

The programme  
of the last meeting (2007)  
is still available at  
<http://www.neuro.uni-goettingen.de/>



**Zum Titelbild: Maximum Probability Map (MPM) im MNI-Referenzgehirn (s. nachfolgenden Artikel Amunts et al., S. 112-121)**



**Vorstand der  
Amtsperiode 2007/2009**

*Präsident:*

**Prof. Dr. Mathias Bähr, Göttingen**

*Vizepräsident:*

**Prof. Dr. Sigrun Korsching, Köln**

*Schatzmeister:*

**Prof. Dr. Andreas Draguhn, Heidelberg**

*Generalsekretär:*

**Prof. Dr. Ulrich Dirnagl, Berlin**

*Sektionssprecher*

*Computational Neuroscience:*

**Prof. Dr. Ad Aertsen, Freiburg**

*Entwicklungsneurobiologie/Neurogenetik:*

**Prof. Dr. Michael Frotscher, Freiburg**

*Klinische Neurowissenschaften:*

**Prof. Dr. Hans-Peter Hartung, Düsseldorf**

*Kognitive Neurowissenschaften:*

**Prof. Dr. Niels Birbaumer, Tübingen**

*Molekulare Neurobiologie:*

**Prof. Dr. Eckart Gundelfinger, Magdeburg**

*Neuropharmakologie und -toxikologie:*

**Prof. Dr. Rainer Schwarting, Marburg**

*Systemneurobiologie:*

**Prof. Dr. Ulf Eysel, Bochum**

*Verhaltensneurowissenschaften*

**Prof. Dr. Uwe Homberg, Marburg**

*Zelluläre Neurobiologie:*

**Prof. Dr. Hanns Hatt, Bochum**

Inhalt 111

HAUPTARTIKEL

**Katrin Amunts und Karl Zilles** 112

Multimodaler Atlas des menschlichen Gehirns:  
Ein Weg zur integrierten Struktur-Funktionsanalyse

**Martin C. Göpfert** 122

*Drosophila*-Antenne gewährt Einblicke in grundlegende  
Mechanismen des Hörens

**Lars Fester, Janine Prange-Kiel und Gabriele M. Rune** 127

Hippokampale Estrogensynthese und synaptische Plastizität

ARTIKEL DES QUARTALS

**P. Wulff, T. Goetz, E. Leppä, A. M. Linden, M. Renzi, J. D. Swinny,** 134

**O. Y. Vekovischeva, W. Sieghart, P. Somogyi, E. R. Korpi, M. Farrant  
und W. Wisden**

From synapse to behavior: rapid modulation of defined neuronal types with  
engineered GABA<sub>A</sub> receptors

FORSCHUNGSFÖRDERUNG

**Marlies Dorlöchter und Hella Lichtenberg** 137

NEURON: ein Netzwerk europäischer Forschungsförderer

STREIFLICHT

**Joachim Schmidt** 140

Heidi Klum und das Modellsystem in der Biologie

NACHRICHTEN AUS DER DFG

Eigene Stelle ohne zeitliche Befristung beantragbar 141

NACHRICHTEN AUS DER NEUROWISSENSCHAFTLICHEN GESELLSCHAFT

Neurowissenschaften in der gymnasialen Oberstufe 2008 141

Kursprogramm 2008 der neurowissenschaftlichen Graduiertenkollegs 144

in Verbindung mit der Neurowissenschaftlichen Gesellschaft e.V.

Stipendien für das Forum of European Neuroscience – 145

FENS 2006 in Genf (12. - 16. Juli 2008)

AUSBLICK 146

BÜCHER

„Parkinson-Syndrome“ und „Die Parkinson-Krankheit“ 146

IMPRESSUM 146



# Multimodaler Atlas des menschlichen Gehirns: Ein Weg zur integrierten Struktur-Funktionsanalyse

Katrin Amunts und Karl Zilles

## Zusammenfassung

**Brodmanns Hirnkarte (1909) ist immer noch eine weit verbreitete Referenz zur Analyse des Zusammenhangs von Struktur und Funktion bei funktionell bildgebenden Untersuchungen. Der direkte Vergleich (z.B. über den computerisierten Talairach-Atlas) mit Befunden aus der Bildgebung ist jedoch fraglich und reliable Aussagen darüber, welche zytoarchitektonischen Areale bei einer bestimmten Hirnfunktion involviert sind, können nicht getroffen werden. Wir zeigen hier deshalb einen neuen multimodalen, dreidimensionalen Atlas auf der Basis von Kartierungen an histologischen Schnittserien von zehn *post mortem* - Gehirnen. Zytoarchitektonische Analysemethoden haben sich seit Brodmanns Zeiten deutlich weiterentwickelt: (i) die Arealgrenzen werden über ein benutzerunabhängiges Verfahren bestimmt; (ii) sie werden mit denen einer Rezeptorarchitektonischen Kartierung im Sinne eines multimodalen Ansatzes abgestimmt; (iii) die individuellen Karten werden in einen gemeinsamen 3D-Referenzraum gebracht und „Probability maps“ berechnet, die für jeden Punkt des Raumes Angaben zur interindividuellen Variabilität in Ausdehnung und Lage eines Areals enthalten.**

## Abstract

**A multimodal atlas of the human brain for integrated analysis of structural-functional relationships.**

**Brodmann's parcellation scheme (1909) is still the most widely used cytoarchitectonic map and microanatomical reference for functional imaging studies. Its comparison (e.g., as part of the Talairach atlas) with functional imaging data, however, is questionable, and reliable conclusions about cytoarchitectonic areas which are involved in a certain brain function cannot be drawn. Accordingly, we here present a new multimodal, three-dimensional atlas as obtained from mapping in histological sections of ten human *post mortem* brains. Cytoarchitectonic mapping of the cerebral cortex has been improved since Brodmann: (i) borders of cortical areas were identified using observer-independent statistical analyses of local changes in cytoarchitecture; (ii) they were compared with receptorarchitectonic borders for providing a multimodal atlas; (iii) the individual cytoarchitectonic maps were warped to a 3D standard reference brain, and probabilistic maps were created which quantify the voxel-wise intersubject variability in localization and extent of cytoarchitectonic areas.**

**Key words: brain; human; cerebral cortex; cytoarchitecture; receptorarchitecture; brain atlas**

## Anatomische Hirnkarten

Seit dem späten 19. Jahrhundert wurde versucht, mit Hilfe von zyto- (Brodmann 1909; von Economo und Koskinas 1925) und myeloarchitektonischen (Vogt und Vogt 1919a; Flechsig 1927) Untersuchungen die Struktur und Funktion des Gehirns zu verstehen. Von Anfang an beherrschte ein Gedanke das Konzept der Forscher, der bis heute das Gebiet des „Human Brain Mapping“ bestimmt: Struktur und Funkti-

on des Gehirns sollten als untrennbare Aspekte seiner Organisation, als zwei Seiten desselben Sachverhalts gesehen werden. Über eine lange Periode war es allerdings nur möglich, Erkenntnisse über die Lokalisation der Funktionseinheiten aus klinischen Untersuchungen an Patienten mit neurologischen oder psychiatrischen Erkrankungen oder in Tierexperimenten zu gewinnen. Dabei wurde deutlich, dass bei jeder Untersuchung des menschlichen Gehirns das ihm innewohnende Prinzip

der regional unterschiedlichen Feinstruktur zu berücksichtigen war (Fritsch und Hitzig 1870; Vogt und Vogt 1926; Penfield und Rasmussen 1950). Dieses Prinzip ist in der 1909 publizierte Hirnkarte von Brodmann paradigmatisch repräsentiert (Abbildung 1). Durch die Analyse der regional spezifischen Verteilungsmuster von Nervenzellen ermöglicht die Zytoarchitektonik u.a. eine Gliederung der Hirnrinde in verschiedene, mikrostrukturell definierte Einheiten, sogenannte kortikale Areale. Brodmann war davon überzeugt, dass die zytoarchitektonische Gliederung der Hirnrinde mit einer funktionellen Spezialisierung korreliert. In einer umfangreichen späten Publikation, die in der heutigen Literatur jedoch kaum beachtet wird, hat Brodmann versucht, seinen zytoarchitektonischen und damit rein morphologisch definierten Hirnregionen anhand von neurologischen Ausfallerscheinungen jeweils spezifische „Funktionen“ zuzuordnen (Brodmann 1914).

Wege zu einem besseren Verständnis der Struktur-Funktionsbeziehungen wurden vor gut 20 Jahren eröffnet, als mit der Positronen-Emissionstomographie (PET) und später der Magnetresonanztomographie (MRT) erstmals morphologisch-funktionelle Untersuchungen nicht invasiv am kranken und gesunden Menschen durchgeführt werden konnten. Sofort ergab sich die Notwendigkeit einer die Mikrostruktur des Gehirns erfassenden anatomischen Referenz, um funktionelle Befunde präzise und reliabel morphologischen Einheiten zuordnen zu können. Damit erwachte auch wieder das Interesse an den alten zyto- und myeloarchitektonischen Karten, die mehr als ein halbes Jahrhundert zuvor Organisationsprinzipien des Gehirns zeigten, denen jedoch in fast allen Fällen keine definierte Funktion zugesprochen werden konnte. Ausnahmen bildeten hier motorische und somatosensorische Areale, für die durch elektrophysiologische Versuche im Tierexperiment und durch Stimulationsexperimente während neurochirurgischer Eingriffe starke Hinweise auf eine enge Beziehung zwischen Struktur und Funktion gewonnen werden konnten (z.B. Fritsch und Hitzig 1870; Leyton und Sherrington 1917; Vogt und Vogt 1926). So korreliert z.B. der primäre motorische Kortex mit dem Brodmann-Areal 4 (BA 4), und der somatosensorische Kortex mit den Arealen BA 1-3. In Analogie dazu wird auch für komplexere Hirnleistungen, die in Bildgebungsstudien bei gesunden Probanden beobachtet werden können, solch ein Zusammenhang unterstellt. Jedoch erfolgte

die Interpretation solcher Befunde häufig auf der Basis der Brodmann-Karte und/oder der Annahme, dass makroskopische Landmarken des Gehirns wie Gyri und Sulci ausreichend genau mit dessen Mikrostruktur korreliert sind. Dies wurde allerdings schon von den Pionieren der Hirnforschung bezweifelt (Brodmann 1909; Vogt und Vogt 1919b).

Auch andere Probleme treten bei der Nutzung der Brodmann-Karte als anatomische Referenz für die Interpretation funktioneller Bildgebungsstudien zutage:

- (1) Die Brodmann-Karte und andere Hirnkarten liegen in der Regel in Form von schematischen Zeichnungen eines „typischen“ Gehirns vor; Information aus der Tiefe der Sulci ist häufig nicht dargestellt, obwohl dort ca. 2/3 der Kortexoberfläche zu finden ist (Zilles et al. 1988). Diese Hirnkarten basieren zudem nicht auf einer nachvollziehbaren Zusammenführung von Befunden aus verschiedenen Gehirnen in ein gemeinsames räumliches Referenzsystem, d.h. die klassischen Hirnkarten sind in unterschiedlichem Grade Imaginationen eines prototypischen Hirnmodells.
- (2) Schematische Abbildungen von Hirnkarten sind *per se* nicht unmittelbar mit dreidimensionalen Daten funktionell bildgebender Studien vergleichbar.
- (3) Die Bestimmung der Areale und ihrer Grenzen in den klassischen Hirnkarten war entscheidend von den Mustererkennungsfähigkeiten und Erfahrungen des Untersuchers abhängig. Unterschiedliche Gewichtungen der Kriterien zur Abgrenzung von kortikalen Arealen führten dazu, dass Karten verschiedener Autoren nicht übereinstimmten und Lage, Größe und Anzahl der Areale von Karte zu Karte variierten. Die sich daraus ergebende Bandbreite der Interpretationen illustrieren die Karte von Bailey und von Bonin, die nur vier Grundtypen von Arealen aufführt (Bailey und von Bonin 1951) und die Karte der Vogts, die mehr als 150 Areale, Unterareale und regionale Modifikationen unterscheidet (Vogt und Vogt 1919b).
- (4) Die klassischen Hirnkarten bedürfen in vielen Bereichen des Gehirns einer Überarbeitung, weil sie nicht mit physiologischen und Bildgebungsbefunden korrelieren. Ein Beispiel dafür ist die Karte der Sehrinde, die bei Brodmann durch nur drei Areale repräsentiert wird – BA 17-19 (Abbildung 1). Retinotope Kartierungen und axonales Tracing (Maunsell und van Essen 1983; van Essen 1985; Tootell et al. 2004; Orban et al. 2004) haben jedoch gezeigt, dass man in dieser Region von mehr als einem Dutzend verschiedener Areale mit unterschiedlicher Mikrostruktur, Konnektivität und Funktion ausgehen muss. Während das Konzept des striären Kortex mit BA 17 als primäre Sehrinde (auch Area V1) bestätigt wurde und auch BA 18 als sekundärer visueller Kortex (Area V2) der alten Einteilung entspricht, ist das Konzept einer homogenen und großen Area 19 nicht haltbar, da es experimentell nachgewiesene Areale, z.B. für Form- oder Bewegungssehen nicht abbildet (Überblick bei z.B. Zilles und Clarke 1997).

Neben den Hirnkarten, die auf histologischen Befunden an *post mortem*-Gehirnen beruhen, wird in neuerer Zeit versucht, eine Kartierung auf der Basis makroskopischer Landmarken oder höchstauflösender Bildgebung mit MRT durchzuführen. So gibt es einige computerisierte Atlssysteme, die eine Einteilung der Hirnrinde in Bezug auf Gyri und Sulci als makroskopische Landmarken zeigen oder auf die Brodmann-

Karte zurückgreifen (z.B. Talairach und Tournoux 1988; Lancaster et al. 2001; Tzourio-Mazoyer et al. 2002; Klein und Hirsch 2005). Dies ist jedoch problematisch, da für die Grenzen der meisten kortikalen Areale keine hinreichend präzise Beziehung zu Sulci und Gyri hergestellt werden kann (z.B. Amunts et al. 1999). Aktuelle Verfahren der ultra-hochauflösten MR-Bildgebung beschränken sich bisher auf nur wenige kortikale Regionen (Fatterpekar et al. 2002; Walters et al. 2003; Fischl et al. 2004; Eickhoff et al. 2005b; Walters et al. 2007), ohne dass jedoch schon *in vivo* Auflösungsbereiche erreicht werden, die der Histologie basierten Zytoarchitektonik entsprechen.

Aus den Anforderungen der funktionellen Bildgebung an einen dreidimensionalen, anatomischen und auf mikrostrukturellen Befunden basierenden Atlas und den Unzulänglichkeiten früherer Karten ergibt sich daher die Notwendigkeit einer neuen Kartierung und eines neuen Atlssystemes des menschlichen Gehirns. Dieser Atlas sollte die bisher ungelösten Probleme (untersucherabhängige Definition arealer Grenzen, Vernachlässigung der interindividuellen Variabilität zwischen Gehirnen) berücksichtigen. Damit verbunden ist die Entwicklung von Verfahren zur dreidimensionalen Rekonstruktion von histologischen Schnittserien aus *post mortem*-Gehirnen und deren Transformation in einen gemeinsamen Referenzraum als Schnittstelle zwischen zytoarchitektonischer Hirnkarte und funktioneller Bildgebung. Im Folgenden werden die Methodik zur Generierung dreidimensionaler zytoarchitektonischer Karten beschrieben und Beispiele gegeben, wie die Karten in funktionell-bildgebenden Unter-

NEW PRECISION STEREOTAXIC INSTRUMENTS @  
WWW.WPI-EUROPE.COM

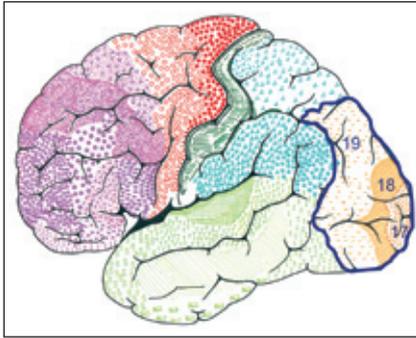
PRECISION STEREOTAXIC INSTRUMENTS

TAXIC-600 SERIES  
INCLUDING THE NEW  
UMP3-1 MICRO-  
INJECTION PUMP

DUAL MANIPULATOR  
STEREOTAXIC FRAME  
ADAPTORS FOR  
VARIOUS SPECIES  
AVAILABLE

SINGLE AND DUAL MANIPULATOR MODELS

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



**Abb. 1: Klassische Hirnkarte von Korbinian Brodmann (1909). Die Hirnoberfläche wurde über zytoarchitektonische Kriterien in mehr als 40 Areale unterteilt, die durch verschiedene Symbole gekennzeichnet und nummeriert sind. Die Nummerierung wählte Brodmann entsprechend dem Erscheinen des Areals von dorsal nach ventral in einer horizontalen Schnittserie. Hervorgehoben ist der visuelle Kortex, der in drei Areale, 17, 18 und 19, untergliedert wurde. Diese Dreiteilung lässt sich heute weder anatomisch noch funktionell aufrechterhalten (siehe z.B. die „Flatmap“ der Sehrinde von van Essen (van Essen 2005)).**

suchungen genutzt werden können. Außerdem wird gezeigt, dass die Bedeutung der Hirnkarten sich keineswegs in der Funktionslokalisation erschöpft. Schließlich wird die Verbindung zur Rezeptorarchitektur verschiedener Neurotransmittersysteme

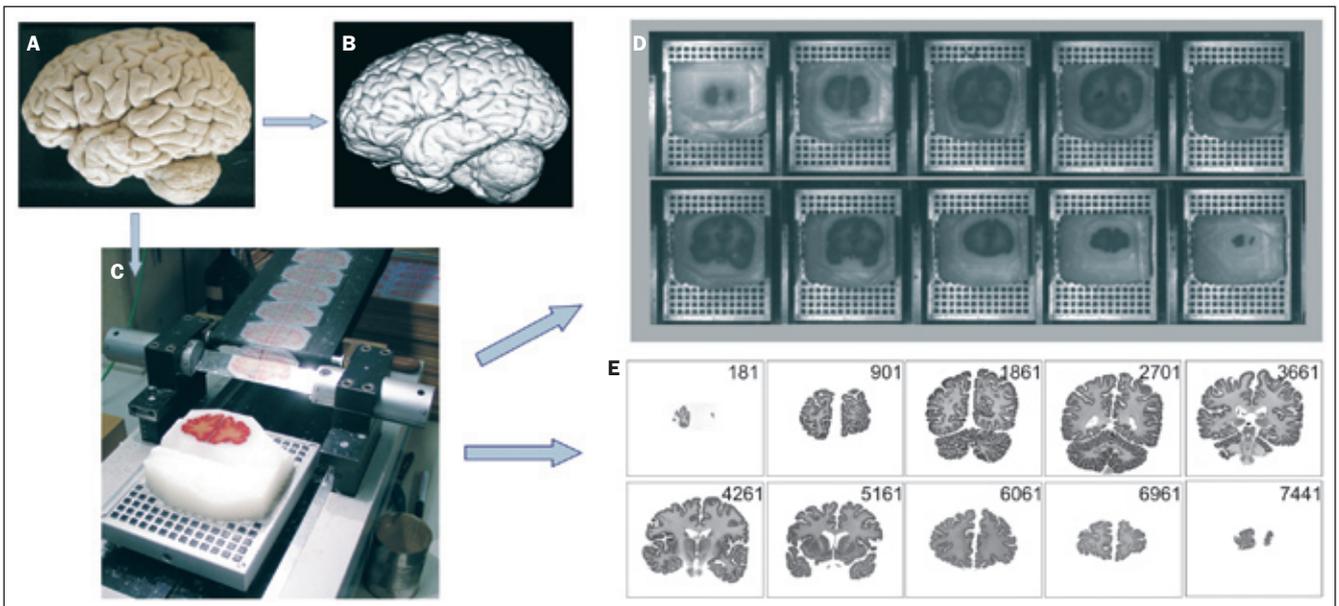
hergestellt und daraus das Konzept eines multimodalen Atlas des menschlichen Gehirns hergeleitet.

**Autopsiematerial, histologische Bearbeitung und 3D-Rekonstruktion der *post mortem*-Gehirne**

Der Hirnatlas basiert auf histologischen, zellkörpergefärbten Serienschritten einer Gesamtstichprobe von 18 *post mortem*-Gehirnen von Körperspendern, die entsprechend der ethischen und rechtlichen Rahmenbedingungen der Heinrich-Heine-Universität Düsseldorf akquiriert wurden. Das mittlere Alter der Stichprobe betrug  $65 \pm 16$  Jahre. Die Gehirne wurden für mehrere Monate in Formalin oder in Bodian-Lösung, einer Mischung aus Eisessig, Formaldehyd und Äthanol, fixiert. Von den fixierten Gehirnen wurden MR-Aufnahmen angefertigt (1.5 Tesla-Scanner Siemens, Erlangen; T1-gewichtete 3-D-FLASH-Sequenz (Flipwinkel  $40^\circ$ , TR = 40 ms, TE = 5 ms). Die Gehirne wurden anschließend in Paraffin eingebettet und in Serie geschnitten (Schnittdicke: 20  $\mu\text{m}$ ). Die Schnittrichtungen waren koronal ( $n=14$ ), sagittal ( $n=2$ ) und horizontal ( $n=2$ ). Jeder 60. Anschnitt (Koronalserie) wurde mit einer über dem Mikrotom angebrachten Kamera digitalisiert (= Blockbilder; Abbildung 2). In Abhängigkeit von der Hirngröße wurden 6000 - 8000 Schnitte pro Gehirn angefertigt und archiviert.

Jeder 15. Schnitt wurde auf Objektträger aufgezogen und gefärbt (Merker 1983), mindestens jeder 60. Schnitt wurde für die Kartierung ausgewertet.

Die gefärbten histologischen Schnitte wurden mit einem Flatbed-Scanner digitalisiert und 3D-rekonstruiert. Durch die histologische Bearbeitung, z.B. das Schneiden und Aufziehen der Schnitte auf Objektträger, entstehen Deformationen und Artefakte (z.B. Stauchungen der Präparate in Schnittrichtung, Risse, Falten), die für eine 3D-Rekonstruktion korrigiert werden müssen (Abbildung 3). Dazu wurden die Bilder der histologischen Schnitte zuerst mit Hilfe der Blockbilder in einem Bilderstapel ausgerichtet und anschließend über die MR-Aufnahme des fixierten Gehirns 3D-rekonstruiert (Abbildung 3; Schormann und Zilles 1998; Hömke 2006). Zur 3D-Rekonstruktion wurden sowohl linear-affine Transformationen (Skalierung, Rotation, Translation und Scherung), als auch nicht linear, elastische Anpassungsverfahren verwendet (Hömke 2006). Das letztere Verfahren basiert darauf, dass der Bilddatensatz des Gehirns als elastisches Medium modelliert wird. Der Datensatz kann dann mit Hilfe von „Kräften“ entlang von Grauwertgradienten deformiert werden, wobei die Kräfte entsprechend der Größe der regionalen Grauwertunterschiede im Bild berechnet werden. Als Ergebnis wird für den gesamten 3D-Datensatz ein Deformationsfeld generiert, das für jeden

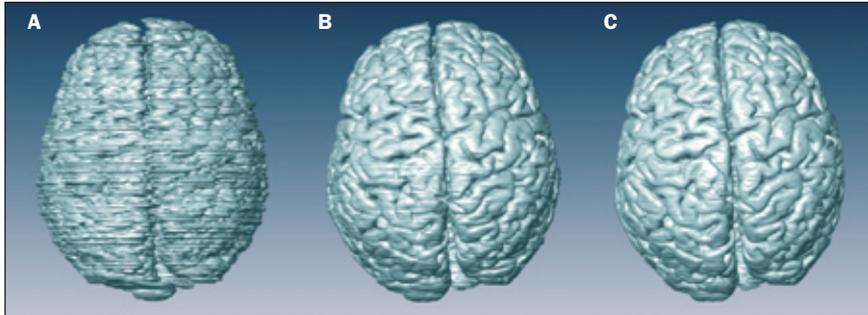


**Abb. 2A-E: Histologische Bearbeitung der *post mortem*-Gehirne. Von den fixierten Gehirnen (A) wurde eine MR-Aufnahme angefertigt (B), das Gehirn wurde in Paraffin eingebettet und in Serie geschnitten (C). Während des Schneidevorgangs wurden die Anschnittflächen („Blockbilder“) der Gehirne im Paraffinblock digitalisiert (D). Jeder 60. Schnitt auf Zellkörper gefärbt (E). Die histologischen Schnitte wurden anschließend digitalisiert und mit Hilfe der Bilder von (A) und (D) 3D-rekonstruiert (siehe Abb. 3).**



Bildpunkt der Zielstruktur einen Vektor enthält, der auf den entsprechenden Punkt in der Ausgangsstruktur verweist. Da bei einem kompletten Hirndatensatz die Auflösung zurzeit mindestens 256 x 256 x 256 Bildpunkte beträgt, ist das Verfahren rechnerisch sehr aufwendig. Es wird deshalb mit Hilfe eines Multiskalenansatzes und eines Multigradverfahrens für die innere Iteration gelöst (Henn und Witsch 2004; Hömke 2006).

unterschiedlicher Dicke vergleichbar zu machen. Die Form der GLI-Profile lässt sich durch zehn statistische Merkmale, die in einem Merkmalsvektor zusammengefasst werden, beschreiben und spiegelt das laminäre Muster eines Areals, d.h. seine Zytoarchitektur wider. Wenn man nun den Kortex Profil für Profil abtastet und Formunterschiede zwischen benachbarten Profilen mit Hilfe eines multivariaten Abstandsmaßes (Mahalanobis-Abstand)



**Abb. 3A-C: 3D-Rekonstruktion einer histologischen Schnittserie (Dorsalansicht) nach einfacher Stapelung der Hirnschnitte (A), nach linear-affiner (B) und nicht-linear elastischer Anpassung (C). Mit zunehmender Verarbeitung wird die Oberfläche glatter und die durch histologische Technik hervorgerufenen Artefakte werden korrigiert.**

Die Anpassungsverfahren führten zu einer deutlichen Reduktion der histologisch bedingten Artefakte und ergeben eine glatte Hirnoberfläche, die der von MR-Aufnahmen kompletter Gehirne entspricht – eine wichtige Voraussetzung für die spätere Vergleichbarkeit beider Modalitäten.

#### Kartierung der *post mortem*-Gehirne

Jeweils zehn *post mortem*-Gehirne waren dann Grundlage für die Kartierung kortikaler Areale, subkortikaler Kerngebiete und Faserbahnen. Eine komplette Auflistung der kartierten Regionen und der dazugehörigen Referenzen zeigt Tabelle 1. Die Bestimmung der Grenzen der kortikalen Areale erfolgte mit Hilfe eines statistischen Verfahrens, das Änderungen im laminären Muster des Kortex erkennt (Schleicher et al. 1999). Hierbei wurde in kortikalen Messregionen der „Grey Level Index“, GLI (Schleicher und Zilles 1990) als Maß für die Volumenfraktion der Zellkörper (Wree et al. 1982) ermittelt (Abbildung 4). Als Ergebnis entstanden GLI-Bilder, die für jeden Bildpunkt die grauwertcodierte Volumenfraktion enthalten. Entlang von Traversen wurden anschließend Profile extrahiert, die die Veränderungen des GLI von der Kortexoberfläche (Grenze Lamina I /II) bis zur Rinden-Mark-Grenze detektieren. Die Profile werden normiert um Kortizes

analysiert, zeigen signifikante Maxima im Abstandsmaß die Positionen, an denen sich das laminäre Muster des GLI signifikant ändert und weisen damit die Position einer kortikalen Grenze nach (Schleicher et al. 1999; Schleicher et al. 2000). Grenzen wurden dann als biologisch sinnvoll akzeptiert, wenn sie sich in mehreren benachbarten Schnitten nachweisen ließen.

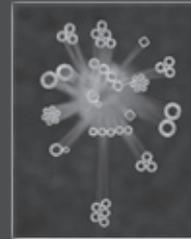
Die detektierten Grenzen wurden anschließend auf die hochaufgelösten Bilder der histologischen Schnitte (6000 x 7000 Pixel) übertragen und 3D-rekonstruiert. Hierbei kommen die gleichen Transformationsvorschriften zur Anwendung, die bei der 3D-Rekonstruktion der Bilderstapel der histologischen Schnittserien verwendet wurden. Diese Arbeiten sind sehr zeitintensiv – der mittlere Aufwand betrug in den letzten Jahren für jeden Untersucher pro Struktur etwa ein Jahr.

#### Stereotaktische, zytoarchitektonische Wahrscheinlichkeitskarten

Die Bilder der 3D-rekonstruierten Gehirne mit den eingezeichneten Strukturen wurden im nächsten Schritt in einen gemeinsamen Referenzraum überführt. Nach diesem Schritt sind die verschiedenen Gehirne in ihrer äußeren Form, aber auch in ihrem Sulcus- und Gyrusmuster nahezu identisch. Die Überlagerung der *post mor-*

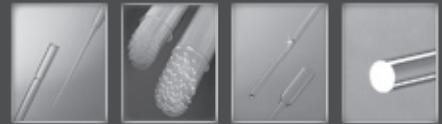
glas für  
wissenschaft  
labor  
industrie  
medizin  
technik

# hilgenberg



### Glaskapillaren

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



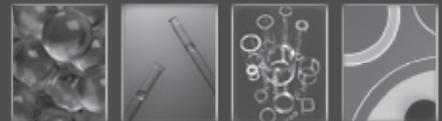
### Mikropipetten

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



### Füllnadeln

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



- Kapillaren & Fasern
- Rohre & Stäbe
- Füllkörper
- Pasteur- & Sonder-Pipetten



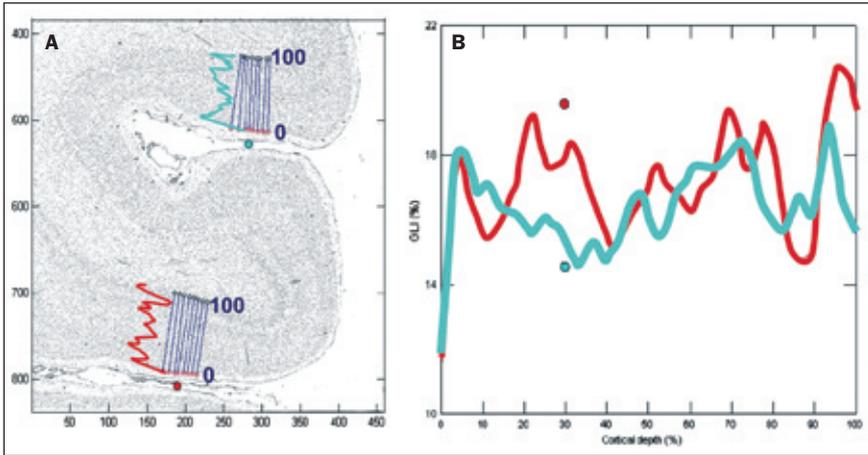
- Schaugläser & Plättchen
- Probenbehälter & NMR-Tubes
- und vieles mehr...



