

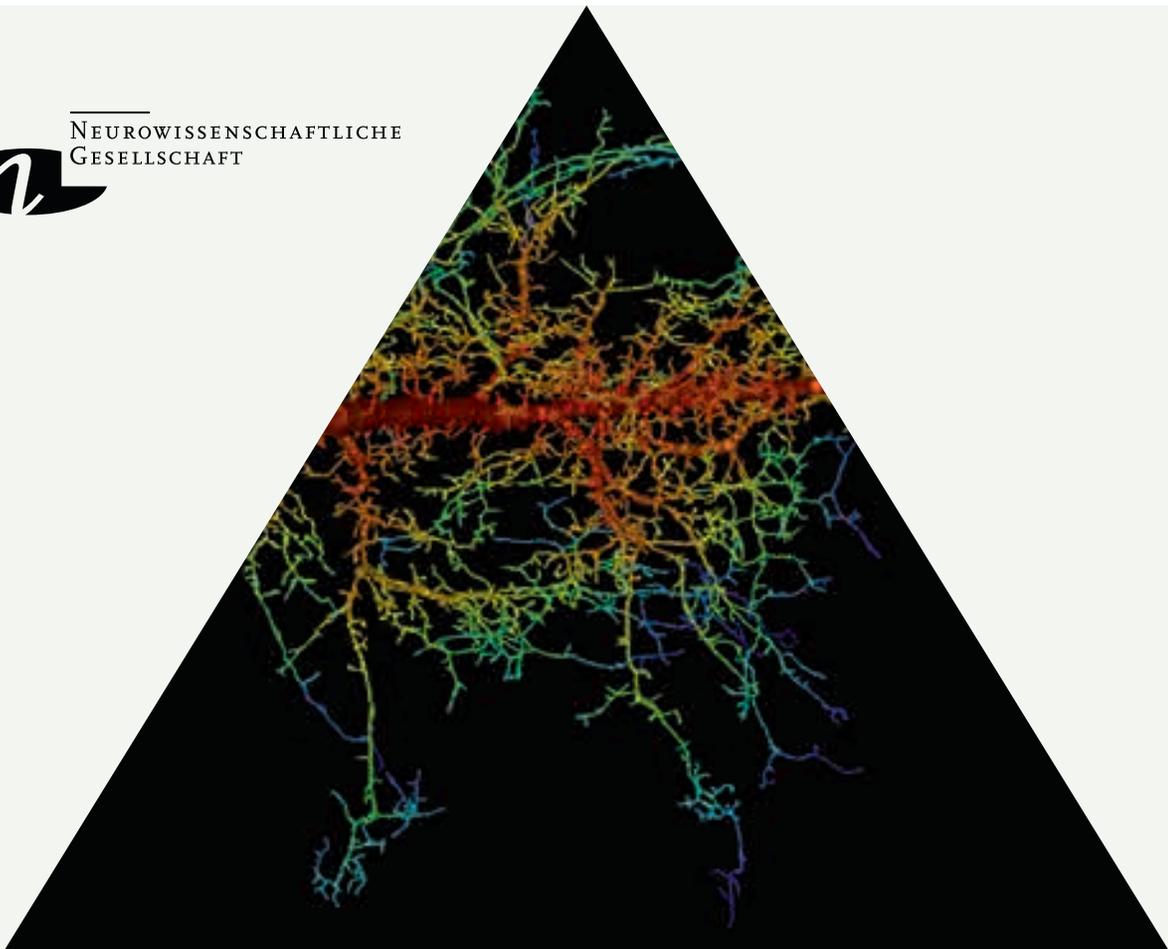
Perspektiven der Hirnforschung

Neuroforum

Organ der Neurowissenschaftlichen Gesellschaft

Struktur und Funktion neuronaler Dendriten

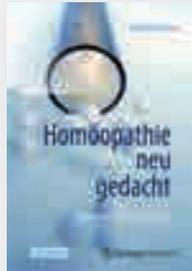
Cajal-Retzius-Zellen: Architekten
der kortikalen Entwicklung



Guter Rat muss nicht teuer sein



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



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



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



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



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



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



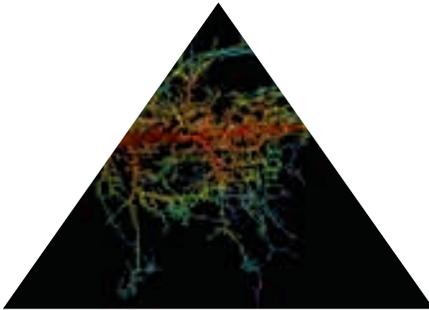
2014. X, 244 S. 79 Abb.
Brosch.
978-3-642-38356-4
€ (D) 19,99 | € (A) 20,55 |
* sFr 25,00



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



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



Identifiziertes Drosophila Motorneuron. Die Farben kodieren die Verteilung der lokalen Eingangswiderstände (s. Artikel von Carsten Duch und Stefanie Ryglewski).



NEUROWISSENSCHAFTLICHE
GESELLSCHAFT

Vorstand der Amtsperiode 2015/2017:

Präsident:

Prof. Dr. Hans-Joachim Pflüger (Berlin)

Vizepräsident:

Prof. Dr. Eckhard Friauf (Kaiserslautern)

Generalsekretär:

Prof. Dr. Christian Steinhäuser (Bonn)

Schatzmeister:

Prof. Dr. Ansgar Büschges (Köln)

Sektionssprecher

Computational Neuroscience

Prof. Dr. Stefan Rotter (Freiburg)

Entwicklungsneurobiologie/Neurogenetik

Prof. Dr. Gerd Kempermann (Dresden)

Klinische Neurowissenschaften

Prof. Dr. Albert Ludolph (Ulm)

Kognitive Neurowissenschaften

Prof. Dr. Herta Flor (Mannheim)

Molekulare Neurobiologie

Prof. Dr. Matthias Kneussel (Hamburg)

Neuropharmakologie/-toxikologie

Prof. Dr. Michael Koch (Bremen)

Systemneurobiologie

Prof. Dr. Tobias Moser (Göttingen)

Verhaltensneurowissenschaften

Prof. Dr. Charlotte Förster (Würzburg)

Zelluläre Neurowissenschaften

Prof. Dr. Christine R. Rose (Düsseldorf)

Editorial

H. Kettenmann · H.-J. Pflüger

109 FENS Forum 2018 in Berlin

Übersichtsartikel

C. Duch · S. Ryglewski

110 **Struktur und Funktion neuronaler Dendriten**
Structure and Function of Neuronal Dendrites

W. Kilb · M. Frotscher

124 **Cajal-Retzius-Zellen: Architekten der kortikalen Entwicklung**
Cajal-Retzius cells: organizers of cortical development

Forschungsförderung

R. Diem

130 **Forschergruppe (FOR 2289). Kalzium-Homöostase bei Neuroinflammation und -degeneration: Neue Ansätze für die Therapie der Multiplen Sklerose?**

Internetportal

S. Treue · R. Stilling

133 **Tierversuche verstehen. Transparenz und proaktive Kommunikation über tierexperimentelle Forschung**

Rezension

136 **Hermann Oppenheim – ein Begründer der Neurologie**

Nachruf

H. Beck · A. Draguhn · H. Luhmann · D. Schmitz

137 **Uwe Heinemann (17.2.1944–8.9.2016)**

Nachrichten

139 **Programm der Göttinger Tagung (22.–25. März 2017)**

144 **Vorstandswahlen der NWG für die Amtsperiode 2017 – 2019**

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

Copyright: Springer-Verlag Berlin Heidelberg 2016

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

Springer Spektrum ist Teil der Fachverlagsgruppe Springer Science+Business Media

Geschäftsführung: Derk Haank, Martin Mos, Peter Hendriks

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

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

Redaktionsgremium:

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

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

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

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

Anzeigenpreise: Es gelten die Mediadaten vom 1.11.2015

Satz: le-tex publishing services GmbH, Leipzig

Druck: Ten Brink BV, Eekhorstweg 1, 7942 Meppel, Printed in the Netherlands

Papierausgabe: ISSN 0947-0875

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

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

Bestellungen oder Rückfragen: Springer Customer Service Center GmbH, Tiergartenstraße 15, 69121 Heidelberg, Tel.: +49 6221/345-4303, Fax: +49 6221/345-4229, customerservice@springer.com, Mo.–Fr. 8.00 Uhr bis 18.00 Uhr

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

Ausblick

Folgende Beiträge werden für die nächsten Ausgaben von Neuroforum vorbereitet:

Unser hungriges Gehirn: Welche Rolle spielen Gliazellen bei der Energieversorgung?

Joachim W. Deitmer, Shefeeq M. Theparambil, Iván Ruminot und Holger M. Becker

Lust an Gewalt: appetitive Aggression als menschliche Anlage

Thomas Elbert, James Moran und Maggie Schauer

Funktionen der GABAergen Übertragung im unreifen Gehirn

Knut Kirmse und Knut Holthof

Cholinerge Rückkopplungen auf den auditorischen Hirnstamm

Thomas Künzel und Hermann Wagner

Mechanismen des Neuritischen Prunings

Sebastian Rumpf, Sandra Rode, Rafael Krumkamp und Svende Herzmann

Untersuchung und Modulation kortikaler Inhibition mittels transkranieller Magnetstimulation

Andreas Vlachos, Klaus Funke und Ulf Ziemann



Helmut Kettenmann¹ · Hans-Joachim Pflüger²

¹ Zelluläre Neurowissenschaften, Max-Delbrück-Centrum für Molekulare Medizin (MDC), Berlin, Deutschland

² Fachbereich Biologie, Chemie, Pharmazie, Institut für Biologie, Neurobiologie, Freie Universität Berlin, Berlin, Deutschland

FENS Forum 2018 in Berlin

Liebe NWG-Mitglieder,

dass das FENS Forum 2018 vom 7.–11. Juli 2018 in Berlin stattfinden wird, hat sich sicherlich schon herumgesprochen. 20 Jahre, nachdem FENS beim ersten Meeting in Berlin 1998 aus der Taufe gehoben wurde, kehrt die Tagung nun dorthin zurück. Die NWG engagiert sich als sogenannte „Host Society“, sprich: sie ist der nationale Gastgeber für das FENS Forum.

Sie als NWG-Mitglieder haben die Gelegenheit, sich aktiv an der Programmgestaltung zu beteiligen, indem Sie einen Vorschlag für ein Symposium einreichen. Wir möchten Sie auffordern, sich schon jetzt darüber Gedanken zu machen. Die Einreichungsfrist ist zwar erst vom 1. Februar bis 1. März 2017, da die Finanzierung der Symposien aber den Organisatoren obliegt und alle Redner zugesagt haben müssen, ist eine rechtzeitige Planung sinnvoll. Dabei ist die letztendliche Auswahl der Symposien selbstverständlich ein kompetitiver Prozess. Dem für die Auswahl verantwortlichen Programmkomitee der FENS wird ein Vertreter der NWG als Mitglied angehören.

Lassen Sie sich die Gelegenheit, das FENS Forum 2018 mitzugestalten, nicht entgehen. Bereichern Sie das wissenschaftliche Programm durch exzellente Vorschläge. Ein herausragendes Programm ist der Grundpfeiler für das Gelingen einer wissenschaftlichen Konferenz. Wünschenswert wäre, wenn sich die ganze thematische Breite der NWG auch im Forum widerspiegeln würde. Der Erfolg des Forums liegt der NWG nicht nur deshalb am Herzen, weil sie die Entwicklung dieser europäischen Tagung in ihrer jetzigen Form mit dem

ersten FENS Forum im Jahr 1998 entscheidend geprägt hat, sondern auch in eigenem Interesse: last but not least wird sich ein erfolgreiches FENS Forum 2018 auch finanziell für die NWG bemerkbar machen, da sie einen vertraglich abgesicherten Anteil vom Gewinn erhält – Mittel, mit denen die NWG eigene Aktivitäten fortführen, ausweiten oder initiieren kann.

Unterstützen Sie also das FENS Forum 2018, denn von einem guten Gelingen profitiert auch die NWG, also Sie alle als deren Mitglieder.

Mit freundlichen Grüßen

Helmut Kettenmann
 Chair Host Society Committee

Hans-Joachim Pflüger
 Präsident der NWG

<http://forum2018.fens.org/>

Korrespondenzadresse



Prof. Dr. H. Kettenmann

Zelluläre Neurowissenschaften, Max-Delbrück-Centrum für Molekulare Medizin (MDC) Robert-Rössle-Str. 10, 13092 Berlin, Deutschland
 kettenmann@mdc-berlin.de



Prof. Dr. H.-J. Pflüger

Fachbereich Biologie, Chemie, Pharmazie, Institut für Biologie, Neurobiologie, Freie Universität Berlin
 Königin-Luise-Strasse 28–30, 14195 Berlin, Deutschland
 pflueger@neurobiologie.fu-berlin.de

Interessenkonflikt. H. Kettenmann und H.-J. Pflüger geben an, dass kein Interessenkonflikt besteht.



Struktur und Funktion neuronaler Dendriten

Dendriten

Die Nervenzelle gilt als elementare Einheit der Informationsverarbeitung im Gehirn, und neuronale Netzwerke entstehen durch synaptische Verbindungen zwischen Nervenzellen. Dendriten sind die hochverzweigten Strukturen von Nervenzellen, die auf den Empfang und die Verarbeitung von synaptischen Eingängen spezialisiert sind [1]. Somit sind Dendriten das strukturelle Substrat für synaptische Eingänge auf Nervenzellen und bilden die Blaupause für synaptische Konnektivität in neuronalen Netzwerken. Prinzipiell geht man davon aus, dass hohe Netzwerk Rechenleistungen durch große Anzahlen an Nervenzellen und Synapsen gekennzeichnet sind. So verschalten im menschlichen Gehirn schätzungsweise 100 Mrd. Nervenzellen über 10^{15} Synapsen auf über 150.000 Kilometer Dendriten [2]. Darüber hinaus sind Defekte dendritischer Struktur anatomische Korrelate neurologischer Erkrankungen wie beispielsweise Alzheimer, Schizophrenie, Down-Syndrom, klinische Angstzustände, sowie Rett-Syndrom und andere Autismus-Spektrum-Störungen [3, 4]. Es bleibt allerdings in vielen Fällen unklar, inwiefern der anatomische dendritische Defekt Ursache oder Folge der kognitiven Störung ist, denn neuronale Dendriten sind multifunktional und unzureichend verstanden.