[www.hilgenberg-gmbh.de](http://www.hilgenberg-gmbh.de)

[info@hilgenberg-gmbh.de](mailto:info@hilgenberg-gmbh.de)

+49 (0) 5661 7303-0 ☎ -11



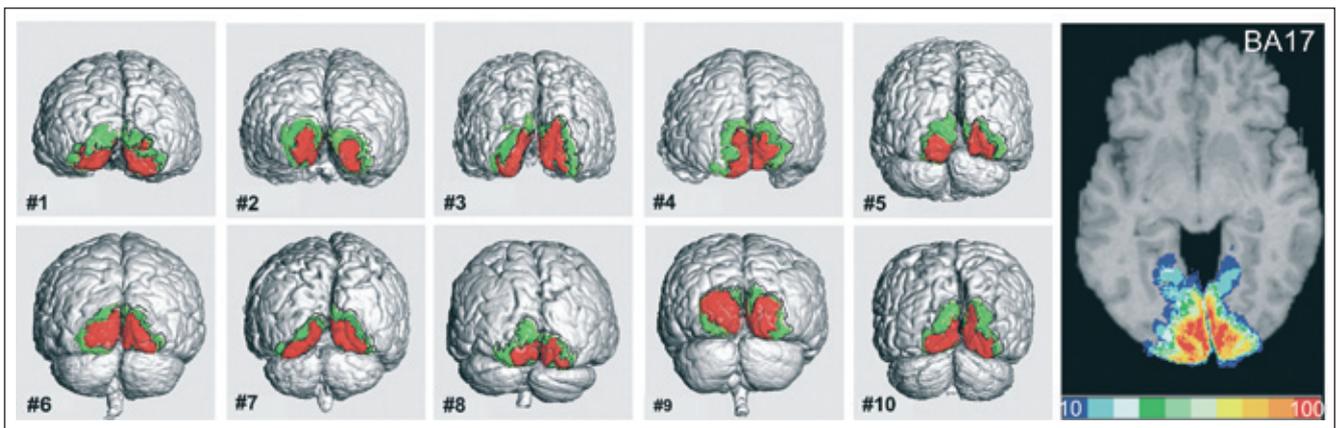
**Abb. 4A-B: Untersucherunabhängige Bestimmung kortikaler Grenzen. Der Grauwertindex (Grey Level Index GLI) wird dabei als Maß für die Volumenfraktion der Zellkörper genutzt. Es entstehen so GLI-Bilder, in denen der Grauwert jedes Bildpunkts einem GLI-Wert entspricht (A). Von der Grenze Lamina I/Lamina II zur Rinden/Mark-Grenze werden über den gesamten Kortex Profile berechnet, die schichtenspezifische Veränderungen des GLI repräsentieren. Exemplarisch sind hier zwei Profile gezeigt, die aus unterschiedlichen Regionen (Area 17 und 18, visueller Kortex) stammen. Die Form der Profile und damit die Zytoarchitektonik der beiden Areale unterscheidet sich (B). Beachte z.B. den niedrigen GLI-Wert im Bereich der Lamina III (Punktmarke) der Area 18 (blau) im Gegensatz zum hohen GLI-Wert in der Area 17 (rot)**

tem-Gehirne mit ihren zytoarchitektonisch identifizierten Arealen, Kerngebieten und Faserbahnen im gemeinsamen Referenzraum ermöglichte die Berechnung probabilistischer Karten (=Populationskarten, Wahrscheinlichkeitskarten/„Probability Maps“). Die probabilistischen Karten zeigen die relative Frequenz (Häufigkeit bezogen auf die Anzahl der untersuchten Gehirne in der Stichprobe), mit der eine bestimmte Struktur in einem Volumenelement (Voxel) des Referenzraums zu finden ist. Sie sind somit ein Maß für die Wahrscheinlich-

keit, an einer definierten Stelle des Raums eine bestimmte anatomische Struktur, z.B. ein Kortexareal anzutreffen. Bei der Darstellung wird die relative Frequenz in den Hirnkarten farbcodiert, wobei orange-rote Farbtöne einer hohen Wahrscheinlichkeit und damit einer geringen Variabilität, grün-blaue Töne dagegen einer geringen Wahrscheinlichkeit und damit einer hohen Variabilität entsprechen (Abbildung 5).

*Interindividuelle Variabilität.* Die in den probabilistischen Karten erfasste Variabilität spiegelt hauptsächlich die

biologische Variabilität der Gehirne und ihrer Strukturen wider, wird aber auch durch methodische Faktoren der Bildanpassung beeinflusst. Biologische Unterschiede wurden z.B. hinsichtlich Größe und Hirnform zwischen Rechts- und Linkshändern, Frauen und Männern, oder genetischen Varianten beschrieben. Auch das Alter oder besondere Begabungen und Fertigkeiten können Hirngröße und -form beeinflussen (z.B. Vierordt 1893; Steinmetz et al. 1992; Schlaug et al. 1995; Steinmetz et al. 1995; Amunts et al. 1996; Zilles et al. 1997; Zilles et al. 2001). Ein Großteil dieser makroskopisch sichtbaren und das Hirn in seiner Gesamtheit betreffenden Variabilität wird durch die Registrierung in einen gemeinsamen Referenzraum kompensiert. Es kann jedoch nicht davon ausgegangen werden, dass die verschiedenen zytoarchitektonischen Areale die gleiche Variabilität aufweisen wie das Gesamtgehirn und es ergibt sich die Frage, in wie weit regional spezifische Unterschiede im Ausmaß der Variabilität für die verschiedenen Areale auftreten. Die bisher durchgeführten Untersuchungen deuten darauf hin, dass die Variabilität der verschiedenen zytoarchitektonischen Areale systematisch von der hierarchischen Stellung in den verschiedenen kortikalen Systemen abhängt, d.h. von der Zuordnung eines Areals in einer bottom-up-Sequenz vom kortikalen sensorischen Primärareal (z.B. primärer visueller Kortex V1), über unimodale sensorische „Sekundär“-Regionen (z.B. V2, V3) hin zu multimodalen Assoziationsarealen (z.B. parietaler Kortex). Man findet jedoch auch Unterschiede in der Variabilität zwischen primär sensorischen



**Abb. 5: Rekonstruktionen von zehn *post mortem*-Gehirnen mit den Areae 17 (rot) und 18 (grün); Ansicht von occipital (Amunts et al. 2000). Neben der interindividuellen Variabilität in Hirngröße, Form und Sulcuspuster variieren auch die zytoarchitektonisch definierten Areale in ihrer Lage, Form und Ausdehnung. Diese Variabilität zytoarchitektonischer Areale wird in der probabilistischen Karte der Area 17 (rechts, Horizontalschnitt) erfasst. Bereiche mit geringer Variabilität (hoher Überlappung (> 80%) der Area 17 aller Gehirne werden durch rot bis orange getönten Farben codiert, solche mit hoher Variabilität (d.h. geringer Überlappung; 10-30%) mit Blautönen.**

und assoziativen Arealen, unimodalen und multimodalen Arealen und in der Zytoarchitektur selbst. Andererseits können auch methodische Faktoren die probabilistischen Karten beeinflussen, z.B. durch den partiellen Volumeneffekt der MR-Aufnahmen, Effekte bei der Bildregistrierung, Interpolations- und Filterartefakte oder die Wahl des Referenzraumes. Die Abgrenzung methodisch bedingter von biologischer Variabilität kann im Einzelfall schwierig sein und ist noch nicht im Detail verstanden.

**Referenzraum.** Als Referenzraum für die probabilistischen Karten wurde der individuelle, T1-gewichtete Datensatz des Montrealer Neurologischen Instituts gewählt ([www.bic.mni.mcgill.ca/](http://www.bic.mni.mcgill.ca/)), der in bildgebenden Untersuchungen weit verbreitet (Evans et al. 1993; Holmes et al. 1998) und auch Bestandteil der ICBM-Datenbank ist (Toga et al. 2006) und [www.loni.ucla.edu/ICBM/](http://www.loni.ucla.edu/ICBM/) sowie [www.bic.mni.mcgill.ca/cgi/icbm\\_view/](http://www.bic.mni.mcgill.ca/cgi/icbm_view/). Als weiteres räumliches Referenzsystem wird das des Neurogenerators ([www.neurogenerator.org/about.htm](http://www.neurogenerator.org/about.htm)), einem von der EU und der INCF (<http://incf.org/>) geförderten Datenbankprojekt, unterstützt. Darüber hinaus sind die probabilistischen Karten inzwischen Bestandteil verschiedener Softwarepakete und Datenbanken, z.B. Afni (<http://afni.nimh.nih.gov/afni/>), Caret and surface based atlas unter <http://sumsdb.wustl.edu:8081/sums/>; FSL at: [www.fmrib.ox.ac.uk/fsl/](http://www.fmrib.ox.ac.uk/fsl/) und SPM unter [www.fil.ion.ucl.ac.uk/spm/](http://www.fil.ion.ucl.ac.uk/spm/).

**Anatomy toolbox.** Ein im eigenen Haus entwickeltes Softwarepaket ist die „Anatomy Toolbox“ ([www.fz-juelich.de/inb/inb-3/spm\\_anatomy\\_toolbox](http://www.fz-juelich.de/inb/inb-3/spm_anatomy_toolbox)). Die Toolbox beinhaltet Verfahren, um die aus mikroskopischen Untersuchungen gewonnenen zytoarchitektonischen Karten mit funktionellen Aktivierungen aus Bildgebungsstudien in einem gemeinsamen Referenzraum gegenüber zu stellen und zu analysieren (Eickhoff et al. 2005a). Mit diesem Ansatz, *in vivo*- und *post mortem*-Befunde miteinander zu kombinieren, können einerseits die Vorteile der hohen räumlichen Auflösung der mikroskopischen Kartierung und andererseits die Möglichkeit, Hirnfunktion bei Probanden während experimentell kontrollierter Versuchsbedingungen in Bildgebungsstudien zu messen, miteinander kombiniert werden.

Die Anatomy Toolbox ist auf die SPM-Umgebung abgestimmt ([www.fil.ion.ucl.ac.uk/spm/](http://www.fil.ion.ucl.ac.uk/spm/)). Es wird eine Maximum Probability Map (MPM; Abbildung 6) berechnet, die jeden Bildpunkt des Referenzraumes dem Areal oder Kerngebiet zuordnet, das an dieser Position die höchste Wahrscheinlichkeit aufweist (für weitere Details siehe Eickhoff et al. 2005a). Die MPM kann z.B. helfen, die Lage einer Aktivierung bzgl. eines zytoarchitektonischen Areals zu bestimmen. Die Toolbox bietet außerdem verschiedene Verfahren, die interindividuelle Variabilität beim Vergleich der zytoarchitektonischen Areale mit den funktionellen Befunden zu berücksichtigen, etwa durch die Berechnung von Überlappungsvolumina beider Modalitäten oder der probabilistischen Zuordnung von Aktivierungspeaks zu den zytoarchitektonischen Karten (Eickhoff et al. 2007). Abhängig von der jeweiligen Fragestellung kann man dann Aussagen darüber treffen, welche Areale eine Aktivierung einschließt, wie sich eine Aktivierung auf verschiedenen Areale verteilt oder umgekehrt, welcher Anteil eines zytoarchitektonischen Areals aktiviert wird (Eickhoff et al. 2007). Eine Anwendung, die zeigt, wie probabilistischen Karten genutzt werden können, um unterschiedliche Formen von Wortflüssigkeit voneinander unterscheiden zu können gibt Exkurs 1.

## Über den Aspekt der Lokalisation hinaus

Die Gegenüberstellung von probabilistischen Hirnkarten mit Befunden funktioneller Studien ist sicher ein wichtiger Aspekt des neuen Hirnatlas.

Darüber hinaus eröffnen sich aber noch eine Reihe weiterer, den Lokalisationsaspekt überschreitende Erkenntnismöglichkeiten:

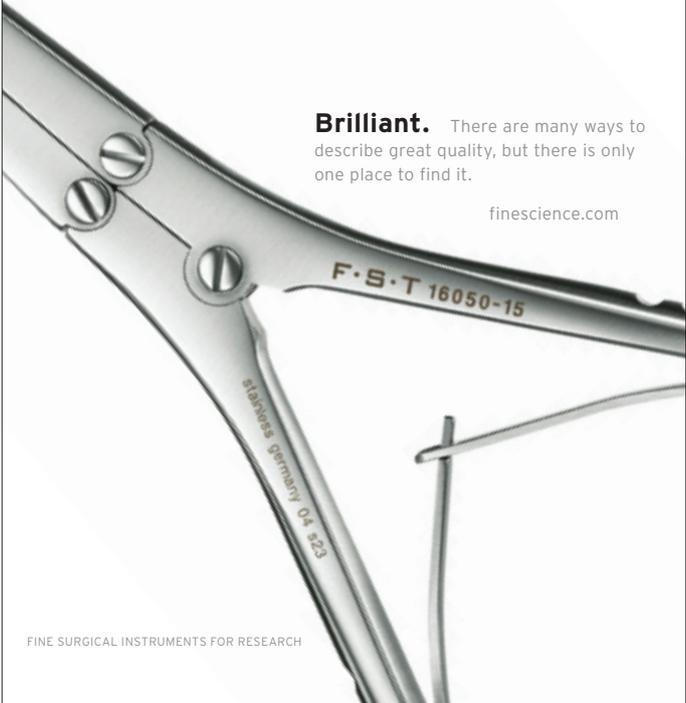
(1). Zwischen den Zellkörpern der Hirnrinde finden sich die Axone und Dendriten dieser Zellen sowie intrakortikale Afferenzen und Efferenzen und nach subkortikal ziehende und von dort aufsteigende Bahnsysteme. D.h., die Zytoarchitektur und damit das laminäre Verteilungsmuster der Zellkörper, ist das „Negativbild“ der Konnektivität des Kortex, die im Wesentlichen im Neuropil zwischen den Zellkörpern realisiert ist. Anders formuliert, eine quantitative, zytoarchitektonische Analyse durch die GLI-Profilen gibt gleichzeitig Hinweise auf die Organisation der Konnektivität. So unterscheidet sich z.B. das architektonische Profil der Area 4 des primär motorischen Kortex deutlich von dem sensorischer Primärareale. Dies reflektiert einen wichtigen Unterschied zwischen motorischen und sensorischen Hirnrindenarealen, der im Bereich der Zellkörper (Fehlen eines lokalen Maximums im GLI-Profil der Area 4 auf Höhe der Lamina IV im Gegensatz zu den primär sensorischen Arealen) zu erkennen ist, aber gleichzeitig auch einen Unterschied in der Organisation der Konnektivität ist, da im motorischen Kortex die Körnerzellen der Lamina IV nicht als Zielorte massiven thalamischen Inputs dienen müssen (Amunts et al.



Im Weiher 12  
69121 Heidelberg (Germany)  
Telefon: +49 (0) 6221 / 90 50 50  
europe@finescience.com  
www.finescience.com

**Brilliant.** There are many ways to describe great quality, but there is only one place to find it.

finescience.com



FINE SURGICAL INSTRUMENTS FOR RESEARCH



## Exkurs

### Anwendung zytoarchitektonischer Probability Maps der Broca-Region zur Untersuchung von Wortflüssigkeit

In einer fMRI-Studie wurden 30 Testpersonen in Bezug auf einen Wortflüssigkeitstest untersucht (Heim et al., persönliche Mitteilung). Es gibt verschiedene Formen von Wortflüssigkeit wie die Generierung von Worten zu einer bestimmten semantischen Kategorie (z.B. „Tiere“; semantische Wortflüssigkeit) oder von Worten, die mit einem bestimmten Buchstaben beginnen (z.B. Worte, die mit „F“ beginnen“; phonologische Wortflüssigkeit) oder von Worten mit einem bestimmten Artikel (z.B. Nomen mit einem sächlichen Genus; syntaktische Wortflüssigkeit). Aus der Literatur ist be-

kannt, dass alle drei Arten Aktivierungen im Bereich der Broca-Region im linken unteren Frontallappen hervorrufen. Ziel war es herauszufinden, ob alle drei Bedingungen ein und dasselbe neuronale Korrelat haben oder ob es Unterschiede in der Lokalisation und damit in der Verarbeitung der drei Formen gibt. Die Studie zeigte u.a., dass phonologische Wortflüssigkeit im direkten Vergleich zu semantischer die linke Area 44 aktiviert. Daraus ergab sich die Schlussfolgerung, dass die Areale der Broca-Region unterschiedliche Aufgaben bei der Verarbeitung von Wortflüssigkeit haben.

2007). Der primär akustische Kortex, BA 41, weist dagegen eine stark ausgeprägte, vierte Schicht mit hoher Zelldichte von Körnerzellen auf, da die spezifischen Afferenzen aus dem Corpus geniculatum mediale in dieser kortikalen Zielschicht enden und somit ein ausgeprägtes Maximum im GLI-Profil durch die Körnerzellen hervorgerufen wird (Morosan et al. 2001). Die Architektur multimodaler Assoziationsgebiete gibt einen weiteren Hinweis zur Aussagefähigkeit der Zytoarchitektonik über die einer rein deskriptiven Analyse regionaler Verteilungsunterschiede hinaus. Die dem neuen Hirnatlas zugrunde

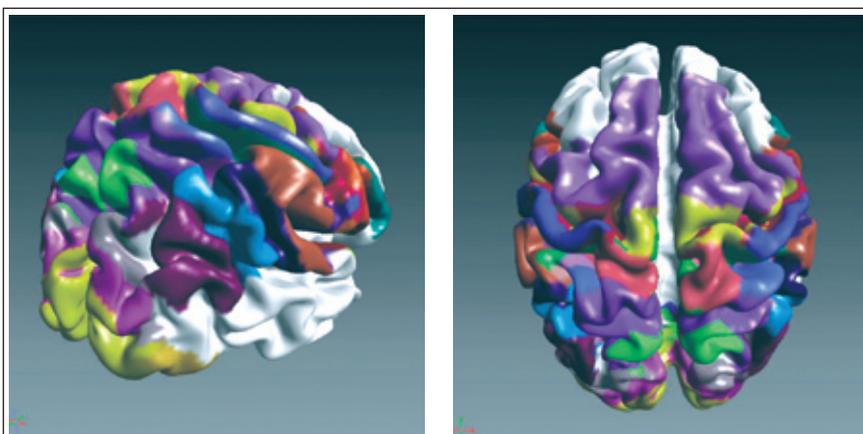
liegende quantitative Architektur zeigt regelmäßig in der Lamina III der Assoziationsgebiete ein besonders ausgeprägtes Minimum des GLI und damit einen besonders hohen Anteil des Neuropils. Erst am Übergang zur Lamina IV kommt es zu einem Anstieg des GLI im unteren Teil der Lamina III. Dieser Anstieg reflektiert die Präsenz von großen bis sehr großen Pyramidenzellen in der Lamina IIIc des Assoziationskortex. Das Minimum in den oberen Abschnitten der Lamina III ist dagegen durch die intrakortikale Konnektivität bedingt, die in dieser Schicht generell ihr Maximum erreicht, aber in multimodalen

Assoziationsgebieten besonders ausgeprägt ist (Abbildung 4).

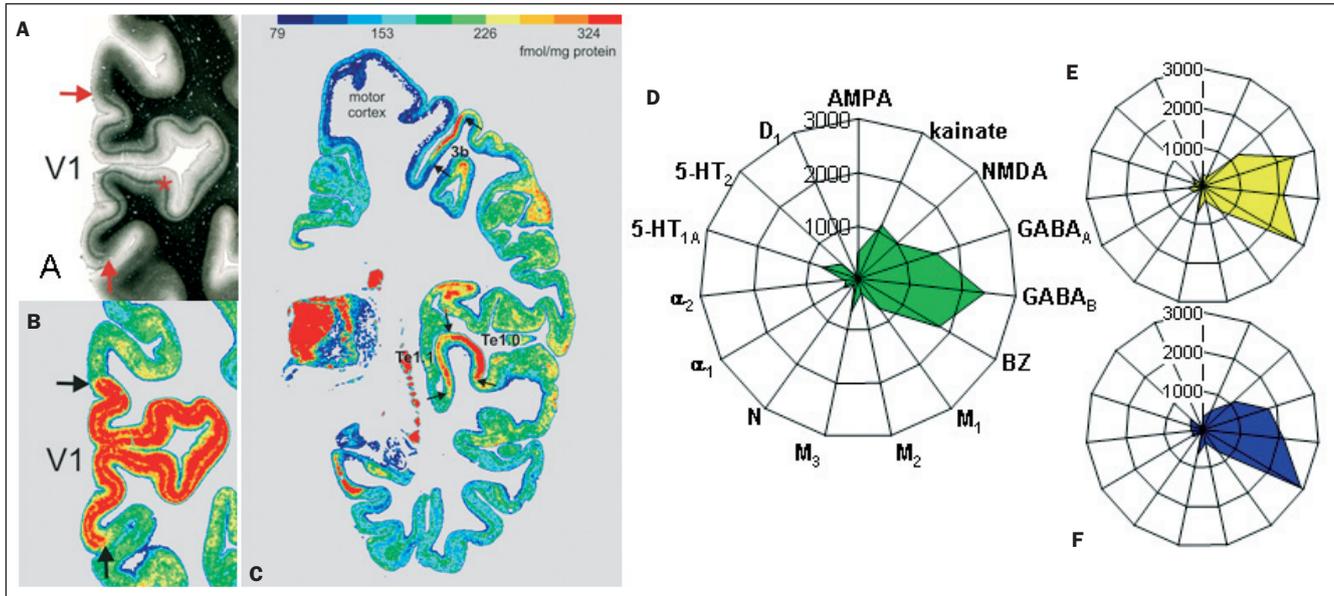
(2). Zytoarchitektonische Unterschiede zwischen Arealen sind unterschiedlich stark ausgeprägt. Während diese z.B. für den primär motorischen und benachbarten somatosensorischen Kortex sehr groß sind, trifft das für viele andere Areale, z.B. den posterioren Parietalkortex, nicht zu. Das hat wahrscheinlich dazu beigetragen, dass dieser von Brodmann in nur je zwei Areale im Lobulus parietalis superior und inferior unterteilt wurde. Andere Autoren versuchten, die Größe der Ähnlichkeit zwischen benachbarten Arealen zu berücksichtigen, indem Übergangsbereiche oder lokale Modifikationen eingeführt wurden. Ein neueres Beispiel dafür ist die Area 9-46, die bzgl. ihrer Zytoarchitektonik eine Zwischenstellung in Bezug auf die Areale 9 und 46 des frontalen Kortex haben soll (Rajkowska und Goldman-Rakic 1995). Hinter diesem Ansatz verbirgt sich das Problem, dass die Zytoarchitektonik eben kein Mosaik identischer kortikaler Einheiten ist, wie das durch die fortlaufende Nummerierung in Brodmanns Karte vielleicht suggeriert wird, sondern dass dahinter eine Hierarchie von Arealen steht, die sich unter architektonischen, funktionellen und Konnektivitätsaspekten gruppieren und klassifizieren lassen.

Durch die untersucherunabhängige Kartierung (Schleicher et al. 1999; Schleicher et al. 2005) können selbst feine zytoarchitektonische Unterschiede reproduzierbar und reliabel detektiert werden. Es ergibt sich jedoch die weitere, konzeptionelle Frage, wann regionale Inhomogenitäten als eigenständige kortikale Areale angesehen werden können und wann nicht. Augendominanzsäulen in der Sehrinde, die sich z.B. in der Zytochromoxidasefärbung nachweisen lassen oder somatotopie Gliederungen im sensorimotorischen Kortex spiegeln keine areale Gliederung wider. Dieses Problem kann nicht eindeutig gelöst werden, wenn nur eine Modalität wie die Zytoarchitektonik berücksichtigt wird. Legt man jedoch als Unterscheidungskriterium für kortikale Areale zugrunde, dass sich am Übergang von einem Areal zum anderen mehrere zytoarchitektonische, myeloarchitektonische, rezeptorarchitektonische und andere Eigenschaften (wie immunohistologische oder genetische) ändern, hat man über diesen multimodalen Ansatz einen sehr effektiven Weg zur Definition kortikaler Areale gefunden.

*Transmitter-Rezeptoren und Brain Mapping.* Die regionale Verteilung verschiedener Neurotransmitter-Rezeptoren



**Abb. 6: Maximum Probability Map (MPM) im MNI-Referenzgehirn. Die Karte basiert auf der Kartierung der Areale in zehn post mortem-Gehirnen, jedoch wurde jedem Bildpunkt genau das Areal zugeschrieben, das die höchste Wahrscheinlichkeit an dieser Position hat (Berechnung der MPM; Eickhoff et al. 2005). Alle kartierten Areale sind mit unterschiedlichen Farben markiert. Um auch einen Einblick in tiefer gelegene Bereiche des Kortex zu geben, wurden die Areale nicht auf der äußeren Oberfläche des Kortex, sondern auf der Rinden-Mark-Grenze dargestellt.**



**Abb. 7 A-F:** Beziehung zwischen myelo- (A) und rezeptorarchitektonischen (B) Arealgrenzen am Beispiel des primären visuellen Kortexareals V1 in koronalen Kryostat-Schnitten (20  $\mu\text{m}$ ). Die Grenzen (Pfeile) zwischen dem primären (V1) und sekundären (V2) visuellen Areal sind am Verschwinden des für V1 typischen Gennari-Streifens (Stern in A) im myeloarchitektonischen Präparat zu erkennen (A). Bei der Darstellung der cholinergen muskarinischen M2-Rezeptoren (B) ist genau an identischen Stellen (Pfeile) eine deutliche Reduktion der Konzentration der M2-Bindungsstellen ( $[^3\text{H}]$ oxotremorin-M) und eine Veränderung ihrer laminären Verteilung sichtbar. (C) Der primär somatosensorische Kortex (Area 3b) und der primär auditorische Kortex (Areale TE1.0 und TE1.1) zeichnen sich ebenfalls durch eine hohe Konzentration von M2-Rezeptoren aus. Der Farbbalken zeigt die Skalierung in fmol/mg Protein. (D-F) Rezeptor-„Fingerprints“ für drei primär sensorische Kortexareale (D auditorisch A1, E visuell V1, und F somatosensorisch S1). Rezeptor-„Fingerprints“ sind Polarkoordinatendarstellungen aller untersuchter Rezeptoren in einem definierten Areal des Gehirns. Sie demonstrieren in den gezeigten Fällen die Balance zwischen den Konzentrationen (hier gemittelt über alle kortikalen Schichten) der verschiedenen Rezeptoren aus allen klassischen Transmittersystemen. Die modalitätsspezifischen Funktionen der drei Kortexareale spiegeln sich in unterschiedlichen „Fingerprints“ wider. Untersucht wurden in den vorliegenden Beispielen die glutamatergen Rezeptoren NMDA ( $[^3\text{H}]$ -MK801), AMPA ( $[^3\text{H}]$ -AMPA) und Kainat ( $[^3\text{H}]$ -kainat), die cholinergen muskarinischen Rezeptoren M1 ( $[^3\text{H}]$ -pirenzepin), M2 ( $[^3\text{H}]$ -oxotremorin-M) und M3 ( $[^3\text{H}]$ -4-DAMP), ein cholinerges nikotinischer Rezeptor ( $[^3\text{H}]$ -epibatidin), die GABAergen Rezeptoren GABA<sub>A</sub> ( $[^3\text{H}]$ -muscimol) und GABA<sub>B</sub> ( $[^3\text{H}]$ -CGP 54626) sowie die Benzodiazepin-Bindungsstellen ( $[^3\text{H}]$ -Ro 15-1788), die adrenergen Rezeptoren  $\alpha_1$  ( $[^3\text{H}]$ -prazosin) und  $\alpha_2$  ( $[^3\text{H}]$ -UK14304), die serotonineren Rezeptoren 5-HT<sub>1A</sub> ( $[^3\text{H}]$ -8-OH-DPAT) und 5-HT<sub>2</sub> ( $[^3\text{H}]$ -ketanserin), und der Dopaminrezeptor D1 ( $[^3\text{H}]$ -SCH 23390). Die Zahlen in D-F geben die Skalierung in fmol/mg Protein. Zur Beschreibung der Methode (Zilles et al. 2002b; Zilles et al. 2004).

(„Rezeptorarchitektur“) gibt einen Einblick in die funktionell wichtigen molekularen Organisationsprinzipien des Gehirns, da Transmitter-Rezeptoren eine Schlüsselrolle bei der Neurotransmission spielen. Die quantitative *in vitro* Rezeptorautoradiographie ist ein geeignetes Verfahren, um Messungen der absoluten Konzentrationen von Rezeptorbindungsstellen in Kryostat-Schnitten postmortaler Gehirne und eine Kartierung ihrer regionalspezifischen Verteilung durchzuführen (Zilles et al. 1995; Zilles et al. 2002a; Zilles et al. 2002b). Mit dieser Methode konnte die Beziehung zwischen zyto- und myeloarchitektonischen Hirnkarten auf der einen Seite und rezeptorarchitektonischen Hirnkarten auf der anderen Seite analysiert werden. Durch die Ergebnisse aller drei Brain Mapping-Methoden entsteht erstmals eine multimodale Hirnkarte des Menschen. Folgende Einzelfragen wurden dabei beantwortet:

- Korrespondieren die durch zyto- oder myeloarchitektonisches Brain Mapping gefundenen Grenzen kortikaler Areale mit den regionalen Änderungen der Konzentration bestimmter oder aller untersuchter Rezeptoren hinsichtlich ihrer schichtenspezifischen oder ihrer über alle Kortesschichten gemittelten Konzentration?
- Lassen die Rezeptoruntersuchungen weitere regionale Unterschiede innerhalb eines zyto- oder myeloarchitektonischen Areals erkennen, oder
- werden mehrere dieser Areale durch bestimmte Rezeptoren zu einer rezeptorspezifischen Familie zusammengefasst?
- Unterscheiden sich funktionell definierte Arealgruppen untereinander, z.B. primär sensorische Areale von Arealen des motorischen System oder des multimodalen Assoziationskortex?

Wie Abbildung 7 A-B am Beispiel der Grenze zwischen V1 (BA17) und V2 (BA 18) illustriert, kommt es in den meisten Fällen zu einer perfekten Übereinstimmung der Grenzpositionen zwischen Kortexarealen. Die Grenze V1/V2 entspricht einer funktionell definierten Landmarke, dem vertikalen Meridian des Sehfelds. Zytoarchitektonisch ist die Grenze deutlich durch eine abrupte Änderung der Lamina IV markiert, die in der BA 18 schmaler wird und ihre Dreiteilung (Laminae IVA, IVB and IVC in BA 17) verliert. Myeloarchitektonisch (Abbildung 7A) bricht an der Grenze der Gennari-Streifen (in Lamina IVB von V1) ab (Amunts et al. 2000; Zilles et al. 2002a). Rezeptorarchitektonisch kann man abrupte Änderungen in fast allen untersuchten Rezeptorbindungsstellen finden, sowohl in Bezug auf die absolute Konzentration innerhalb des Kortex, als auch in Bezug auf das laminäre Muster



(Abbildung 7B am Beispiel der muskarinischen M2 Rezeptoren).

Die Rezeptorkonzentrationen sind jedoch nicht einfach mit zytoarchitektonischen Parametern korreliert, d.h. hohe Rezeptorkonzentrationen sind keineswegs immer ein Zeichen einer hohen Zellpackungsdichte. So zeigt z.B. der GABA<sub>A</sub>-Rezeptor maximale Konzentrationen in der zellreichen Lamina IV der BA 17, während der GABA<sub>B</sub>-Rezeptor und andere (glutamaterge, serotoninerge und muskarinische) Rezeptoren maximale Konzentrationen in den nicht granulären, weniger zellreichen Schichten aufweisen. Dieser Befund hängt u.a. damit zusammen, dass die Bindungsstellen der nativen Rezeptorkomplexe eben nicht überwiegend an den Zellkörpern, sondern insbesondere an den Dendriten, d.h. im Neuropil, zu finden sind.

Zeigen nun alle Rezeptortypen auch alle Grenzen kortikaler Areale an? Dies ist nicht der Fall – es gibt Rezeptoren, die z.B. die Grenze zwischen dem sekundär auditorischen Kortex, der Area 42 und der lateral

benachbarten Area 22 durch eine Änderung deutlich markieren (z.B. der muskarinische M2-Rezeptor), während z.B. der nikotinische Rezeptor kaum diese Grenze erkennen lässt (Morosan et al. 2005a).

Der nikotinische Rezeptor fasst offensichtlich mehrere zytoarchitektonischen Areale zu einer „Familie“ zusammen. Abbildung 7C illustriert noch einmal diese Bildung rezeptortypischer Familien, hier am Beispiel des M2-Rezeptors im inferotemporalen Kortexbereich, der aus verschiedenen funktionellen und zytoarchitektonischen Assoziationsarealen besteht. Wenn jedoch verschiedene Rezeptortypen eine architektonische Grenze markieren, dann ist die Position dieser Grenze präzise an derselben Stelle zu finden. Rezeptoren können aber auch zytoarchitektonisch Areale in Unterareale gliedern. Ein Beispiel ist die Parzellierung des primär auditorischen Kortex, BA 41, in die Areale Te 1.0 und Te 1.1, wie in Abbildung 7C für den M2-Rezeptor gezeigt. Es ist also die Kombination von verschiedenen Rezeptorsubtypen, die

eine Bestimmung von Grenzen kortikaler Areale ermöglicht. Diese Kombination erlaubt es auch, in der Vergangenheit unbekannte architektonische Grenzen zu detektieren, so z.B. im Bereich des extrastriären Kortex (Zilles et al. 2002a), der bei Brodmann in nur drei Areale untergliedert ist (Brodmann 1909). Diese rezeptorarchitektonischen Grenzen konnten inzwischen auch mit zytoarchitektonischer Kartierung erfasst werden, jedoch ist der multimodale Ansatz gerade in Regionen geringer architektonischer Unterschiede von großer Bedeutung.

Visualisiert man die Balance der verschiedenen Rezeptoren hinsichtlich ihrer regional spezifischen Expression in Form eines Rezeptor-„Fingerprints“ (Polarkoordinatendarstellung der Rezeptorkonzentrationen in einem Kortexareal (Zilles et al. 2002a), dann wird deutlich, dass diese Fingerprints unterschiedliche Funktionen von Arealen widerspiegeln. Abbildungen 7D-F zeigen dies am Beispiel der primären auditorischen, visuellen und somatosen-

**Tab. 1: Übersicht über kartierte und veröffentlichte probabilistische Hirnkarten mit entsprechenden Literaturverweisen. Die gelisteten Karten sind für neurowissenschaftlichen Untersuchungen frei verfügbar.**

Region	Areale	Literaturverweis	Beziehung zur Karte von Brodmann (1909)
Frontallappen	44,45	(Amunts et al. 1999; Amunts et al. 2004)	44,45
	4a, 4p, 6	(Geyer et al. 1996; Geyer 2004)	4,6
Parietallappen	1, 3a, 3b	(Geyer et al. 1999; Geyer et al. 2000)	1,3
	2	(Grefkes et al. 2001)	2
	OP1-4	(Eickhoff et al. 2006a; Eickhoff et al. 2006b)	Teile von 40 und 43
	hIP1, hIp2	(Choi et al. 2006)	Teile von 5 und/oder 7 und/oder 40
	PFop, PFt, PF, PFcm, and PFm sowie PGa and PGp	(Caspers et al. 2006)	Teile von 40 bzw. 39
	5L, 5M, 5Ci7PC, 7A, 7P, 7M, hIP3	(Scheperjans et al. 2007)	Teile von 5 und 7
Temporallappen	Te1.0, 1.1 und 1.2	(Morosan et al. 2001; Rademacher et al. 2001) Rademacher	41
	Te2.1, Te2.2	(Morosan et al. 2001; Rademacher et al. 2001) Rademacher	42
	Te3	(Morosan et al. 2005a; Morosan et al. 2005b)	Teil von 22
	Entorhinaler Kortex, Hippokampus (CA1-3, FD, HATA, Subiculum)	(Amunts et al. 2005)	
Occipitallappen	17, 18	(Amunts et al. 2000)	17,18
	hOc3v (V3v), hOc4v (V4v)	(Rottschy et al. 2006)	Teile von 19
	hOc5 (V5/MT)	(Malikovic et al. 2007)	Teile von 19
Faserbahnen und Kerngebiete	Amygdala und Kerne	(Amunts et al. 2005)	
	Corpus geniculatum laterale und mediale, Corpus mamillare Radiatio acustica, Corpus callosum, Fasc. longitudinalis sup. und inf., Tractus corticospinalis, Fornix, Fasc. occ.-front. sup.	(Bürgel et al. 2006)	

sorischen Kortexareale. Rezeptor-Fingerprints haben daher modalitätsspezifische Formen und geben einen Einblick in die funktionelle Organisation und Hierarchie der Hirnrinde.

### Schlussfolgerungen und Ausblick

- (Zyto-)architektonische Karten stellen zurzeit die umfassendste Möglichkeit dar, Befunde aus bildgebenden Untersuchungen am lebenden menschlichen Gehirn den zugrunde liegenden kortikalen Organisationsprinzipien des Gehirns zuzuordnen.
- Brodmanns Karte von 1909 reicht nicht aus, um den Zusammenhang zwischen Hirnfunktion und der zugrunde liegenden Feinstruktur des Gehirns zu untersuchen.
- Unser neuer zytoarchitektonischer, probabilistischer Hirnatlas umfasst gegenwärtig Karten von mehr als 100 Arealen, Kerngebieten und Faserbahnen.
- Neben Anwendungen im Bereich des strukturellen und funktionellen Imaging (fMRI, PET) können die Karten auch zur Lokalisation von Befunden aus MEG-Experimenten, von Läsionsdaten von Patienten, morphometrischen Studien und Faserbahnkartierungen beitragen.
- Die publizierten Karten sind frei verfügbar unter [www.fz-juelich.de/ime/Struktur/](http://www.fz-juelich.de/ime/Struktur/).
- Zytoarchitektur spiegelt die mikrostrukturelle Organisation von kortikalen und subkortikalen Hirnregionen wider und trägt in Kombination mit der Rezeptorarchitektur zu einem tieferen Verständnis der molekularen, funktionellen und hierarchischen Organisationsprinzipien der Hirnrinde durch Generierung eines multimodalen Atlas bei.

### Literatur

- Amunts, K., Schleicher, A. und Zilles, K. (2007): Cytoarchitecture of the cerebral cortex – more than localization. *Neuroimage* 37: 1061-1065.
- Geyer, S., Ledberg, A., Schleicher, A., Kinomura, S., Schormann, T., Bürgel, U., Klingberg, T., Larsson, J., Zilles, K. und Roland, P.E. (1996): Two different areas within the primary motor cortex of man. *Nature* 382: 805-807.
- Schleicher, A., Amunts, K., Geyer, S., Morosan, P. und Zilles, K. (1999): Observer-independent method for microstructural parcellation of cerebral cortex: a quantitative approach to cytoarchitectonics. *Neuroimage* 9: 165-177.
- Toga, A.W., Thompson, P.M., Mori, S., Amunts, K. und Zilles, K. (2006): Towards multimodal atlases of the human brain. *Nat Rev Neurosci* 7: 952-966.

Zilles, K., Palomero-Gallagher, N., Grefkes, C., Scheperjans, F., Boy, C., Amunts, K. und Schleicher, A. (2002a): Architectonics of the human cerebral cortex and transmitter receptor fingerprints: Reconciling functional neuroanatomy and neurochemistry. *Eur Neuropsychopharmacol* 12: 587-599.

Eine ausführliche Literaturliste kann bei den Autoren anfordert werden.

### Danksagung

Das Atlas-Projekt wurde gefördert durch die DFG (SFB194/A6 sowie Einzelanträge), die EU, das NIMH, NIBIB und NINDS, die Helmholtz-Gemeinschaft Deutscher Forschungszentren und das Bundesministerium für Bildung und Forschung. Am Projekt waren über die Dauer von mehr als 20 Jahren unsere Arbeitsgruppen im C. und O. Vogt-Institut der Heinrich-Heine-Universität Düsseldorf sowie am INB-3 des Forschungszentrums Jülich sowie insbesondere Dr. Stefan Geyer und zahlreiche Doktoranden in der Universität Düsseldorf, der RWTH Aachen und der Universität Köln beteiligt (Tabelle 1). Die entscheidende Entwicklung eines beobachterunabhängigen Verfahrens zur Bestimmung kortikaler Grenzen sowie die Bildanalyse wurden von Beginn an durch Dr. Axel Schleicher realisiert. An der Entwicklung neuer Methoden der 3D-Bildverarbeitung, Registrierung und dem Datenmanagement waren Dr. Andreas Dabringhaus, Dr. Simon Eickhoff, Hartmut Mohlberg, Dr. Lars Hömke, Peter Pieperhoff, Dr. Thorsten Schormann sowie Dr. Nicola Palomero-Gallagher (Rezeptorautoradiographie) beteiligt. Die histologische Aufarbeitung der Gehirne erfolgte u.a. durch Ursula Blohm, die im Verlauf des Projekts durch Brigitte Machus und Ferdag Kocaer unterstützt wurde. Die autoradiographische Aufarbeitung wurde von Angelika Börner, Marcus Cremer, Renate Dohm, Stefanie Krause und Sabine Wilms vorgenommen.

### Kurzbiographien

**Katrin Amunts:** geboren 1962; Studium der Medizin und Biophysik in Moskau. 1989 Promotion in Moskau; anschließend Postdoc in der Bildverarbeitung im Fraunhofer-Institut in Berlin und danach im C. und O. Vogt-Institut für Hirnforschung der Universität Düsseldorf. Seit 1999 Arbeitsgruppenleiterin „Brain Mapping“ am Forschungszentrum Jülich und seit 2004 außerdem Professorin an der Klinik für Psychiatrie und Psychotherapie der RWTH

Aachen. Schwerpunkt der wissenschaftlichen Arbeiten sind neben dem Hirnatlas und den Wechselbeziehungen von Zytoarchitektur, Hirnfunktion, insbesondere Sprache, und Rezeptorarchitektur auch morphometrische Untersuchungen bei psychiatrischen und neurologischen Patienten sowie methodische Entwicklungen.

**Karl Zilles:** geboren 1944; Studium der Medizin in Tübingen und Frankfurt, promovierte 1971 in Frankfurt und ging dann an die Medizinische Hochschule Hannover. Von 1977-1981 Professur in Kiel, anschließend Lehrstuhl für Anatomie und Hirnforschung in Köln (1981-91) und Düsseldorf (seit 1991), wo er das C. und O. Vogt-Institut für Hirnforschung leitet. Seit 1998 außerdem Direktor des Instituts für Medizin im Forschungszentrum Jülich, seit 2006 Forschungsdirektor des Instituts für Neurowissenschaften und Biophysik sowie Sprecher des Brain Imaging Center West und des Neuroprogramms der Helmholtz-Gemeinschaft. Mitglied der Leopoldina. Das wissenschaftliche Interesse liegt neben der Entwicklung des zytoarchitektonischen Hirnatlas insbesondere in der Analyse der molekularen Organisationsprinzipien des Gehirns. Ziel ist es ein multimodales Brain Mapping der Hirnrinde des Menschen unter Einbeziehung funktioneller Bildgebungstechniken durchzuführen und das Zusammenspiel der verschiedenen Transmitterrezeptorsysteme unter normalen und pathologischen Bedingungen zu erforschen.

### Korrespondenzadressen

**Prof. Dr. Katrin Amunts**  
 Institut für Medizin  
 Forschungszentrum Jülich GmbH  
 52425 Jülich  
 Strukturell-funktionelles Brain Mapping  
 Klinik für Psychiatrie und Psychotherapie  
 RWTH Aachen, Universitätsklinikum  
 Pauwelsstr. 30, 52074 Aachen  
 Tel.: + 49 (0) 2461 614300  
 Fax: + 49 (0) 2461 611518  
 E-Mail: [k.amunts@fz-juelich.de](mailto:k.amunts@fz-juelich.de)

**Prof. Dr. Karl Zilles**  
 Institut für Medizin  
 Forschungszentrum Jülich GmbH  
 52425 Jülich  
 C. & O. Vogt-Institut für Hirnforschung  
 Heinrich-Heine Universität Düsseldorf  
 Universitätsstr. 1, 40225 Düsseldorf  
 Tel.: + 49 (0) 2461 613015  
 Fax: + 49 (0) 2461 612990  
 E-Mail: [k.zilles@fz-juelich.de](mailto:k.zilles@fz-juelich.de)



# **Drosophila-Antenne gewährt Einblicke in grundlegende Mechanismen des Hörens**

Martin C. Göpfert

## **Zusammenfassung**

Hörorgane sind faszinierende Sinnesorgane: Sie detektieren Schall und können gelegentlich Schall produzieren. Diese spontanen otoakustischen Emissionen sind eines der Hauptindizien für die Existenz des so genannten cochleären Verstärkers, eines aktiven Verstärkungsmechanismus im Innenohr, der auf Haarzellmotilität beruht. Insekten haben weder Cochlea noch Haarzellen. Neuere Untersuchungen an den antennalen Hörorganen von *Drosophila* zeigen allerdings, dass es auch in der Fruchtfliegen-Antenne einen „cochleären“ Verstärker gibt: Wie die Haarzellen von Wirbeltieren erzeugen die auditorischen Sinnesneuronen in der *Drosophila*-Antenne aktiv Kräfte und unterstützen dadurch die winzigen, durch Schall induzierten Schwingungen, die sie transduzieren. Diese neuronale Krafterzeugung, ihr Einfluss auf das makroskopische Verhalten des Ohrs und die beteiligten molekularen Mechanismen sind Thema dieses Artikels, der einen Überblick über den derzeitigen Kenntnisstand zur Funktionsweise des Fruchtfliegen-Ohrs gibt. Parallelen zwischen Fliegen-Hören und Wirbeltier-Hören werden aufgezeigt, welche die *Drosophila*-Antenne für die Analyse grundlegender Hörmechanismen prädestinieren.

## **Summary**

*Drosophila* antenna provides insights into fundamental mechanisms in hearing. Ears are fascinating organs: they detect sound and occasionally produce sound. These spontaneous otoacoustic emissions provide the most compelling evidence for the existence of the cochlear amplifier, an active amplification process inside the cochlea that resides in the motility of inner-ear hair cells. Insects neither have a cochlea nor hair cells, yet recent studies on the antennal ear of *Drosophila* show that a ‘cochlear’ amplifier also exists in the antennae of flies: like hair cells, the auditory sensory neurons in the *Drosophila* antenna actively generate forces to augment the minute vibrations they transduce. This neuron-based force-generation, its impact on the ear’s macroscopic performance, and the molecular mechanism that bring about this force-generation are the topics of this article, which summarizes our knowledge about the functional workings of the *Drosophila* ear. Parallels between hearing in flies and vertebrates are described that recommend *Drosophila* for studying fundamental mechanisms in hearing.

**Key words:** chordotonal organ; cochlear amplifier; hearing; insect antenna; mechanosensory transduction.

## **Einleitung**

Die vollständige Genom-Sequenz der Fruchtfliege *Drosophila melanogaster* wurde im Jahr 2000 publiziert (Adams et al. 2000). Das Genom wurde anschließend nach Genen durchforstet, deren menschliche Homologa in Krankheiten impliziert sind. 548 Gene wurden gefunden, die bei 714 menschlichen Krankheiten eine Rolle spielen (Reiter et al. 2001). In einem begleitenden Kommentar bemerkte Lawrence T. Reiter, der Erstautor dieser Studie: „This came as a bit of a surprise as most people

don’t think to study hearing or cancer in *Drosophila*’ (University of California Press Release, 15.06.2001). In Hinblick auf das Hören scheint diese Bemerkung gerechtfertigt: Die Fruchtfliege hat zwar ein Ohr, dieses Ohr hat jedoch mit dem menschlichen Ohr zumindest äußerlich nicht viel gemein (Abbildung 1). Neuere Untersuchungen bringen jedoch überraschende molekulare und funktionelle Parallelen zwischen Fliegenhören und menschlichem Hören ans Licht, die das Fliegenohr zur Untersuchung grundlegender Mechanismen des Hörens qualifizieren. Diese Parallelen sind Thema dieses

Artikels, der einen Einblick in den Stand der Fruchtfliegen-Hörforschung gibt.

## **Hören mit der Antenne: Das *Drosophila*-Ohr**

Wie wir selbst kommuniziert auch *Drosophila* mittels akustischer Signale. Die Details dieser Kommunikation sind zugegebenermaßen etwas eigen: Nähert sich ein Fliegenmännchen einem Weibchen, zuckt es einen seiner Flügel in einem regelmäßigen Muster und produziert dadurch ein ‚Liebeslied‘ (Greenspan und Ferveur 2000). Dieses Lied erhöht die Kopulationsbereitschaft des Weibchens und animiert umstehende Männchen zum Singen, sodass eine regelrechte Fliegenparty resultiert.

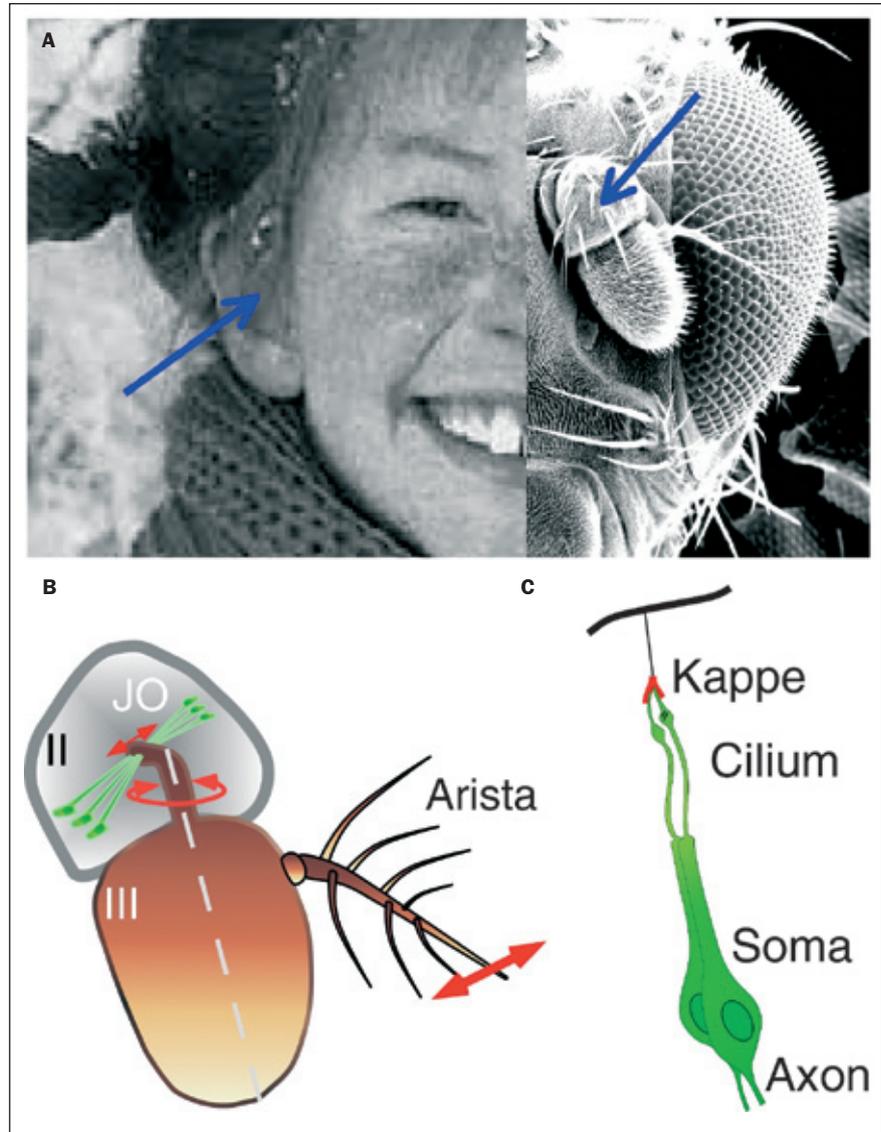
Die Wahrnehmung der Fliegenesänge vermittelt die Fliegenantenne (Abbildung 1 A, B). Das keulenförmige dritte Antennensegment und seine seitliche Arista bilden den Schallempfänger (Göpfert und Robert 2001). Sie entsprechen damit funktionell unserem Trommelfell. Bei Beschallung dreht sich dieser antennale Schallempfänger um das zweite Antennensegment, wie ein Schlüssel in seinem Schloss (Göpfert und Robert 2001). Das zweite Antennensegment enthält ein auditorisches Sinnesorgan, das Johnstonsche Organ. Dieses chordotonale Streckrezeptororgan umfasst ca. 500 primäre mechanosensorische Neuronen (Kamikouchi et al. 2006). Die Entwicklung dieser Neuronen wird durch dasselbe Gen initiiert, das die sensorischen Haarzellen in unserem Ohr spezifiziert (Hassan und Bellen 2000). Die Neuronen sind bipolar mit einem proximalen Axon und einem distalen, ciliären Dendriten (Abbildung 1 C). Die Dendriten sind über extrazelluläre Kappen unmittelbar mit dem Schallempfänger verbunden. Schallinduzierte Schwingungen werden folglich direkt auf die mechanosensorischen Neuronen übertragen und von diesen mit Hilfe von Mechanotransduktionskanälen in elektrische Antworten übersetzt. Die Empfindlichkeit der Neuronen ist erstaunlich. Kombinierte mechanische und elektrophysiologische Messungen zeigen, dass das Fliegenohr elektrisch antwortet, sobald Schall die Antennenspitze um ca. 20 Nanometer hin und her bewegt (Albert et al. 2007a; Effertz und Göpfert, in Vorb.). Diese Auslenkung entspricht einer Winkeldrehung von einem viertausendstel Grad. Das Riesenrad am Prater in Wien würde sich bei gleicher Winkeldrehung um etwa zwei Millimeter bewegen, eine Kinderschaukel um lediglich etwa einen zehnten Millimeter. Die sensorischen Neuronen im Fliegenohr und die sensorischen Haarzellen in unserem

Ohr entwickeln sich unter Kontrolle identischer Gene und wetteifern hinsichtlich ihrer Empfindlichkeit.

### Aktive Schwingungsverstärkung im Fliegenohr

Die Schwingungen einer Kinderschaukel lassen sich durch Anstoßen der Schaukel aktiv verstärken. Mithilfe desselben Tricks erreicht unser Ohr seine Empfindlichkeit – durch Schall induzierte Schwingungen werden im Inneren des Ohrs aktiv unterstützt. Diese Schwingungsverstärkung beruht auf Haarzellmotilität: Wirbeltierhaarzellen reagieren auf Auslenkung ihres sensorischen Haarbündels sowohl elektrisch als auch mechanisch, entweder in dem sie ihren Zellkörper kontrahieren oder mit ihrem Haarbündel zucken. Durch diese selbst-generierten Bewegungen unterstützen Haarzellen aktiv diejenigen durch Schall ausgelösten Schwingungen, die sie in elektrische Signale transduzieren (Fettiplace und Hackney 2006). Diese mechanische Rückkopplungsverstärkung – gemeinhin bekannt als der cochleäre Verstärker (Ashmore und Gale 2004) – erklärt zwei der erstaunlichsten Eigenschaften unseres Ohrs: 1. Nichtlinearität: Kleine, durch leisen Schall ausgelöste Schwingungen werden maximal verstärkt. Die Folge ist, dass sich die mechanische Empfindlichkeit unseres Ohrs nichtlinear mit der Schallintensität ändert – je leiser der Schall, desto empfindlicher wird unser Ohr. 2. Spontane Schallemissionen: Positive Rückkopplungsverstärkung ist störungsanfällig; wird die Verstärkung zu groß, schwingt das System auf. Rückkopplungsschwingungen aufgrund exzessiver mechanischer Verstärkung erklären die erstaunliche Fähigkeit unseres Ohrs, nicht nur Schall zu detektieren, sondern gelegentlich Schall zu emittieren. Solche „spontanen otoakustischen Emissionen“ belegen eindrücklich die Existenz eines aktiven Schwingungsverstärkers in unserem Ohr.

Mechanische Untersuchungen an der *Drosophila*-Antenne haben überraschenderweise gezeigt, dass es auch im Fliegenohr einen aktiven Schwingungsverstärker gibt (Göpfert und Robert 2003; Göpfert et al. 2005, 2006) (Abbildung 2). Wie die Mechanik unseres Ohrs verbessert sich die Mechanik des antennalen Schallempfängers der Fliege nichtlinear mit der Schallintensität: Je leiser der Schall ist, desto größer wird die mechanische Empfindlichkeit des antennalen Schallempfängers, ein Effekt, der sich mit Verschlechterung des physiologischen Zustands der Fliege verliert



**Abb. 1: Fliegenohr.** (A): Menschliches Ohr (links, blauer Pfeil) und Fruchtfliegenohr (rechts, blauer Pfeil) haben äußerlich wenig gemein. (B): Bei der Fliege dienen das dritte, distale Antennensegment (III) und die federartige Arista als Schallempfänger. Die auditorischen Neuronen des Johnstonschen Organs (JO) im zweiten Antennensegment (II) setzen von zwei Seiten direkt an der Basis des Schallempfängers an (modifiziert nach Albert et al. 2007b). Bei Beschallung rotiert der Schallempfänger um seine Längsachse vor und zurück, wodurch die Neuronen des Johnstonschen Organs alternierend gedehnt und gestreckt werden. (C): Die auditorischen Neuronen sind primäre Sinneszellen mit einem distalen sensorischen Cilium und einem proximalen Axon. Eine extrazelluläre Kappe verbindet jeweils zwei bis drei Neuronen mit dem Schallempfänger (modifiziert nach Göpfert 2007).

(Göpfert und Robert 2003; Göpfert et al. 2006). Gelegentlich schwingt das System auch auf. Dann schwingt die Antenne von selbst – in Abwesenheit externer akustischer Reize (Göpfert und Robert 2003; Göpfert et al. 2005; Stoop et al. 2006). Die zwei wesentlichen Kennzeichen des cochleären Verstärkers – Nichtlinearität und selbsterhaltende Rückkopplungsschwingungen – zeigen sich im Ohr einer Fliege.

### Schwingungsverstärkung durch neuronale Motilität

Die Klärung des zellulären Ursprungs mechanischer Aktivität im Fliegenohr hat die Fruchtfliegen-Genetik erleichtert. Im Rahmen genetischer Screens wurden zahlreiche genetische Defekte identifiziert, die Taubheit bei Fliegen verursachen (Kernan et al. 1994; Eberl et al. 1997). Eines der



betroffenen Gene codiert das Protein NompA (= No mechanoreceptor potential A). NompA ist ein Tektorin verwandtes extrazelluläres Matrixprotein, das bei der Fliege den antennalen Schallempfänger mit den Sinneszellen im Inneren des Ohrs verbindet. Wird NompA durch Null-Mutationen im zugrunde liegenden Gen eliminiert, trennt sich der Schallempfänger von den auditorischen Sinneszellen ab – es resultiert ein „konduktiver“ Hörverlust, die Übertragung im Ohr wird unterbrochen (Chung et al. 2001). Diese genetische Sek-

tion führt zum Verlust der Nichtlinearität der Antennenmechanik und zum Verlust spontaner Antennenoszillationen (Göpfert und Robert 2001; Göpfert et al. 2005). Bei Isolation von den auditorischen Neuronen verhält sich der antennale Schallempfänger von *Drosophila* folglich linear und passiv; Nichtlinearität und mechanische Aktivität sind Eigenschaften der Sinneszellen im Ohr. Dieser Verdacht wird durch den Verlust von Nichtlinearität und spontanen Oszillationen bei *tilB* (= *touch insensitive larva B*) - und *btv* (= *beethoven*) - Mutanten unterstützt

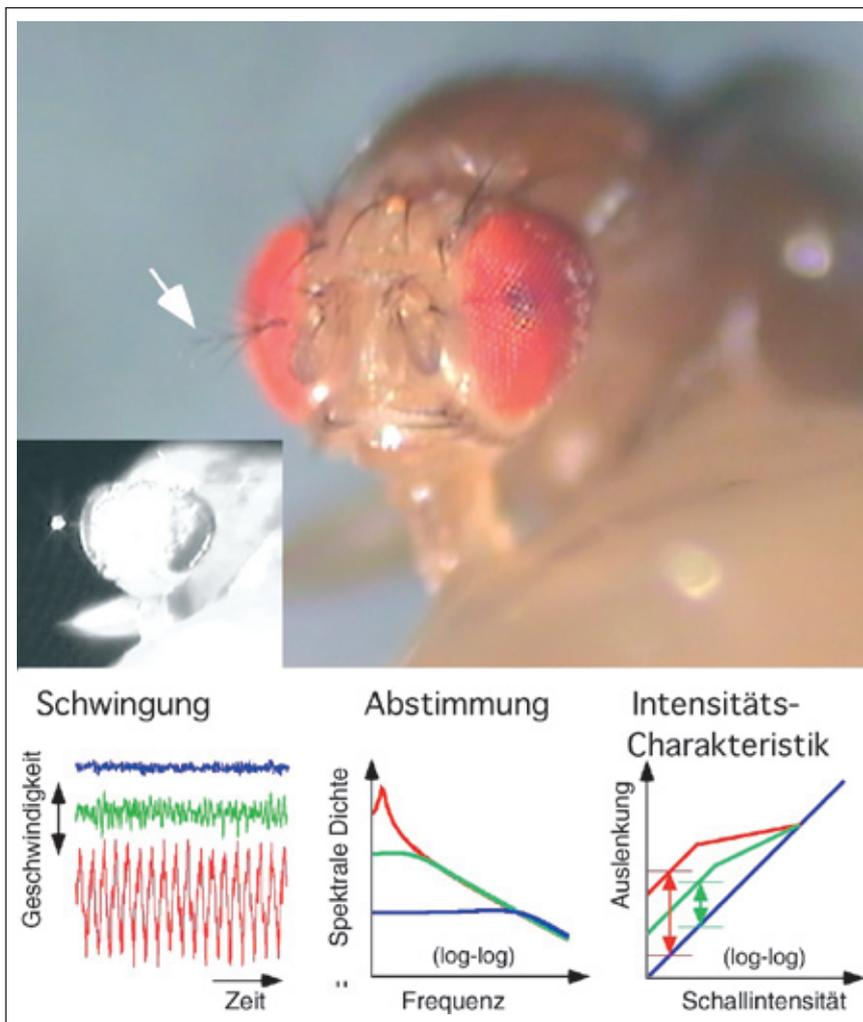
(Göpfert und Robert; Göpfert et al. 2003). Mutationen in *btv* und *tilB* beeinflussen die strukturelle Integrität der dendritischen Cilien der mechanosensorischen Neuronen im Fliegenohr. Mutationen in *btv* führen zu strukturellen Aberrationen der ‚ciliary dilation‘, einer Schwellung im distalen Teil des Ciliums (Eberl et al. 2000). Mutationen in *tilB* wiederum führen zum Verlust ciliärer Dyneinarme und, infolgedessen, zu Spermienimmotilität (Eberl et al. 2000). Der kombinierte Verlust aktiver Verstärkung bei diesen Mutanten verdeutlicht, dass der Verstärker im *Drosophila*-Ohr, analog Haarzell getriebenen cochleären Verstärker von Wirbeltieren, auf mechanischer Aktivität mechanosensorischer Neuronen beruht (Abbildung 3).