Die Multifunktionalität von Dendriten erscheint angesichts der enormen morphologischen Vielfalt dendritischer Struktur bei unterschiedlichen Typen von Nervenzellen mit verschiedenen Funktionen offensichtlich. In der Tat werden Neuronentypen aufgrund ihrer dendritischen Morphologie klassifiziert

(**Abb. 1**). Obwohl zwischen mehreren Neuronen eines Typs durchaus morphologische Variabilität existiert, so definiert die molekulare Identität eines Neurons bis zu einem gewissen Grad seine dendritische Architektur. Somit sehen sich Medium Spiny Neurone der Basalganglien in Maus und Ratte (**Abb. 1a**), Purkinjezellen des Kleinhirns in Maus und Ratte (**Abb. 1b**) und kortikale Pyramidenzellen in Maus, Rhesusaffe und Mensch (**Abb. 1c**) jeweils ähnlicher als diese drei unterschiedlichen Neuronentypen in Maus (**Abb. 1**). Diese Neuronentyp-spezifische dendritische Architektur bleibt bis zu einem gewissen Grad sogar nach Dissoziation der Zellkörper beim Neu-Auswachsen in primärer Zellkultur erhalten, ist also für jeden Neuronentyp zumindest zum Teil genetisch determiniert. Da die Beispiel-Neurone in **Abb. 1** in den Basalganglien, im Kleinhirn und im Kortex jeweils ganz unterschiedliche Funktionen besitzen und diese mit jeweils charakteristischen dendritischen Morphologien korrelieren, liegt es auf der Hand anzunehmen, dass dendritische Struktur einen wesentlichen Beitrag zu Neuronentyp-spezifischer Funktion leistet. Aber was sind die jeweiligen Funktionen verschiedener dendritischer Morphologien?

Morphologische und funktionelle Vielfalt von Dendriten

Erstens vergrößern Dendriten die rezeptive Oberfläche einer Nervenzelle um das 10- bis 20-fache [5]. Eine offensichtliche Funktion der weitverzweigten Struktur von Dendriten ist also die Erhöhung der möglichen Anzahl an Eingangssynapsen

und damit wahrscheinlich der Rechenleistung. In sympathischen Ganglienzellen konnte gezeigt werden, dass die Länge der Dendriten linear mit der Anzahl der Eingangssynapsen korreliert [6]. Dendritische Gesamtlänge und Synapsenzahl können aber aus Platz- und Kostengründen nicht beliebig erhöht werden. Betrachtungen im Kortex legen ein Konstruktionsprinzip nahe, nach dem die Gesamtlänge aller Dendriten für die jeweils gegebenen Synapsenzahlen minimiert wird [7].

Zweitens decken verschiedene dendritische Strukturen das rezeptive Feld einer Nervenzelle unterschiedlich dicht ab. Obwohl die Dendriten von Medium Spiny Neuronen in der Maus (**Abb. 1a**) im Schnitt mindestens so weit reichen wie die von Maus-Purkinjezellen (**Abb. 1b**) und damit ähnlich große Neuropilbereiche abdecken, weisen letztere 10–30-mal mehr Verzweigungen und eine wesentlich höhere Gesamtlänge auf. Dementsprechend erhält eine Purkinjezelle im Kleinhirn etwa 100.000 synaptische Eingänge von Kletterfasern, wohingegen die Eingangssynapsendichte auf Medium Spiny Neurone nur auf ca. 15 Synapsen pro $10\ \mu\text{m}$ geschätzt wird [8], was einer Gesamtzahl von ca. 2000–6000 synaptischen Eingängen entspricht. Also können die wesentlich dichteren Verzweigungen der Purkinjezelle im Vergleich zum Medium Spiny Neuron wahrscheinlich mit der Anzahl der Eingangssynapsen erklärt werden.

Drittens bestimmt Morphologie natürlich nicht nur wie viele, sondern auch welche Nervenzellen auf einen Dendriten verschalten können und damit die Verschaltungslogik neuronaler Schaltkreise. Betrachtet man beispielsweise die anatomisch separierten apikalen und basa-

len dendritischen Unterbäume von Pyramidenzellen (■ Abb. 1c, grün und pink), so könnte man schließen, dass diese der Segregation verschiedener synaptischer Signalwege in verschiedene Eingangsdomänen einer Zelle dienen. Das könnte eine einfache Konsequenz der Verteilung der synaptischen Partner an unterschiedlichen Orten sein, z. B. in unterschiedlichen kortikalen Schichten, die durch Pyramidenzeldendriten abgedeckt werden. Es könnte aber auch die differenzielle Modulation unterschiedlicher Eingänge, den separaten Einfluss verschiedener Klassen inhibitorischer Interneurone oder unterschiedliche synaptische Lernvorgänge an unterschiedlichen Orten eines Neurons erlauben [5]. Domänenspezifische synaptische Eingänge, Modulation und Erregbarkeiten scheinen bei Pyramidenzellen funktionell kritisch für Koinzidenzdetektion, synaptische Integration und Plastizität zu sein [9]. Kurzum, die Funktionen von Dendriten reichen von der Bereitstellung von ausreichend Oberfläche für synaptische Eingänge bis hin

zu hoch-kompartimentierten Einheiten für molekulare Signale und elektrische Informationsverarbeitung. Die Situation wird weiter dadurch verkompliziert, dass Dendriten nicht nur als passive Empfänger synaptischer Information fungieren, sondern auch mit Ausgangssynapsen und nicht-linearen spannungsabhängigen Ionenkanälen ausgestattet sein können, was die theoretisch möglichen Rechenleistungen einer einzelnen Nervenzelle enorm steigert [10–12]. Daher müssen die spezifischen Funktionen dendritischer Architektur letztendlich für jeden Neuronentyp einzeln untersucht werden. Es gibt aber durchaus grundsätzliche Regeln der dendritischen Integration, die prinzipiell für alle Typen von Nervenzellen gelten, diesen aber je nach Morphologie und Ausstattung mit Ionenkanälen jeweils unterschiedliche Funktionen verleihen.

Filtern synaptischer Eingänge in Dendriten

Das Rückgrat der synaptischen Integration aller Nervenzellen ist die passive dendritische Architektur, auch wenn die Rechenleistungen von Dendriten durch die Ausstattung mit spannungsabhängigen Ionenkanälen erheblich modifiziert und erweitert werden können. Die meisten Nervenzellen kodieren Information über die Rate und das Timing von Aktionspotenzialen. In der Regel reichen einzelne erregende synaptische Eingänge nicht aus, um die Spannungsdifferenz zwischen Ruhemembranpotenzial und Feuerschwelle zu überbrücken. Daher müssen in Dendriten zumeist viele synaptische Eingänge summiert werden, um ein Aktionspotenzial zu produzieren. Die zeitliche und die räumliche Summation synaptischer Eingänge hängen maßgeblich von der passiven Architektur des Dendriten ab. Vor 40 Jahren begann Wilfrid Rall in einer Reihe von Modellierung Studien, diese passi-



F · S · T[®]
FINE SCIENCE TOOLS

UNSER NEUER KATALOG 2017 IST DA!

Jetzt anfordern unter:
finescience.de oder tel.: +49 (0) 6221 905050

FINE SURGICAL INSTRUMENTS
FOR RESEARCH™

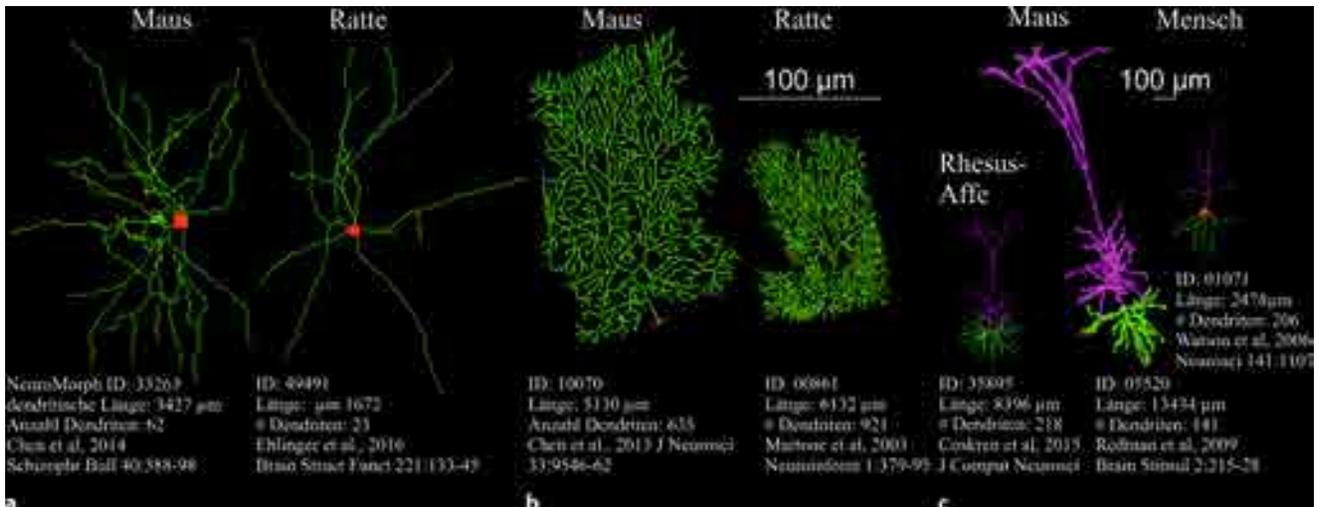


Abb. 1 ▲ Dendritische Morphologie klassifiziert Neuronentypen. Beispiele charakteristischer dendritischer Architektur von drei unterschiedlichen Typen von Nervenzellen in verschiedenen Säugetieren. Alle Neuronen-Rekonstruktionen sind der Neuro-morph-Datenbank (NeuroMorph.org) entnommen. Die entsprechenden Neuro-morph-Identifikationsnummern und Originalzitate sind jeweils unter den Neuronen angegeben. **a** Medium Spiny Neurone der Basalganglien aus Maus und Ratte. **b** Purkinjezellen des Kleinhirns aus Maus und Ratte. Alle Neurone aus **a** und **b** sind auf demselben Größenmaßstab. **c** Korticale Pyramidenzellen aus Maus, Rhesusaffe und Mensch. Maßstab in **c** ist 7-fach kleiner als in **a** und **b**

ven Eigenschaften von Dendriten mithilfe von drei Kabel-Eigenschaften formal zu beschreiben: der axiale Widerstand (R_a), die Membrankapazität (C_m), und die Membranleitfähigkeit (G_m), beziehungsweise der Membranwiderstand ($R_m = 1/G_m$). Der Fluss eines synaptischen Stroms am Ort einer Eingangssynapse in einem Dendriten verursacht eine lokale Veränderung des Membranpotenzials, die von der Geometrie und diesen drei Kabeleigenschaften abhängt (Rall 1961, 1964, 1967). Der entscheidende Punkt ist aber, welche Auswirkung dieses lokale postsynaptische Potenzial (PSP) auf das Membranpotenzial an der Aktionspotenzial generierenden Zone hat. Zur Veranschaulichung nehmen wir erst einmal an, dass das Aktionspotenzial im oder nahe des Somas gebildet wird, wie in vielen Vertebratenneuronen, und dass zwei verschiedene lokale erregende synaptische Eingänge in unterschiedlichen Abständen zum Soma identische lokale dendritische EPSPs verursachen (Abb. 2a, Synapse 1 Blau, Synapse 2 Grün). In einem passiven Dendritenkabel verursachen der axiale Widerstand, R_a , und die Membranleitfähigkeit, G_m , eine kontinuierliche Verringerung der Amplitude des PSPs auf seinem Weg zum Soma. Da im Beispiel in Abb. 2a die distale Synapse 1 weiter entfernt ist als die

proximale Synapse 2, führt eine einzelne Aktivierung der distalen Synapse 1 zu einer geringeren Depolarisation im Soma (Abb. 2a). Also nehmen in passiven Dendriten die effektiven Amplituden von PSPs mit der Distanz zum Soma ab. Weiterhin verlängert die Membrankapazität C_m den Zeitverlauf des synaptischen Potentials. Da C_m mit der Membranoberfläche wächst, werden distale PSPs stärker zeitlich gestreckt als proximale (Abb. 2a). Daher transformiert Filtern in passiven Dendriten ein kurzes und scharfes PSP auf seinem Weg zum Soma zu einem sehr viel kleineren und breiteren elektrischen Signal (Abb. 2a). Somit sollten einzelne distale synaptische Eingänge in rein passiven Dendriten also geringere Wirkung haben. Auf der anderen Seite verlängert dendritisches Filtern aber auch das Zeitfenster, über das die Aktivierung von distalen Synapsen mit weiteren synaptischen Eingängen überlappt. Somit wird die Dauer erhöht, über die effektive zeitliche Summation auftreten kann (Abb. 2a). Zusammenfassend kann für passives dendritisches Filtern also festgehalten werden, dass weiter entfernte Eingangssynapsen kleinere somatische PSPs verursachen, diese aber über längere Zeitspannen summiert werden können. Schon Ralls theoretische Betrachtungen (Rall 1961, 1964, 1967)

sagen voraus, dass die Funktionen von Eingangssynapsen in passiven Dendriten aufgrund ihres Ortes unterschieden werden können. Proximale Eingänge führen zu zeitlich engen Antworten mit hohen Amplituden und können somit der Koinzidenzdetektion dienen, wohingegen distale Eingänge der zeitlichen Integration dienen (Magee 2000).

Demokratisierung der effektiven Amplituden synaptischer Eingänge

Diese Filtereigenschaften von Dendriten können aber auch verändert oder ganz aufgelöst werden (Abb. 2b, c). In vielen Dendriten sind die lokalen PSPs an unterschiedlichen Orten nicht wie in Abb. 2a identisch, sondern die Amplituden von postsynaptischen Potentialen unterscheiden sich bei identischen synaptischen Strömen in den meisten Dendriten ortsabhängig (Abb. 2b). Die Amplitude des lokalen postsynaptischen Potentials am Ort eines synaptischen Stroms ist eine Funktion des Eingangswiderstandes an diesem Ort. Der Eingangswiderstand wiederum ist eine Funktion des Membranwiderstandes, des Axialwiderstandes und der Geometrie des Dendriten. Die an einem Ort verursachte lokale Potenzialänderung ist

umso größer, desto weniger Strom über die Membran oder die benachbarten Dendriten abfließen kann, also je größer der spezifische axiale Widerstand R_a und der spezifische Membranwiderstand R_m für diesen Ort sind. R_m und R_a wachsen mit einer Verringerung des Durchmessers des Kabels, werden allerdings auch von der Verzweigungsstruktur beeinflusst. Da in vielen Nervenzellen die Durchmesser der Dendritenäste nach distal abnehmen, nimmt der lokale Eingangswiderstand mit dem Abstand zum Soma oder zur Aktionspotenzial generierenden Zone zu (Abb. 2b). Das bedeutet, dass distale synaptische Ströme (Abb. 2b, blaue Synapse) zu höheren lokalen Membranpotenzialänderungen führen als proximale (Abb. 2b, grüne Synapse). Da distale PSPs auf ihrem Weg zum Soma stärker attenuieren, wirken diese beiden Effekte komplementär. Höhere lokale PSPs in distalen Dendriten und stärkere Attenuierung des Signals auf dem Weg zum Soma können so balanciert sein, dass die effektive PSP-

Amplitude am Soma für distale und proximale synaptische Eingänge identisch ist (Abb. 2b). Das kann sogar soweit gehen, dass synaptische Eingänge von allen dendritischen Orten die gleiche effektive PSP-Amplitude an der Aktionspotenzial generierenden Zone hervorrufen, nämlich, wenn für alle synaptischen Orte im Dendriten die Abnahme der PSP-Amplitude über die Strecke umgekehrt proportional zum Eingangswiderstand ist. Dieses Konstruktionsprinzip wurde von Cuntz et al. (2007) in detaillierten Multikompartimentmodellen mit realistischen Geometrien und passiven biophysikalischen Eigenschaften für Tangentialzellen im visuellen System der Fliege beschrieben. Unsere eigenen Daten zeigen dieses Prinzip der synaptischen Demokratisierung auch in passiven Modellen von Flugmotorneuronen von *Drosophila melanogaster* (siehe Abb. 4).