### Neuronaler Energiebeitrag

Bislang haben wir gesehen, dass Ohren sich nichtlinear verhalten und Schwingungen generieren. Der Nachweis aktiver Verstärkung erfordert jedoch den Nachweis von Energiegewinn – mehr Energie muss aus einem Verstärker rauskommen als ursprünglich hineingesteckt wird. Bei der Fruchtfliege ließ sich ein solcher Energiegewinn erstmals für ein intaktes Ohr belegen (Göpfert et al. 2005). Es stellte sich heraus, dass die Neuronen von intakten Fliegen die mechanische Energie des Schallempfängers im Mittel um 19 zepto Joule ( $19 \times 10^{-21}$  Joule) anheben. Dies entspricht etwa einem Zwanzigstel der Energie eines einzelnen grünen Photons. Wird die aufgebrauchte Energiemenge im Fliegenohr auf 200 zJ erhöht, schwingt das System auf. Offensichtlich sind die Neuronen im Fliegenohr in der Lage, die bereitgestellte Energiemenge zu justieren: Bei zu kleiner Energie gibt es keine Verstärkung, bei zu großer Energie schwingt das System auf. Zwischen diesen beiden Zuständen prognostiziert die Theorie einen kritischen Punkt, eine Hopf-Bifurkation, an dem die Empfindlichkeit maximal ist (Ospeck et al. 2001). Wie die Haarzellen im Wirbeltierohr maximieren die Sinneszellen im Fliegenohr möglicherweise ihre Empfindlichkeit durch Ausnutzen dieses kritischen Punktes.

### Molekulare Basis aktiver Verstärkung

Welcher molekulare Mechanismus liegt der neuronalen Motilität und der aktiven Verstärkung im Fliegenohr zugrunde? Bei Wirbeltieren scheinen zwei verschiedene Mechanismen eine Rolle zu spielen: (i) eine Prestin vermittelte Elektromotilität und (ii) das Zusammenspiel zwischen Mechano-

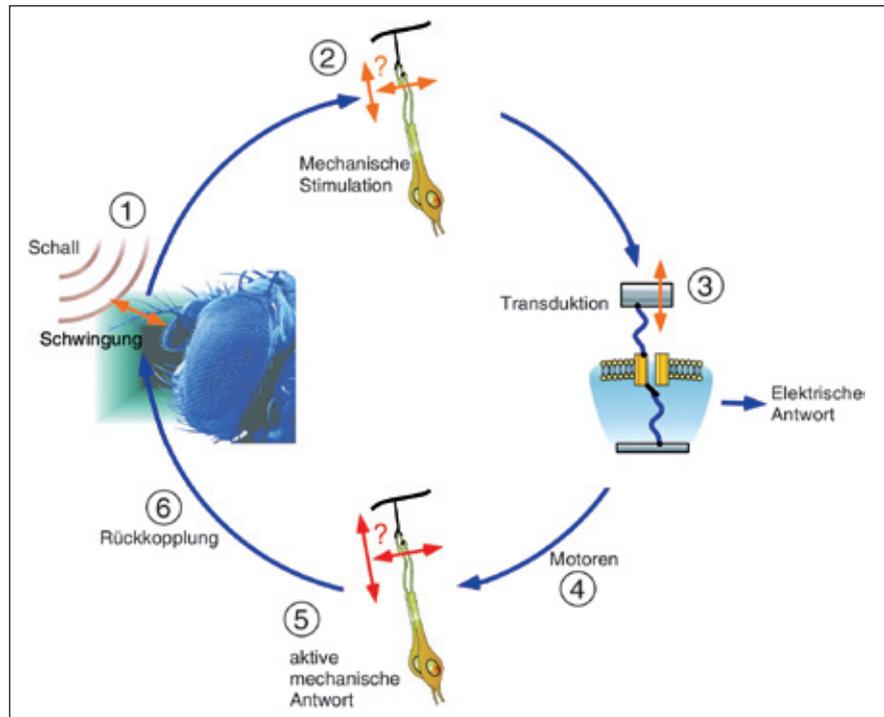


**Abb. 2: Mechanik des Fliegenohrs.** Oben: Die Bewegungen des antennalen Schallempfängers lassen sich an der Spitze der Arista berührungsfrei mittels eines Laser-Doppler-Vibrometers messen. Der auf die Aristaspitze fokussierte Laserstrahl ist in der Detailansicht zu sehen. Unten: Zeitspuren der Aristaschwingungen in Abwesenheit externer Reize (links), entsprechende Frequenzspektren (Mitte) und Intensitätscharakteristik (rechts). Beim toten Tier (blau) zeigt die Arista nur thermisches Rauschen (links) und ist breit abgestimmt (Mitte). Bei Beschallung an der Bestfrequenz steigt die Schwingungsamplitude linear mit der Schallintensität (rechts). Mechanische Rückkopplung erhöht im lebenden Tier (grün) die Antennenfluktuationen, verbessert die Frequenzabstimmung und moduliert die Intensitätscharakteristik in nichtlinearer Weise. Gelegentlich wird die Rückkopplung zu groß, es kommt zu selbsterhaltenden Oszillationen (rot) (modifiziert nach Albert et al. 2006).

transduktionskanälen und Adaptationsmotoren (Fettiplace und Hackney 2006). (i) Prestin vermittelte Elektromotilität ist anscheinend auf die äußeren Haarzellen der Säugerochlea beschränkt (Dallos und Fakler 2002; Albert et al. 2007c). Diese Zellen kontrahieren und relaxieren ihr Soma in Abhängigkeit des Membranpotenzials, sie sind elektromotil. Molekular beruht diese Form aktiver Haarzellbewegung auf dem Protein Prestin, einem modifizierten Aniontransporter, der Spannungsänderungen in Zellbewegungen übersetzt, vermutlich, indem das Protein seine Konformation in spannungsabhängiger Weise ändert (Dallos und Fakler 2002). Das Zusammenspiel zwischen Transduktionskanälen und Adaptationsmotoren wiederum scheint der aktiven Motilität der sensorischen Haarbündel von Haarzellen zugrunde zu liegen, eine Form aktiver Zellbewegung, die sowohl Säuger- als auch bei Nichtsäugerhaarzellen zeigen. Beide Mechanismen könnten auch im Fliegenohr eine Rolle spielen: Ein Prestin Homolog wird im auditorischen Organ der Fliege exprimiert (Weber et al. 2003). Laufende Untersuchungen deuten allerdings darauf hin, dass dieses Homolog keine Rolle bei der aktiven Schwingungsverstärkung im Fliegenohr spielt (Fritz, Albert, Eberl und Göpfert, unveröffentl.). Hinsichtlich des zweiten Mechanismus – das Zusammenspiel zwischen Transduktionskanälen und Adaptationsmotoren – sieht die Sache besser aus. Wie im Folgenden dargestellt, führt uns die Untersuchung dieses Mechanismus zu Ionenkanälen im Fliegenohr und letztendlich zur auditorischen Transduktion.

### Aktive Verstärkung und TRP-Kanäle

Die Wandlung mechanischer Schwingungen in elektrische Signale im Inneren des Ohrs erfolgt durch spezifische Mechanotransduktionskanäle. Zumindest in Wirbeltierhaarzellen werden diese Ionenkanäle direkt durch mechanische Reize aktiviert (Le Masurier und Gillespie 2005). Auditorische Transduktionskanäle sind sehr rar und konnten bislang weder bei Insekten noch bei Wirbeltieren molekular identifiziert werden. Bei der Fliege wurden allerdings Kanalproteine beschrieben, die möglicherweise die Transduktion im Ohr vermitteln. Es handelt sich um Kationkanäle der „Transient Receptor Potential“ (TRP)-Familie: NompC (= TRPN1) und die TRPVs Nan (= Nanchung) und Iav (= Inactive). NompC wurde zuerst in taktilen Borsten der Fliege entdeckt (Walker et al. 2000). Null-Mutationen im *nompC*-Gen



**Abb. 3: Mechanische Rückkopplungsverstärkung im Fliegenohr. Schallinduzierte Schwingungen des antennalen Schallempfängers (1) werden auf die Neuronen des Johnstonischen Organs übertragen und führen zu Längsänderungen oder lateralen Bewegungen der Dendriten (2). Diese Bewegungen modulieren die Öffnung von Transduktionskanälen (3), welche die Bewegungen in elektrische Antworten wandeln. Zusätzlich kommt es zur Aktivierung von molekularen Motoren (4), die die Zelle mechanisch treiben (5). Diese aktiven Zellbewegungen werden in die Antennenschwingungen positiv rückgekoppelt (6) - die Antennenschwingungen werden aktiv verstärkt (modifiziert nach Göpfert 2007).**

eliminieren dort mechanisch evozierte, adaptierende Ströme und ein schwächeres *nompC*-Allel beschleunigt die Adaptation. Auch im Fliegenohr gibt es NompC. Dort reduzieren sich akustisch evozierte Nervantworten um ca. die Hälfte, wenn NompC fehlt (Eberl et al. 2000). Ein vollständiger Verlust dieser Nervantworten tritt auf, wenn Nan oder Iav genetisch eliminiert (Kim et al. 2003; Gong et al. 2004). Diese TRPVs bilden einen voraussichtlich heteromultimeren Nan-Iav-Kanal im Cilium der auditorischen Neuronen. Analysen der Antennenmechanik zeigen, dass NompC, Nan und Iav wesentliche Rollen bei der aktiven Verstärkung im Fliegenohr spielen (Göpfert et al. 2006). Wird der NompC-Kanal eliminiert, geht die aktive Schwingungsverstärkung verloren. Der gegenteilige Effekt – eine Förderung der Verstärkung – tritt auf, wenn Iav oder Nan fehlen: In diesem Fall erhöht sich der durch aktive Verstärkung bewirkte Empfindlichkeitsgewinn von ca. 10 (Kontrollen) auf 100 (*nan*- und *iav*-Mutanten), d.h., die Verstärkung wird exzessiv. Die Folge sind Rückkopplungsschwingungen

– die Antenne von *nan*- und *iav*-Mutanten oszilliert kontinuierlich von selbst. Während NompC für die Verstärkung benötigt wird, mindern Nan und Iav folglich die Verstärkung und verhindern dadurch Rückkopplungsschwingungen im Ohr. Diese Verstärkungskontrolle erfolgt über NompC: Sind sowohl Nan als auch NompC defekt, treten keine Rückkopplungsschwingungen auf und die aktive Verstärkung geht verloren (Göpfert et al. 2006). Sind NompC und Nan-Iav Transduktionskanäle? Zumindest Nan-Iav scheint dies nicht zu sein: Rückkopplungsverstärkung impliziert Kenntnis des Eingangssignals; sind die Transduktionskanäle defekt, sollte folglich die aktive Verstärkung verloren gehen. NompC, nicht aber Nan-Iav, könnte demnach ein auditorischer Transduktionskanal sein. Die reduzierten Nervantworten bei NompC-Null-Mutanten müssten dann von einem zusätzlichen, NompC-unabhängigen Transduktionskanal stammen. Nan-Iav wiederum scheint neben der Verstärkungskontrolle auch der Fortleitung elektrischer Signale vom Ort der Transduktion zum auditorischen Nerven zu dienen. Dies erklärt



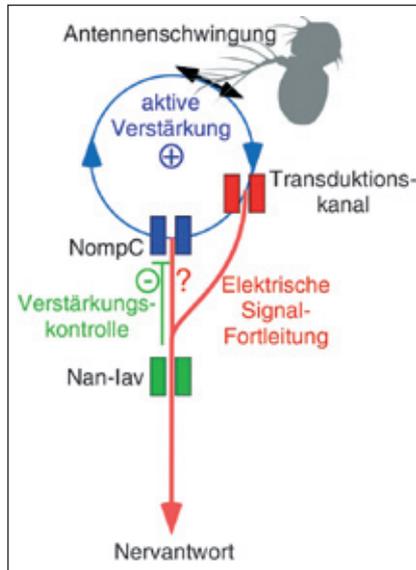
voraussichtlich, warum die Nervantwort bei *nan*- und *iav*-Mutanten vollständig fehlt (Abbildung 4).

### Von der Verstärkung zum Transduktionsmechanismus – Aktivierung der Transduktionskanäle im Fliegenohr

Analysen der Antennenmechanik belegen die TRP-Abhängigkeit aktiver Verstärkung im Fliegenohr. Die Identität der Transduktionskanäle und deren Beitrag zur Verstärkung im Fliegenohr bleiben jedoch unklar, solange sich der Transduktionsmechanismus nicht direkt untersuchen lässt. Glücklicherweise spiegelt sich auch dieser Mechanismus in der Mechanik der Fliegenantenne wieder und lässt sich somit nichtinvasiv analysieren: Bewegungen der Fliegenantenne aktivieren die Transduktionskanäle direkt, wobei sich dieses Öffnen und die Adaptation der Kanäle in der Antennenmechanik widerspiegeln (Albert et al. 2007a, b). Analysen dieser mechanischen Signaluren zeigen, dass die Transduktionskanäle in den auditorischen Neuronen der Fliege – wie die Transduktionskanäle in Wirbeltierhaarzellen – über Federn aktiviert werden und vermutlich mit Adaptationsmotoren assoziieren (Albert et al. 2007a, b). Aufgrund der experimentellen Zugänglichkeit der *Drosophila*-Antenne lassen sich jetzt zwei Fliegen mit einer Klappe schlagen: Einerseits kann jetzt gezielt nach Komponenten der Transduktionsmaschinerie gefahndet werden, und andererseits lässt sich der Beitrag der Transduktion zur aktiven Verstärkung im intakten Ohr quantifizieren. Dies ist Gegenstand laufender Untersuchungen. Was sich dabei abzeichnet, ist, dass das Zusammenspiel zwischen Transduktionskanälen und Adaptationsmotoren, welches der Haarbündelmotilität von Wirbeltierhaarzellen zugrunde liegt, aktive Verstärkung im Fliegenohr erklärt.

### Konvergenz oder Konservierung auditorischer Mechanismen?

Hören bei Fliege und Mensch beruht auf verblüffend ähnlichen Mechanismen. Sind diese Mechanismen konserviert oder sind sie konvergent entstanden? Insekten und Wirbeltiere haben unabhängig Ohren entwickelt, die mechanosensorischen Zellen in ihren Ohren stammen jedoch aller Wahrscheinlichkeit nach von einer gemeinsamen Vorläuferzelle ab (Fritsch und Beisel 2004). Dies erklärt das Vorkommen identischer genetischer Programme für Entwicklung



**Abb. 4: Modell der TRP-Abhängigkeit aktiver Verstärkung im Fliegenohr. NompC (=TRPN1) ist essenzieller Bestandteil der mechanischen Rückkopplungsschleife, die durch Schall ausgelöste Antennenschwingungen aktiv verstärkt. Der TRPV - Kanal Nan-lav wirkt unterhalb von NompC und reduziert das Ausmaß der NompC-abhängigen Rückkopplungsverstärkung. NompC ist möglicherweise ein Transduktionskanal, es müssen jedoch weitere Transduktionskanäle (rot) existieren, da der Verlust von NompC die Nervantwort nur teilweise eliminiert. Nan-lav wird anscheinend für die Fortleitung elektrischer Signale unterhalb der Transduktion benötigt, da bei Verlust dieses Kanals die Nervantwort vollständig verloren geht (modifiziert nach Göpfert et al. 2006).**

und mechanosensorische Zellfunktion in Wirbeltierhaarzellen und auditorischen Insekten-Neuronen. Inwieweit auch die Maschinerien für Transduktion und Verstärkung konserviert sind, muss sich noch zeigen: NompC, den derzeit besten auditorischen Transduktionskanalkandidat der Fliege, beispielsweise, gibt es in den Haarzellen von Zebrafisch und Frosch, während der Kanal bei Säugern anscheinend vollständig fehlt (z.B. LeMasurier und Gillespie 2005). Nan und Iav-verwandte TRPV-Kanäle gibt es in Säugerhaarzellen, welche Rolle diese Kanäle im Säugerohr spielen, ist allerdings noch nicht geklärt. Selbst wenn Transduktion und Verstärkung in Haarzellen und Fliegenhörzellen auf unterschiedlichen Proteinen beruhen sollten, macht die funktionelle Äquivalenz der auditorischen Transduktions- und Verstärkungsmechanismen in Wirbeltier- und

Fliegenohren letztere für die Hörforschung interessant.

### Literatur

- Albert, J.T., Nadrowski, B. und Göpfert, M.C. (2007a): Mechanical signatures of transducer gating in the *Drosophila* ear. *Current Biology* 17: 1000-1006.
- Ashmore, J. und Gale, J. (2004): The cochlear amplifier. *Current Biology* 14: R403-R404.
- Göpfert, M.C., Humphris, A.D.L., Albert, J.T., Robert, D. und Hendrich, O. (2005): Power gain exhibited by motile mechanosensory neurons in *Drosophila* ears. *Proceedings of the National Academy of Sciences USA* 102: 325-330.
- Göpfert, M.C., Albert, J.T., Nadrowski, B. und Kamikouchi, A. (2006): Specification of auditory sensitivity by *Drosophila* TRP channels. *Nature Neuroscience* 9: 999-1000.
- LeMasurier, M. und Gillespie, P.G. (2005): Hair-cell mechanotransduction and cochlear amplification. *Neuron* 48: 403-415.

Eine ausführliche Literaturliste kann beim Autor angefordert werden.

### Danksagung

Der Autor dankt den Mitarbeitern der VolkswagenStiftungs-Nachwuchsgruppe am Zoologischen Institut der Universität zu Köln und allen externen Kooperationspartnern für die Zusammenarbeit und anregende Diskussionen. Die Arbeiten werden von der VolkswagenStiftung und dem BMBF im Rahmen des Bernstein-Partnerprogramms unterstützt.

### Kurzbiographie

**Martin Göpfert** studierte Biologie an der Universität Erlangen-Nürnberg. Anschließend arbeitete er als Stipendiat des DAAD und der Deutschen Akademie der Naturforscher Leopoldina an der Universität Zürich und als Royal Society University Research Fellow an der Universität Bristol. Seit Ende 2003 leitet er die VolkswagenStiftungs-Nachwuchsgruppe „Active Auditory Mechanics in Insects“ am Zoologischen Institut der Universität zu Köln.

### Korrespondenzadresse

**PD Dr. Martin Göpfert**  
VolkswagenStiftungs-Nachwuchsgruppe  
Zoologisches Institut  
Universität zu Köln  
Weyertal 119  
50923 Köln  
Tel.: +49 (0) 221 470 3102  
Fax: +49 (0) 221 470 4889  
E-Mail: m.gopfert@uni-koeln.de

# Hippokampale Estrogensynthese und synaptische Plastizität

Lars Fester, Janine Prange-Kiel und Gabriele M. Rune

## Zusammenfassung

Unsere Untersuchungen der letzten Jahre haben gezeigt, dass nicht das Ovar die Quelle für Estrogen induzierte synaptische Plastizität im Hippokampus ist, sondern dieses aus dem Hippokampus selber stammt und haben damit einen Paradigmawechsel eingeleitet, der Estrogen als Neuromodulator unabhängig vom Geschlecht identifiziert. Hippokampale Neurone von Ratten beiderlei Geschlechts sind in der Lage, aus Cholesterol Estrogene *de novo* zu synthetisieren. Diese hippokampale Estrogensynthese ist sowohl für den Erhalt von Spinesynapsen *in vivo* als auch *in vitro* essenziell. Die Hemmung der Estrogensynthese zieht einen Synapsenverlust nach sich und Langzeitpotenzierung ist nicht mehr induzierbar. Die Effekte von hippokampalem Estrogen sind auto-/parakriner Natur, die über die bekannten Estrogenrezeptor-Subtypen, ER $\alpha$  und ER $\beta$ , vermittelt werden. Die Regulation der hippokampalen Estrogensynthese erfolgt über GnRH und erklärt die Korrelation der Spinesynapsendichte mit dem weiblichen genitalen Zyklus, die für den Hippokampus spezifisch ist.

## Abstract

Estrogen synthesis in the hippocampus and synaptic plasticity.

Our studies during the last years have caused a paradigm change by showing that the origin of estrogen-induced synaptic plasticity in the hippocampus is not the ovaries, but the hippocampus itself, thereby identifying estrogen as a neuromodulator independent of gender. Hippocampal neurons of rats of both genders are able to synthesise estrogens *de novo* from cholesterol. This hippocampal estrogen synthesis is essential for the preservation of spine synapses. The inhibition of estrogen synthesis *in vivo* as well as *in vitro* causes a loss of spine synapses and long-term potentiation can no longer be induced. The effects of hippocampal estrogen are of an auto-/paracrine nature, and are mediated via the known estrogen receptor subtypes ER $\alpha$  and ER $\beta$ . The regulation of hippocampal estrogen synthesis is mediated via GnRH and explains the correlation between spine synapse density and the female genital cycle, which is specific to the hippocampus.

**Key words:** aromatase; hippocampus; synaptic plasticity; StAR; estrogen

## Einleitung

Während des gesamten Lebens ist das Gehirn ein wichtiges Zielorgan für systemische Hormone, insbesondere Estrogene. Hormone beeinflussen die Entwicklung und das Wachstum des ZNS und regulieren zusammen mit anderen Faktoren cerebrale Leistungen wie Lernen und Gedächtnis. Den ersten Hinweis darauf, dass Estrogene synaptische Plastizität beeinflussen könnten, fanden McEwen und Mitarbeiter (McEwen 2002). Sie wiesen nach, dass die Anzahl postsynaptischer Spines im Hippokampus während des ovariellen Zyklus variiert, dergestalt, dass hohe Estradiolspiegel im Plasma mit einer hohen Spinedichte einhergehen.

Die Vorstellung, dass das ZNS auch Syntheseort von Steroiden ist, stammt aus dem

Jahr 1971, als Naftolin erstmals die Aktivität der Aromatase im ZNS beschrieb, eines Enzyms der Steroidbiosynthese, das für die Aromatisierung des Testosterons zum Östradiol verantwortlich ist. Wir wissen heute, dass alle Enzyme der Steroidbiosynthese, die vornehmlich in den klassischen endokrinen Organen, wie den Nebennieren, der Placenta und den Gonaden aktiv sind, auch im Gehirn exprimiert werden (Prange-Kiel und Rune 2006a).

## Signalvermittlung von Estrogenen

Die meisten im Plasma zirkulierenden Steroidhormone sind an Carrierproteine gebunden, mit denen sie ihre Zielzellen erreichen. Lange glaubte man, dass sie nach Abspaltung von ihrem Carrierprotein

aufgrund ihrer Lipophilie und ihrer geringen Größe frei durch die Plasmamembran diffundieren können und ihre biologische Aktivität allein von der Konzentration an freiem, ungebundenem Hormon abhängig ist. Neuere Untersuchungen hingegen weisen auf aktive Transportmechanismen hin, mit denen Steroidhormone in die Zellen gelangen (Hammes et al. 2005).

In der Zelle binden Steroidhormone an zytoplasmatische und nukleäre Rezeptorproteine. Zytoplasmatische Rezeptorhormonkomplexe werden anschließend in den Zellkern transloziert und binden dort an hormonspezifische Promotorelemente verschiedener hormonresponsiver Gene (Abbildung 1). Dieser klassischen, genomischen Wirkungsweise von Steroidhormonen, die in der Regel verzögerte Antworten von Stunden bis Tagen nach sich ziehen, stehen schnelle, sogenannte „nicht genomische“ Effekte gegenüber: z.B. können einige Steroide eine Antwort in Sekunden oder Millisekunden hervorrufen. Auf diesem Hintergrund sind Estrogeneffekte als sogenannte „rapid effects“ definiert worden. Estrogene können ihre Aktion auch über second-messenger-Systeme entfalten, wie zum Beispiel cAMP und das MAP-Kinase-System, und den Kalziummetabolismus beeinflussen (Abbildung 1). Diese „rapid effects“, die möglicherweise durch einen membranständigen Rezeptor hervorgerufen werden (Revankar et al. 2005), sind der sogenannten langsamen, genomischen Steroidrezeptor vermittelten Wirkung gegenübergestellt worden.

## Estrogensynthese im ZNS

Von den vielen steroidogenen Enzymen nehmen zwei eine Schlüsselposition in der Estrogensynthese ein.

*Steroidogenic acute regulatory protein (StAR)*. Eine Voraussetzung für Steroidogenese ist die Verfügbarkeit von Cholesterol für das erste steroidogene Enzym P-450<sub>Sidechain-cleavage-Enzyme(SCC)</sub>. Dieser erste Schritt der Steroidbiosynthese ist im Mitochondrium lokalisiert, während die übrigen Syntheseschritte im endoplasmatischen Retikulum stattfinden (Abbildung 2). P-450<sub>SCC</sub> ist an der inneren mitochondrialen Membran lokalisiert, wohingegen das für die Steroidogenese vorgesehene Cholesterol an der äußeren mitochondrialen Membran akkumuliert. Seine hydrophobe Natur verhindert, dass Cholesterol von der äußeren Membran in den intermembranösen Raum frei diffundieren kann. StAR-Expression ist sowohl in Neuronen als auch in Gliazellen präsent. Innerhalb des Gehirns finden wir die höchste Expression im Neokortex, im

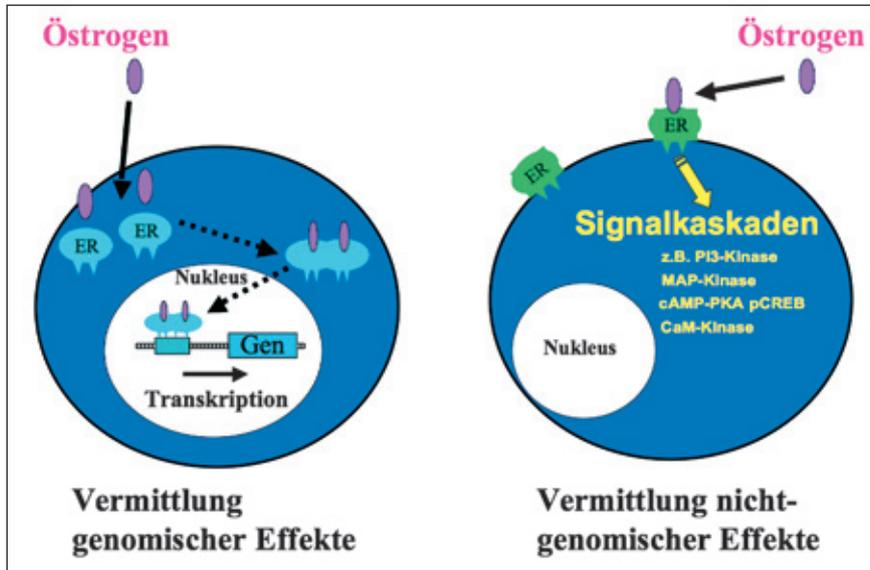


Abb. 1: Signalvermittlung von Estrogen

Thalamus, im Hippokampus (Abbildung 3) und in den Purkinjezellen des Cerebellums (Wehrenberg et al. 2001). Die weit verbreitete Expression von StAR im Gehirn stimmt überein mit der weit verbreiteten Expression von steroidogenen Enzymen im Gehirn generell. Es ist deshalb davon auszugehen, dass Steroidbiosynthese nicht ein auf wenige Bereiche im Gehirn beschränkter Vorgang, sondern ein eher generalisierter Prozess im gesamten Gehirn ist.

In diesem Zusammenhang ist erwähnenswert, dass das Gehirn selber Cholester

durch eine *de novo*-Synthese synthetisiert, da Cholesterol die Blut-Hirn-Schranke nicht passieren kann (Mauch et al. 2001).

*Aromatase*. Cytochrom P-450<sub>Aromatase</sub> katalysiert die Umwandlung von Androgenen zu Estrogenen in definierten Hirnarealen. Dieser Schritt wird vom Translationsprodukt des CYP19-Gens katalysiert, das bereits kloniert und sequenziert worden ist. In den meisten Studien an menschlichem Gewebe, aber auch an cerebralen Gewebeproben von Ratte und Maus, wurde Aromataseaktivität hauptsächlich im temporalen und frontalen

Gehirn nachgewiesen. Ein Geschlechterunterschied ließ sich in menschlichem Gewebe nicht feststellen. Im Vergleich zur Aromataseaktivität in der Plazenta ist die Aromataseaktivität im Gehirn relativ gering (Steckelbroeck et al. 1999). Das Aktivitätsniveau ist vergleichbar mit dem in Fett- oder Hodengewebe. Im Hippokampus von Maus und Ratte ist Immunreaktivität der Aromatase in Prinzipalneuronen nachweisbar und auch in Synapsen selber zu finden (Abbildung 4).

**Estrogene Effekte im ZNS**

Für Estrogen sind in zahlreichen Studien in erster Linie neuroprotektive Effekte beschrieben (zur Übersicht siehe Garcia-Segura et al. 1999) Die meisten dieser Ergebnisse stammen aus *in-vitro*-Experi-

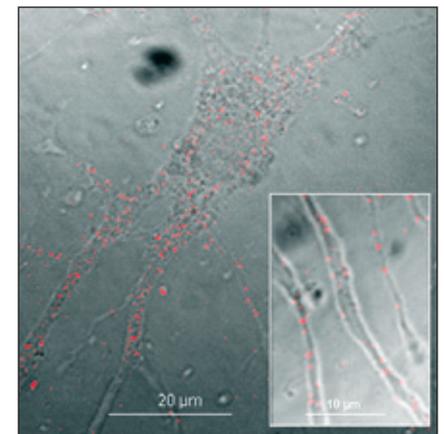


Abb. 3: Immunreaktivität von StAR in einem dissoziierten hippocampalen Neuron der Ratte. Die roten Punkte repräsentieren Mitochondrien.

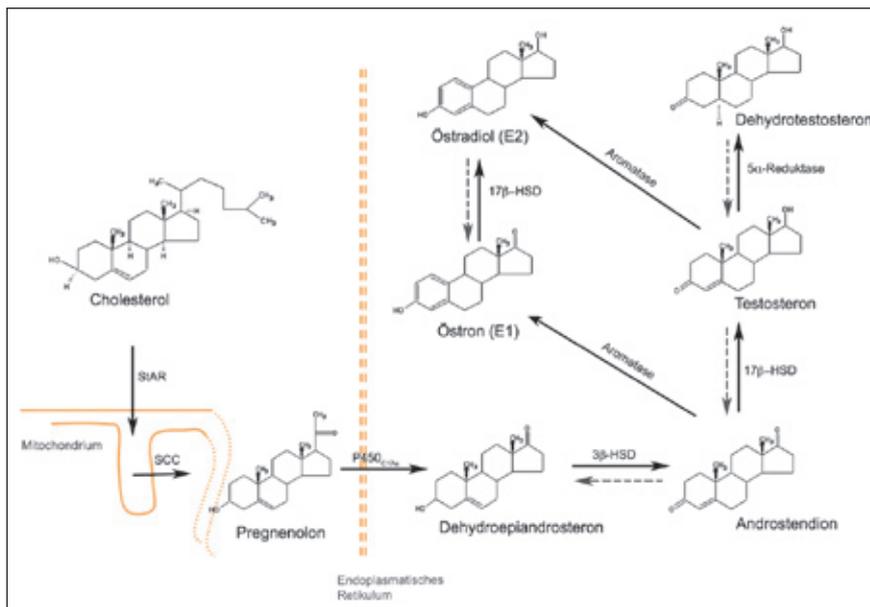
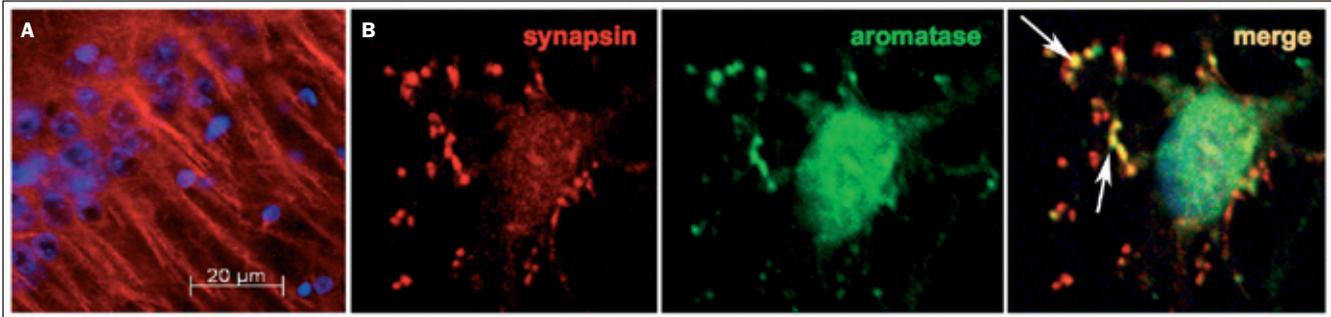


Abb. 2: StAR transportiert Cholesterol durch die mitochondriale Membran. Der erste Schritt der Estrogensynthese findet im Mitochondrium statt, während die finale Synthese im endoplasmatischen Retikulum lokalisiert ist.

menten, in denen gezeigt werden konnte, dass Estrogen die Überlebensrate von Zellen positiv beeinflusst, z.B. nach epileptischen Anfällen das Neuritenwachstum beschleunigt und unter dem Einfluss von neurotoxischen Substanzen, wie z.B. hohen Dosen von Glutamat neuroprotektiv im Sinne der Überlebensrate wirkt. Interessant sind in diesem Zusammenhang Studien, die eine neuroprotektive Funktion von Estrogen gegen  $\beta$ -Amyloid-Toxizität zeigen konnten (Behl 2005).  $\beta$ -Amyloid spielt bei der Alzheimer Erkrankung eine entscheidende Rolle. Ein Mechanismus, der sehr spezifisch dem Estrogen zuzuschreiben ist, ist die Regulation der BCL2-Gene; Gene, die nachgewiesenermaßen den programmierten Zelltod (Apoptose) unterdrücken, und es ist somit davon auszugehen, dass Estrogen über eine Genregulation Apoptose verhin-



**Abb. 4: Aromataseimmunreaktivität im Hippokampus der Ratte. (A) Somata und Dendriten von CA1-Pyramidenzellen im Hippokampus zeigen ein positives Signal. (B) Kolokalisierungsexperimente mit Synapsin, einem Synapsenmarker, und Aromatase demonstrieren, dass Aromatase auch in Synapsen (Pfeile) zu finden ist, was durch die gelbe Anfärbung angezeigt wird.**

den kann (Pike 1999). Gleichmaßen sind estrogene Effekte auf die Neurogenese im Hippokampus gefunden worden (Tanapat et al. 2005; Fester et al. 2006) und eine fördernde Wirkung auf Axonwachstum von hippocampalen Neuronen (von Schassen et al. 2006).

Estrogene Effekte auf das cholinerge System gehörten zu den ersten Studien über gonadale Steroide und ihre Wirkung auf Hirnregionen, die keine reproduktionsbiologische Bedeutung besitzen (McEwen 2002). Aber auch für das serotonerge und dopaminerge System sind Einflüsse durch Estrogene gefunden worden (zur Übersicht siehe Prange-Kiel und Rune 2006a).

#### Estrogene und synaptische Plastizität

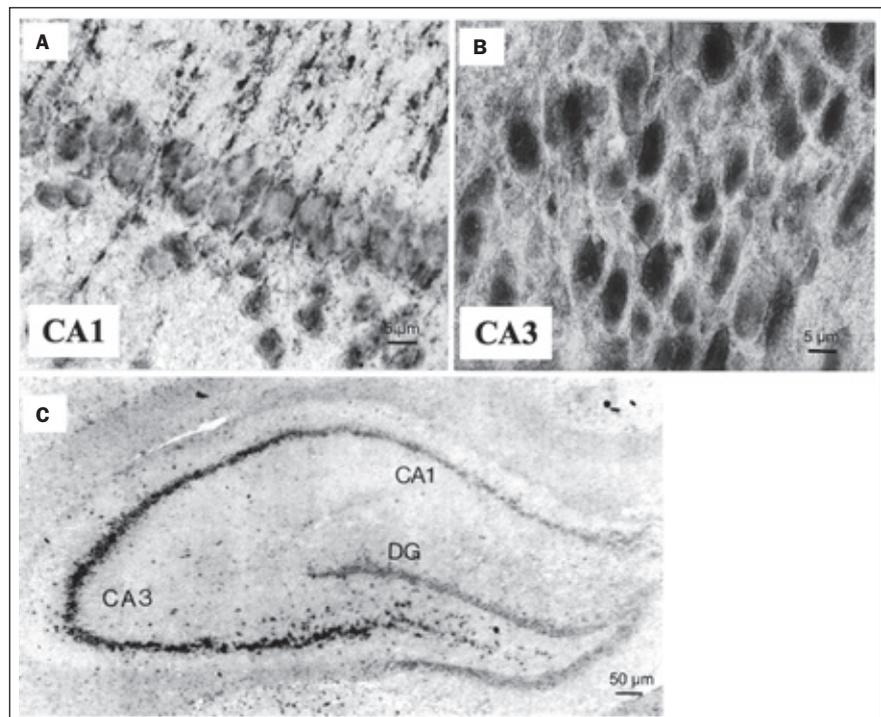
Am intensivsten und eindrucksvollsten sind estrogene Effekte auf synaptische Plastizität im Hippokampus, einer Hirnregion im Temporallappen, die mit Lernen und Gedächtnis assoziiert ist, beschrieben worden. Zu Beginn der 90er Jahre fanden Bruce McEwen und Mitarbeiter, dass die Behandlung von ovariectomierten Tieren mit Estrogen zu einer Zunahme von dendritischen Spines an den apikalen Dendriten der CA1-Prinzipalneurone führt (CA1 und CA3 sind spezifische Areale im Pyramidenzellband des Hippokampus; McEwen 2002). Spines repräsentieren den postsynaptischen Teil einer Synapse und ihre Neubildung lässt sich als Parameter für Synapsenbildung schlechthin benutzen. Somit wurde auch hier eine verstärkte Spinebildung als Indikator für eine Neuformation von Synapsen gesehen. Seit diesen initialen Experimenten sind viele Studien über Estrogen und Synapsenbildung publiziert worden (zur Übersicht siehe McEwen 2002). Der Effekt von Estrogen auf Spinebildung war ausgesprochen spezifisch. Er war nur in der CA1-Region, nicht hingegen in der CA3-Region nachweisbar

und betraf nur Spinesynapsen und nicht Schaftsynapsen.

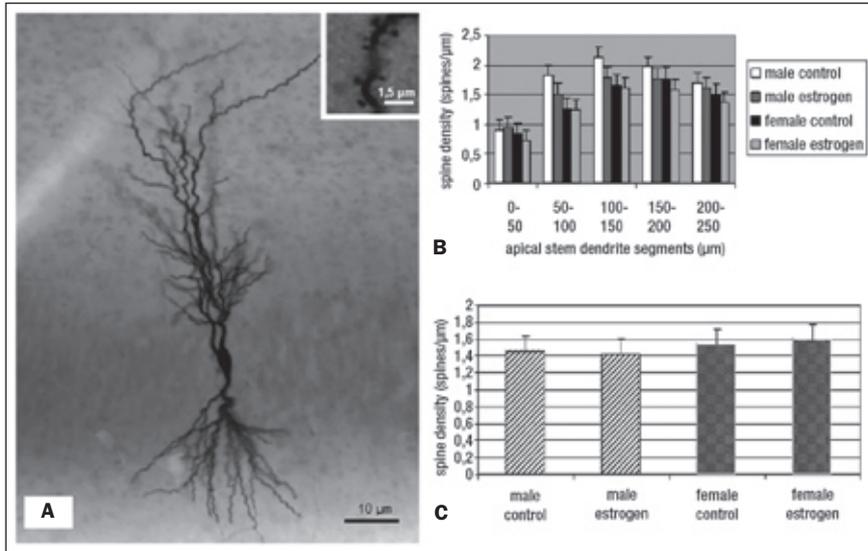
Zeitgleich zu den ersten Berichten über Estrogen induzierte Synapsenbildung erschienen auch erste Studien über die Expression von Estrogenrezeptoren (ER) im Hippokampus. Sie kamen zu dem Ergebnis, dass die ER-Expression im Hippokampus auf inhibierende, GABAerge Interneurone beschränkt ist. Dieser Befund ist mittlerweile durch Folgeuntersuchungen widerlegt: Es ist von einem sehr viel weiter verbreiteten Vorkommen von beiden ER-Subtypen ( $ER\alpha$  und  $ER\beta$ ) im Hippokampus auszugehen (Rune et al. 2002). Pyramidenzellen und auch die Neurone des Gyrus dentatus experi-

mieren den  $ER\alpha$ - und  $ER\beta$ -Subtyp, sowohl auf der mRNA – als auch auf der Proteinebene (Rune et al. 2002). Eine besonders starke Expression in den Pyramidenzellen der CA3-Region des Hippokampus war dabei auffällig (Abbildung 5).

Dennoch war das Vorkommen des  $ER\alpha$  in Interneuronen Hintergrund für eine „Disinhibitionstheorie“, weil Segal und Mitarbeiter gleichzeitig postulierten, dass Estrogen die GAD-Expression, das GABA synthetisierende Enzym, in Interneuronen herunterreguliert. Man ging davon aus, dass es durch eine Reduktion der Hemmung zu verstärkter Aktivität in den Prinzipalneuronen des Hippokampus kommt, die dann



**Abb. 5: Estrogenrezeptoren sind im Hippokampus weit verbreitet; sowohl auf der Proteinebene mittels Immunhistochemie (A, B) als auch auf der mRNA-Ebene, mittels *in situ*-Hybridisierung (C) wird deutlich, dass die Expression des  $ER\alpha$  in CA3 stärker ist als in CA1.**



**Abb. 6: Exogen zugeführtes Estrogen führt in hippocampalen Slicekulturen nicht zu einer Vermehrung von Spines. Zählungen der Spines (Inset) an Biocytin (intrazellulärer Farbstoff) gefüllten Neuronen (A) ergaben an verschiedenen Dendritensegmenten (B, C) keinen Unterschied zwischen Estrogen behandelten Kulturen und den Kontrollen.**

Spine induzierend wirkt (Murphy et al. 1998). Auch hier muss angemerkt werden, dass dieser Mechanismus sehr kontrovers diskutiert wird und sich viele Hinweise finden, die diese Theorie widerlegen (Zhou et al. 2007; Ikeda et al. 2006; Smith und McMahon 2006). Synergetisch mit dieser Theorie war allerdings der Befund, dass eine NMDA-Rezeptorblockade die Estrogen induzierte Synaptogenese an dendritischen Spines blockieren kann. Die NMDA-Rezeptordichte (der Rezeptor für den erregenden Transmitter Glutamat) in der CA1-Region war nach Estrogenbehandlung erhöht und es konnte gezeigt werden, dass insbesondere der NMDA-Rezeptor Subtyp R1 auf mRNA-Ebene stärker exprimiert war (McEwen 2002). Trotz

vieler, manchmal auch widersprüchlicher Ergebnisse, was den estrogenen Effekt auf Synaptogenese betrifft, kann man zusammenfassend davon ausgehen, dass Estrogen nicht nur auf die Struktur selbst, mit anderen Worten auf den postsynaptischen Spine und auf den präsynaptischen Bouton einen Einfluss hat, sondern darüber hinaus auch prä- und postsynaptische Proteine reguliert (McEwen 2002).

Ebenfalls in den 90er Jahren zeigten Studien, dass, neben den Veränderungen von struktureller Plastizität, Estradiol in der Lage ist, Langzeitpotenzierung an CA3-CA1-Synapsen im Hippokampus zu induzieren (Foy et al. 1999). Da die Induktion der Langzeitpotenzierung als zellulärer Parameter für Gedächtnis gesehen wird,

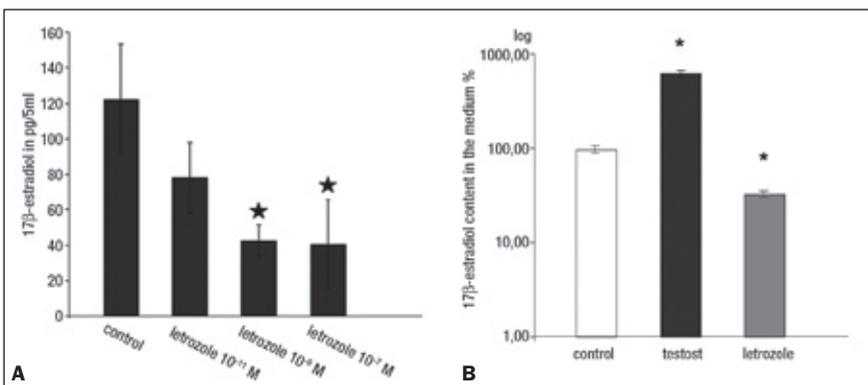
wurden diese Befunde als konsistent zu verhaltensbiologischen Untersuchungen empfunden, die in Verhaltensexperimenten nachwiesen, dass die Gedächtnisleistung der Versuchstiere sich unter dem Einfluss von Estradiol verbessert (zur Übersicht siehe Wolf und Frye 2006). In neueren Untersuchungen wiesen Smith und McMahon (2006) nach, dass die Estradiol induzierende Wirkung auf die Langzeitpotenzierung auf eine Balance zwischen NMDA- und AMPA-Rezeptoraktivierung zurückzuführen ist. Dabei schien ein spezifischer NMDA-Rezeptorsubtyp, der NR2B-Rezeptor, eine entscheidende Rolle zu spielen: Nach seiner Blockade war die Estradiol induzierende Wirkung auf Langzeitpotenzierung nicht mehr nachweisbar.

**Gonadales versus hippocampales Estrogen**

Der weit überwiegende Anteil aller Untersuchungen über Estrogen und synaptische Plastizität im Hippokampus wurde an ovariectomierten Tieren durchgeführt. Man entfernte die Ovarien als Quelle des gonadalen Estrogens und substituierte die Tiere mit physiologischen Konzentrationen von Estradiol, die dann die beschriebenen Estrogeneffekte zeigten. Man schloss dann in der überwiegenden Anzahl der Fälle daraus, dass die Quelle für das Estrogen die Gonaden sind. Weitere Unterstützung fand diese Theorie darin, dass man sowohl bei der Anzahl der Spinesynapsen und auch der Spines als auch in Bezug auf Langzeitpotenzierung und Verhaltenstests, Unterschiede während des ovariellen Zyklus von weiblichen Ratten fand.

An organoidtypischen hippocampalen Slicekulturen waren wir jedoch nicht in der Lage, den Spine induzierenden Effekt von Estradiol nachzuweisen, weder nach Gabe von hohen pharmakologischen Dosen noch nach Dosen von Estradiol, die den Serumkonzentrationen von zyklischen Tieren entsprachen (Abbildung 6; Kretz et al. 2004). Lediglich in akuten Slices, die unmittelbar nach der Entnahme untersucht wurden, konnte jüngst Mukai et al. (2007) zeigen, dass auch die Zugabe von physiologischen Estrogenkonzentrationen zum akuten Slice eine Vermehrung von unreifen, „thin spines“ nach sich zieht, aber auch Mukai und Mitarbeiter betonten, dass es nicht zu einer Vermehrung von Spinesynapsen kommt.

Diese Befunde und die Tatsache, dass alle Enzyme der Steroidbiosynthese in ihrer Expression im Hippokampus gezeigt worden waren, veranlassten uns zu einem



**Abb. 7: Letrozole hemmt die Estrogensynthese in hippocampalen Kulturen. (A) In Slicekulturen verringert sich der Estradiolgehalt im Medium dosisabhängig. (B) In Dispersionskulturen lässt sich die Estrogensynthese durch Letrozole hemmen und durch Testosteron, das Substrat für die Aromatase, aktivieren.**

veränderten experimentellen Ansatz. Wir führten zunächst den Nachweis, dass hippocampale Neurone in der Tat in der Lage sind, Estrogene zu synthetisieren. In serum- und steroidfreien Kulturen gelang es uns zu zeigen (Prange-Kiel et al. 2003), dass adulte hippocampale Neurone Estrogen *de novo* von Cholesterol synthetisieren und dies an das Medium abgeben, sodass nach wenigen Tagen in der Kultur der Estrogengehalt im Medium, als Maß für die Estrogensyntheseleistung der Neurone, mit einem Radioimmunoassay gemessen werden konnte (Prange-Kiel et al. 2003). Wurde diesen Kulturen ein Aromatasehemmer, Letrozole, der klinisch bei der Therapie des Mammakarzinoms Anwendung findet, eingesetzt, wurde in den Kulturen die Estrogensynthese dosisabhängig herunterreguliert. Ein solcher Effekt ließ sich sowohl in hippocampalen Dispersionskulturen als auch in hippocampalen Slicekulturen nachweisen (Abbildung 7; Kretz et al. 2004).

Die Frage, ob diese im Hippokampus synthetisierten Estrogene auch in diesem Teil des Gehirns wirken, ließ sich dadurch verifizieren, dass die in den Kulturen vorhandenen Estrogenrezeptoren (ER) differenziell induzierbar waren. Wie oben schon erwähnt sind ERs ligandinduzierbare Transkriptionsfaktoren und bislang sind zwei Isoformen, der ER $\alpha$  und der ER $\beta$ , bekannt und im Hippokampus nachgewiesen (Abbildung 6). Unter dem Einfluss von zugegebenem Estradiol (was keine Vermehrung der Spines nach sich zog) kam es zu einer deutlichen Heraufregulation des ER $\alpha$  und einer Herunterregulation des ER $\beta$ . Umgekehrt, wenn wir mittels Letrozole den Estradiolgehalt in Kulturen vermindert haben, war als Konsequenz der ER $\beta$  hochreguliert und der ER $\alpha$  herunterreguliert. Das Ausbleiben einer Spine induzierenden Wirkung in unseren hippocampalen Kulturen nach Estrogengabe konnte also nicht darauf zurückgeführt werden, dass unsere Kulturen nicht responsiv für Estrogen waren (Prange-Kiel et al. 2003).

Gleichzeitig zeigten diese Experimente auch, dass die Regulation von Estrogenrezeptoren im Hippokampus nach einem para-/autokrinen Modus verläuft. Die strenge Para-/Autokrinie im Hippokampus ließ sich durch weitere Experimente bestätigen. Die Aromataseexpression ist im Hippokampus der Ratte regional unterschiedlich und besonders hoch in der CA3-Region, während sie in der CA1-Region und im Gyrus dentatus vergleichsweise niedrig ist (Prange-Kiel et al. 2006). Behandelt man eine hippocampale Slicekultur mit Letrozole

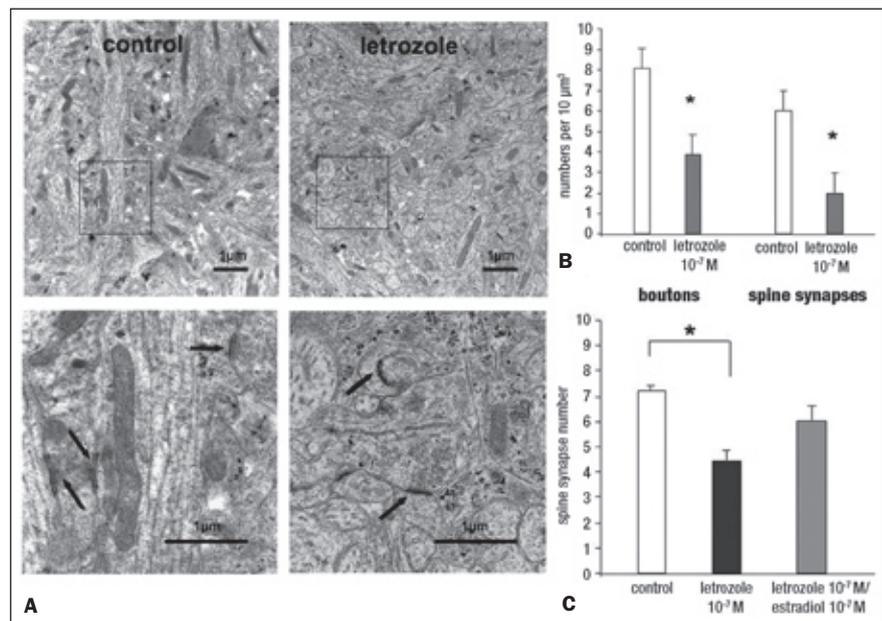
und hemmt damit die Estrogensynthese, dann ist bei gleichbleibender Dosierung der Effekt in CA3 wegen der hohen Kapazität dieser Zellen zur Estrogensynthese vergleichsweise gering, während die Estrogensynthese in anderen Regionen, CA1 und Gyrus dentatus, nahezu vollständig herunterreguliert wird.

In CA1 führte unser Aromatasehemmer zu einer deutlichen und signifikanten Verminderung von Spines und Spinesynapsen (Abbildung 8). Gleichmaßen zeigte sich auch eine Herunterregulation synaptischer Proteine, wie dem präsynaptischen Marker Synaptophysin und den postsynaptischen Marker Spinophilin (Abbildung 9). Mit

verstärkt in den Neuronen der CA3-Region synthetisiert wird, wurde auch die verstärkte Expression der ERs in dieser Region erklärbar.

#### Aromatase als Schlüsselenzym

Mit Hilfe des Aromatasehemmers Letrozole waren wir in der Lage nachzuweisen, dass die Inhibition der Estrogensynthese zu einer Herunterregulation von Spines und Spinesynapsen und von prä- und postsynaptischen Proteinen in hippocampalen Dispersions- und Slicekulturen führt. Diese Effekte waren jeweils sogenannten „Rescue“-Experimente durch Zugabe von Estrogen wieder aufheb-



**Abb 8: Hemmung der Aromatase führt zu einem Spinesynapsenverlust. Die stereologische Zählung der Spinesynapsen (Pfeile im Elektronenmikroskop (A; die unteren Bilder sind Vergrößerungen der oben gekennzeichneten Ausschnitte) ergibt eine deutliche Verringerung von Spinesynapsen und präsynaptischen Boutons (B), der sich durch die gleichzeitige Gabe von Estradiol und Letrozole wieder aufheben lässt (C).**

Hilfe dieser Marker ließ sich nachweisen, dass die Herunterregulation nach Letrozole in CA3 deutlich geringer ist als in CA1 und im Gyrus dentatus (Abbildung 9), was sehr stark vermuten lässt, dass in CA3 gebildetes Estrogen auch in CA3 wirkt, entsprechend auch in CA1 und im Gyrus dentatus, und wir davon ausgehen müssen, dass wir sogar innerhalb des Hippokampus regionalspezifische Effekte von lokal synthetisierten Estrogen vorfinden (Prange-Kiel et al. 2006). Die regionalen Unterschiede in der Aromataseexpression waren weiterhin konsistent mit der ER-Expression. Da ERs ligandinduzierbare Transkriptionsfaktoren sind und Estradiol

bar. Unter funktionellen Gesichtspunkten ist besonders erwähnenswert und auf die besondere Rolle der Aromatase hinweisend, dass unter dem Einfluss von Letrozole, Langzeitpotenzierung in hippocampalen Slicekulturen nicht mehr induzierbar war, ein Effekt, der sich ebenfalls durch exogen zugeführtes Estradiol aufheben ließ (bisher unveröffentlicht). Unsere *in vitro*-Befunde haben wir in anschließenden *in vivo*-Experimenten bestätigt gefunden. Nach Gabe von niedrigen Dosen von Letrozole über vier Wochen zeigte sich sowohl bei den männlichen als auch bei ovariectomierten Tieren eine deutliche Reduktion der Spinesynapsen (bisher unveröffentlicht).



Um sicher zu gehen, dass alle diese Effekte auf eine Inhibition der Aromatase zurückzuführen sind und nicht auf erhöhte Konzentrationen von Vorläufermetaboliten der Estrogensynthese, verglichen wir diese Befunde mit den Effekten nach knock-down von StAR (siehe oben). Wie nach Letrozole kam es in den mit siRNA gegen StAR transfizierten Zellen zu einer vergleichbaren Herunterregulation der von uns untersuchten synaptischen Proteine (Rune et al. 2006; Fester et al. 2006).

In einem zweiten Ansatz, in dem wir nicht den Zugang vom Cholesterol zum

An dieser Stelle ist aber festzuhalten und besonders hervorzuheben, dass sowohl die Cholesterol- als auch Testosteroneffekte in der Anwesenheit von Letrozole aufgehoben waren; gleich bedeutend damit, dass offensichtlich Cholesterol als auch Testosteron zu Estradiol verstoffwechselt werden und erst das Estradiol wahrscheinlich zusammen mit Cholesterol die Spinesynapsen induzierende Wirkung aufweist. Bislang hatte man die Cholesterol induzierende Spinesynapsenbildung darauf zurückgeführt, dass Cholesterol ein wichtiger Bestandteil von synaptischen Membranen ist, die po-

nach Blockade der Estrogenrezeptoren mit ICI 182 780, einem Estrogenrezeptorantagonisten, ebenfalls aufheben.

### Zyklizität der Synaptogenese

Selbst wenn der überwiegende Anteil unserer Untersuchungen daraufhin deutet, dass nicht gonadales Estrogen sondern das im Hippokampus selbst synthetisierte Estrogen für Estrogen induzierte synaptische Plastizität verantwortlich zeichnet, besteht nach wie vor ein Widerspruch zur gezeigten Abhängigkeit der Synaptogenese vom ovariellen Zyklus, die eher einen systemischen estrogenen Einfluss vermuten ließ.

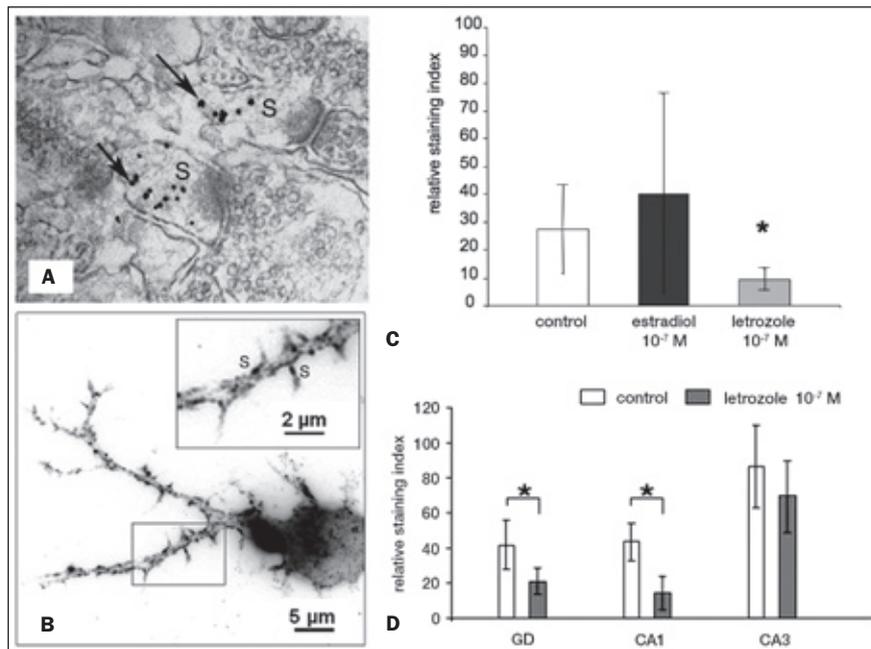
Wir fanden in ersten Experimenten, dass diese Zyklizität der Synaptogenese nur im Hippokampus, nicht hingegen in anderen Kortexarealen, nachweisbar war, was auf die besondere Rolle des Hippokampus bei Estrogen induzierter synaptischer Plastizität hindeutet.

Eine potenzielle Erklärung für diesen Widerspruch lieferte eine Studie von Leranth und Mitarbeitern (2000). Sie fanden heraus, dass nach unilateraler Läsion von Fimbria/Fornix, die efferente Verbindungen von subkortikalen Kernen zum Hippokampus enthalten, in ovariectomierten Tieren die systemische Gabe von Estrogen auf der Seite der Läsion keinen Effekt zeigte, während sie auf der kontralateralen Seite, mit intaktem Fornix, Spine induzierend wirkte. Diese Befunde ließen einen indirekten Effekt von systemisch appliziertem Estradiol auf den Hippokampus über subkortikale Kerne vermuten.

Die subkortikalen Kerne, die via Fimbria/Fornix in den Hippokampus projizieren, umfassen unter anderen auch die Mediane Raphe. Wir fanden, dass lokale Applikation von Estrogen in die Mediane Raphe einen signifikanten Anstieg der Spinesynapsendichte im Hippokampus bewirkte; neben deutlichen Effekten nach Estrogengabe auf die serotonergen Fasern im Hippokampus, die wir zusätzlich untersucht haben, da die meisten Projektionen aus der Medianen Raphe serotonerg sind (Prange-Kiel et al. 2004; Prange-Kiel und Rune 2006b).

Zur Zyklizität der Spinesynapsendichte im Hippokampus angesichts der Bedeutung hippocampal synthetisierten Estradiols stellte sich als weitere Frage, ob und ggf. wie der Hippokampus mit der hypothalamo-hypophysären-ovariellen Achse in einem funktionellen Zusammenhang steht.

Ein potenzieller Kandidat für einen solchen Zusammenhang stellt das Gonadotropin-Releasing-Hormon dar, von dem in früheren Untersuchungen gezeigt werden



**Abb. 9: Letrozole reguliert den postsynaptischen Marker Spinophilin herunter. (A) Spinophilin, dargestellt mittels Immunogoldmarkierung (Pfeile) im Elektronenmikroskop findet sich angereichert in postsynaptischen Spines. (B) Lichtmikroskopisch sind spinophilinpositive Punctae entlang der Dendriten lokalisiert. (C) Die lichtmikroskopische Bildanalyse ergibt eine deutliche Verringerung der Immunreaktivität von Spinophilin nach Gabe von Letrozole, aber keine Erhöhung nach Estrogen. (D) Dieser Effekt ist besonders deutlich in CA1 und im Gyrus dentatus zu sehen, während er in der CA3 Region nicht signifikant ist. (S: spine)**

ersten Enzym der Estrogensynthese innerhalb der Mitochondrien blockiert hatten, sondern die Estradiolsynthese über die Hemmung der Synthese des Cholesterols mittels Statinen inhibiert haben, war eine Reduktion von Spines und Spinesynapsen und von synaptischen Proteinen in einer ähnlichen Weise dramatisch wie nach Gabe von Letrozole. Nach Zugabe der Metabolite Cholesterol und auch Testosteron ließ sich die in der Literatur bereits beschriebene, induzierende Wirkung auf die Synaptogenese erzielen (Pfrieger et al. 2003).

tenzielle Umwandlung von Cholesterol in Steroide jedoch außer acht gelassen.