Es existieren noch weitere Mechanismen, um die effektive PSP-Amplitude von distalen Synapsen zu verstärken. Ers-

tens können distale Eingänge durch spannungsabhängige Kalzium- oder Natriumkanäle verstärkt werden. Amplifikation über spannungsabhängige Kanäle scheint aber zumeist erst dann eine signifikante Rolle zu spielen, wenn viele Synapsen aktiviert werden, denn diese Kanäle öffnen oftmals erst bei sehr depolarisierten Membranpotenzialen, und ihre Aktivierung wird zum Teil durch auswärtsgerichtete Kaliumströme ausgeglichen (Häusser et al. 2000). Zweitens, und schon bei der Aktivierung einzelner Synapsen von großer Bedeutung, gibt es zum Beispiel in Pyramidenzellen Belege dafür, dass die Synapsenstärke mit dem Abstand zum Soma erhöht wird, sodass dendritisches Filtern der PSP-Amplituden auf ihrem Weg zum Soma ausgeglichen wird (Magee 2000). Prinzipiell könnten synaptische Übertragungsstärken mit zunehmendem Abstand vom Soma entweder durch erhöhte Transmitterfreisetzung an distalen Präsynapsen oder durch erhöhte postsynaptische Leitfähigkeiten (Abb. 2b, G_{syn}) verursacht wer-



Thomas RECORDING GmbH

High Tech Made in GERMANY - info@ThomasRECORDING.com

Thomas Wireless System

4 recording channels
1 stimulation channel
Implantable electrodes



Thomas Dual Stimulator

Wireless neurostimulator
2 stimulation channels
Implantable electrodes



Wireless Solutions for Neuroscience

www.ThomasRECORDING.com

Neuroforum 2016 · 22:110–123 DOI 10.1007/s12269-016-0054-4
© Springer-Verlag Berlin Heidelberg 2016

C. Duch · S. Ryglewski

Struktur und Funktion neuronaler Dendriten

Zusammenfassung

Neurone sind das zelluläre Substrat für Informationsverarbeitung im Nervensystem und weisen im allgemeinen zwei diskrete funktionelle Domänen auf, die axonale und die somatodendritische. Schon um 1900 schuf Ramón y Cajal die Grundlage für die Neuronendoktrin, indem er vorschlug, dass Dendriten synaptischen Eingang erhalten und Information dann Richtung Axonterminalen fließt – „the theory of dynamic polarization“ (Shepherd 1991). Damit besitzt dendritische Architektur zwei fundamentale Funktionen. Erstens vergrößern Dendriten die rezeptive Oberfläche eines Neurons, und ihre Form diktiert die Verschaltungslogik neuronaler Schaltkreise. Zweitens beeinflusst Struktur

die Verrechnung synaptischer Eingänge. In der Tat wird dendritische Architektur zur Klassifizierung von Neuronen-Typen herangezogen und eine Vielzahl von neurologischen Störungen geht mit dendritischen Defekten einher. Struktur-Funktions-Beziehungen von Dendriten sind aber unvollständig verstanden, und es bleibt meist unklar ob strukturelle Defekte die Ursache oder die Folge der Fehlfunktion sind. Hier werden grundsätzliche Funktionen passiver dendritischer Architektur vorgestellt, die für die Mehrheit aller Neuronen gelten, aber verschiedenen Neuronentypen unterschiedliche Eigenschaften verleihen. Erstens wird gezeigt inwiefern der Ort einer Eingangssynapse im Dendriten die

Integration synaptischer Eingänge beeinflusst. Dann werden Prinzipien vorgestellt, die diese Ortsabhängigkeit auflösen. Und schließlich wird am Beispiel eines *Drosophila* Motoneurons gezeigt, dass dendritische Struktur Grundfunktionen des Neurons nicht beeinflusst, aber für die Feinabstimmung adaptiver Funktionen essentiell ist. Diese Befunde werden dann im Kontext anderer neuronaler Funktionen diskutiert.

Schlüsselwörter

Dendriten · Motoneuron · Synaptische Integration · Struktur-Funktionsbeziehungen

Structure and Function of Neuronal Dendrites

Abstract

Neurons are the cellular substrate for information processing in nervous systems and generally contain two functionally distinct domains, the axonal and the somatodendritic domain. Already around 1900 Ramón y Cajal established the foundation for the neuron doctrine by suggesting that dendrites are the receivers for synaptic input and that information flow is from dendrites to axon terminals - ‘the theory of dynamic polarization’ (Shepherd, 1991). Therefore, dendritic architecture serves two fundamental functions. First, dendrites enlarge the receptive surface of a neuron, and their shape dictates the connection

logic of neuronal circuits. Second, dendritic structure affects the computation of synaptic input. In fact, dendritic architecture serves as criterion to classify neuron types, and many neurological diseases are accompanied by dendritic defects. But dendritic structure-function relationships are incompletely understood, and it often remains unclear whether structural defects are the cause or the consequence of a dysfunction. This article will first summarize basic functions of passive dendritic architecture which apply for most neurons but confer distinct characteristics to different types of neurons. It will be discussed how the location of an input synapse on a

dendrite affects synaptic integration. Then we will introduce how to compensate for this location dependence. Finally we will present a case study of a *Drosophila* motoneuron which reveals that dendritic structure is largely dispensable for basic neuronal function but imperative for fine tuning of adaptive behavioral functions. These data will then be discussed in the context of other neuronal functions.

Keywords

Dendrite · Motoneuron · Synaptic integration · Structure-function relation

den. Arbeiten an CA1-Pyramidenzellen deuten darauf hin, dass die postsynaptische Rezeptordichte mit der Distanz zum Soma skaliert, sodass distale Eingänge höhere lokale PSPs verursachen (Magee 2000; Magee und Cook 2000). Eine weitgehend ungeklärte Frage ist allerdings, wie die Entfernung einer Synapse zum Soma kodiert wird, sodass diese entsprechend skaliert werden kann. Sowohl das Konstruktionsprinzip der zunehmenden Eingangswiderstände in distalen Dendriten (umgekehrt proportional zur Abnahme der PSP-Amplitude auf dem Weg zum Soma) sowie die Skalierung der Synapsenstärke (erhöht in distalen Dendriten)

sorgen für eine Demokratisierung der effektiven PSP-Amplituden aller Synapsenorte, aber sie betreffen nicht den Zeitverlauf des PSPs (■ Abb. 2a, b). Dieser wird umso mehr verlangsamt, desto mehr Membran zwischen dem Ort der Eingangssynapse und dem Soma liegt. Daher betrifft die Ortsunabhängigkeit der PSP-Amplituden nicht zwangsläufig das Zeitfenster, über das distale Eingänge summiert werden (■ Abb. 2a, b).

Demokratisierung der zeitlichen Integration synaptischer Eingänge

Allerdings wird in vielen Typen von Nervenzellen, inklusive Pyramidenzellen, auch keine Ortsabhängigkeit der Breite von somatisch gemessenen PSPs beobachtet, d. h. zeitliche Summation ist für alle erregenden Eingangssynapsen weitgehend identisch (Magee 2000). In rein passiven Dendriten hängt der zeitliche Verlauf eines postsynaptischen Potentials von der Zeitkonstante (τ) der Membran ab, die wiederum das Produkt aus Membranwiderstand und Membran-

kapazität ist. Eine erhöhte Zeitkonstante aufgrund erhöhter Membrankapazität für distale Synapsen kann prinzipiell also schon alleine dadurch kompensiert werden, dass nach distal die Dichte an offenen Ionenkanälen vergrößert wird, also der Membranwiderstand verringert wird (■ **Abb. 2c**). In Pyramidenzellen wird das durch einen Gradienten von HCN-Kanälen gewährleistet, mit zunehmender Kanaldichte von proximal nach distal (■ **Abb. 2c**). HCN-Kanäle sind für Kalium und Natrium leitfähig, öffnen bei Hyperpolarisation, und ein beträchtlicher Teil dieser Kanäle ist beim Ruhemembranpotenzial offen (Biel et al. 2009). Damit nimmt der Membranwiderstand in Dendriten aufgrund des HCN-Kanal-Gradienten nach distal ab. Zusätzlich inaktivieren HCN-Kanäle bei lokaler Depolarisation der Membran, und die damit verbundene Reduktion des Natriumeinstroms verursacht eine Hyperpolarisation, die die synaptische Depolarisation verkürzt und somit das EPSP zeitlich verkürzt. Damit vermittelt

der HCN-Kanal-Gradient eine Ortsunabhängigkeit der zeitlichen Summation von erregenden synaptischen Eingängen. Obwohl noch weitere aktive Mechanismen existieren, sind HCN-Kanäle zumindest in Pyramidenzellen der wichtigste Mechanismus, um zeitliche Summation für alle Synapsenorte anzugleichen, denn die pharmakologische Blockade von HCN-Kanälen verursacht eine deutliche Verbreiterung der PSPs von distalen Synapsen (Magee 2000). Die strategische Platzierung von spannungsabhängigen Ionenkanälen in Dendriten kann also zeitliche Filtereigenschaften passiver Dendriten kompensieren und langsame distale Eingänge für langanhaltende zeitliche Summation in kürzere Eingänge zur Koinzidenzdetektion umwandeln. Die Kombination aus aktiven Leitfähigkeiten mit verschiedenen dendritischen Morphologien und der strategischen Lokalisation von erregenden und hemmenden Synapsen erlaubt in unterschiedlichen Typen von Nervenzellen eine enorme Vielfalt verschiedener

Rechenleistungen (Häusser et al. 2000; London und Häusser 2005), die hier nicht weiter behandelt werden können. Im weiteren Verlauf werden wir uns vornehmlich auf die Funktion der Dendriten von Skelettmuskelmotorneuronen beschränken.

Dendriten von Motorneuronen

Bei Wirbeltieren liegen die sogenannten unteren Motorneurone (LMNs, lower motor neurons) im ventralen Horn des Rückenmarks und innervieren über Spinalnerven Skelettmuskeln. In Insekten liegen die meisten Motorneurone zu Skelettmuskeln im Bauchmark (Ventralnervensystem). ■ **Abb. 3** zeigt Motorneurone aus drei verschiedenen Vertebraten, drei Beispiele aus Insekten und ein Pharynx-Motorneuron des Nematoden *C. elegans*. Allen Skelettmuskelmotorneuronen in Wirbeltieren und Insekten sind weitreichende Dendritenbäume ohne eine offensichtliche Unterteilung in unterschiedliche Domänen gemein, die

Make reliable and healthy slices with **Campden** Instruments **7000smz-2** or **5100mz** vibrating microtomes for *in vitro* experiments



npi provides complete rigs for electrophysiology

.....or use **Neurotar's** Mobile HomeCage™ (MHC V4)



for your *in vivo* electrophysiology, imaging and optogenetics in awake and behaving rodents

NEW: now distributing



The **BioPen**®, highly localized superfusion for advanced single-cell experiments

npi
Electronic Instruments
for the Life Sciences

made to measure

npi electronic GmbH

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

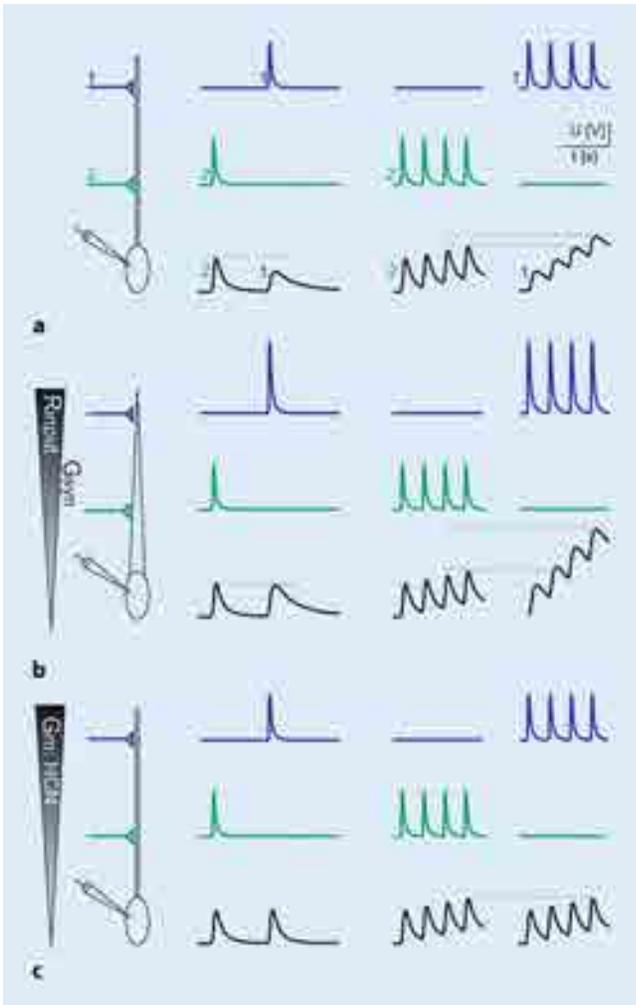


Abb. 2 ▲ Dendritisches Filtern. Schematische Darstellung einiger Eigenschaften dendritischer Integration von synaptischen Eingängen. **a** Die Amplituden und die Zeitverläufe von postsynaptischen Potenzialen (PSPs) am Soma (oder an der Aktionspotenzial-generierenden Zone) unterscheiden sich aufgrund der passiven Filtereigenschaften von Dendriten je nach Entfernung der Eingangssynapse (links: Schemazeichnung für distale Eingangssynapse 1, blau, und proximale Eingangssynapse 2, grün, relativ zum Soma). Die oberen beiden Spuren der zweiten Spalte zeigen die jeweiligen PSPs am Ort der Synapse bei gleichen synaptischen Stromamplituden und gleichen lokalen Eingangswiderständen. Die untere Spur zeigt die resultierenden PSPs für die Aktivierung von Synapse 1 oder 2 am Soma. Die dritte Spalte zeigt PSPs bei repetitiver Stimulation am Ort der proximalen Synapse 2 (grün) und die resultierende zeitliche Summation am Soma (untere Spur). Die vierte Spalte zeigt PSPs bei repetitiver Stimulation am Ort der distalen Synapse 1 (blau) und die resultierende zeitliche Summation am Soma (untere Spur). Zeitliche Summation am Soma ist für die distale Synapse größer. **b** Die unterschiedlichen somatischen PSP-Amplituden können entweder durch graduell nach distal zunehmende Eingangswiderstände oder durch graduell nach distal größer werdende synaptische Ströme kompensiert werden. Das betrifft aber nicht die unterschiedliche zeitliche Summation für distale und proximale Eingänge. **c** Unterschiedliche zeitliche Summation für distale und proximale synaptische Eingänge kann durch graduell von proximal nach distal erhöhte dendritische Leitfähigkeiten (z. B. HCN-Kanäle) kompensiert werden