Die spezifische Wirkung der Aromatase ließ sich auch dadurch nachweisen, dass ein „Rescue“ der synaptischen Proteinexpression in siRNA gegen StAR-transfizierten Zellen nur durch Estradiol, nicht hingegen durch Cholesterol, hervorgerufen ließ. Das war sowohl bei dem präsynaptischen Marker Synaptophysin als auch bei dem postsynaptischen Protein Spinophilin nachweisbar (bisher unveröffentlicht). Last but not least, ließ sich der Cholesterol induzierende Effekt auf die Synaptogenese

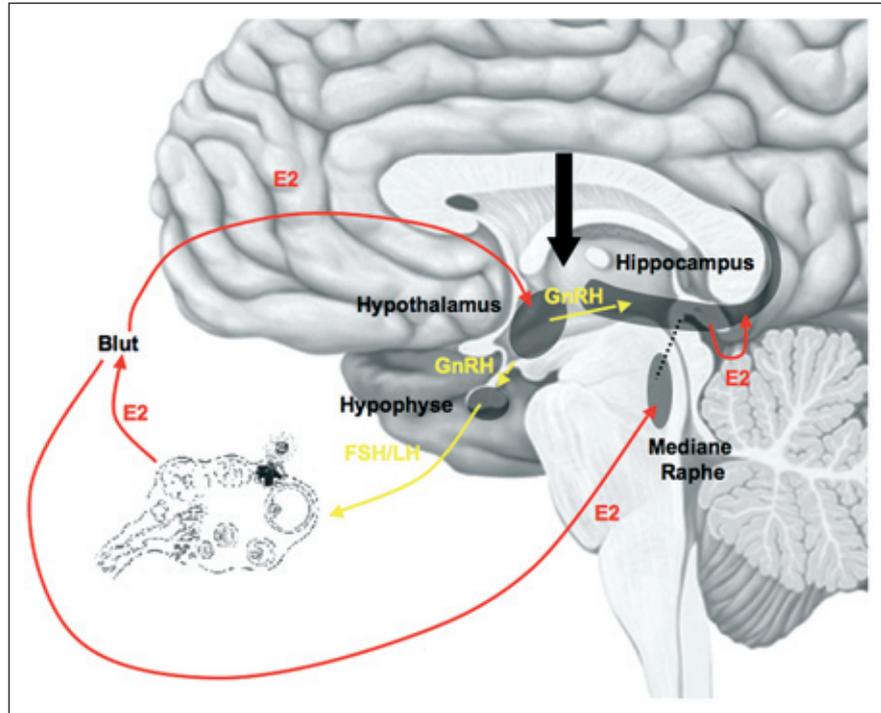
konnte, dass GnRH nicht nur über die Hypophyse mit der Ausschüttung von LH die Estradiolsynthese im Ovar reguliert, sondern diesen Einfluss auch unter Umgehung der Hypophyse direkt ausüben kann. Des Weiteren war die Expression von GnRH-Rezeptoren im Hippokampus bereits beschrieben und beim Vergleich der Rezeptorexpression im Hippokampus mit anderen Kortexarealen stellte sich heraus, dass die mRNA für GnRH-Rezeptoren, mittels Real-time-PCR bestimmt, um ein Vielfaches höher im Hippokampus als im Kortex war.

Behandelte man hippocampale Kulturen wie unsere Slicekulturen und Dispersionskulturen mit GnRH, zeigte sich ein Anstieg der Estradiolsynthese, dosisabhängig bei niedrigen Konzentrationen, während bei hohen Dosen von GnRH die Estradiolsynthese wieder auf den Kontrollwert zurück fiel. Analog zu den Veränderungen der Estradiolsynthese kam es zu einer Vermehrung/Verringerung von Spinesynapsen und einer entsprechenden Regulation der synaptischen Proteine. GnRH war ineffektiv in Anwesenheit von GnRH-Antagonisten oder Letrozole. Umgekehrt war die GnRH-Rezeptor-Expression deutlich verstärkt nach Inhibition der Aromatase. Aufgrund der Tatsache, dass die Zyklizität der Spinedichte spezifisch im Hippokampus aber nicht im Kortex zu finden ist, und die GnRH-Rezeptor-Expression fünffach höher im Hippokampus ist als im Kortex, zeigen diese Daten, dass die Zyklizität der Synaptogenese im weiblichen Hippokampus ein Ergebnis der zyklischen Freisetzung von GnRH ist (Abbildung 10).

Der zunächst bestehende Widerspruch zwischen der Tatsache, dass physiologische Serumkonzentrationen keinen Effekt *in vitro* haben und der Zyklizität der Synaptogenese, ist über das GnRH aufgeklärt. Es wird dann auch verständlich, warum eine Ovariectomie von Tieren, die aufgrund der Feedback-Mechanismen der hypothalamo-hypophysär-gonadalen Achse immer mit einer exzessiv erhöhten Ausschüttung von GnRH im Hypothalamus einhergeht, zu einer Verringerung der Spinesynapsendichte im Hippokampus führt.

#### Ausblick

Angesichts der vielen, wenn oft auch widersprüchlichen Hinweise in der Literatur, die einen positiven Einfluss von Estrogen bei der Therapie neurodegenerativer Krankheiten nachweisen, dürfte die hippocampale Estrogensynthese, die bislang in diesen Untersuchungen unberücksichtigt blieb, einen erheblichen Beitrag bei der Aufklärung der



**Abb. 10:** Schematische Darstellung einer funktionellen Verbindung des Hippokampus mit dem hypothalamo-hypophysären-gonadalen Regelkreis durch GnRH (Pfeil).

zugrunde liegenden Mechanismen und der Entwicklung neuer therapeutischer Ansätze leisten. So sind postmenopausale Syndrome, wie Depression und Stimmungsschwankungen, die durch Estrogen therapierbar sind, auf dem Hintergrund unserer Untersuchungen möglicherweise durch die erhöhten GnRH-Spiegel, die physiologischerweise nach dem Sistieren der gonadalen Funktionen auftreten, erklärbar. Die Bedeutung der hippocampalen Estrogensynthese für Kognition findet eine überzeugende Bestätigung durch Frauen, die aufgrund eines Mamma-Carcinoms mit Aromatasehemmern behandelt werden. Erste klinische Untersuchungen haben gezeigt, dass diese Frauen häufig über Lern- und Gedächtnisstörungen klagen, die wir zusammen mit dem Institut für Systemische Neurowissenschaften und der Klinik für Gynäkologie des Universitätsklinikums Hamburg in den nächsten Jahren mittels funktioneller MRT im Längsschnitt untersuchen wollen.

#### Literatur

- Kretz, O., Fester, L., Wehrenberg, U., Zhou, L., Brauckmann, S., Zhao, S., Prange-Kiel, J., Naumann, T., Jarry, H., Frotscher, M. und Rune, G.M. (2004): Hippocampal synapses depend on hippocampal estrogen synthesis. *J. Neurosci.* 24 (26): 5913-5921.
- Prange-Kiel, J., Fester, L., Zhou, L., Lauke, H., Carretero, J. und Rune, G.M. (2006): Inhibi-

tion of hippocampal estrogen synthesis causes region-specific downregulation of synaptic protein expression in hippocampal neurons. *Hippocampus* 16 (5): 464-71.

Prange-Kiel, J. und Rune, G.M. (2006b): Direct and indirect effects of estrogen on rat hippocampus. *Neuroscience* 138 (3): 765-72.

Prange-Kiel, J., Wehrenberg, U., Jarry, H. und Rune, G.M. (2003): Para/autocrine regulation of estrogen receptors in hippocampal neurons. *Hippocampus* 13 (2): 226-34.

Rune, G.M., Wehrenberg, U., Prange-Kiel, J., Zhou, L., Adelman, G. und Frotscher, M. (2002): Estrogen up-regulates estrogen receptor alpha and synaptophysin in slice cultures of rat hippocampus. *Neuroscience* 113 (1): 167-75.

Eine vollständige Literaturliste kann bei den Autoren angefordert werden.

#### Danksagung

Die Autoren möchten sich für die Mitarbeit bei den Herren Drs. M. Frotscher, Freiburg, H. Jarry, Göttingen und G. Glassmaier, Hamburg bedanken. Die Untersuchungen wurden durch die Deutsche Forschungsgemeinschaft (Ru 436/4-1) unterstützt.

#### Kurzbiographien

**Gabriele M. Rune:** Studium der Humanmedizin an den Universitäten Münster und Berlin. 1980-1985 wissenschaftliche



Mitarbeiterin am Institut für Anatomie der Westfälischen Wilhelms-Universität Münster; 1981 Promotion; 1985-1993 Hochschulassistentin am Institut für Anatomie der Freien Universität Berlin, 1988 Habilitation; 1993 Ruf auf eine C3-Professur an das Anatomische Institut der Universität Greifswald; 2001 Ruf (C4) an die Universität Hamburg und seitdem Direktorin des Instituts für Anatomie I: zelluläre Neurobiologie des Universitätsklinikums Hamburg Eppendorf

**Lars Fester:** 1996-2003 Studium der Humanbiologie an der Ernst-Moritz-Arndt-Universität Greifswald; Diplom 2003 „Funktionelle Bedeutung der Aromatase bei der lokalen Östrogensynthese im Hippokampus“. 2003- heute wissenschaftlicher Mitarbeiter am Institut für Anatomie I, Universitätsklinikum Hamburg-Eppendorf (Direktorin: Prof. Dr. Gabriele M. Rune); zur Promotion im Fachbereich Biologie angemeldet am 23.11.2007: „Die Rolle der hippokampalen Östrogensynthese bei östrogeninduzierter Synaptogenese im Hippokampus der Ratte (*Rattus norvegicus*)“.

**Janine Prange-Kiel:** 1988-1994 Studium der Biologie an der Universität Münster. 1995-1998 Dissertation an der Universität Tübingen bei Ludwig Kiesel zur Wirkung von RU 486 auf das menschliche Endometrium. 1998-2001 wissenschaftliche Mitarbeiterin bei Gabriele Rune an der Universität Greifswald: Beginn der Arbeiten über Östrogensynthese und -wirkung im Hippokampus. Seit 2001 wissenschaftliche Mitarbeiterin am Universitätsklinikum Hamburg-Eppendorf: Studien zur para-/autokrinen Östrogenwirkung im Hippokampus und zur Regulation der Östrogensynthese durch GnRH. 2002-2003 DFG geförderter Forschungsaufenthalt an der Yale University, USA, im Labor von Csaba Leranth: Untersuchung von indirekten, über subkortikale Kerngebiete vermittelten Östrogeneffekten auf den Hippokampus.

#### Korrespondenzadresse

**Prof. Dr. Gabriele M. Rune**  
 Zentrum für Experimentelle Medizin  
 Institut für Anatomie I:  
 Zelluläre Neurobiologie  
 Universitätsklinikum Hamburg-Eppendorf  
 Martinistr. 52  
 20246 Hamburg  
 Tel: +49 (0) 40 42803 2575  
 Fax: +49 (0) 40 42803 4966  
 E-Mail: rune@uke.uni-hamburg.de

## ARTIKEL DES QUARTALS

Vorgestellt von *Andreas Draguhn, Medizinische Fakultät Heidelberg, Institut für Physiologie und Pathophysiologie, Im Neuenheimer Feld 326, 69120 Heidelberg*

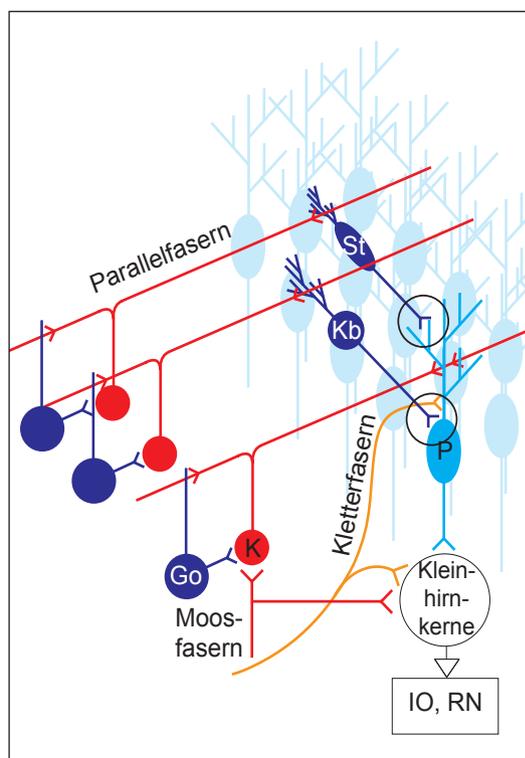
### From synapse to behavior: rapid modulation of defined neuronal types with engineered GABA<sub>A</sub> receptors

*P. Wulff, T. Goetz, E. Leppä, A. M. Linden, M. Renzi, J. D. Swinny, O. Y. Vekovischeva, W. Sieghart, P. Somogyi, E. R. Korpi, M. Farrant und W. Wisden*

*Erschienen in Nature Neuroscience, 2007 July;10(7):923-9*

Der Medizin-Nobelpreis 2007 für Capecchi, Evans und Smithies würdigt eine technische Entwicklung, die die gesamte biomedizinische Forschung revolutioniert hat. Gezielte genetische Veränderungen in lebenden Organismen stellen heute einen Großteil der Modelle zur Verfügung, mit denen der Beitrag einzelner Moleküle zu systemischen Funktionen untersucht wird. Allerdings haben sich die ersten (aus heutiger Sicht „simplen“) Ansätze für viele Fragestellungen als zu grob erwiesen - die Deletion codierender Sequenzen in klassi-

schen „knockout“-Tieren hat vielfach zu Kompensationen geführt, die einfache monokausale Rückschlüsse auf die Funktion des fehlenden Proteins unmöglich machen. Dieses früh erkannte Problem hat zur Entwicklung komplexerer Modelle geführt, bei denen Veränderungen zellspezifisch, entwicklungsabhängig oder induzierbar vorgenommen werden. Durch homologe Rekombination gelingt es zudem, Gene nicht einfach zu deletieren, sondern an ihrer Stelle gezielt veränderte Sequenzen einzuführen, die wesentlich subtilere und



**Abb. 1:** Schematische Darstellung des zerebellären Schaltkreises. Körnerzellen (K) erhalten exzitatorische Eingänge aus diversen Hirnregionen über Moosfasern. Über die sogenannten Parallelfasern aktivieren die Körnerzellen eine Reihe inhibitorischer Zellen: Golgi-Zellen (Go), Purkinje-Zellen (P) sowie die Interneurone der Molekularschicht (Korb(Kb)- und Stern(St)-zellen). Da die Axone der Purkinje-Zellen den einzigen Ausgang des zerebellären Kortex bilden, muss die gesamte Rechenleistung des Kortex in der Aktivität der Purkinje-Zellen codiert werden. Diese Aktivität wird durch die inhibitorischen Interneurone der Molekularschicht kontrolliert. Um die Bedeutung der Interneuron-Purkinje-Zell-Synapse (schwarz umkreist) für Kleinhirn abhängiges Verhalten zu untersuchen, haben wir eine *in vivo*-Methode zur selektiven, schnellen und reversiblen Modulation GABA<sub>A</sub>erger Synapsen entwickelt. IO, Inferior Olive; RN, Red nucleus.

spezifischere Effekte zeigen. Solche Ansätze sind für die Neurowissenschaften ganz besonders wichtig, weil hier die Kluft zwischen Eigenschaften einzelner Moleküle und systemischen Funktionen wegen der Vielfalt der Zelltypen, der ausgeprägten Plastizität und der enormen Komplexität des Gehirns besonders tief ist.

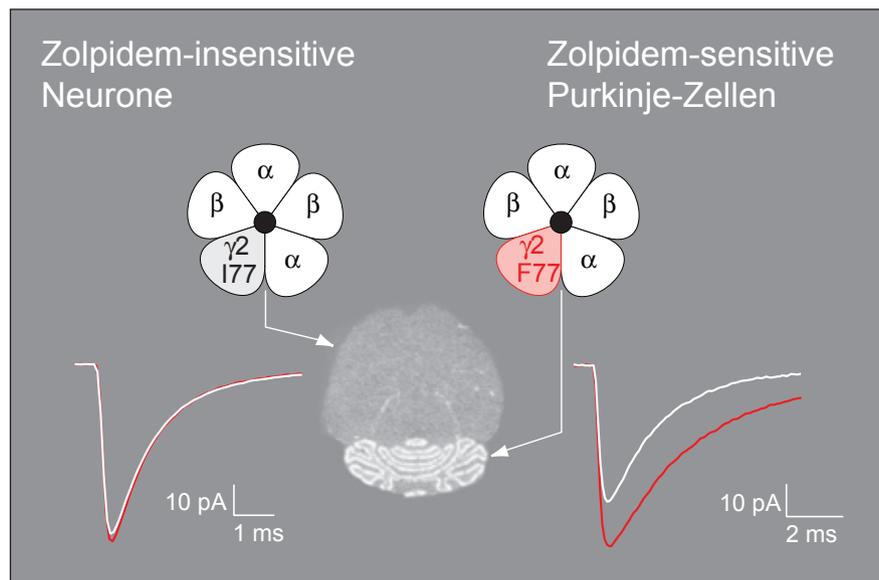
Dennoch bleiben die meisten Ansätze subtraktiv und die genetischen Veränderungen sind langsam im Vergleich zu den sehr schnellen homöostatischen Gegenregulationen in neuronalen Netzwerken. Wünschenswert wäre es, in einem zunächst unveränderten System schnell die Funktion eines (Signal)-Moleküls in einer definierten Zellpopulation modulieren zu können, und zwar nicht nur durch Verminderung, sondern auch durch Erhöhung seines Beitrages. Peer Wulff, Bill Wisden und ihre Kollegen haben dies in eleganter Weise realisiert. Ihr Zielmolekül ist der GABA<sub>A</sub>-Rezeptor, der zwei wesentliche Vorteile zum Studium neuronaler Netzwerke besitzt: Erstens sind hemmende Synapsen ein besonders wichtiges Prinzip der Steuerung neuronaler Netzwerkfunktionen, zweitens ist der GABA<sub>A</sub>-Rezeptor durch zahlreiche Pharmaka schnell und in vorhersagbarer Weise modulierbar. Durch pharmakologische Änderung der Hemmung kann also prinzipiell die Funktion definierter Netzwerke gezielt beeinflusst und der Effekt auf Verhaltensniveau studiert werden.

Zur Herstellung ihres Modells konnten Wulff und Mitarbeiter auf wesentliche Vorarbeiten zur Molekularbiologie und -physiologie des GABA<sub>A</sub>-Rezeptors zurückgreifen. Das Expressionsmuster und die funktionellen Domänen der zahlreichen Untereinheiten sind sehr gut untersucht. Besonders wichtig sind hier die Arbeiten von Erwin Sigel (Bern) und Paul Whiting (Merk Sharp and Dohme, Essex), die einzelne Aminosäuren identifiziert haben, die für die Bindung von Benzodiazepinen essenziell sind. Durch gezielte Mutagenese lassen sich also GABA<sub>A</sub>-Rezeptoren herstellen, die prinzipiell normal funktionieren, aber nicht der positiven Modulation durch diese Substanzen unterliegen. In einer wichtigen Serie von Arbeiten haben Uwe Rudolph (Harvard) und Hanns Möhler (Zürich) in den letzten Jahren diesen Umstand zur Herstellung sehr subtiler Mausmutanten genutzt, indem sie einzelne Isoformen des GABA<sub>A</sub>-Rezeptors unempfindlich gegenüber Benzodiazepinen machten. Das differenzielle Expressionsmuster der betroffenen  $\alpha$ -Untereinheiten führte dann nach systemischer Gabe von Benzodiazepinen

zu entsprechend selektiven Effekten auf Verhaltensniveau (also zu einer getrennten Beeinflussung von Angstverhalten, Vigilanz, Sensomotorik und Gedächtnis). Mit diesem neuen Paradigma konnte die Heterogenität der GABA<sub>A</sub>-Rezeptoren genutzt werden, um schnelle pharmakologische Effekte mit hoher Verhaltensspezifität zu dokumentieren. Allerdings ist das Expressionsmuster der verschiedenen  $\alpha$ -Untereinheiten relativ breit, sodass der Bezug zu veränderten Funktionen in definierten neuronalen Netzwerken eher vage bleibt.

An dieser Stelle bedeutet die Arbeit von Wulff et al. eine wesentliche Weiterent-

wicklung. Erstmal wurden nun die GABA<sub>A</sub>-Rezeptoren in einer genau definierten Population von Neuronen (cerebellären Purkinje-Zellen) so verändert, dass bei systemischer Gabe eines Pharmakons ausschließlich diese Zellen moduliert werden. Ausgangspunkt waren Tiere mit einer Substitution des Phenylalanin an Position 77 der fast ubiquitär verbreiteten  $\gamma 2$ -Untereinheit. Durch die Veränderung dieser Untereinheit sind alle GABA<sub>A</sub>-Rezeptoren im Tier für den Benzodiazepinrezeptor-Liganden Zolpidem unempfindlich. Mit Hilfe des Cre-LoxP-Systems und des purkinjellspezifischen L7 Promotors wurde nun die Zolpidem unempfindliche mutierte Untereinheit selektiv in Purkinje-Zellen durch



**Abb. 2: Zusammenfassung der „Zolpidem-Methode“.** Die Autoradiographie einer *in situ*-Hybridisierung zeigt die selektive Expression der Zolpidem sensitiven GABA<sub>A</sub>-Rezeptor  $\gamma 2 F 7 7$  Untereinheit in der Purkinje-Zell-Schicht des Zerebellums. Alle anderen Nervenzellen des ZNS exprimieren die Zolpidem insensitive  $\gamma 2 1 7 7$  Untereinheit. Rechte Seite: In Purkinje-Zellen führt Zolpidem (rote Spur) zu einer Potenzierung des GABA<sub>A</sub>-Rezeptor-vermittelten inhibitorischen post-synaptischen Stroms (weiße Spur). Linke Seite: In allen anderen Neuronen ist Zolpidem wirkungslos.

napse nach Zolpidemgabe führt innerhalb weniger Minuten zu motorischen Defiziten. Zuvor zeigen die Autoren mit Hilfe der GFP-Markierung das korrekte Expressionsmuster der Untereinheit und verifizieren elektrophysiologisch die erwartete Wiederherstellung der Zolpidem-Empfindlichkeit inhibitorischer Signale in Purkinje-Zellen. Prinzipiell lässt sich in dieser Mutante die Hemmung sogar bidirektional modulieren, da es für den Benzodiazepin-Rezeptor auch inverse Agonisten (DMCM) gibt.

Zum Vergleich haben die Autoren auch Mäuse getestet, die gar keine postsynaptischen GABA<sub>A</sub>-Rezeptoren in Purkinje-Zellen exprimieren. Überraschenderweise hatten diese Tiere in den Tests



**Das von der VolkswagenStiftung finanzierte „Zolpidem-Konsortium“ hat sich zu regelmäßigen Workshops getroffen, wie hier in Oxford 2005. Das Foto zeigt weitere Autoren des Artikels (M. Farrant, T. Goetz, E. Korpi, E. Leppä, A.-M. Linden, W. Sieghart, P. Somogyi, J. Swinny), Mitglieder des Somogyi-Labors und Gäste.**

keine motorischen Defizite. Die Autoren interpretieren dieses Ergebnis so, dass die schnelle pharmakologische Intervention der konstitutiven Deletion überlegen ist, da kompensatorische Mechanismen vermieden werden. Gerade hierin zeigt sich die Überlegenheit schnell induzierbarer Veränderungen, wie sie eben in den Zolpidem sensitiven Mutanten besteht. Interessant wird hier der Vergleich mit dem Effekt von DMCM sein, das eine rasche negative Modulation der GABAergen Hemmung von Purkinje-Zellen induzieren sollte.

Diese Arbeit stellt sicher einen methodischen Durchbruch in der Herstellung intelligenter Mausmodelle dar. Trotzdem gibt es, wie bei allen Methoden, auch Limitierungen. So wurde zum Beispiel eines der eingeführten Gene offenbar X-chromosomal integriert, sodass in Weibchen ein Mosaik-Expressionsmuster auftrat und die systemischen Untersuchungen auf Männchen beschränkt werden mussten. Auch zeigen die Mäuse mit der wiederhergestellten Funktion der  $\gamma$ -Untereinheit bereits im ersten Durchgang ohne Zolpidem eine leichte Leistungsminderung im Rota-rod-Test - sie sind also in Abwesenheit von Zolpidem nicht hundertprozentig identisch mit dem Wildtyp. Allerdings sind diese Probleme für die meisten Fragestellungen gering und als typische Komplikationen jedem Konstrukteur von Mausmutanten bekannt. Zuletzt sollte nicht übersehen werden, welcher immense Aufwand hinter der Konstruktion und Charakterisierung eines solchen Mausmodells steht. Nach wie vor handelt es sich beim Aufbau solcher komplexer genetischer Mauslinien um ein „Hochrisiko“-Projekt, dessen Bearbeitung die Publikationsleistung von Doktoranden oder Nachwuchswissenschaftlern für lange

Zeit erheblich einschränkt. Wenn, wie im vorliegenden Fall, am Ende ein neues genetisches Werkzeug und spannende Daten zum „proof of principle“ stehen, hat sich der Aufwand natürlich gelohnt - aber eben nur dann...

Die Arbeit von Peer Wulff, Bill Wisden und ihren Kollegen eröffnet die Aussicht auf eine neue Generation von Mausmutanten, die systemphysiologische Fragestellungen in bisher unerreichter Präzision zugänglich macht. Sie ist im Ansatz verwandt zu weiteren neuen Techniken, wie z.B. dem stereotaktisch gesteuerten Einsatz viraler Vektoren und der Expression des lichtgesteuerten Ionenkanals Channelrhodopsin. Im Gegensatz zu lichtgesteuerten Methoden hat der pharmakologische Ansatz jedoch den Vorteil, auch auf verteilte und tiefliegende Nervenzellpopulationen anwendbar zu sein. Neue Werkzeuge dieser Art können dazu beitragen, einen lange ausgesprochenen aber kaum eingelösten Anspruch der modernen Neurowissenschaften zu realisieren - nämlich in ausgewählten Modellsystemen die Leistungen des Nervensystems vom Molekül über die Zelle und das Netzwerk bis hin zum Verhalten zu analysieren.

#### Kurzbiographien

**Dr. Peer Wulff:** 1993-2000 Medizinstudium am Universitätsklinikum Hamburg-Eppendorf. 1997-2001 Doktorarbeit bei Prof. Dr. D. Kuhl und Aufbaustudium



Molekulare Neurobiologie am Zentrum für Molekulare Neurobiologie, Hamburg (ZMNH). 2001-2003 Forschungs-AIP und Assistenzarzt an der Neurologischen Universitätsklinik Heidelberg bei Prof. Dr. W. Hacke und in der Abteilung Klinische Neurobiologie bei Prof. Dr. H. Monyer.

2004-2006 Stipendium der Medizinischen Fakultät Heidelberg und Zusammenarbeit mit Prof. Dr. W. Wisden in der Abteilung Klinische Neurobiologie, Heidelberg. Seit 2006 Lecturer in Neuroscience an der Universität Aberdeen, UK.

**Prof. Dr. William Wisden:** 1983-1986 Biologie (Natural Sciences, Zoology) - Studium an der Universität Cambridge; 1986-1990 Doktorarbeit an der Medical Research Council Molecular Neurobiology Unit (Cambridge) bei Prof. Dr. S. P. Hunt; 1990-



1992 Postdoktorand (EMBO Long-Term Fellowship) am Zentrum für Molekulare Biologie, Heidelberg (ZMBH) bei Prof. Dr. P. H. Seeburg; 1993-2001 Gruppenleiter am Medical Research Council Laboratory of Molecular Biology, Cambridge; 2001-2005 Gruppenleiter in der Abt. Klinische Neurobiologie, Universität Heidelberg; seit 2005 Professor of Neuroscience, an der Universität Aberdeen, UK.

#### Korrespondenzadresse

**Dr. Peer Wulff**  
*Institute of Medical Sciences  
 University of Aberdeen  
 Foresterhill  
 Aberdeen AB25 2ZD/ UK  
 Tel.: + 44 1224 559149  
 Fax: + 44 1224 555719  
 E-Mail: p.wulff@abdn.ac.uk*

# NEURON: ein Netzwerk europäischer Forschungsförderer

Marlies Dorlöchter und Hella Lichtenberg

Weltweit leiden mehr als eine Milliarde Menschen an Erkrankungen des Nervensystems, die damit eine der Hauptursachen für Einschränkungen der Lebensqualität sind. Dementsprechend wird die Forschung auf diesem Gebiet in allen europäischen Ländern mit erheblichen Mitteln gefördert. Allerdings werden diese Förderinitiativen in den einzelnen Ländern unabhängig voneinander geplant und durchgeführt, sodass von einer Koordinierung synergetische Effekte und bessere Nutzung der vorhandenen Ressourcen erwartet werden können. Das von der Europäischen Kommission geförderte Netzwerk zur Förderung der Neurowissenschaften („Network of European Funding for Neuroscience Research“ – NEURON) hat sich zum Ziel gesetzt, die europäischen Förderprogramme und Förderaktivitäten auf dem Gebiet der krankheitsorientierten neurowissenschaftlichen Forschung zu verbinden. In diesem Netzwerk sind derzeit 13 Förderorganisationen aus elf Mitgliedstaaten und assoziierten Staaten der EU vereint.

## Internationale bilaterale Kooperationsprogramme des BMBF in den Neurowissenschaften

Das Bundesministerium für Bildung und Forschung (BMBF) hat bereits frühzeitig Schritte unternommen, die internationale Zusammenarbeit von Forschergruppen gezielt zu fördern. Es werden Delegationsreisen von Wissenschaftlern und/oder Wissenschaftsmanagern finanziert, Workshops zum Austausch von Informationen oder Beratung gemeinsamer Projekte, Gastaufenthalte in Forschungsinstitutionen usw.

Deutlich intensiver ist internationale Kooperation, wenn es um die Planung und Umsetzung gemeinsamer Förderschwerpunkte geht. Ein Beispiel hierfür aus dem Bereich der Gesundheitsforschung ist die bereits seit fast 35 Jahren bestehende deutsch-israelische Kooperation in der Medizin, die zunächst für Krebs- beziehungsweise kardiovaskuläre Erkrankungen begonnen wurde und seit 1998 auf dem Gebiet der medizinisch orientierten Neurowissenschaften durchgeführt wird<sup>1</sup>. In Zusammenarbeit mit dem israelischen Ministry of Science, Culture and Sport (MOST) fördert

das BMBF Kooperationsprojekte zwischen israelischen und deutschen Wissenschaftlern. Das Ziel des bilateralen Programms ist die Schaffung von Synergieeffekten eines kooperativen und möglichst interdisziplinären Forschungsansatzes durch Austausch von Know-how, gemeinsame Nutzung von Infrastruktur oder Rekrutierung



von Patienten. Damit die Ergebnisse auch einen Beitrag zur Verbesserung der Gesundheitsversorgung leisten können, sollen die Forschungsthemen nach Möglichkeit auf solche neurologischen oder psychischen Erkrankungen fokussiert sein, die eine große Bedeutung für beide Nationen haben. Über die rein forschungsbezogenen Aspekte hinaus soll die wissenschaftliche Kooperation die Beziehungen zwischen beiden Ländern festigen. So sind beide Ministerien bestrebt, besonders Nachwuchswissenschaftlern die Möglichkeit zu bieten, in das jeweils andere Land zu reisen, und stellen dafür Reisestipendien zur Verfügung. Dieses Angebot wird gern angenommen, z.B. nahmen an den Treffen der Neurowissenschaftlichen Gesellschaft in Göttingen in den Jahren 2005 und 2007 36 junge israelische Wissenschaftlerinnen und Wissenschaftler teil. Deutsche Nachwuchswissenschaftler verhalten sich deutlich zurückhaltender, obwohl die jährlichen Treffen der israelischen neurowissenschaftlichen Gesellschaft nicht nur wegen des hohen wissenschaftlichen Niveaus sondern auch wegen des Kongressortes Eilat am Roten Meer attraktiv sind. Die angespannte politische Lage des Landes mag hierbei eine entscheidende Rolle spielen.

Eine ähnlich enge Zusammenarbeit mit vergleichbaren Zielsetzungen besteht seit

einigen Jahren zwischen dem polnischen Ministerium für Wissenschaft und Hochschule (MNiSW) und dem BMBF. Die ersten im Rahmen der „Deutsch-Polnischen Zusammenarbeit in den klinischen Neurowissenschaften“ gestarteten Projekte sind erfolgreich beendet worden, eine zweite Förderphase hat im Frühjahr 2007 begonnen<sup>2</sup>.

Kooperationen zwischen Förderorganisationen verschiedener Länder bedeuten in der Regel einen gegenüber der rein nationalen Förderung erhöhten Aufwand, sei es durch vorbereitende Delegationsreisen und Gespräche, sei es durch die Notwendigkeit ständiger Abstimmungsprozesse und Anpassung der Haushalts- und Zeitpläne, oder durch die notwendige Anpassung der etablierten administrativen Gewohnheiten. Auf beiden Seiten muss daher vorab ein genuines Interesse zur Zusammenarbeit bestehen, das durch die Erwartung eines ‚Mehrwertes‘ gespeist wird. Messbare und vorzeigbare Erfolge sind hier zur Erfüllung dieser Erwartung notwendig. Dies können beispielsweise Publikationen mit gemeinsamer Autorenschaft der kooperierenden Forschergruppen in hochrangigen Publikationen sein, gemeinsam aufgebaute Daten- oder Biomaterialbanken, gemeinsam organisierte Symposien oder ein reger Austausch von Nachwuchswissenschaftlern. Auch die gemeinsame Bewerbung um Fördermittel der EU-Kommission zählen zu den sichtbaren und nachhaltigen Erfolgen einer Kooperation.

## Multilaterale Kooperation, das ERA-Netz NEURON

Für Wissenschaftler ist internationale Kooperation mit europäischen oder außereuropäischen Fachkollegen zur Bearbeitung von Forschungsfragen eine Selbstverständlichkeit. Klinische Forschung zu neurologischen oder psychiatrischen Erkrankungen beispielsweise erfordert häufig multizentrische Studien, für die die Rekrutierung von Patienten über die eigenen Landesgrenzen hinaus notwendig sein kann. Die EU-Kommission unterstützt in ihren Rahmenprogrammen die multinational vernetzte europäische Forschung.

Hingegen ist die Zusammenarbeit von nationalen Förderorganisationen aus den europäischen Mitgliedstaaten in größerem Maßstab zumindest in der biomedizinischen Forschung eher ein Novum. Mit Ausnahme weniger Beispiele gibt es hierfür

1) [www.cogeril.de/43.htm](http://www.cogeril.de/43.htm) und [www.gesundheitsforschung-bmbf.de/de/402.php](http://www.gesundheitsforschung-bmbf.de/de/402.php)

2) [www.gesundheitsforschung-bmbf.de/de/404.php](http://www.gesundheitsforschung-bmbf.de/de/404.php)



keine Tradition. Das im 6. Rahmenprogramm der EU erstmalig implementierte Instrument der ERA-Netze (ERA = European Research Area) soll diese Lücke schließen. Im ERA-Net NEURON haben sich fünf Forschungs- bzw. Gesundheitsministerien und acht Förderagenturen zu einem Kooperationsprojekt zusammenschlossen, das von der EU über vier Jahre mit 2,7 Millionen Euro gefördert wird. Die im NEURON-Netzwerk zusammengeführten Partnerorganisationen gehören zu den wichtigsten Forschungsförderern ihres Landes. Sie stellen auf nationaler Ebene erhebliche Fördermittel für Programme auf dem Gebiet der Neurowissenschaften zur Verfügung mit dem Ziel, das Nervensystem

das die Anfänge von NEURON auf den bereits bestehenden Kontakten zwischen den Ministerien in Israel, Polen und Deutschland basieren. Als die EU Kommission im Jahre 2003 ihr neues Instrument ERA-Netze mit einer Förderbekanntmachung vorstellte, bewarben sich diese Organisationen gemeinsam mit dem Luxemburger Fonds National de la Recherche um die EU-Förderung. Die Initiative zum Start eines zunächst einjährigen Pilotprojektes zur multinationalen Zusammenarbeit im Bereich krankheitsorientierter Neurowissenschaften ging von Deutschland aus, der Projektträger Gesundheitsforschung im Deutschen Zentrum für Luft- und Raumfahrt (PT-DLR) übernahm im Auftrag des

NEURON vorgesehen ist – gemeinsame Förderprogramme plant.

Förderinstitutionen stellen Mittel nach unterschiedlichen Philosophien zur Verfügung: Beim sogenannten bottom up-Ansatz können Forscher themenoffen Projektanträge stellen. Es gibt regelmäßige Begutachtungs- und Entscheidungstermine. Dieser Ansatz ist mehr oder weniger vollständig von der wissenschaftlichen Szene und ihren Bedürfnissen geprägt.

Dem gegenüber steht der top down-Ansatz, bei dem Bekanntmachungen (calls for proposals) zu einem bestimmten Thema mit festen Bewerbungsfristen veröffentlicht werden. In diesen Bekanntmachungen werden die Voraussetzungen spezifiziert, die von den Antragstellern und ihren Projekten erfüllt werden müssen. In dieser Förderphilosophie beeinflussen wissenschaftliche aber auch politische oder gesellschaftliche Bedürfnisse die Auswahl der thematischen Prioritäten, mit dem Ziel, die nationale Forschungsentwicklung zu formen. So werden bestimmte forschungs- bzw. gesundheitspolitische Ziele verfolgt, beispielsweise die Stärkung defizitärer Bereiche in der nationalen Forschungsszene, die Reaktion auf neue gesundheitlich relevante Entwicklungen, oder auch die Forderung nach Transfer der Forschungsergebnisse in die klinische Anwendung oder in industriell verwertbare Produkte.

Der top down – Ansatz ist häufig bei Ministerien anzutreffen. In manchen Förderorganisationen findet man eine Mischung beider Ansätze.

Die inhaltlichen Strategien der europäischen Förderer unterscheiden sich ebenfalls voneinander. Auf der einen Seite gibt es breite Rahmenprogramme, in denen recht allgemein die Orientierung der Forschungsförderung in den nächsten Jahren vorgegeben wird und die immer wieder fortgeschrieben werden können. Ein Beispiel hierfür ist das Gesundheitsforschungsprogramm der Bundesregierung zur Projektförderung in der medizinischen Forschung. Das derzeit gültige Programm unter der Bezeichnung „Gesundheitsforschung: Forschung für den Menschen“ gilt seit dem Jahre 2001<sup>5</sup>. Gekennzeichnet ist es durch einen umfassenden Ansatz, der von der Erforschung von Krankheitsursachen und der Gesundheitsvorsorge über strukturelle Änderungen in der Forschungslandschaft bis hin zur besseren Zusammenarbeit von Wirtschaft und Wissenschaft reicht. Im Rahmen des Gesundheitsforschungsprogramms werden fortlaufend neue Förderschwerpunkte zu bestimmten Themen in verschiedenen For-



Abb.: Als einjährige Pilotphase zur Vorbereitung des ERA-Net förderte die EU im Jahre 2003 eine so genannte Specific Support Action NEURON.

(Bildquelle: Europäische Gemeinschaften, Generaldirektion Forschung, 2003)

und seine Erkrankungen besser zu verstehen sowie Lösungen für diagnostische und therapeutische Probleme zu ermöglichen. Das jährliche Budget für diese nationalen Programme beträgt insgesamt ca. 90-100 Millionen Euro<sup>3</sup>.

### Entstehungsgeschichte

Entscheidende Aspekte einer erfolgreichen Zusammenarbeit zwischen nationalen Förderorganisationen sind gegenseitiges Vertrauen und die Bereitschaft zur offenen Diskussion – Voraussetzungen, die für die Entwicklung gemeinsamer Strategien unerlässlich sind. So ist es nicht verwunderlich,

Referates Gesundheitsforschung im BMBF die Projektkoordination.

### Unterschiedliche Förderstrategien

Eine in der Pilotphase von NEURON durchgeführte Recherche über Strategien und Vorgehensweise von Förderorganisationen beruht auf den Auskünften von elf Organisationen aus acht europäischen Ländern<sup>4</sup>. Trotz des vorläufigen Charakters der Ergebnisse lassen sich einige interessante Aspekte, Gemeinsamkeiten wie auch Unterschiede, in den Förderaktivitäten erkennen. Diese Aspekte gilt es zu berücksichtigen, wenn man – wie es in

3) Deutschland: Projektträger im Deutschen Zentrum für Luft- und Raumfahrt, für das Bundesministerium für Bildung und Forschung, PT-DLR, für das BMBF; Luxemburg: Fonds National de la Recherche, FNR; Finnland: Akademie der Wissenschaften, AKA; Frankreich: Institut National de la Santé et de la Recherche Médicale, INSERM, und Centre National de la Recherche Scientifique, CNRS; Israel: Ministerium für Gesundheit, CSO-MOH; Italien: Ministerium für Gesundheit, MOH; Österreich: Fonds zur Förderung der wissenschaftlichen Forschung, FWF; Polen: Ministerium für Wissenschaft und Höhere Bildung, MNISW; Rumänien: Ministerium für Bildung und Forschung, MEEdR; Schweden: Swedish Research Council, SRC; Spanien: Ministerium für Bildung und Wissenschaft, MEC, und Institute de Salud Carlos III, Fund for Health Research, ISCIII- FIS.

4) [www.neuron-eranet.eu](http://www.neuron-eranet.eu)

5) [www.gesundheitsforschung-bmbf.de/de/104.php](http://www.gesundheitsforschung-bmbf.de/de/104.php)

schungsbereichen konzipiert und in Form von „Bekanntmachungen von Förderrichtlinien“ veröffentlicht, die zum Zeitpunkt der Veröffentlichung des Programms im Detail noch nicht festgelegt waren. Die für das gesamte Rahmenprogramm zur Verfügung stehenden Haushaltsmittel können von Jahr zu Jahr schwanken, im Jahre 2006 lag das Budget bei etwa 137 Millionen Euro. Förderschwerpunkte zu Erkrankungen des Nervensystems und der Psyche nehmen einen breiten Raum im Gesundheitsforschungsprogramm ein und beanspruchen etwa 25% des Budgets. Hierbei werden sowohl Projekte zu neurologischen oder psychischen Erkrankungen, wie z.B. Schlaganfall oder Depression gefördert, als auch Querschnittsthemen unterstützt wie z.B. die Entstehung einer nationalen Hirnbank.

Andere Förderorganisationen haben enger umgrenzte nationale Programme mit definierter Laufzeit und einem für diesen Zeitraum festgelegten Fördervolumen. Hierzu zählt beispielsweise das Programm „Health and Biotechnology“, BIOSAN, das der luxemburgische Fonds National de la Recherche implementiert hat. Von 2001 bis 2009 werden in diesem Programm Forschungsprojekte mit insgesamt 8,5 Millionen Euro unterstützt. Die Themenpalette des BIOSAN ist relativ breit und umfasst unterschiedliche Bereiche medizinischer Forschung, darunter auch neurologische und psychiatrische Projekte. Förderprogramme dieser Kategorie können aber auch thematisch eng fokussiert sein, wie es z.B. das Programm des italienischen Ministero della Salute ist, das spezifisch auf eine Hirnerkrankung, Morbus Alzheimer, ausgerichtet ist und in drei Jahren Forschungsförderung mit einem Gesamtvolumen von 40 Millionen Euro anbietet.

Für eine dritte Gruppe von Förderern sind Neurowissenschaften ein Bereich mit erheblicher strategischer Bedeutung, dem ein hoher Anteil am Budget gewidmet ist, ohne dass ihm ein spezifisches Programm im strikten Sinne, mit bestimmtem Namen oder Laufzeit zugeordnet wäre. Dieser Fall ist häufig bei den Förderorganisationen vorzufinden, die nach dem bottom up-Prinzip fördern, beispielsweise dem Swedish Research Council.

### **Ziele des ERA-Net NEURON und ihre Umsetzung**

Das langfristige Ziel von ERA-Netzen ist es, eine Plattform zur Öffnung und Integration der nationalen Förderprogramme und Forschungspolitik aufzubauen. Durch

schrittweise Annäherung soll ein Verbund etabliert werden, in dem die nationalen Programme zur Förderung der krankheitsorientierten Neurowissenschaften koordiniert werden.

Sichtbarstes Ergebnis der Kooperation von Förderorganisationen ist die gemeinsame finanzielle Unterstützung von Forschungsprojekten. So sind auch bei NEURON gemeinsame Förderbekanntmachungen als mittelfristiges Ziel geplant. Um dieses Ziel zu erreichen, müssen allerdings zahlreiche Zwischenschritte getan und Abstimmungsprozesse vorgenommen werden.

Der Implementierung gemeinsamer Förderbekanntmachungen geht ein Erhebungsprozess zur Auswahl möglicher Themen voran. Neben der Dokumentation der bestehenden nationalen Förderschwerpunkte in jedem Partnerland soll zur Themenfindung ein „Foresight“-Prozess durchgeführt werden. Namhafte europäische Neurowissenschaftler werden eingeladen, ihre Vorstellungen über zukünftige Entwicklungen in der krankheitsorientierten neurowissenschaftlichen Forschung vorzustellen und zu diskutieren.

Die strategische Vorbereitung koordinierter Förderprogramme erfordert die Bearbeitung vieler Grundsatz- und Querschnittsfragen, von denen einige in NEURON adressiert werden sollen. Neben den administrativen Verfahrensweisen zur Antragsbearbeitung und -evaluation gehören hierzu Probleme der Förderung translationaler Forschung, d.h. der Umsetzung der Ergebnisse aus klinischer Forschung in die klinische Praxis, oder des Transfers von Forschungsergebnissen in die Technologieentwicklung. Die Situation des wissenschaftlichen Nachwuchses und seine Karriereoptionen bilden ein weiteres Aufgabenfeld in Europa, das von den Förderern diskutiert werden soll und für das gemeinsame Förderstrategien entwickelt werden sollen.

Schließlich wird auch Forschungsinfrastruktur betrachtet und Möglichkeiten der Förderung langfristig angelegter querschnittsorientierter Ressourcen wie z.B. Biomaterialbanken erörtert.

NEURON ist ein Netzwerk, in dem die Akteure Ministerialbeamte und Programm-Manager sind. Dennoch – oder vielleicht gerade deswegen – wird NEURON ohne eine intensive Verbindung zur Wissenschaft nicht lebensfähig sein. Kontakte zu einschlägigen europäischen Fachgesellschaften und -organisationen wie der Federation of European Neuroscience Societies (FENS) oder dem European

Brain Council (EBC) werden sicherstellen, dass die Arbeit im Verbund nicht an den Bedürfnissen der Wissenschaft vorbei geht. Langfristiges Ziel von NEURON ist auch die breitenwirksam orientierte Öffentlichkeitsarbeit, in der neben den politischen Akteuren, die letztendlich über die Implementierung von Programmen entscheiden, auch grundsätzliche Maßnahmen zur Stärkung des Bewusstseins für die Notwendigkeit öffentlicher Förderung adressiert werden.

### **Korrespondenzadresse**

**PD Dr. Marlies Dorloechter**  
 Projektträger des BMBF im Deutschen  
 Zentrum für Luft- und Raumfahrt  
 (PT-DLR)  
 Gesundheitsforschung  
 Heinrich-Konen-Str. 1  
 53227 Bonn  
 Tel.: + 49 (0) 228 3821 249  
 Fax: + 49 (0) 228 3821 257  
 E-Mail: [marlies.dorloechter@dlr.de](mailto:marlies.dorloechter@dlr.de)

## **Fehlende Mitgliederadressen**

Von folgenden Mitgliedern fehlt uns die korrekte Anschrift:

Kasper, Dr. Ekkehard  
 (vormals: Freiburg)  
 Neumann, Dr. Nicola  
 (vormals: Greifswald)  
 Rillich, Jan  
 (vormals: Leipzig)  
 Spielmann-Emden, Eckhard  
 (vormals: Göttingen)

Für Hinweise sind wir dankbar.



# Heidi Klum und das Modellsystem in der Biologie

Joachim Schmidt

## Nehmen wir Heidi Klum

Frau Klum arbeitet als Model oder Mannequin. Der Begriff Mannequin verweist auf das niederländische Manneken und das englische manikin, das Männchen. Im Englischen bezeichnen mannequin und manikin aber auch abstrakte Modelle des menschlichen Körpers, wie etwa die Glieder-, Schneider- oder die Schaufensterpuppen. Der abstrakte Körper trägt weder individuelle Merkmale, noch kennzeichnet ihn die Überhöhung allgemeiner Strukturen: Er ist die Darstellung der allgemeinen Form. Die Gliederpuppe dient dem Künstler zum Studium der menschlichen



Abb. 1: Modellpuppen

Proportion, die Schneiderpuppe trägt ein Kleidungsstück zur Anpassung an die allgemeine Form. In beiden Fällen fehlen nicht die Kennzeichen des Geschlechts, doch lenkt Konkretes nicht von den wesentlichen Funktionen des Modells ab. Aber schon bei der Schaufensterpuppe ist das Wesentliche häufig nicht mehr nur allein die Ausstellung eines Kleidungsstücks, sie dient auch der Erzeugung einer Emotion, die dem potenziellen Erwerber der Textilie die Annäherung an ein Ideal suggeriert.

Die Darstellung des Ideals ist das Wesentliche des Berufs von Frau Klum. Auf der Basis einer vorteilhaften Grundstruktur formt das Model seinen Körper in Anpassung an den Druck einer zeitgeistgeprägten idealtypischen Schablone. Nichts liegt dem Model ferner als das Allgemeine.

## Nehmen wir die Taufliège

Die Taufliège *Drosophila melanogaster* ist ein Modellsystem<sup>1</sup>, ein Schicksal, das sie mit überraschend vielen Organismen teilt. Welches sind die Kennzeichen eines Modellsystems? Beliebte Modellsysteme oder Modellorganismen unserer Zeit zeichnen sich durch eine mehr oder weniger vollständige Sequenzierung ihres Genoms aus, das auch der Manipulation zugänglich ist, oder sie bieten aufgrund spezifischer Ausprägungen besonders leichten Zugang zu bestimmten Strukturen, oder sie erlauben die experimentelle Manipulation ohne ethischen Konflikt. Die Liste ließe sich erweitern und legt nahe, dass fast jeder Organismus oder Teil eines Organismus, wenn er denn nur Gegenstand wissenschaftlicher Untersuchungen ist, früher oder später als Modellsystem daherkommt. Auf dieser Grundlage ist der Begriff wertlos, Allgemeingültigkeit oder Stellvertretereigenschaft sind nur Suggestionen im Kampf um Anerkennung und Geld.

Seit zirka 3,5 Milliarden Jahren liefert die sich ändernde Umwelt die Schablonen zur Formgebung des Lebendigen, das dem Druck nachgibt und sich wandelt, wenn es die Grundstruktur erlaubt<sup>2</sup>. Gerade weil der phylogenetische Zusammenhalt alles Lebendigen prinzipiell die Freilegung allgemeiner Strukturen ermöglicht, sollte der Begriff Modellsystem mit Sorgfalt verwendet werden. Die Identifizierung des Allgemeinen durch das Erkennen individueller oder gruppentypischer Merkmale ist



Abb. 2: Heidi Klum  
(© Pressebild OTTO, www.otto.com)

nur durch die vergleichende Betrachtung möglich<sup>3</sup>; sie ist eine Arbeitsweise in der Biologie. Für die Humanmedizin dient das Tier als Modell des Menschen, dabei ist es essenziell, tatsächlich an allgemeinen Strukturen zu arbeiten, hier bedarf die Medizin der Erkenntnisse vergleichender Betrachtung. So wendet sich dieser Text nicht nur gegen den inflationären Gebrauch des Begriffs Modellsystem, er will auch Aufforderung sein, vielfältig vergleichende biologische Forschung zu unterstützen. Und Heidi Klum? Sie ist zu schön um wahr zu sein<sup>4</sup>.

## Korrespondenzadresse

**PD Dr. Joachim Schmidt**  
Zoologisches Institut  
Universität zu Köln  
Weyertal 119  
50923 Köln  
Tel.: + 49 (0) 221 470 6135  
Fax: + 49 (0) 221 470 4889  
E-Mail: joachim.schmidt@uni-koeln.de

1) „Klonierung und Charakterisierung des humanen Gens und Funktionsanalyse im Modellsystem *Drosophila* ...“; „... bedingte Unterschiede des Körperfettgehaltes am Modellsystem *Drosophila*“; „Im Modellsystem *Drosophila* haben wir vier neue synaptische Proteine identifiziert, ...“; Gap Junction - Kanalproteinen im Modellsystem *Drosophila* ...“. Dies sind beliebige Beispiele von ca. 12.400 Ergebnissen einer Google-Suche im Juli 2007 nach den Stichworten Modellsystem und *Drosophila*. Die englischen Stichworte model system und *Drosophila* führten zu ca. 1.720.000 Fundstellen.

2) Die Definition der allgemeinen Struktur oder Grundstruktur ist eine Frage der Betrachtungsebene. Grundstrukturen gibt es auf der molekularen Ebene, z.B. Gene oder Proteine, aber auch körperliche Merkmale, wie die Pentadaktylie der Säuger, können Grundstruktur sein. Allgemeine Strukturen finden sich auch im Verhalten.

3) Natürlich ist das gruppentypische, z.B. arttypische Merkmal auch eine allgemeine Struktur, die als solche eben Kennzeichen der Gruppe ist. Die Einordnung ist damit ebenfalls eine Sache der Betrachtungsebene.

4) Das hat die Werbeindustrie auch entdeckt: [www.initiativefuerwahreschoenheit.de/evolutionshome.htm](http://www.initiativefuerwahreschoenheit.de/evolutionshome.htm)

## Neurowissenschaften in der gymnasialen Oberstufe 2008



Die Neurowissenschaftliche Gesellschaft e.V. bietet bundesweit kostenlose Fortbildungsveranstaltungen für Lehrer der gymnasialen Oberstufe an. Interessierte Lehrer sind herzlich zur Teilnahme eingeladen.

- ▷ **22. Januar 2008 / Erlangen**  
**Der Blick ins menschliche Gehirn: Lernen und Epilepsie**  
 Kontakt: Prof. Dr. Ingmar Blümcke  
 Tel.: 09131 852 6031, Fax: 09131 852 6033  
 E-Mail: ingmar.bluemcke@neuropatho.med.uni-erlangen.de
- ▷ **27. Februar 2008 / Münster**  
**Die Nachtseite des Lebens: Zur Biologie des Schlafes**  
 Kontakt: Dr. Katharina Krüger  
 Tel.: 0251 835 8118, Fax: 0251 835 551  
 E-Mail: katharina.krueger@uni-muenster.de
- ▷ **28. Februar 2008 / Tübingen**  
**Motorisches Lernen und Plastizität**  
 Kontakt: Prof. Dr. Uwe Ilg  
 Tel.: 07071 298 7602, Fax: 07071 295 724  
 E-Mail: uwe.ilg@uni-tuebingen.de
- ▷ **1. März 2008 / Oldenburg**  
**Lernen in zwischenmenschlichen Beziehungen – Soziales Gehirn, Neuropädagogik und das Geheimnis der Spiegelneuronen**  
 Kontakt: PD Dr. Andreas Zieger  
 Tel.: 0441 236 402, Fax: 0441 236 715  
 E-Mail: Dr.andreas.zieger@evangelisches-krankenhaus.de
- ▷ **11. März 2008 / Berlin**  
**Warum verletzen sich junge Menschen selbst? Die Borderline-Persönlichkeitsstörung**  
 Kontakt: Dr. Stefan Röpke  
 Tel.: 030 8445 8796, Fax: 030 8445 8365  
 E-Mail: stefan.roepke@charite.de
- ▷ **12. März 2008 / Magdeburg**  
**5. Magdeburger Tag der Erziehung-Von Sinnen**  
 Kontakt: Dr. Michael Gruss  
 Tel.: 0391 626 3617  
 E-Mail: michael.gruss@nat.uni-magdeburg.de
- ▷ **14. März 2008 / Heidelberg**  
**Entwicklung des Nervensystems**  
 Kontakt: Prof. Dr. med. Andreas Draguhn  
 69120 Heidelberg  
 Tel.: 06221 544 056, Fax: 06221 546 364  
 E-Mail: andreas.draguhn@physiologie.uni-heidelberg.de
- ▷ **8. April 2008 / Leipzig**  
**Von der Zelle zum Organ - Wie entsteht unser Gehirn?**  
 Kontakt: Prof. Dr. Reinhard Schliebs  
 Tel.: 0341 972 5734  
 Fax: 0341 972 5749  
 E-Mail: schre@medizin.uni-leipzig.de
- ▷ **12. April 2008 / Dresden**  
**(Neuro-)Bionik**  
 Kontakt: Prof. Jochen Oehler  
 Tel.: 0351 458 4450  
 E-Mail: Jochen.Oehler@uniklinikum-dresden.de
- ▷ **13. Mai 2008 / Aachen**  
**Grundlegende Neurobiologie**  
 Kontakt: Prof. Dr. Hermann Wagner  
 Tel.: 0241 8024835  
 Fax: 0241 8022133  
 E-Mail: wagner@bio2.rwth-aachen.de
- ▷ **6. Oktober 2008 / Freiburg**  
**Fortschritte in den Neurowissenschaften**  
 Kontakt: Dr. Simone Cardoso de Oliveira  
 Tel.: 0761 203 9575, Fax: 0761 203 9559  
 E-Mail: cardoso@bccn.uni-freiburg.de

Weiteres Informationsmaterial für Lehrer finden Sie auf der Homepage der NWG:

- Kosmos Gehirn als Download <http://nwg.glia.mdc-berlin.de/de/info/cosmos.html>
- Bilddatenbank (<http://nwg.glia.mdc-berlin.de/de/picturedb/>)
- Kleines Sachwörterbuch der Neurowissenschaften (<http://nwg.glia.mdc-berlin.de/de/courses/education/glossar.html>)

## Eigene Stelle ohne zeitliche Befristung beantragbar **DFG**

Wissenschaftlerinnen und Wissenschaftler können ab sofort bei der Deutschen Forschungsgemeinschaft (DFG) ohne zeitliche Befristung die Finanzierung der Eigenen Stelle beantragen. Der Hauptausschuss der DFG stimmte in seiner Sitzung vom 25. Oktober 2007 einer Reform des Programms „Eigene Stelle“ zu. Durch die Reform wird insbesondere die bisher geltende Frist bei der Antragstellung aufgehoben. Mit ihr konnte die Eigene Stelle bislang in der Regel nur innerhalb von sechs Jahren nach der Promotion eingeworben werden. Nach der nun erfolgten Reform können Mittel für die Eigene Stelle unabhängig von

jeder Frist im Rahmen eines Projekts im Inland, für das bei der DFG ein Sachbeihilfeantrag gestellt wird, eingeworben werden.

Mit der Abschaffung der Sechs-Jahres-Frist wird das Programm „Eigene Stelle“ zugleich an die allgemeinen Voraussetzungen der Sachbeihilfe angepasst. Damit können Wissenschaftlerinnen und Wissenschaftler die Eigene Stelle nun von Beginn an für einen Zeitraum von drei Jahren beantragen. Bislang waren zunächst nur Anträge auf eine zwei-jährige Förderung möglich, die durch einen Fortsetzungsantrag auf drei Jahre ausgeweitet werden konnten.

Für an außeruniversitären Forschungseinrichtungen angestellte Wissenschaftler gilt künftig bei einem Antrag auf Eigene Stelle die Kooperationspflicht mit Hochschulangehörigen. Damit kann die Eigene Stelle nur dann bewilligt werden, wenn das damit verbundene Projekt mit einem Wissenschaftler an einer Hochschule durchgeführt werden wird.

Mit der Reform der Eigenen Stelle hat der Hauptausschuss der DFG schließlich auch das bisherige, finanziell unattraktivere Inlandsstipendium abgeschafft. Das Rückkehrstipendium bleibt jedoch bestehen.