Dendriten sind also mehr oder weniger gleichmäßig über die motorischen Neuropile verteilt. Es ist allerdings bekannt, dass inhibitorische Eingangssynapsen sowohl in den Spinalmotorneuronen der Vertebraten, als auch in Flugmotorneuronen der Fruchtfliege, *Drosophila*

melanogaster, vornehmlich auf proximale Dendriten nahe der Aktionspotenzial generierenden Zone verschalten (Katze, Fyffe 1991; *Drosophila*: Kühn und Duch 2013). Dementsprechend ist zeitliche Summation (Abb. 2) für hemmende Eingänge kürzer als für Erregung, Inhi-

bition ist also in der Regel für Motorneurone zeitlich schärfer als Erregung. Erregende Eingänge hingegen sind bis hin zu den weit distalen Dendriten verteilt. Die räumliche Ausdehnung der Dendriten bis an die Neuropilgrenzen ist enorm. So reichen beispielsweise die Dendriten des Spinalmotorneurons der Katze im Beispiel in Abb. 3 vom Soma aus 11 cm bis an die Neuropilgrenzen. In rein passiven Dendriten würden distale erregende Eingänge daher aufgrund dendritischer Filtereigenschaften (Abb. 2) am Soma nur sehr geringe effektive Amplituden aufweisen und damit kaum einen Beitrag zur AP-Initiation leisten. In Vertebratenmotorneuronen werden die Amplituden erregender Eingänge aber durch spannungsabhängige dendritische Ströme verstärkt. Die Aktivierung von persistierenden Einwärtsströmen, zumeist L-Typ Kalzium- und Natriumkanäle, führt zu einer Amplifikation der erregenden postsynaptischen Potenziale. Diese Amplifikation erregender PSPs wird je nach Erregungszustand des Tieres über absteigende aminerge Neurone aus dem Hirnstamm moduliert (Heckman et al. 2003). Weiterhin wird deutlich, dass sowohl die Ausdehnung als auch die dendritische Gesamtlänge bei Vertebraten Motorneuronen mit der Größe des Tieres und damit des Durchmessers der Rückenmarksneuropile skaliert (Abb. 3; dendritische Länge Spinalmotorneuron Katze, 78 mm, Ratte, 45 mm, Maus, 22 mm). Dementsprechend skalieren auch die durchschnittlichen dendritischen Durchmesser (Abb. 3), was wahrscheinlich bei größeren Tieren einer Verringerung der distalen PSPs über große Distanzen weiter entgegenwirkt. Da die Ventralnervensysteme in Insekten meist kleiner als das Rückenmark der Wirbeltiere sind, ist die räumliche Ausdehnung der Dendriten der Insektenmotorneurone wesentlich geringer. In Abb. 3 sind die Maßstäbe zur besseren Visualisierung angepasst, die weißen Kästen zeigen die räumlichen Ausdehnungen der jeweiligen Motorneurone aber maßstabsgetreu im Vergleich zur Katze. Obwohl die räumliche Ausdehnung der Dendriten in den kleineren Insekten sehr viel geringer ist, skaliert die dendritische Gesamtlänge keines-

wegs im Vergleich zu Wirbeltieren. So ist beispielsweise das Flugmotorneuron der Tauflye, *Drosophila melanogaster* (■ Abb. 3 Beispiel 5), in seiner Ausdehnung ca. 5-mal kleiner als das Maus-Motorneuron (■ Abb. 3 Beispiel 3), weist aber eine 3-mal höhere dendritische Gesamtlänge auf (6,5 im Vergleich zu 2,2 mm). Das liegt daran, dass Insektenmotorneurone oft wesentlich mehr dendritische Verzweigungen aufweisen. So besitzt beispielsweise das große Spinalmotorneuron der Katze eine dendritische Gesamtlänge von 78 mm, aber nur 254 einzelne Dendritenäste (■ Abb. 3 Beispiel 1). Im Gegensatz dazu weist das Flugmotorneuron der Motte, *Manduca sexta*, (■ Abb. 3 Beispiel 4) eine Gesamtlänge von 39 mm aber insgesamt 8000 einzelne Dendritenäste auf. Insektenmotorneurone sind also meist sehr viel höher verzweigt als Vertebratenmotorneurone, decken den Neuropilbereich also wesentlich dichter ab (■ Abb. 3). Zusätzlich weisen sie relativ zu ihrer geringeren räumlichen Ausdehnung im

Vergleich zu Vertebraten eine erhöhte Gesamtlänge auf. Dementsprechend sind Insektenmotorneurone trotz ihrer geringeren räumlichen Ausdehnung mit ähnlichen Problemen des dendritischen Filterns konfrontiert wie Spinalmotorneurone. Die Lösungen scheinen in Insekten und in Wirbeltieren sehr ähnlich zu sein. Auch in den Motorneuronen der Fruchtfliege findet man dendritisch lokalisierte Kalziumkanäle (Worrell und Levine 2008; Ryglewski et al. 2012), die der Amplifikation erregender postsynaptischer Potenziale dienen und durch aminerge Eingänge moduliert werden (Ryglewski et al., unpubliziert).

Genau wie innerhalb der Wirbeltiere skalieren die Motorneurondendriten auch innerhalb der Insekten mit der Größe des Tieres, also der räumlichen Ausdehnung der motorischen Neuropile im Ventralnervensystem. In den Beispielen in ■ Abb. 3 beträgt die dendritische Gesamtlänge des Flügeldepressor-Motorneurons, MN5, im Tabakschärmer *Manduca sexta* (■ Abb. 3, Beispiel 4) und

in der Fruchtfliege *Drosophila melanogaster* (■ Abb. 3, Beispiel 5) jeweils etwa das Doppelte der Gesamtkörperlänge des Tieres. Das Beispielmotorneuron der kleineren Drosophilalarve weist eine geringere dendritische Gesamtlänge auf. Insgesamt zeigen Insektenmotorneurone im Gegensatz zu Vertebratenmotorneuronen sogar eine höhere dendritische Komplexität, signifikant mehr Verzweigungen und eine relativ zur Tiergröße enorm erhöhte dendritische Gesamtlänge. Obwohl diese Annahme spekulativ ist, könnte ein möglicher Grund darin liegen, dass Insektenmotorneurone relativ mehr synaptische Information verarbeiten müssen. Erstens werden graduierte Muskelkontraktionen in Insekten oft nicht durch die Aktivierung unterschiedlicher motorischer Einheiten, sondern durch graduierte synaptische Übertragung auf den Muskel realisiert und zweitens erhalten Insektenmuskeln nur von wenigen Motorneuronen Eingänge, die motorischen Leistungen sind aber immens. Im Gegensatz zu den



WORLD
PRECISION
INSTRUMENTS
Increasing Strength Since 1949

New Motorized Stereotaxic Frame

Increased Precision and Repeatability of motion over traditional manual Stereotaxic Frames.



- Accurate microstepping motor drive for high resolution placement
- Touch screen for ease of control
- Graphic controller display for instant operational feedback
- Brain atlas coordinates can be input into the controller, no computer required
- Coordinate distances are automatically calculated
- No more error resulting from reading Vernier scales

For more information please visit us at wpi-europe.com

World Precision Instruments Germany GmbH Tel +49 (0)30 6188845 E-Mail wpi@wpi-europe.com

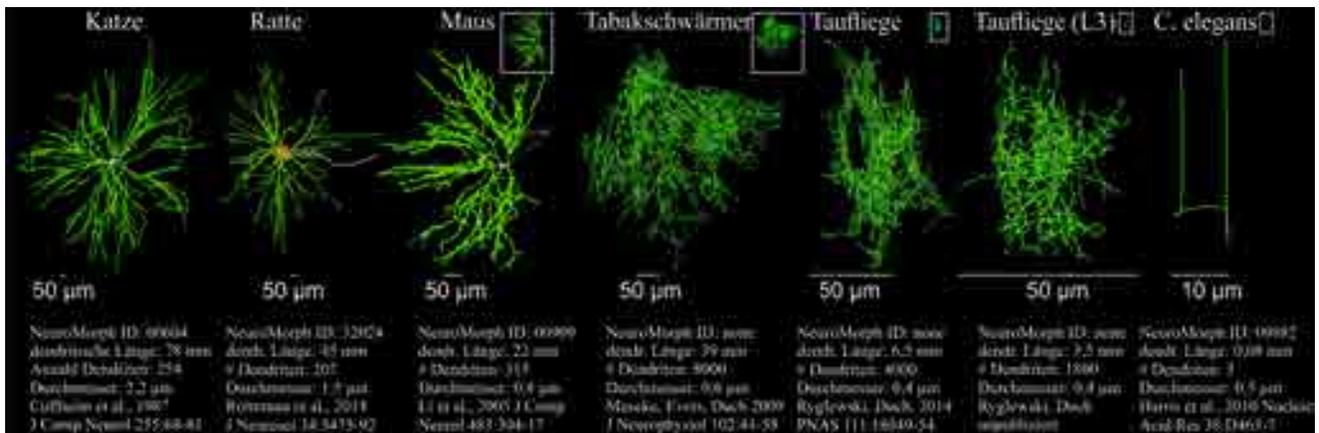


Abb. 3 ▲ Dendritische Struktur von Motorneuronen aus Vertebraten, Insekten und *C. elegans*. Vergleich der dendritischen Struktur von Spinalmotorneuronen aus Katze, Ratte und Maus, Skelettmuskelmotorneuronen aus Insekten (*Manduca sexta*, adultes und larvales Stadium von *Drosophila melanogaster*) und einem Pharynx-Motorneuron aus *C. elegans* (in dieser Abfolge von links nach rechts). Aufgrund der unterschiedlichen Skalierungen sind die Größenmaßstäbe jeweils angepasst. Die weißen Kästen zeigen die jeweiligen Motorneurone auf der gleichen Größenskalerung wie bei der Katze. Die Gesamtdendritenlängen, Anzahl der Dendritenäste und die durchschnittlichen dendritischen Durchmesser sind jeweils unter den Rekonstruktionen angegeben. Die Rekonstruktionen der drei Vertebraten und des *C. elegans* Motorneurons sind der Neuromorph-Datenbank (NeuroMorpho.org) entnommen. Die entsprechenden Neuromorph-Identifikationsnummern und Originalzitate sind jeweils unter den Neuronen angegeben

komplexen Dendriten der Motorneurone in Wirbeltieren und in Insekten zeigen die Dendriten eines Pharynx-Motorneurons des Fadenwurms, *C. elegans*, eine minimale Struktur (Abb. 3). Man bedenke, dass *C. elegans* insgesamt nur 302 Neurone und wenige Muskeln besitzt.

Um die Funktionen der hochverzweigten Dendriten von Motorneuronen in Insekten oder Wirbeltieren direkt zu testen, müssen diese *in vivo* manipuliert werden, um dann die Konsequenzen für die resultierenden neuronalen Aktivitätsmuster und motorisches Verhalten zu testen. Das soll im Folgenden am Beispiel des Flügelsenker-Motorneurons, MN5 (Abb. 3 Beispiel 5), der Taufliede, *Drosophila melanogaster*, vorgestellt werden.

Fallbeispiel: Das identifizierte Flugmotorneuron MN5

MN5 ist eines von fünf Motorneuronen (Abb. 3, Beispiele 4 und 5, *Drosophila* und *Manduca*), die in Insekten den dorsalen longitudinalen Flügeldepressormuskel (DLM) innervieren. In der Taufliede, *Drosophila melanogaster*, vermittelt der DLM-Depressormuskel den Flügelabschlag beim Flug und beim Balzgesang. Mit letzterem wirbt das Männchen um

Weibchen. Damit sind die Funktionen von MN5 im motorischen Verhalten bestens bekannt. Der DLM ist ein asynchroner indirekter Flugmuskel, was bedeutet, dass MN5 nur etwa jeden 10. bis 20. Flügelschlag ein Aktionspotenzial feuert, um die Kalziumkonzentrationen im ansonsten stretchaktivierten asynchronen Muskel einzustellen (Gordon und Dickinson 2006). Das bedeutet, dass MN5 bei Flügelschlagfrequenzen von ca. 200 Hz nur mit 5–10 Hz tonisch feuert. Die Feuerraten aller 5 DLM-Motorneurone werden gemeinsam reguliert, und Veränderungen dieser Feuerraten hängen direkt linear mit Modifikationen der Flügelschlagfrequenzen und Amplituden zusammen, regulieren also direkt die Leistung beim Flug (Gordon und Dickinson 2006). Somit beeinflussen Depressormotorneurone bei Dipteren also nicht die zeitliche Feinabstimmung des Flügelschlages, sehr wohl aber die Kontraktionsfrequenzen und -amplituden der großen Flugmuskeln. Beim Balzgesang unterscheidet man zwischen zwei sich abwechselnden Gesangsmotiven, dem Pulsengesang und dem Sinusgesang. Beim Sinusgesang werden die Flügel mit einer geringen Amplitude und einer Frequenz von ca. 160 Hz auf und ab bewegt, wohingegen Pulsengesang durch einzelne Flügelschläge mit hoher Amplitude und einem artspezifischen

Inter-Puls-Intervall charakterisiert ist (ca. 34 ms bei *Drosophila melanogaster*). Beim Sinusgesang wird nur eine Unterpopulation der DLM-Motorneurone mit niedrigen Frequenzen aktiviert, wohingegen beim Motivwechsel zu Pulsengesang alle DLM-Motorneurone gleichzeitig höhere Frequenzen feuern (Ewing 1977). Die Aktivitätsmuster von MN5 beim Flug und beim Balzgesang sind also hinlänglich bekannt, die Feuermuster des Motorneurons können *in vivo* während des Verhaltens mit feinen Wolfram-Elektroden aus seiner DLM-Zielmuskelfaser abgeleitet werden, und die genetischen Werkzeuge in *Drosophila* bieten die Möglichkeit, selektiv nur die Dendriten der DLM-Motorneurone zu manipulieren, ohne andere Nervenzellen oder andere Eigenschaften der DLM-Motorneurone zu beeinflussen (Ryglewski et al. 2014). Damit sind alle Voraussetzungen gegeben, die Funktion der dendritischen Architektur eines identifizierten Insektenmotorneurons im Verhaltenskontext zu analysieren.

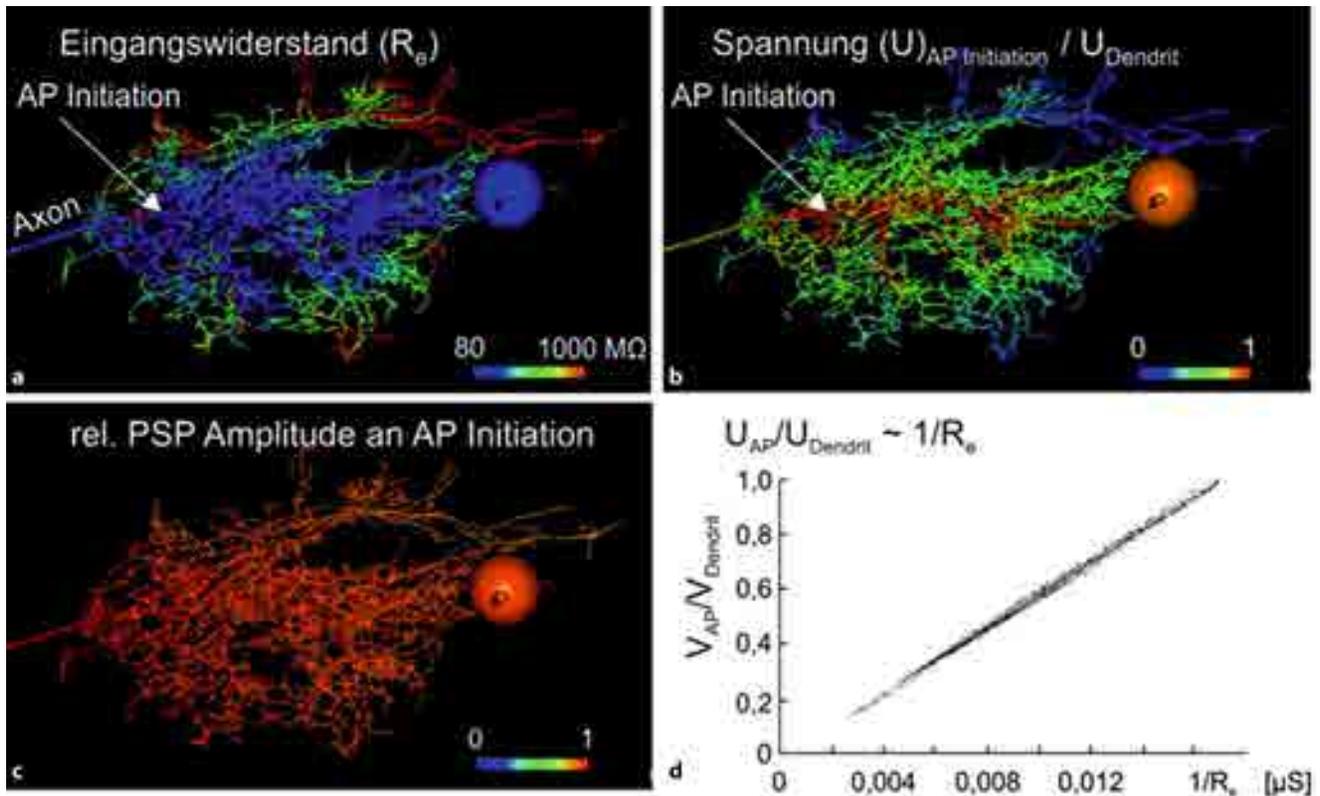


Abb. 4 ▲ Ortsunabhängigkeit der PSP-Amplituden in der passiven dendritischen Geometrie eines identifizierten Drosophila-Motorneurons. **a** Verteilung der lokalen Eingangswiderstände in einem passiven Multikompartimentmodell basierend auf realistischer Morphologie und *in situ* gemessenen passiven Membraneigenschaften des Drosophila Flügeldepressor-Motorneurons, MN5. Farben kodieren Eingangswiderstände von 80 bis 1000 MΩ. Eingangswiderstände nehmen nach distal zu. **b** Farbcode für die Verteilung des Verhältnisses der PSP-Amplituden an der Aktionspotenzial generierenden Zone (V_{AP} , weißer Pfeil) relativ zu den lokalen PSP-Amplituden an den jeweiligen Dendritenästen ($V_{Dendrit}$) bei einmaliger Strominjektion in jeweils jeden Dendritenast. $V_{AP}/V_{Dendrit}$ nimmt nach distal ab. **c** Relative PSP-Amplituden an der Aktionspotenzial generierenden Zone sind durch das umgekehrt proportionale Verhältnis von Eingangswiderstand und PSP-Attenuierung für alle Dendritenverzweigungen sehr ähnlich. **d** Die lokalen Eingangswiderstände sind aufgrund der passiven Struktur des Dendriten über alle Dendritenverzweigungen umgekehrt proportional zur PSP-Attenuierung ($V_{AP}/V_{Dendrit}$). Multikompartimentmodelle modifiziert aus der Doktorarbeit von Sandra Berger (Arizona State University, 2014)

Ortsunabhängigkeit synaptischer Eingänge in einem identifizierten Drosophila-Flugmotorneuron

Die dendritische Struktur von Vertebraten- und Insektenmotorneuronen zeigt keine offensichtliche Domänenbildung (Abb. 3). Trotzdem erscheint es zunächst wichtig, eine Abschätzung zu erhalten, ob erregende synaptische Eingänge in verschiedene Bereiche des Dendriten durch dendritisches Filtern unterschiedlich gewichtet werden, man also selektiv Teilbereiche des Dendriten manipulieren muss, um auf Funktion zu schließen. Multikompartimentmodelle, die auf realistischer dendritischer Architektur und *in situ* gemessenen passiven biophysikalischen Eigenschaften von

MN5 beruhen, deuten zumindest in Hinblick auf das Filtern von PSP-Amplituden in Dendriten auf weitgehende Ortsunabhängigkeit hin (Abb. 4, modifiziert aus Doktorarbeit Sandra Berger). Bildet man die Verteilung der Eingangswiderstände über alle Dendritenverzweigungen als Farbcode ab (Abb. 4a), so wird deutlich, dass der Eingangswiderstand, R_{input} , in distalen Dendritenästen höherer Verzweigungsordnung zunimmt, die lokalen PSP-Amplituden in diesen Dendriten bei gleichen synaptischen Strömen also eine höhere Amplitude aufweisen als in proximalen Dendriten (vergleiche Abb. 2b). Nun verhält die Verringerung der PSP-Amplituden sich auf ihrem Weg zur Aktionspotenzial generierenden Zone (Abb. 4b, $V_{AP}/V_{Dendrit}$) genau entgegengesetzt. In MN5 wird das AP

nicht am Soma sondern im Primärneuriten initiiert (Abb. 4 weißer Pfeil). In der Tat ist für alle dendritischen Orte die Abnahme der PSP-Amplitude auf dem Weg zur Aktionspotenzial generierenden Zone umgekehrt proportional zu den jeweiligen ortsspezifischen Eingangswiderständen (Abb. 4d). Damit sind zumindest für die einmalige Strominjektion in jeden Dendritenast die effektiven PSP-Amplituden an der AP generierenden Zone nahezu gleich (Abb. 4c). Zusätzlich sorgen mehrere aktive dendritische Leitfähigkeiten auch in Hinblick auf zeitliche Summation erregender Eingänge für weitgehende Ortsunabhängigkeit (Ryglewski, unpubliziert). Damit erscheint es zur Analyse der Funktion dendritischer Struktur dieses Motorneurons nicht wichtig, selektiv

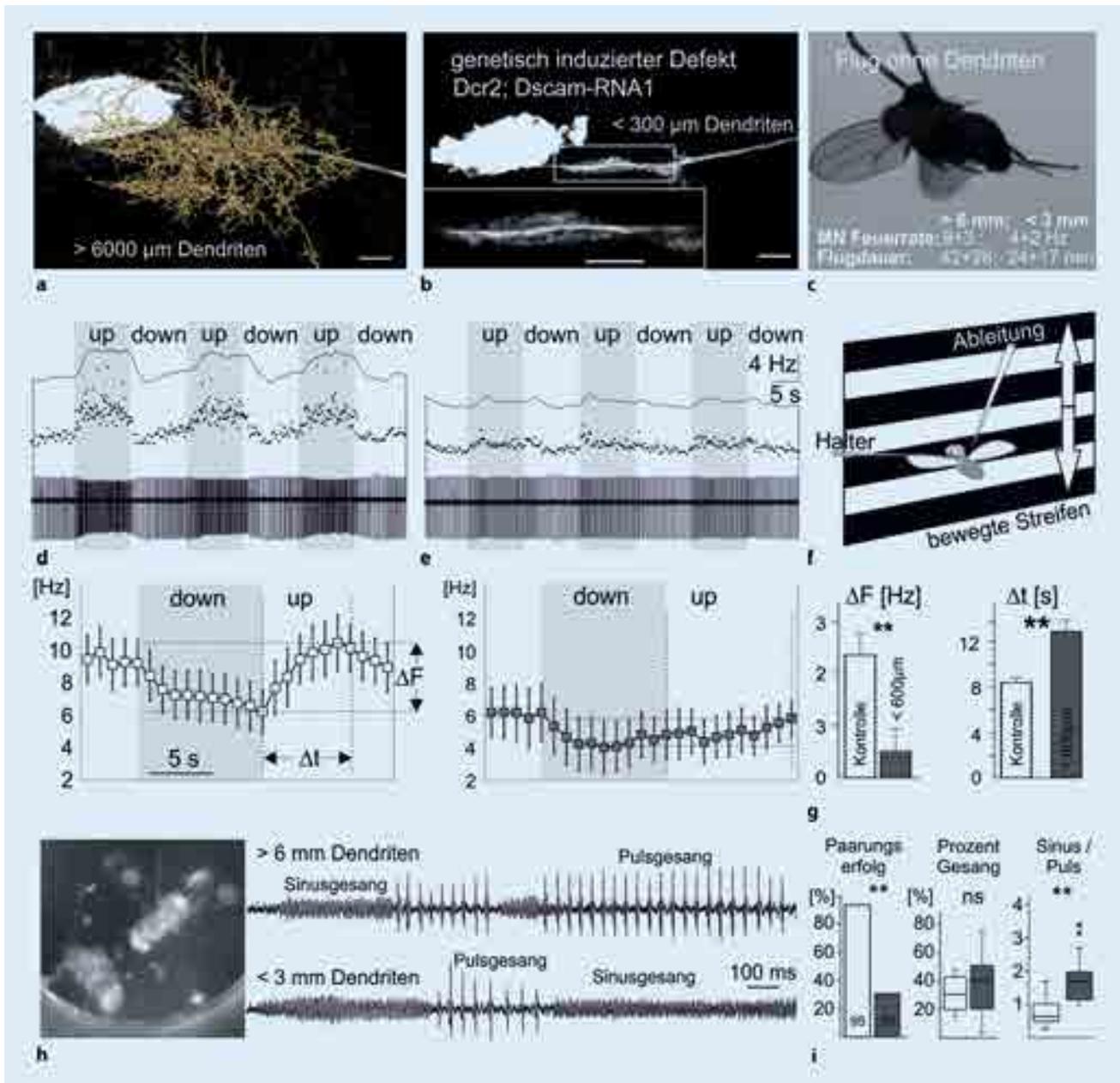


Abb. 5 ▲ Die Funktion dendritischer Struktur in einem identifizierten *Drosophila* Flügel-Depressor-Motorneuron. **a** Das identifizierte Flügeldepressor-Motorneuron, MN5, ist ein monopolarer Neuron mit über 6 mm dendritischer Gesamtlänge. Die MN5 Dendriten decken ca. $120 \times 10^3 \mu\text{m}^3$ des Neuropils ab. **b** Gezielter *Dscam* RNAi Knock-down nur in Flügeldepressor-Motorneuronen reduziert die dendritische Gesamtlänge um mehr als 90% auf unter 0,6 mm und die Neuropilabdeckung auf unter $12 \times 10^3 \mu\text{m}^3$. **c** Fliegen mit weitgehend dendritenlosen Flügeldepressor-Motorneuronen können fliegen, aber die Motorneuron-Frequenzen und die Flügelschlagfrequenzen sind reduziert. Dendritenverlust ändert aber nicht grundsätzlich die Funktion des Neurons oder seine Integration ins Flugnetzwerk. **d** Die Feuerfrequenz von MN5 wird während des Fluges durch optomotorische Eingänge moduliert. **e** Optomotorische Modulation der Motorneuronaktivität ist ohne Dendriten weitgehend verloren. **f** Verhaltens-Assay für optomotorische Modulation. **g** Quantifizierung der optomotorischen Antworten in dendritenlosen im Vergleich zu Kontrollmotorneuronen. **h** Balzgesang der Männchen zeigt mit und weitgehend ohne Dendriten in Flügeldepressor-Motorneuronen beide Gesangsmotive, Sinus- und Pulsgesang. Sinus- und Pulsgesang sind jeweils identisch, die relativen Gesangsdauern während der Balz sind identisch (i), aber der Paarungserfolg ist ohne Dendriten signifikant verringert (i). Der Gesang ist nach Dendritenverlust weniger erfolgreich, da signifikant schlechter zwischen den Gesangsmotiven gewechselt werden kann (i). Abbildung modifiziert aus Ryglewski et al. 2014

bestimmte Teilbereiche der dendritischen Struktur zu manipulieren.

Die Funktion dendritischer Architektur eines identifizierten *Drosophila*-Motorneurons

Drosophila bietet die Möglichkeit, mithilfe des binären GAL4-UAS-Expressionssystems räumlich kontrolliert in nur wenigen identifizierten Motorneuronen RNAi-Transgene zu exprimieren. So können mit spezifischen GAL4-Treibern selektiv nur die DLM-Flügeldepressor-Motorneurone genetisch manipuliert werden, ohne andere Neurone zu adressieren. Um allerdings selektiv die Funktion von dendritischer Architektur zu testen, muss eine Manipulation gefunden werden, die zellintrinsisch das Dendritenwachstum behindert, allerdings alle anderen physiologischen Eigenschaften dieser Neurone unbeeinflusst lässt und auch nicht indirekt auf andere Nervenzellen wirkt. Gezielter RNAi Knock-down des Zelloberflächenproteins, Dscam1 (Down syndrome cell adhesion molecule 1), führt zu einem massiven dendritischen Phänotypen in den DLM-Motorneuronen (Hutchinson et al. 2014). Für MN5 bedeutet das, dass nach Dscam Knock-down Dendriten nicht mehr an die Neuropilgrenzen wachsen, dass alle Dendriten höherer Ordnung fehlen, und dass die Gesamtdendritenlänge von über 6 mm um mehr als 90 % auf unter 600 μm reduziert ist (Abb. 5a, b). Diese Manipulation betrifft nicht die axonale Innervierung der DLM-Zielmuskelfaser, und neuromuskuläre Übertragung ist normal (Ryglewski et al. 2014). Außerdem exprimiert das weitgehend dendritenlose MN5 im Vergleich zu wildtypischen Kontrollen die gleichen Kalium-, Natrium- und Kalziummembranströme in vergleichbaren Dichten pro Membranoberfläche (Ryglewski et al. 2014). Und letztlich erhält MN5 auch nach einer mehr als 90 % igen Reduktion seiner Dendriten erregende cholinerge Eingangssynapsen und hemmende GABAerge Eingangssynapsen (Ryglewski et al. 2014). Das bedeutet, dass gezielter RNAi Knock-down von Dscam1 nur in DLM-Flugmotorneuronen selektiv deren dendritische Länge um

mehr als 90 % reduziert, aber alle anderen Eigenschaften dieser Motorneurone und andere Nervenzellen unbeeinflusst lässt. Das eröffnet die Möglichkeit, mithilfe von gezieltem Dscam1 Knock-down selektiv die Funktion der Dendriten von MN5 im Verhaltenskontext zu testen.