*Ansprechpartner in der DFG-Geschäftsstelle ist*  
**Frank Pitzer**  
 Tel.: 0228-885-2008  
 E-Mail: frank.pitzer@dfg.de

Saturday, July 12<sup>th</sup>

Sunday, July 13<sup>th</sup>

# 6<sup>th</sup> FENS FORUM OF EUROPEAN NEUROSCIENCE

July 12–16, 2008  
Geneva | Switzerland  
Palexpo

12:30	<p><b>Special Event 12:30–16:30</b>  <b>SEo1</b> NEURON-CELL Press Symposium          Genetic and molecular approaches for understanding neurological and psychiatric diseases</p>
13:30	<p><b>Technical Workshops 13:30–16:30</b>  <b>Wo1</b> Investigating dendritic membrane potential with voltage sensitive dyes.  <b>Wo2</b> Integrated open-source solutions for data acquisition, management and dynamic analysis of cell structures in the nervous systems.  <b>Wo3</b> Pre-clinical evaluation of stem cell therapy in stroke.  <b>Wo4</b> Emerging high-resolution in vivo technologies.</p>

17:00	<p><b>Opening Ceremony 17:00–17:30</b></p>
-------	--

17:30	<p><b>Plenary Lecture 17:30–18:30</b>  <b>Lo1</b> <b>Thomas M. Jessell</b>          Genetic analysis of spinal sensory-motor circuits</p>
-------	---

18:30	<p><b>Social Programme</b>  <b>Welcome Reception 18:30–19:30</b>  <b>FENS Jazz Nite 19:30–22:00</b></p>
-------	---

08:30	<p><b>Plenary Lecture 08:30–09:30</b>  <b>Lo2</b> <b>Barry J. Dickson</b>          Neural circuits subserving innate behaviour in <i>Drosophila</i>.</p>
-------	--

09:30–13:30	<p><b>Poster Sessions 09:30–13:30</b></p>
09:45	<p><b>Poster Session 1</b>  <b>Symposia 09:45–11:15</b>  <b>So1</b> Genetic control of neuronal circuit assembly.  <b>So2</b> Recent advances in neurotrophin signaling at central synapses.  <b>So3</b> Epigenetic regulation of cognitive functions and behavior.  <b>So4</b> Cerebellar network function: new imaging and modeling approaches.  <b>So5</b> New insights into Cortico-Amygdala interactions: implications for disorders of emotion.  <b>So6</b> Mitochondrial transport and its emerging impact on synaptic transmission and neurodegeneration.  <b>So7</b> Molecular mechanisms in Parkinson's disease and other synucleinopathies.  <b>So8</b> Antigen drainage out of the brain: a new role for microglia?</p>

11:30	<p><b>Special Events 11:30–13:00</b>  <b>SEo2</b> EDAB BAW Reception/Social Programme  <b>SEo3</b> FP7: EU-driven funding opportunities in brain research</p>
-------	---

13:00	<p><b>Special Lectures 13:00–14:00</b>  <b>SLo1</b> EBBS lecture – <b>Angela Friederici</b>  <b>SLo2</b> Hertie Foundation lecture – <b>Paul Greengard</b>  <b>SLo3</b> GlaxoSmithKline Neural Stem Cell FENS Research Award lecture – <b>Gerd Kempermann</b></p>
-------	---

13:30–17:30	<p><b>Poster Sessions 13:30–17:30</b></p>
14:15	<p><b>Poster Session 2</b>  <b>Symposia 14:15–15:45</b>  <b>So9</b> Endocannabinoids in the developing brain.  <b>So10</b> Actin dynamics in synaptic transmission.  <b>So11</b> Zebrafish: a new model organism for behavioral neuroscience.  <b>So12</b> Entorhinal grid cells, navigation &amp; memory.  <b>So13</b> Social brain: how we perceive and understand intentions and feelings in other people.  <b>So14</b> Molecular, cellular and circuit contributions to cognitive decline in normal aging.  <b>So15</b> Compartmental degeneration in Motor Neuron Disease: where does the end begin?  <b>So16</b> Structure, dynamics and in vivo functions of neurotransmitter transporters.</p>

15:45	<p><b>Special Event 15:45–17:15</b>  <b>SEo4</b> NENS Symposium</p>
-------	---

17:30	<p><b>Plenary Lecture 17:30–18:30</b>  <b>Lo3</b> <b>Riitta Hari</b>          When time matters: neuromagnetic approach to human brain function.</p>
-------	--

19:30	<p><b>Special Lecture 19:30–20:30</b>  <b>SLo4</b> HFSP lecture – <b>Nobutaka Hirokawa</b>          The intraneuronal transport and kinesin superfamily proteins: from brain wiring and development to higher brain function.  <b>Special Events 19:30–21:00</b>  <b>SEo5</b> EDAB Symposium  <b>SEo6</b> Swiss Academy of Medical Sciences</p>
-------	---

Monday, July 14 <sup>th</sup>	Tuesday, July 15 <sup>th</sup>	Wednesday, July 16 <sup>th</sup>
<b>Plenary Lecture 08:30–09:30</b> <b>Lo4 Magdalena Götz</b> Glial cells generate neurons – new views on neurogenesis and neural repair.	<b>Plenary Lecture 08:30–09:30</b> <b>Lo6 David Attwell</b> Brain power, and its failure in pathology.	<b>Plenary Lecture 08:30–09:30</b> <b>Lo8 Daniel Schacter</b> Constructive memory: remembering the past to envisage the future.
<b>Poster Session 3</b>	<b>Poster Session 5</b>	<b>Poster Session 7</b>
<b>Symposia 09:45–11:15</b> <b>S17</b> Cell adhesion molecules: from neural recognition to connectivity. <b>S18</b> Subunit-specific NMDA receptor regulation. <b>S19</b> Metaplasticity: from molecules to behavior. <b>S20</b> Spontaneous activity in cortical networks. <b>S21</b> Sleep, off-line reactivation and memory consolidation. <b>S22</b> GABA and adult neurogenesis: from cell fate to synaptic plasticity. <b>S23</b> Stress-protective effects of brain oxytocin: from animal to human studies. <b>S24</b> Metabotropic glutamate receptor plasticity: roles in normal and abnormal brain function.	<b>Symposia 09:45–11:15</b> <b>S33</b> Wiring the developing brain: genes and activity in songbirds. <b>S34</b> Translation regulation subserving memory and synaptic plasticity consolidation. <b>S35</b> Glia-mediated synaptic plasticity. <b>S36</b> Multiple hippocampi in one? Memory and beyond along the septo-temporal axis. <b>S37</b> Tracing mental images in the brain. <b>S38</b> Gene transfer for neurodegenerative diseases. <b>S39</b> Role of sodium channels in idiopathic and chronic focal epilepsies. <b>S40</b> New TRPips in mammalian thermosensation.	<b>Symposia 09:45–11:15</b> <b>S49</b> Emerging functions of neuronal migration during brain development. <b>S50</b> Molecular mechanisms of synaptic formation and function: insight for cognitive dysfunction. <b>S51</b> Neuronal information processing in drosophila: genetics meets physiology. <b>S52</b> Neuronal circuits of fear extinction. <b>S53</b> Neuronal network oscillations in health and disease. <b>S54</b> Neurogenesis and gliogenesis in brain repair. <b>S55</b> Novel molecular mechanisms mediating cocaine addiction and its behavioral effects. <b>S56</b> Glycogen synthase kinase 3 (GSK3) in synaptic plasticity, memory and disease.
<b>Special Event 11:30–13:00</b> <b>SEo7</b> FENS / European Brain Council symposium	<b>Special Event 11:30–13:00</b> <b>SE1o</b> Neuroscience and Human Culture	<b>Special Lecture 11:30–12:45</b> <b>SL11</b> FENS EJM Award lecture – <b>John O’Keefe</b> FENS EJM Young Investigator Prize lecture – <b>Thomas Klausberger</b>
<b>Special Event 13:00–14:00</b> <b>SEo8</b> Breaking news in neuroscience <b>Special Lectures 13:00–14:00</b> <b>SLo5</b> Reemtsma Foundation – <b>John P. Donoghue</b> <b>SLo6</b> Academia Europaea – <b>Alexei Verkhratsky</b> <b>SLo7 12:15–14:00</b> Fondation IPSEN Neuronal Plasticity Prize awarding lectures	<b>Special Lectures 13:00–14:00</b> <b>SLo8</b> EDAB – Max Cowan lecture – <b>James Fawcett</b> <b>SLo9</b> Kemali Prize 2008 lecture – <b>Massimo Scanziani</b> <b>SL1o</b> Boehringer Ingelheim FENS Research Award lecture – <b>Pascal Fries</b>	<b>Plenary Lecture – Closing Lecture 13:00–14:00</b> <b>Lo9 Bert Sakmann</b> Neurophysiology of decision making in the rodent brain.
<b>Poster Session 4</b>	<b>Poster Session 6</b>	
<b>Symposia 14:15–15:45</b> <b>S25</b> Imaging development and plasticity in the visual cortex: from synapses to functional networks. <b>S26</b> Presynaptic terminals: structural constraints and molecular dynamics. <b>S27</b> Nicotinic receptor signaling in the brain: from molecules to cognition. <b>S28</b> The neurobiology of choice and decision-making. <b>S29</b> Synapse recycling, memory impairment and Alzheimer’s disease. <b>S30</b> Computational and neural mechanisms for the control of goal directed movement in primates. <b>S31</b> Pain: mechanisms and persistent symptoms. <b>S32</b> G protein coupled inwardly rectifying K+ channels: from structure to function.	<b>Symposia 14:15–15:45</b> <b>S41</b> Molecular mechanisms of whisker-to-barrel system development. <b>S42</b> Regulation of neurotransmission by cytoskeletal dynamics. <b>S43</b> Localizing memory traces – concepts, methods and organisms. <b>S44</b> Modulation and metamodulation of motor control networks. <b>S45</b> Neuronal network architectures and graphical processing in the neocortex. <b>S46</b> Adaptive changes within the mammalian nervous system and functional recovery following injuries. <b>S47</b> Stress: a neural disconnection syndrome, towards new molecular targets. <b>S48</b> Molecular probes and switches for functional analysis of receptors, ion channels and synaptic networks.	
<b>Special Event 15:45–17:15</b> <b>SEo9</b> Blue Brain Project Phase I: the neocortical column model.	<b>Special Event 15:45–17:15</b> <b>SE11</b> FENS/IBRO Alumni Symposium	
<b>Presidential Lecture 17:30–18:30</b> <b>Lo5 Barry Everitt</b> Neural systems of reinforcement for drug addiction: from impulsive actions to compulsive habits.	<b>Plenary Lecture 17:30–18:30</b> <b>Lo7 Elena Cattaneo</b> Pathogenic mechanisms in Huntington’s Disease.	
<b>Social Programme 19:30–21:30</b>	<b>Social Programme 19:30–21:30</b>	



## Kursprogramm 2008

der neurowissenschaftlichen Graduiertenkollegs  
in Verbindung mit der Neurowissenschaftlichen Gesellschaft e.V.

### ▷ 18. - 19. Dezember 2007:

#### Vergleichende Grundlagen der Organisation des Säuger-Gehirns

**Ort der Veranstaltung:** Universität Tübingen, Anatomisches Institut, Seminarraum 3, Oesterbergstr. 3, 72074 Tübingen

**Themen:** Makroskopische und mikroskopische Anatomie der Gehirne von Maus, Affe und Mensch. Studium und Präparation von fixierten Gehirnen *in situ* und „*in tabula*“; Studium von plastinierten Schnittserien, Hirnstamm- und Faserpräparaten.

**Organisation und Anmeldung:** Prof. Dr. H.-J. Wagner, Tel.: 07071 297 3019, Fax: 07071 294014, E-Mail: [hjwagner@anatu.uni-tuebingen.de](mailto:hjwagner@anatu.uni-tuebingen.de), Dr. M. Ott, Tel.: 07071 2973026, Fax: 07071 294014, E-Mail: [ott@anatu.uni-tuebingen.de](mailto:ott@anatu.uni-tuebingen.de)

### ▷ 10. - 14. März 2008:

#### Neurobiological Practical Course- HEARING

**Ort der Veranstaltung:** Universitäts-HNO-Klinik, Elfriede-Aulhorn-Str. 5, 72076 Tübingen

**Themen:** Mutation analysis of hearing impairment genes, *in-situ* hybridisation, patch clamping of outer hair cells, vibration measurements of the organ of Corti, microdissection of the cochlea, otoacoustic emissions, laseraudiometry.

**Organisation und Anmeldung:** Frau J. Graf, Universitäts-HNO-Klinik, Sektion Physiologische Akustik und Kommunikation, Elfriede-Aulhorn-Str. 5, 72076 Tübingen, Tel.: 07071 2988191, Fax: 07071 294174, E-Mail: [anthony.gummer@uni-tuebingen.de](mailto:anthony.gummer@uni-tuebingen.de)  
**Anmeldeschluss:** 11. Januar 2008

### ▷ 16. - 18. April 2008:

#### Data Analysis in Neural Gene Expression Profiling using Microarrays

**Ort der Veranstaltung:** AG Molekulare Neurobiologie, Neurologische Klinik, Heinrich-Heine-Universität, Moorenstr. 5, 40225 Düsseldorf

**Themen:** Experimental design (traumatic injury models of CNS and PNS), Raw data analysis (MAS5, MBEI, RMA, GC-RMA, PLIER), Statistical analysis, Biological pathways and gene ontology information (KEGG, PathwayArchitect).

**Organisation und Anmeldung:** Dr. Frank Bosse, Tel.: 0211 8118984, Fax: 0211 8118411,

E-Mail: [bosse@uni-duesseldorf.de](mailto:bosse@uni-duesseldorf.de)

**Anmeldeschluss:** 31. Januar 2008

### ▷ 21. - 22. April 2008:

#### Cerebral Ischemia: *in vivo* and *in vitro* Models

**Ort der Veranstaltung:** Department of Experimental Neurology, Charité Berlin, Schumannstr. 20/21, 10098 Berlin

**Themen:** Pathophysiology instructs modelling of cerebral ischemia, induction of pure neocortical infarction in the rat: The 'Brint'-model: Video, demonstration, specific hardware, Striatal/neocortical ischemia in the mouse: The filament occlusion model 'Video, demonstration, preparation of thread, laser Doppler monitoring, histology and assessment of damage, behavioral testing after mild focal cerebral ischemia in the mouse, quality issues in cerebral ischemia research, neuronal cell cultures in *in vitro* ischemia research: General aspects and quantification of damage. The oxygen glucose deprivation (OGD) model: Cell culture / OGD demonstration and discussion in the lab (half of the participants, 45 min each), *in vivo* ischemia demonstration and discussion in the lab (half of the participants, 45 min each). (Homepage: <http://methodenkurs.expneuro.de>).

**Organisation und Anmeldung:** Gabriela Seidel-Hart, Neurologische Klinik, Charité, Tel.: 030 450560122, Fax: 030 450560942, E-Mail: [gabriela.seidel@charite.de](mailto:gabriela.seidel@charite.de)  
**Anmeldeschluss:** 28. Februar 2008

### ▷ 7. - 9. Mai 2008:

#### Organotypische Hirnschnittkulturen als Plattform-Technologie für die Neurowissenschaften

**Ort der Veranstaltung:** Lehrstuhl für Neuropathologie, Universität Erlangen-Nürnberg, Schwabachanlage 6, 91054 Erlangen

**Themen:** Praktische Arbeiten und theoretisches Wissen zur Herstellung organotypischer Hirnschnittkulturen (Hippokampus/Ratte) für die Verwendung von experimentellen Transplantationsarbeiten oder translationelle Anwendung in den Neurowissenschaften.

**Organisation und Anmeldung:** Prof. Dr. I. Blümcke; Tel.: 09131 8526031, Fax: 09131

8526033, E-Mail: [bluemcke@neuropatho.med.uni-erlangen.de](mailto:bluemcke@neuropatho.med.uni-erlangen.de)

**Anmeldeschluss:** 18. April 2008

### ▷ 23. - 25. Juni 2008:

#### Methoden der Mutationsdetektion

**Ort der Veranstaltung:** Institut für Neuropathologie, Universitätsklinikum Düsseldorf, Moorenstrasse 5, 40225 Düsseldorf

**Themen:** Theoretische Einführung in verschiedene Methoden der Mutationsdetektion (SSCP, DHPLC, Heteroduplex sowie Kapillarelektrophorese- und Real-Time PCR-basierende Methoden); praktische Durchführung von Mutationsanalysen: SSCP, Sequenzierung, SnaPshot.

**Organisation und Anmeldung:** Dr. M. Wolter, Tel.: 0211 8118652, Fax: 0211 8118836, E-Mail: [wolter@med.uni-duesseldorf.de](mailto:wolter@med.uni-duesseldorf.de)

**Anmeldeschluss:** 30. April 2008

### ▷ 29. September - 1. Oktober 2008:

#### Transkranielle Magnet- und Gleichstromstimulation (TMS/tDCS)

**Ort der Veranstaltung:** Abteilung Klinische Neuropsychologie, Universität Göttingen, Robert-Koch-Straße 40, 37075 Göttingen

**Themen:** Theoretische Grundlagen und praktische Anwendungen nicht-invasiver Hirnstimulation am Menschen: (repetitive) transkranielle Magnetstimulation und transkranielle Gleichstromstimulation.

**Organisation und Anmeldung:** PD Dr. Andrea Antal, Tel.: 0551 398461, Fax: 0551 398126, E-Mail: [AAntal@gwdg.de](mailto:AAntal@gwdg.de)

**Anmeldeschluss:** 15. September 2008

### ▷ September / Oktober 2008:

#### Psychophysische Methoden und Matlab Programmierung

**Ort der Veranstaltung:** Universität Gießen, Allgemeine Psychologie, Otto-Behaghel-Str. 10 F, 35394 Gießen

**Themen:** Psychometrische Funktionen, Signalentdeckungstheorie, Bildverarbeitung, Fouriertransformation, Monitor-Kalibrierung, Gammakorrektur.

**Organisation und Anmeldung:** PD Dr. Volker Franz, Justus-Liebig-Universität Gießen, Fachbereich 06 / Allgemeine Psychologie, Otto-Behaghel-Straße 10F, 35394 Gießen, Fax: 0641 9926119, Web: <http://www>

*allpsych.uni-giessen.de/vf*, E-Mail: volker.franz@psychol.uni-giessen.de

**Anmeldeschluss:** 1. August 2008 (genauer Termin wird zum 20. April 2008 bekanntgegeben, siehe <http://www.allpsych.uni-giessen.de/vf/WS-2008-blockkurs-methoden-visuelle-psychophysik/>)

▷ **13. - 17. Oktober 2008:**

**Analysis and Models in Neurophysiology**

**Ort der Veranstaltung:** Albert Ludwigs Universität Freiburg, Institut für Biologie I, Hauptstr. 1, 79104 Freiburg

**Themen:** Neuron models and point processes, systems and signals, spike train statistics and correlation measures, local field potentials and synaptic plasticity (lectures, and exercises in Mathematica and Matlab).

**Organisation und Anmeldung:** PD Dr. Sonja Gruen, RIKEN BSI, Japan, Fax: +81 48 4679670, Tel.: +81 48 4679636, Web: <http://www.brainworks.uni-freiburg.de/teaching/nwg-course>, E-Mail: nwg-course@biologie.uni-freiburg.de

**Anmeldeschluss:** 30. Juni 2008

## Neueintritte

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

Ammerdsörfer, Sandra (Hannover)  
 Bechstein, Matthias (Freiburg)  
 Begall, Dr. Sabine (Essen)  
 Bock, Antje (Berlin)  
 Fiala, Dr. André (Würzburg)  
 Gerber, Dr. Bertram (Würzburg)  
 Gloveli, PD Dr. Tengis (Berlin)  
 Goetze, Bianca (Jena)  
 Hager, Torben (Bochum)  
 Jaé, Lucas (Marburg)  
 Kipp, Dr. Markus (Aachen)  
 Krempler, Katja (Jena)  
 Lang, Dorothee (Frankfurt/Main)  
 Lumma, Anna-Lena (Osnabrück)  
 Mikulic, Areh (Bochum)  
 Schinköth, Anika (Essen)  
 Spindeler, Linda (Freiburg)  
 Stadler, Konstantin (Berlin)  
 Stieger, Nicole (Hannover)  
 Teuber, Jan (Magdeburg)  
 Tucker, Dr. Kerry (Heidelberg)  
 Usnich, Tatiana (Berlin)

Der Mitgliedsstand zum 30. Oktober 2007 beträgt 1.818 Mitglieder.

## Stipendien für das Forum of European Neuroscience – FENS 2008 in Genf (12. - 16. Juli 2008)

Wie schon in den vergangenen Jahren stellt die Neurowissenschaftliche Gesellschaft auch diesmal wieder Stipendien für die Teilnahme am Forum of European Neuroscience in Genf im Sommer 2008 zur Verfügung. Für eine Bewerbung sind folgenden Kriterien zu erfüllen und folgende Unterlagen sind mitzusenden:

- 1) Bewerbungen können sich Studenten oder Doktoranden.
- 2) Das Höchstalter ist 35 Jahre.
- 3) Mitzusenden sind in einseitiger Lebenslauf und eine Publikationsliste
- 4) eine Kopie des Abstracts sowie
- 5) zwei kurze Empfehlungsschreiben.

Eine Mitgliedschaft in der Neurowissenschaftlichen Gesellschaft ist nicht Vor-

aussetzung. Die Nationalität spielt keine Rolle.

Bitte senden Sie Ihre vollständige Bewerbung bis 1. Februar 2008 an die Geschäftsstelle der Neurowissenschaftlichen Gesellschaft e.V.:

**Geschäftsstelle der Neurowissenschaftlichen Gesellschaft e.V.**  
 Max-Delbrück-Centrum für Molekulare Medizin (MDC)  
 Robert-Rössle-Str. 10  
 13092 Berlin  
 Tel.: 030 9406 3133  
 Fax: 030 9406 3819  
 E-Mail: [gibson@mdc-berlin.de](mailto:gibson@mdc-berlin.de)

## „Parkinson-Syndrome“ und „Die Parkinson-Krankheit“

Besprochen von Carsten J. Möller, Klinik für Neurologie, Universitätsklinikum Gießen und Marburg, Rudolf-Bultmann-Str. 8, 35039 Marburg

2007 erschienen zwei deutschsprachige Bücher zum Thema der Parkinson-Krankheit bzw. der Parkinson-Syndrome. Bei „Die Parkinson-Krankheit“ von Gerlach, Reichmann und Riederer (Springer 2007) handelt es sich um die überarbeitete und erweiterte Auflage eines bereits etablierten Lehrbuchs und einschlägigen Standardwerks zur Thematik. Nach einem einführenden Kapitel zur Klinik der Parkinson-Krankheit wird auf den folgenden etwa 150 Seiten ausführlich die Neurobiologie der Parkinson-Krankheit unter Berücksichtigung von Tiermodellen und der aktuellen Konzepte zur Pathogenese dargestellt. Es folgt eine detaillierte Beschreibung der bei der Parkinson-Krankheit eingesetzten Medikamente unter besonderer Betonung pharmakologischer Aspekte. Daran schließt sich eine Darstellung der Behandlung von Parkinson-Patienten an. Im Appendix befinden sich zusätzliche

Informationen zur Parkinson-Krankheit aus Sicht der Betroffenen sowie eine tabellarisierte Übersicht zur Pharmakologie häufig eingesetzter Medikamente.

Bei „Parkinson-Syndromen“ von Schwarz und Storch (Kohlhammer 2007) handelt es sich um ein kompaktes Lehrbuch im Taschenbuchformat, welches in der 1. Auflage in der Reihe „Klinische Neurologie“ erschienen ist. Etwa die erste Hälfte des Lehrbuchs stellt die Pathophysiologie und Klinik der unterschiedlichen Parkinson-Syndrome dar, gefolgt von einer Darstellung deren Diagnose und Therapie.

Beide Bücher sind kompetent geschrieben und bieten dem Leser eine Fülle einschlägiger Informationen. Die Schwerpunktsetzung und Zielgruppe sind jedoch unterschiedlich. „Die Parkinson-Krankheit“ befasst sich, wie der Name schon sagt, nur im limitierten Umfang mit anderen



## Ausblick

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

**Mitochondriale Erkrankungen:  
von der schweren kindlichen  
Enzephalomyopathie bis zur  
alterassozierten Neurodegeneration**  
*Thomas Klopstock*

**Neuronale Chloridhomeostase:  
entwicklungs- und aktivitätsabhängige  
Regulation von Chloridtransportern**  
*P. Blaesse, H. G. Nothwang*

**Nikotin**  
*Georg Winterer*

### Impressum

#### Herausgeber:

Neurowissenschaftliche Gesellschaft e.V.  
Bankverbindung: Berliner Bank AG,  
BLZ 100 200 00, Kto.-Nr. 810 505 1800  
<http://nwg.glia.mdc-berlin.de>

#### Redaktion:

Helmut Kettenmann (v.i.S.d.P.)  
Meino Alexandra Gibson

#### Redaktionsanschrift:

Max-Delbrück-Centrum für  
Molekulare Medizin (MDC)  
Robert-Rössle-Str. 10, 13092 Berlin  
Tel./Fax: 030 9406 3133/-3819  
e-mail: [gibson@mdc-berlin.de](mailto:gibson@mdc-berlin.de)

#### Redaktionsgremium:

Ad Aertsen, Freiburg  
Mathias Bähr, Göttingen  
Niels Birbaumer, Tübingen  
Ulrich Dirnagl, Berlin  
Andreas Draguhn, Heidelberg  
Ulf Eysel, Bochum  
Michael Frotscher, Freiburg  
Eckart Gundelfinger, Magdeburg  
Hanns Hatt, Bochum  
Hans-Peter Hartung, Düsseldorf  
Klaus-Peter Hoffmann, Bochum  
Uwe Homberg, Marburg  
Sigismund Huck, Wien  
Sigrun Korsching, Köln  
Georg W. Kreutzberg, Heidelberg  
Wolfgang H. Oertel, Marburg  
Hans-Joachim Pflüger, Berlin  
Rainer Schwarting, Marburg  
Petra Störig, Düsseldorf  
Herbert Zimmermann, Frankfurt/M.

**Verlag:** Spektrum Akademischer Verlag  
GmbH (Spektrum Akademischer Verlag ist  
ein Unternehmen von Springer Science &  
Business Media)  
Selvogtstr. 3-5, 69126 Heidelberg  
Tel./Fax: 06221/9126-300/-370  
<http://www.spektrum-verlag.de>

**Geschäftsführer:**  
Dr. Ulrich Vest

#### Anzeigen:

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

#### Satz und Layout:

polycom Media Service  
Brunnenstr. 128, 13355 Berlin  
Tel./Fax: 030/264 921-30 /-11

#### Druck und Auslieferung:

Stürtz GmbH, Würzburg

#### Abo-Service:

Springer Distribution Center GmbH  
Haberstraße 7, 69126 Heidelberg  
Tel./Fax: 06221/345 4304 /-4229  
e-mail: [subscriptions@springer.com](mailto:subscriptions@springer.com)

#### Titelgestaltung:

Eta Friedrich, Berlin  
Erscheinungsweise viermal im Jahr.  
*Neuroforum* ist das Publikationsorgan der  
Neurowissenschaftlichen Gesellschaft.

Bezugspreise: Jahresabonnement (4 Hefte)  
Einzelperson Inland EUR 49,10, Ausland  
EUR 51,20; Firmen, Bibliotheken Inland  
EUR 93,10, Ausland EUR 95,20; Studenten  
(bei Vorlage der Immatrikulationsbeschei-  
nigung o. ä.) Inland EUR 19,10, Ausland EUR  
21,20. Einzelheft Inland EUR 26,20. Alle  
Preise inkl. Versandkosten (Abonnement:  
Inland EUR 4,10, Ausland EUR 6,20; Ein-  
zelheft: Inland EUR 1,20) und MwSt. Eine  
Abonnement-Bestellung kann innerhalb von  
zwei Wochen schriftlich beim Abo-Service in  
Jena widerrufen werden. Das Abonnement  
gilt zunächst für ein Jahr und verlängert  
sich jeweils um ein weiteres Jahr, falls es  
nicht spätestens sechs Wochen vor Ablauf  
gekündigt wird. Bei Nichtlieferung aus Grün-  
den, die nicht vom Verlag zu vertreten sind,  
besteht kein Anspruch auf Nachlieferung o.  
Erstattung vorausbezahlter Bezugsgelder.  
Gerichtsstand, Erfüllungsort u. Zahlungsort  
ist Heidelberg.

**Beilage:** Institut für Zoologie und  
Anthropologie, Göttingen

Ursachen bzw. der klinischen Diagnostik  
eines Parkinson-Syndroms. Daher ist es  
in dieser Hinsicht für den klinisch tätigen  
Arzt von begrenztem Nutzen. Hingegen  
stellt es ein geeignetes Lehrbuch und  
Nachschlagewerk für den interessierten  
Studenten der Medizin oder Pharmazie  
oder für den Neurowissenschaftler dar.

„Parkinson-Syndrome“ bietet einen  
kompetenten Überblick über alle relevan-  
ten klinischen Aspekte der Parkinson-  
Syndrome und wendet sich an Ärzte in  
der Weiterbildung zum Neurologen oder  
Neurochirurgen, entsprechende Fachärzte  
oder interessierte Ärzte anderer Fachdis-  
ziplinen.

Während die Therapie in beiden Bänden  
ähnlich ausführlich abgehandelt wird,  
orientiert sich „Parkinson-Syndrome“  
etwas mehr an den Leitlinien der Deut-  
schen Gesellschaft für Neurologie und  
„Die Parkinson-Krankheit“ beruht etwas  
mehr auf der persönlichen Erfahrung eines  
der Autoren. Seltene Therapien wie die  
Tiefenhirnstimulation und die Apomor-  
phin- oder Duodopa®-Pumpentherapie  
werden in „Die Parkinson-Krankheit“  
nicht oder nicht detailliert dargestellt.  
Insgesamt können beide Bücher für ihre  
jeweilige Zielgruppe ohne Einschränkung  
empfohlen werden.

**Johannes Schwarz, Alexander Storch**  
*Parkinson-Syndrome*  
*Grundlagen, Diagnostik und Therapie*  
*Klinische Neurologie*  
W. Kohlhammer Verlag, Stuttgart 2007  
426 S. Kt. ISBN 3-17-018382-7  
EUR 69,- / CHF 117,-

**Manfred Gerlach, Heinz Reichmann,  
Peter Riederer**  
*Die Parkinson-Krankheit*  
*Grundlagen, Klinik, Therapie*  
*4. überarbeitete und erweiterte Auflage*  
*unter Mitarbeit von V. Götz, U. Sommer*  
Springer Verlag, Wien, New York, 2007  
453 S. 76 Abb. geb. ISBN 978-3-211-48307-7  
EUR 59,95 / CHF 92,-

## Erratum

In Ausgabe 3/2007 hat leider der Tippfeh-  
lerteufel beim Namen des Rezensenten von  
„Neurologie pocket“ zugeschlagen: wir  
verdanken die interessante Besprechung  
Herrn Dr. med. Michael Synowitz, nicht  
Herrn Sydowitz.

## Beitrittserklärung:

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

## Eintrag in das Mitgliederverzeichnis:

Name \_\_\_\_\_

Vorname \_\_\_\_\_

Titel \_\_\_\_\_

## Dienstadresse

Universität/Institut/Firma \_\_\_\_\_

Straße \_\_\_\_\_

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

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

## Privatadresse

Straße \_\_\_\_\_

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

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

**Datum/Unterschrift des neuen Mitglieds**

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

**Datum/Unterschrift**

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

**Datum/Unterschrift**

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

D-13092 Berlin

## Ich optiere für folgende 2 Sektionen:

(bitte ankreuzen)

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

## Ich bin Student

(Bescheinigung anbei)

ja  nein

## Jahresbeitrag:

(bitte ankreuzen)

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

## Überweisung:

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

## Einzug über VISA-Kreditkarte:

## Einzug über EUROcard:

Kartenummer \_\_\_\_\_

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

Betrag \_\_\_\_\_

Name \_\_\_\_\_

Unterschrift \_\_\_\_\_

## BANKEINZUGSERMÄCHTIGUNG

Ich ermächtige die Neurowissenschaftliche Gesellschaft e.V. von meinem

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

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

BLZ \_\_\_\_\_

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

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

Unterschrift \_\_\_\_\_

Kontoinhaber \_\_\_\_\_

Anschrift \_\_\_\_\_

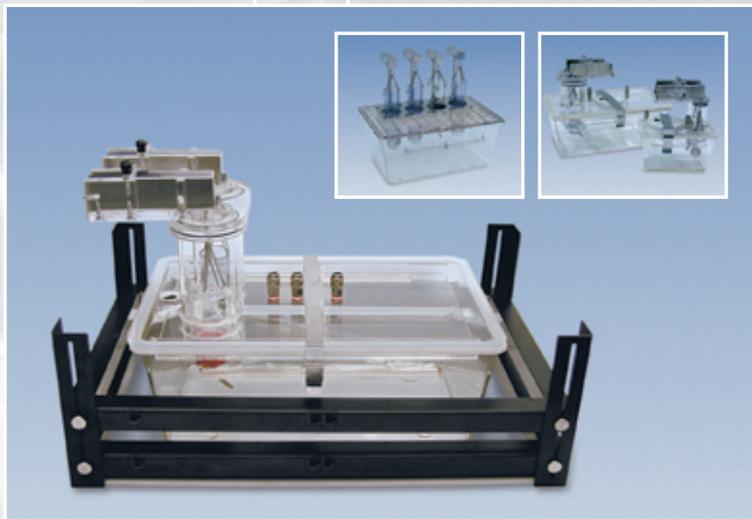
# Sophisticated Life Science Research Instrumentation



## In-Vivo Phenotyping

State-of-the-art behavioral and physiological animal research systems for a wide variety of scientific investigations

- Fear Conditioning
- Active & Passive Avoidance
- Operant Conditioning
- Learning & Memory
- Anxiety & Depression
- Startle Response/PPI
- Activity & Motor Function
- Metabolism



■ *LabMaster - Integrated Modular Monitoring System*



**New**

■ *Multi-Conditioning System*

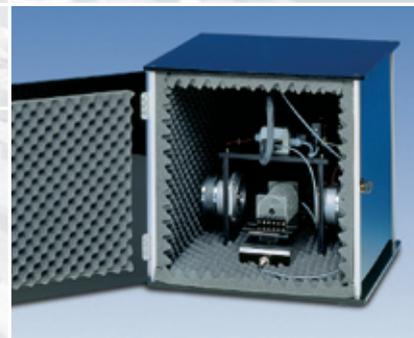


■ *Fear Conditioning System*



**Coming Soon**

■ **PhenoMaster Project:** Fully Automated High-Throughput Phenotyping System



■ *Startle Response / PPI System*

**TSE Systems GmbH**

A member of the TSE Systems International Group

USA Toll free: Phone 1-866-466-8873 • Fax 1-866-467-8873 , Germany: Phone +49-(0)6172-789-0 • Fax +49-(0)6172-789-500

**info@TSE-Systems.com • www.TSE-Systems.com**

Neuroscience – Phenotyping – Drug Screening