Welche Leistungen kann ein Motorneuron nach Verlust von über 90 % seiner dendritischen Struktur erbringen? Erstaunlicherweise können Taufiegen auch mit weitgehend dendritenlosen Flügeldepressor-Motorneuronen fliegen (Abb. 5c), und MN5 zeigt dabei typische tonische Feuermuster. Das erlaubt den Schluss, dass eine hinreichende Zahl präsynaptischer Partnerneurone auch dann noch korrekt auf MN5 synaptisch verschaltet, wenn die Motorneuronendendriten das Neuropil nicht mehr abdecken. In Kontrollen decken MN5-Dendriten einen ca. $120 \times 10^3 \mu\text{m}^3$ großen Neuropilbereich ab (Abb. 5a), nach Dscam1 RNAi Knock-down aber nur noch einen $12 \times 10^3 \mu\text{m}^3$ großen Bereich direkt um den Primärneuriten (Abb. 5b). Trotzdem finden während der Entwicklung ausreichend viele Axonterminalen die restlichen MN5-Dendriten, um das Motorneuron ins Flugnetzwerk zu integrieren. Das deutet darauf hin, dass die präsynaptischen Partner während der Zielfindung und Synaptogenese auf die Motorneuronendendriten wachsen und nicht umgekehrt. Nach Dscam1 Knock-down scheint MN5 aber mit einer geringeren Anzahl erregender Eingangssynapsen ausgestattet zu sein, denn es feuert signifikant niedrigere AP-Frequenzen, was wiederum die Flügelschlagfrequenzen und die Flugzeiten reduziert (Abb. 5c). Dadurch ist die normale Flugleistung aber auf den ersten Blick nicht offensichtlich beeinträchtigt. Damit stellt sich die Frage, weshalb Flugmotorneurone in wildtypischen Fliegen über 6 mm dendritische Länge aufweisen. Das wird klar, wenn man den Tieren schwierigere motorische Aufgaben stellt. Taufiegen modulieren ihre Flugleistung auf optomotorische Eingänge. Präsentiert man Fliegen einen kontrastreichen Horizont in ihrem Sichtfeld und bewegt man diesen nach oben, so erweckt man für das Tier die Illusion, dass es beim Flug an Höhe verlieren

The new Lnscope

Sturdy construction with stainless steel guide columns, for outstanding stability, thermal drift and vibration free behaviour.



Easy removal of transmitted light pass System and raise of Objective / Epifluorescence high allows to adapt any kind of InVivo system like Jetball or Treadmill.



Luigs & Neumann GmbH
Boschstraße. 19
D-40880 Ratingen
www.luigs-neumann.com

Micromanipulator Units

Invitro / InVivo



For all tasks
the right manipulator



Mini



Junior



Basic

würde (▣ Abb. 5f). Umgekehrt vermitteln Bewegungen des Horizonts nach unten den Eindruck von Steigflug. Die Tiere kompensieren für solche Flughöhenunterschiede mit Änderungen der Leistung der Flugmuskeln (Gordon und Dickinson 2006). Bei Höhenverlust wird die Feuerfrequenz der DLM-Motorneurone erhöht (▣ Abb. 5d), sodass Kontraktionsfrequenzen und -amplituden der Flugmuskeln erhöht werden. Diese optomotorischen Anpassungen der Flugleistung durch Modulationen der Motorneuron-Feuerfrequenzen sind nach Dendritenverlust nicht mehr möglich (▣ Abb. 5e). Die Quantifizierung zeigt, dass in MN5 mit 90 % weniger Dendriten die Feuerraten mehr als dreifach weniger stark und signifikant langsamer angepasst werden (▣ Abb. 5d, e, g). Das bedeutet, dass komplexe dendritische Struktur nicht für die grundsätzliche Funktion des Motorneurons wichtig ist, sehr wohl aber für adaptive motorische Leistungen. Es liegt auf der Hand, dass bei Dipteren auf vorzüglicher Manövrierfähigkeit während des Fluges ein hoher Selektionsdruck besteht.

Das wird bei der Analyse der Funktion von Motorneurondendriten im Balzgesang von *Drosophila melanogaster* weiter verdeutlicht. Wie oben beschrieben, werden DLM-Motorneurone nicht nur für Flug, sondern auch für die Flügelschläge beim Balzgesang benötigt (▣ Abb. 5h). Man kann den Gesang des Männchens während des Balzrituals mit einem Mikrofon aufnehmen. Dabei wird deutlich, dass Fliegen mit dendritenlosen Flügeldepressor-Motorneuronen genau wie Wildtypen bei der Paarung singen (▣ Abb. 5h). Weiterhin verbringen sie identisch viel Zeit mit Gesang wie die Kontrolltiere (▣ Abb. 5i), und beide Gesangsmotive, Sinus- und Pulsbesang, werden korrekt ausgeführt (▣ Abb. 5h). Amplituden, Frequenzen und zeitliche Abstände zwischen Flügelschlägen sind für Sinus- und Pulsbesang jeweils nicht von dendritischen Defekten der Motorneurone betroffen (Ryglewski et al. 2014). Trotzdem kommen Tiere mit dendritischen Defekten in DLM-Motorneuronen 4-fach seltener zum Paarungserfolg (▣ Abb. 5i). Motorneurondendriten scheinen für Paarungser-

folg also essenziell zu sein, zumindest in diesem Test. Dieser Befund könnte die hohe Investition in über 6 mm Dendriten in wildtypischen Motorneuronen durchaus erklären, denn Paarungserfolg bedeutet ganz offensichtlich hohen Selektionsdruck auf dendritische Struktur. Aber was unterscheidet den Gesang der Tiere mit dendritischen Defekten in Motorneuronen von Kontrollen? Die Analyse der Gesangsspuren zeigt, dass beide Gesangsmotive für sich genommen mit und ohne Dendriten korrekt ausgeführt werden (Ryglewski et al. 2014). Allerdings sind die Dauern des Sinusbesangs relativ zum Pulsbesang mit dendritischen Defekten signifikant erhöht (▣ Abb. 5i). Das bedeutet, dass dendritische Defekte dazu führen, dass nicht mehr so gut von Sinus- auf Pulsbesang umgeschaltet werden kann. Ewing hat schon 1977 gezeigt, dass während des Sinusbesangs nur wenige DLM-Motorneurone mit geringen Frequenzen feuern, beim Pulsbesang aber alle DLM-Motorneurone mit höheren Frequenzen (Ewing 1977). Dieses Umschalten in der Aktivierung der Motorneurone und damit der schnelle Wechsel der Gesangsmotive ist mit defekter dendritischer Struktur scheinbar nicht mehr möglich. Interessanterweise skaliert der Grad des dendritischen Defekts mit dem Ausmaß des Funktionsverlustes, sowohl in Hinblick auf die Modulation der Motorneuron-Feuerraten durch optomotorische Eingänge, als auch auf das Umschalten zwischen Gesangsmotiven (Ryglewski et al. 2014). Das zeigt, dass die komplexe dendritische Struktur von Insektenmotorneuronen nicht die grundsätzliche motorische Funktion der Zelle oder die korrekte Einbindung in die motorischen Netzwerke bestimmt. Dendritische Struktur ist aber für adaptive motorische Leistungen notwendig, die für Paarungserfolg und das Überleben von fundamentaler Bedeutung sind.

Zusammenfassende Anmerkungen

Struktur und Funktion von neuronalen Dendriten sind unmittelbar miteinander verknüpft. Dendritische Struktur charakterisiert unterschiedliche Typen

von Nervenzellen, bildet die Blaupause für synaptische Verschaltungslogik im Nervensystem und filtert synaptische Eingänge. Trotzdem bleibt es unmöglich, aus dendritischer Struktur direkt die Funktion abzuleiten. Obwohl die passiven Filtereigenschaften von Dendriten für alle Nervenzellen den gleichen Regeln folgen, können diese je nach Ausstattung mit aktiven Membranleitfähigkeiten und unterschiedlichen Synapsen fundamental verändert werden. Daher müssen die Funktionen und Rechenleistungen dendritischer Struktur letztlich für jeden Nervenzelltyp einzeln herausgearbeitet werden. Auch für einzelne Typen von Nervenzellen existieren spezifische strukturelle Unterschiede und Gemeinsamkeiten zwischen verschiedenen Arten. Hier wurde am Beispiel eines identifizierten *Drosophila*-Motorneurons gezeigt, dass Strukturverlust nicht mit einer Funktionsänderung, sondern mit verringerten Rechenleistungen bei adaptivem Verhalten einhergeht. Das gilt nicht für alle Nervenzellen. Für das Beispiel-Motorneuron scheint es belanglos, welche Dendriten betroffen sind, denn synaptische Eingänge weisen weitgehende Ortsunabhängigkeit auf. In anderen Fällen unterliegt aber beispielsweise das Clustern von hemmenden und erregenden synaptischen Eingängen in unterschiedlichen dendritischen Domänen ganz spezifischen Rechenleistungen. Ein prominentes Beispiel hierfür ist ein identifiziertes visuelles Interneuron der Heuschrecke, das während des Fluges den Zeitpunkt bis zur Kollision mit einem im Sichtfeld größer werdenden Objekt kodiert. Hierzu sind differenzielle erregende und hemmende Eingänge auf unterschiedliche dendritische Domänen notwendig (Gabbiani et al. 2002). In diesem Beispiel würde der Defekt einer solchen dendritischen Domäne zu einem falschen Zeit-Code führen. Die Funktion des Neurons wäre also fundamental verändert. Im Gegensatz dazu ändern strukturelle dendritische Defekte im Beispiel des *Drosophila* Flügeldepressor-Motorneurons nicht die Funktion, sondern das Ausmaß des strukturellen Defekts skaliert mit einer verringerten Rechenleistung. Dieses Ergebnis stimmt mit Befunden zu gradu-

ell verminderten Gehirnleistungen bei kontinuierlich fortschreitenden dendritischen Defekten während progressiver neurologischer Krankheiten überein. Verallgemeinerungen sind aufgrund der Vielfalt dendritischer Struktur, der Kompartimentierung in unterschiedliche funktionelle Domänen und der Ausstattung mit verschiedenen Kombinationen von Ionenkanälen allerdings schwierig.

Korrespondenzadresse



C. Duch

Institut für Zoologie/
Neurobiologie, Johannes
Gutenberg-Universität Mainz
Colonel-Kleinmann-Weg 2,
55099 Mainz, Deutschland
cduch@uni-mainz.de



S. Ryglewski

Institut für Zoologie/
Neurobiologie, Johannes
Gutenberg-Universität Mainz
Colonel-Kleinmann-Weg 2,
55099 Mainz, Deutschland
ryglewsk@uni-mainz.de

Carsten Duch studierte Biologie an der Freien Universität Berlin und promovierte bei Prof. Pflüger zum Thema Neuromodulation. Danach folgten 2 Jahre Postdoc-Zeit an der University of Arizona und zwischen 2002 und 2006 der Aufbau und die Leitung einer Emmy Noether-Nachwuchsgruppe in Berlin, bevor er dann in 2006 einen Ruf zum Associate Professor an der Arizona State University in Tempe, Arizona, USA annahm. Seit 2012 ist er Professor für Entwicklungsneurobiologie im Fachbereich Biologie der Johannes Gutenberg-Universität Mainz.

Stefanie Ryglewski hat an der Freien Universität Berlin studiert und 2008 im Fach Neurobiologie über die Funktion von Ionenkanälen in identifizierten Insektenneuronen promoviert. Danach hat sie vier Jahre lang als Postdoc in den USA an der School of Life Sciences der Arizona State University geforscht. Seit 2012 ist sie Nachwuchsgruppenleiterin am Institut für Zoologie der Johannes Gutenberg-Universität Mainz.

Interessenkonflikt. C. Duch und S. Ryglewski geben an, dass kein Interessenkonflikt besteht.

Literatur

1. Fiala JC, Spacek J, Harris KM (2008) Dendritic structure. In: Stuart G, Sprouston N, Häusser M (Hrsg) Dendrites. Oxford University Press, New York, S1–34
2. Azevedo FA, Carvalho LR, Grinberg LT, Farfel JM, Ferretti RE, Leite RE, Jacob Filho W, Lent R, Herculano-Houzel S (2009) Equal numbers of neuronal and non-neuronal cells make the human

- brain an isometrically scaled-up primate brain. *J Comp Neurol* 513(5):532–541
3. Kaufmann WE, Moser HW (2000) Dendritic anomalies in disorders associated with mental retardation. *Cereb Cortex* 10(10):981–991
4. Kulkarni VA, Firestein BL (2012) The dendritic tree and brain disorders. *Mol Cell Neurosci* 50:10–20
5. Mel BW (2008) Why have dendrites? A computational perspective. In: Stuart G, Sprouston N, Häusser M (Hrsg) Dendrites. Oxford University Press, New York, S421–437
6. Purves D, Hume RI (1981) The relation of post-synaptic geometry to the number of presynaptic axons that innervate autonomic ganglion cells. *J Neurosci* 1(5):441–452
7. Wen Q, Stepanyants A, Elston GN, Grosberg AY, Chklovskii DB (2009) Maximization of the connectivity repertoire as a statistical principle governing the shapes of dendritic arbors. *Proc Natl Acad Sci USA* 106(30):12536–12541
8. Huerta-Ocampo I, Mena-Segovia J, Bolam JP (2014) Convergence of cortical and thalamic input to direct and indirect pathway medium spiny neurons in the striatum. *Brain Struct Funct* 219:1787–1800
9. Sprouston N (2008) Pyramidal neurons: dendritic structure and synaptic integration. *Nat Rev Neurosci* 9:206–221
10. Branco T, Häusser M (2010) The single dendritic branch as a fundamental functional unit in the nervous system. *Curr Opin Neurobiol* 20(4):494–502
11. Häusser M, Sprouston N, Stuart G (2000) Diversity and dynamics of dendritic signaling. *Science* 290:739–744
12. Koch C, Segev I (2000) The role of single neurons in information processing. *Nat Neurosci* 3:1171–1177

Systematisch und praxisnah



T. Bartsch, P. Falkai (Hrsg.)

Gedächtnisstörungen

Diagnostik und Rehabilitation

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

€ (D) 79,99 | € (A) 82,23 | * sFr 100,00

ISBN 978-3-642-36992-6 (Print)

€ 62,99 | * sFr 80,00

ISBN 978-3-642-36993-3 (eBook)

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

€ (D) sind gebundene Ladenpreise in Deutschland und enthalten 7 % MwSt.

€ (A) sind gebundene Ladenpreise in Österreich und enthalten 10 % MwSt.

Die mit * gekennzeichneten Preise sind unverbindliche Preisempfehlungen und enthalten die landesübliche MwSt.

Preisänderungen und Irrtümer vorbehalten.

springer.com



Werner Kilb¹ · Michael Frotscher²

¹ Institut für Physiologie, Universitätsmedizin der Johannes-Gutenberg-Universität, Mainz, Deutschland

² Institut für Strukturelle Neurobiologie, Zentrum für Molekulare Neurobiologie Hamburg (ZMNH), Hamburg, Deutschland

Cajal-Retzius-Zellen: Architekten der kortikalen Entwicklung

Einleitung

Gegen Ende des 19. Jahrhunderts beobachtete der spanische Neuroanatom Santiago Ramón y Cajal in histologischen Präparaten menschlicher Feten einen neuen Zelltyp [3], der durch seine Lokalisation direkt unterhalb der äußeren Kortexoberfläche sowie auffälligen, zur *Pia mater* verlaufenden dendritischen Fortsätzen gekennzeichnet war (■ **Abb. 1a**). Wenige Jahre später wurden ähnliche Zellen auch in der äußeren Schicht des unreifen Neokortex anderer Arten entdeckt (■ **Abb. 1b**) und vom schwedischen Neuroanatom Gustaf Retzius als „Cajal'sche Zellen“ benannt. Heutzutage werden diese Zellen daher als Cajal-Retzius-Zellen (CR-Zellen) bezeichnet. Auch im unreifen Hippokampus wurden CR-Zellen beschrieben. Die Entdeckung, dass CR-Zellen im unreifen Kortex die wichtigste Quelle von Reelin sind, einem extrazellulären Matrixprotein, welches entscheidend an der Entstehung der kortikalen Schichtung beteiligt ist (siehe ■ **Infobox 1**), brachte diesen Zelltyp wieder in den Fokus neurowissenschaftlichen Interesses. Anhand ihrer Lokalisation in der obersten kortikalen Schicht und der Reelin-Expression wurden CR-Zellen in vielen Tierarten (z. B. in Primaten, Nagetieren, Raubtieren, Schweinen, Hühnern, Eidechsen, Krokodilen und Schildkröten) identifiziert und können höchstwahrscheinlich in allen Amnioten gefunden werden. In diesem Übersichtsartikel möchten wir

darstellen (i) was über die molekulare Identität, den Ursprung und das Schicksal von CR-Zellen bekannt ist, (ii) welche funktionellen Eigenschaften CR-Zellen zeigen und wie sie in neuronale Schaltkreise integriert sind sowie (iii) welche Relevanz sie für die neokortikale und hippokampale Entwicklung haben.

Was ist eine CR-Zelle?

In vorausgegangenen Studien wurden CR-Zellen anhand uneinheitlicher morphologischer Kriterien definiert. Nicht auszuschließen ist dabei, dass CR-Zellen eigentlich eine Gruppe morphologisch einheitlicher Zellen sind, deren Subpopulationen jedoch unterschiedliche Herkunft und funktionelle Eigenschaften haben. Entscheidende und auf alle CR-Zellen zutreffende Kriterien sind: (1) eine Lokalisation in der obersten Schicht des unreifen Neokortex (der sog. Marginalzone, MZ) bzw. der ontogenetisch entsprechenden Schicht des unreifen Hippokampus, (2) ihre axodendritische Organisation, (3) die Expression von Reelin und (4) ihre Entstehung zu sehr frühen Phasen der Neurogenese [6, 7]. CR-Zellen entstehen während eines sehr kurzen Intervalls in der embryonalen Entwicklung zwischen Embryonaltag (E) E10 und E12 bei Mäusen sowie E12 und E14 bei Ratten und gehören somit zu den am frühesten entstehenden Neuronen des Kortex.

Typisch für CR-Zellen sind die Orientierung der Dendriten überwiegend parallel zur pialen Oberfläche des Kortex sowie dendritische Endaufzweigungen, die direkt zur pialen Oberfläche ziehen (■ **Abb. 1**). Insbesondere das „Kaulquap-

Infobox 1 Reelin

Eine Spontanmutation im Gen für Reelin führt zu einer massiv gestörten Organisation im Zerebellum, Neokortex und Hippokampus der *Reeler*-Maus. Durch Verwendung eines spezifischen Antikörpers gegen Reelin wurde einige Jahre später gezeigt, dass CR-Zellen die wichtigste Quelle für Reelin im unreifen Kortex sind. Reelin ist ein Glycoprotein, welches in die extrazelluläre Matrix integriert ist [10]. Die klassischen Rezeptoren für Reelin sind der VLDL-Rezeptor (*very low density* Lipoprotein) und der ApoER2 (Apolipoprotein E Rezeptor 2).

Reelin wird typischerweise eine Rolle als „Stoppsignal“ zugeschrieben, welches die radiale neuronale Migration beendet und das Ablösen der migrierende Neuronen von Radialgliazellen bewirkt. Im Hippokampus wirkt Reelin dabei direkt auf die Fortsätze von Radialgliazellen. Zusätzlich stabilisiert Reelin die apikale Fortsätze migrierenden Neurone und ermöglicht durch deren Verankerung in der MZ eine somatische Translokation von der Ventrikulärzone in Richtung kortikaler Oberfläche. Neuere Studien erweitern allerdings die Vorstellung, dass Reelin primär als ein Stoppsignal auf migrierende Neurone wirkt und zeigen, dass eine ektopische Expression von Reelin ausreicht, um die neokortikalen Migrationsstörungen in organotypischen Hirnschnitt-Präparaten von *Reeler*-Mäusen teilweise aufzuheben. Im *Gyrus dentatus* ist dagegen eine topografisch korrekte Lokalisation von Reelin nötig, um die Migrationsstörungen in der Körnerzellschicht zu korrigieren [4]. Diese Befunde legen nahe, dass Reelin wesentlich mehr als ein einfaches Stoppsignal ist und die Migration in einer komplexen Weise beeinflussen kann. Reelin spielt aber nicht nur während der neuronalen Entwicklung eine Rolle, sondern ist auch an der Aufrechterhaltung neuronaler Funktionen im adulten Gehirn beteiligt [10].

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

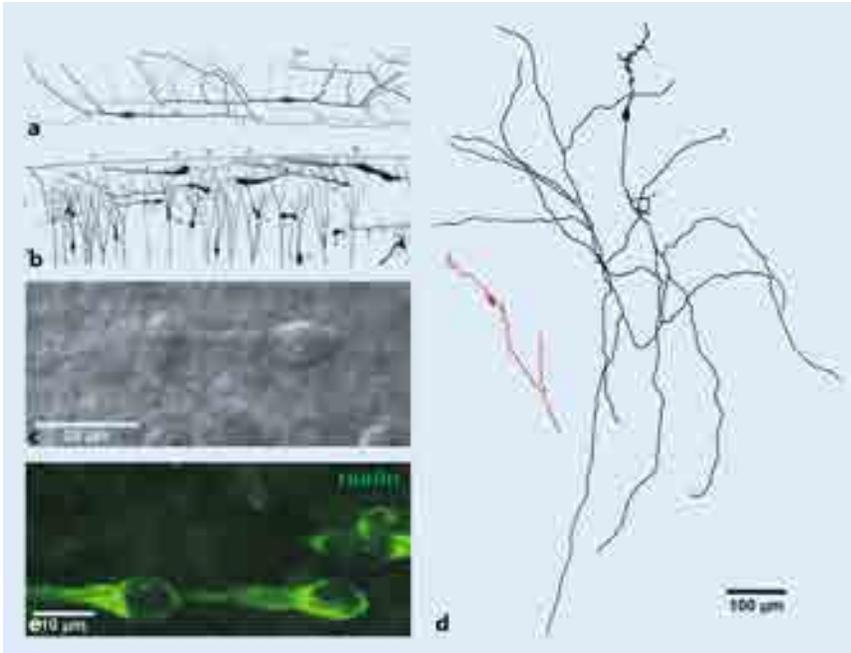


Abb. 1 ▲ Morphologische Eigenschaften von Cajal-Retzius(CR)-Zellen. a Golgi-Färbung von CR-Zellen im unreifen Kortex eines Kaninchens [3]. b Golgi-Färbung von CR-Zellen im fetalen Hundehirn (Retzius 1893, aus: Judas et al. 2010). c Typisches Erscheinungsbild einer CR-Zelle in einem Differenzial-Interferenz-Kontrastbild. d Somatodendritische Rekonstruktion einer CR-Zelle in Tangentialschnitten einer fetalen (E16.5, rot) und einer 4 Tage alten (schwarz) Maus (verändert nach Kilb et al. 2004 und Sava et al. 2010). e Mit einem Reelin-Antikörper gefärbte CR-Zellen in einem Tangentialschnitt einer 2 Tage alten Ratte

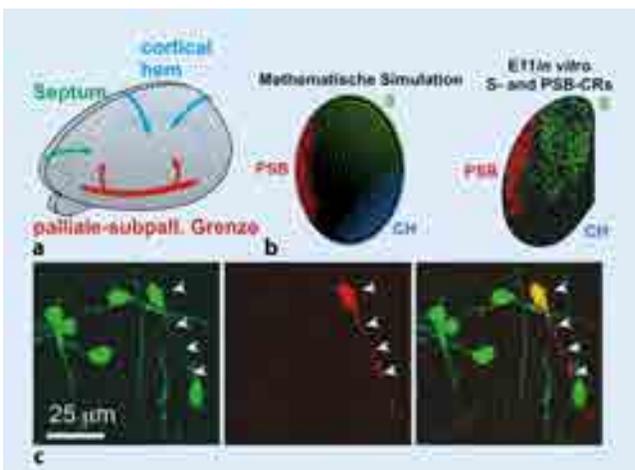


Abb. 2 ▲ Ursprung und Untergang von CR-Zellen. a Schematische Darstellung der verschiedenen Ursprungsgebiete und Migrationsrouten von CR-Zellen aus der septalen Anlage (S, grün), dem *cortical hem* (CH, blau) und dem lateralen Bereich der pallialen-subpallialen Grenze (PSB, rot). b Computersimulationen und experimentell beobachtete Verteilung von CR-Subpopulationen der verschiedenen Ursprungsgebiete (Farben wie in a) im fetalen Neokortex (aus Barber et al. 2015). c Die Lokalisation von aktivierter Caspase3 (rot) in Ebf2-GFP exprimierenden CR-Zellen (grün) zeigt die Induktion von Apoptose an (aus Chowdhury et al. 2010)

pen-ähnliche“ Erscheinungsbild von CR-Zellen mit einem ovoiden Soma, einem sich langsam verjüngenden Hauptdendriten sowie einem Axon, welches am dem Dendriten entgegengesetzten Pol der Zelle entspringt, wurde sehr häufig als ein hinreichendes Kriterium zur Identifikation von CR-Zellen verwendet – vor allem weil es damit gelang, CR-Zellen in lebenden Geweben zu identifizieren (■ Abb. 1c). Dabei sollte aber berücksichtigt werden, dass auch andere neuronale Populationen in der MZ, z. B. glutamaterge Pionierneurone oder migrierende Interneurone, ein sehr ähnliches Erscheinungsbild aufweisen können. Allerdings zeigen CR-Zellen im Gegensatz zu diesen Zellpopulationen ein relativ weit reichendes axonales Projektionsmuster (■ Abb. 1d), wobei die Axone in der oberflächlichen Schicht verbleiben [9].

In immunhistochemischen Färbungen mit Antikörpern gegen Reelin sind CR-Zellen im Neokortex und Hippokampus stark angefärbt (■ Abb. 1e), entsprechend ihrer Funktion als hauptsächliche Quelle für dieses Matrixprotein im unreifen Kortex. Aufgrund dieser Tatsache wurden CR-Zellen von Gundula Meyer auch als „Familie von Reelin-immunreaktiven Zellen in der Marginalzone“ beschrieben [7] und Reelin-Immunreaktivität als hauptsächliches Kriterium zur Identifikation von CR-Zellen benutzt. Dabei ist allerdings zu berücksichtigen, dass Reelin zwar ein notwendiger, aber kein hinreichender Marker zur Identifikation von CR-Zellen ist. Insbesondere GABAerge Interneurone in der Marginalzone exprimieren ebenfalls Reelin und können für CR-Zellen gehalten werden, wenn andere morphologische Kriterien nicht mit berücksichtigt werden.

Die Expression der kalziumbindenden Proteine Parvalbumin oder Calretinin wurde häufig ebenfalls zur Identifikation von CR-Zellen verwendet. Allerdings zeigen neuere Studien, dass die Expression dieser kalziumbindenden Proteine entscheidend vom Entwicklungsstand und dem ontogenetischen Ursprung der betreffenden CR-Zelle sowie von der untersuchten Art abhängt. Zudem exprimiert während der ersten

postnatalen Woche auch ein beachtlicher Anteil der GABAergen Interneurone in der MZ Parvalbumin oder Calretinin. Daher ist die Expression von kalziumbindenden Proteinen nicht zur eindeutigen Identifikation von CR-Zellen geeignet. Neue Studien haben zusätzliche Marker für CR-Zellen identifiziert, wobei insbesondere Ebf2 (early B-cell factor2) und der Chemokin-Rezeptor CXCR4 interessant sind. Beide Marker wurden benutzt, um spezifische GFP- bzw. EYFP-Expression in CR-Zellen zu erzeugen. Allerdings ist für beide Marker noch nicht bekannt, ob in transgenen Tieren alle oder nur Subpopulationen von CR-Zellen gefärbt werden. Hippokampale CR-Zellen werden durch die Expression von EYFP unter Kontrolle von CXCR4 oder des Expressionsfaktors Wtn3a markiert.

Ursprung und Schicksal von CR-Zellen

CR-Zellen werden an verschiedenen Stellen gebildet und besiedeln von dort aus die gesamte neokortikale Oberfläche (■ **Abb. 2a, b**). Die ersten CR-Zellen erscheinen während früher postnataler Stadien (E10.5) und werden vermutlich direkt in der neokortikalen *Anlage* gebildet. Allerdings ist der wichtigste Bildungsort von neokortikalen und hippocampalen CR-Zellen das *cortical hem*, eine Zone, die im dorsomedialen Bereich der Grenze zwischen dem Pallium und dem Subpallium liegt und ein wichtiges Organisationszentrum während der Kortikogenese darstellt (■ **Abb. 2a**). Eine weitere Subpopulation von CR-Zellen entsteht im als *anti-hem* bezeichneten lateralen Bereich der pallialen-subpallialen Grenze [2]. Weitere Herkunftsorte von CR-Zellen wurden in der retrobulbären Zone und im pallialen Septum gefunden [2], beides rostromedial gelegene Regionen der pallialen-subpallialen Grenze. Vermutlich müssen CR-Zellen an so vielen Stellen des Kortex generiert werden, weil mehrere Entstehungsorte nötig sind, um die neokortikale Oberfläche in der relativ kurzen Zeit, die für diesen Entwicklungsschritt zur Verfügung steht, mit einer hinreichenden Dichte an CR-Zellen zu versorgen. Die Migration von CR-Zellen von den Bil-

Neuroforum 2016 · 22:124–129 DOI 10.1007/s12269-016-0058-0
© Springer-Verlag Berlin Heidelberg 2016

W. Kilb · M. Frotscher

Cajal-Retzius-Zellen: Architekten der kortikalen Entwicklung

Zusammenfassung

Cajal-Retzius-Zellen (CR-Zellen) sind die dominierende Population neuronaler Zellen in der Marginalzone des sich entwickelnden Neokortex und Hippokampus. Sie gehören zu den am frühesten geborenen Neuronen im zerebralen Kortex und stammen aus verschiedenen Regionen entlang der Grenze zwischen Pallium und Subpallium. Die meisten CR-Zellen gehen im Verlauf der postnatalen Entwicklung zugrunde. CR-Zellen exprimieren eine Reihe von Neurotransmitter-Rezeptoren, haben überwiegend GABAerge synaptische Eingänge und bilden glutamaterge Synapsen auf postsynaptischen Neuronen. Aktuelle Studien zeigen, dass CR-Zellen ein Element unreifer neuronaler Schaltkreise sind, allerdings ist ihre Funktion innerhalb dieser Schaltkreise bisher nicht genau bekannt. Als wichtige Quelle von Reelin, einem an der Entstehung kortikaler Schichtung beteiligten extrazellulären Matrixprotein, spielen CR-

Zellen bei der strukturellen Entwicklung des Neokortex und Hippokampus eine entscheidende Rolle. Zusätzlich sind CR-Zellen höchstwahrscheinlich auch an der Ausbildung kortikaler Areale und der Entwicklung der Verbindungen zwischen entorhinalem Kortex und Hippokampus im *Tractus perforans* beteiligt. Zusammenfassend zeigen diese Befunde, dass es sich bei CR-Zellen um einen entscheidenden zellulären Faktor bei der Entstehung des zerebralen Kortex handelt und dass CR-Zellen möglicherweise während der fetalen und postnatalen Entwicklung eine Verbindung zwischen morphologischer Differenzierung und früher elektrischer Aktivität herstellen können.

Schlüsselwörter

Kortikale Entwicklung · Neuronale Migration · Marginalzone · Reelin · Hippokampus · Neokortex

Cajal-Retzius cells: organizers of cortical development.

Abstract

Cajal-Retzius cells (CRc) are a major neuronal population in the marginal zones of the developing neocortex and hippocampus. CRc belong to the earliest born neurons in the cortex, originate from several regions at the pallial-subpallial border and a substantial fraction of them disappear during postnatal development. CRc express a variety of neurotransmitter receptors, receive mainly GABAergic synaptic inputs and give rise to glutamatergic synapses. Recent studies identified some mechanisms of how CRc are integrated into immature neuronal circuits, although their exact role for immature information processing remains unknown. As a major source for the extracellular matrix protein reelin, which is critically

involved in lamination of the cerebral cortex, CRc are an important factor for the structural development of the neocortex and hippocampus. In addition, CRc contribute to the patterning of cortical areas and shape the development of perforant path connections in the hippocampus. In summary, CRc are a major cellular element in the structural development of the cerebral cortex and may serve as a link between early electrical activity and morphological organization during prenatal and early postnatal development.

Keywords

Cortical development · Neuronal migration · Marginal zone · Reelin · Hippocampus · Neocortex

dungsorten bis zu ihren endgültigen Positionen wird durch eine Interaktion der membranständigen Chemokinrezeptoren CXCR4 und CXCR7 mit dem Chemokin CXCL12 reguliert, welches von der Leptomeninx der Hirnoberfläche sezerniert wird. Während in sehr frühen Entwicklungsstadien an verschiedenen Orten generierte CR-Zellen getrennte kortikale Areale besiedeln, dominieren

im Laufe der pränatalen Entwicklung die *hem*-generierten CR-Zellen in den meisten Regionen des Neokortex. Dabei entsteht durch eine unterschiedliche Migrationsgeschwindigkeit der verschiedenen CR-Zellpopulationen im Verlauf der pränatalen Entwicklung ein spezifisches räumliches und zeitliches Verteilungsmuster über der neokortikalen Oberfläche (■ **Abb. 2b**). Es gibt experi-

mentelle Hinweise darauf, dass eine Störung dieses Verteilungsmuster zu einer Veränderung in der Größe funktioneller kortikaler Areale nach Abschluss der Entwicklung führt.

Die überwiegende Zahl neokortikaler CR-Zellen verschwindet während der ersten beiden postnatalen Wochen aus dem Kortex von Nagetieren und während vergleichbarer Zeiträume aus dem Kortex anderer Arten, einschließlich des Menschen [7]. Weniger als 4 % der CR-Zellen überleben bis P58 bei Mäusen, während im Hippokampus ein wesentlich größerer Anteil (ca. 15–20 %) bis P60 bestehen bleibt [1]. Höchstwahrscheinlich gehen die CR-Zellen durch Apoptose verloren (Abb. 2c), welche durch depolarisierende GABAerge und glutamaterge Wirkungen ausgelöst wird. Zwar sind CR-Zellen im adulten Neokortex des Menschen in einer Reihe von Publikationen beschrieben worden [6], allerdings beruhen viele dieser Studien auf inadäquaten Kriterien zur Identifikation von CR-Zellen, wie beispielsweise der Expression von Cal-

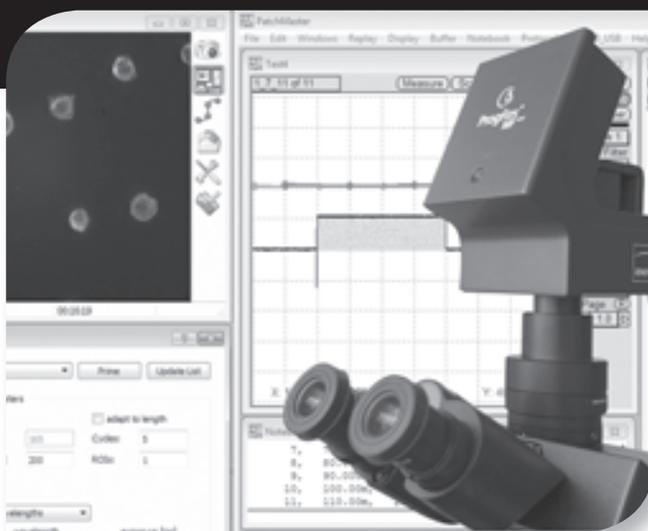
bindin, Calretinin oder Reelin. Daher kann gegenwärtig noch keine Aussage darüber getroffen werden, ob in höheren Säugetieren CR-Zellen auch im adulten Neokortex zu finden sind.

Funktionelle Eigenschaften von CR-Zellen

CR-Zellen zeigen die typischen electrophysiologischen Eigenschaften unreifer Neurone: ein depolarisiertes Ruhemembranpotenzial, einen hohen Eingangswiderstand, eine hohe Aktionspotenzialschwelle sowie Aktionspotenziale mit kleiner Amplitude und langsamer Kinetik [5]. CR-Zellen exprimieren verschiedene Neurotransmitter-Rezeptoren, was nahelegt, dass sie in neuronale Netzwerke des unreifen Kortex integriert sind (Abb. 3). Synaptische Eingänge in neokortikalen und hippocampalen CR-Zellen werden dabei überwiegend von GABA_A-Rezeptoren vermittelt [9]. Die Aktivierung von GABA_A-Rezeptoren induziert in CR-Zellen depolarisieren-

de Antworten aufgrund der für unreife Neurone typischen hohen intrazellulären Chloridkonzentration. Da die GABAergen synaptischen Eingänge von CR-Zellen heterogene prä- und postsynaptische Eigenschaften zeigen, wird davon ausgegangen, dass diese Eingänge von verschiedenen neuronalen Quellen kommen [5]. GABAerge Neurone aus der *Subplate* und *Martinotti*-Interneurone konnten als präsynaptischer Ursprung der GABAergen Eingänge auf CR-Zellen im Neokortex identifiziert werden. Als weitere mögliche Quellen wurden andere GABAerge Interneurone des unreifen Neokortex oder GABAerge Fasern der *Zona incerta* vorgeschlagen (Abb. 3a). Für hippocampale CR-Zellen wurden neurogliaforme Interneurone des *Stratum lacunosum-moleculare* sowie Interneurone des *Oriens-Lacunosum-moleculare* Subtyps (OLM-Interneurone) als präsynaptischer Ursprung der GABAergen Eingänge identifiziert (Abb. 3b; [8]).

HEKA SmartLUX



www.heka.com

Electrophysiology

Electrochemistry

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

- Combines Electrophysiology and Imaging
- Direct Linkage of Electrophysiology and Imaging Data

HEKA
a division of Harvard Bioscience, Inc.

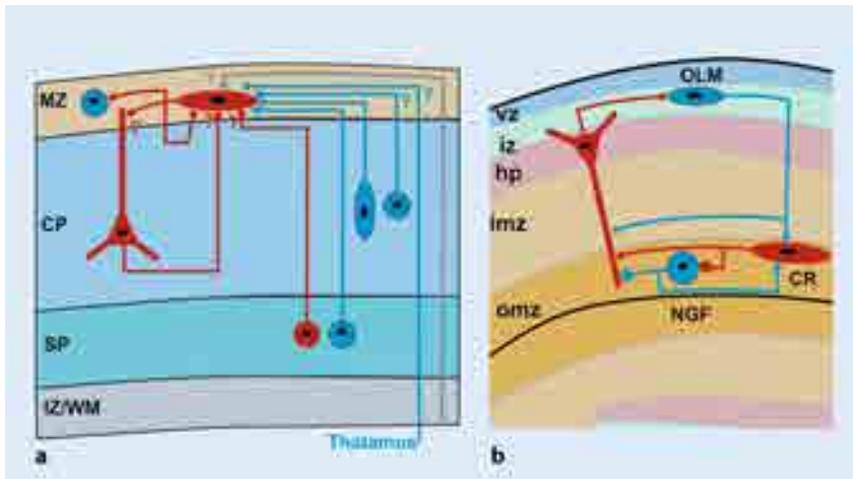


Abb. 3 ▲ Integration von CR-Zellen in un reife neokortikale und hippocampale Netzwerke. **a** Neokortikale CR-Zellen bekommen überwiegend GABAerge Eingänge (blaue Linien) von SP-Neuronen und Martinotti-Zellen sowie möglicherweise von anderen GABAergen kortikalen Neuronen oder aus der *Zona incerta* des Thalamus. Die größtenteils nur morphologisch nachgewiesenen glutamatergen Synapsen (rote Linien) können von glutamatergen SP-Neuronen, Pyramidenzellen oder anderen CR-Zellen entstammen. Zusätzlich gibt es möglicherweise serotonerge oder adrenerge Eingänge aus dem Raphekern oder dem *Locus coeruleus* (graue Linie). Die glutamatergen CR-Zellen bilden wahrscheinlich Synapsen auf Pyramidenzellen, anderen CR-Zellen und GABAergen Zellen in der MZ aus. **b** Hippokampale CR-Zellen bekommen GABAerge Eingänge von neurogliaformen Interneuronen (NGF) und sog. *Oriens-lacunosum-moleculare* Interneuronen (OLM-Zellen). CR-Zellen generieren über glutamaterge Synapsen auf NGF eine starke *feed-back* Hemmung auf CR-Zellen und eine *feed-forward* Hemmung auf Pyramidenzellen. Dagegen bilden sie nur selten direkte Synapsen mit Pyramidenzellen aus (CP kortikale Platte, hp hippocampale Platte, imz/omz innere/äußere Marginalzone, IZ/iz Intermediärzone, MZ Marginalzone, SP Subplatte, vz Ventrikularzone); Abb. verändert nach [5] und [8]

Auch ionotrope Glutamatrezeptoren des NMDA-Subtyps werden von CR-Zellen funktionell exprimiert, während es zumindest bei Nagetieren keinen Hinweis auf AMPA-Rezeptoren gibt. Allerdings scheinen ionotrope Glutamatrezeptoren nicht wesentlich zur synaptischen Aktivierung von CR-Zellen beizutragen. Zusätzlich wurden auch Hinweise für metabotrope Glutamat-Rezeptoren sowie serotonerge und noradrenerge Eingänge auf CR-Zellen gefunden, allerdings wurde deren physiologische Funktion noch nicht untersucht (■ Abb. 3).

Während die funktionellen Eingänge von CR-Zellen gut charakterisiert sind, wurden die synaptischen Ausgänge von neokortikalen CR-Zellen bisher nur oberflächlich analysiert (■ Abb. 3a). Aufgrund der Beobachtung, dass CR-Zellen asymmetrische und somit wahrscheinlich glutamaterge synaptische Kontakte mit dünnen dendritischen Verzweigungen glutamaterger Neurone in der MZ ausbilden, wird angenommen, dass neokortikale CR-Zellen einen erregenden synaptischen Einfluss auf die apikalen

Endverzweigungen (*apical tufts*) kortikaler Pyramidenzellen vermitteln [9]. Zusätzlich gibt es histologische Hinweise auf synaptische Kontakte von CR-Zellen zu anderen glutamatergen Zellen (hierbei handelt es sich möglicherweise ebenfalls um CR-Zellen) und zu GABAergen Zellen in der Marginalzone. Allerdings fehlen funktionelle Hinweise für eine synaptische Übertragung von neokortikalen CR-Zellen auf andere Neurone. Im Gegensatz dazu sind im unreifen Hippokampus die glutamatergen synaptischen Verbindungen von CR-Zellen zu Pyramidenzellen und zu GABAergen neurogliaformen Interneuronen funktionell gut charakterisiert (■ Abb. 3b, [8]).

Rolle von CR-Zellen während der Kortikogenese

Die wichtigste, den CR-Zellen zugeschriebene Funktion ist ihr direkter Einfluss auf die neokortikale und hippocampale Entwicklung. CR-Zellen sind während der Entwicklung die wichtigste

Quelle des extrazellulären Matrixproteins Reelin, welches entscheidend an der Ausbildung des 6-schichtigen Neokortex beteiligt ist (siehe ■ Infobox 1). Dabei wird Reelin einerseits als ein wichtiges „Stoppsignal“ an der Grenze zur MZ interpretiert, wodurch es eine adäquate „Schichtung“ der zu verschiedenen Zeitpunkten generierten Neuronenpopulationen gewährleistet. Zusätzlich gibt es auch Hinweise, dass Reelin ein permissiver Faktor für die radiale Migration ist. CR-Zellen können die radiale Migration auch durch direkte Zell-Zell-Interaktionen zwischen Nectin1 in CR-Zellen und Nectin3 in radial migrierenden Neuronen beeinflussen.

Der Einfluss von CR-Zellen auf die neokortikale Schichtung wurde allerdings durch die Beobachtung in Frage gestellt, dass in Abwesenheit eines Großteils der CR-Zellen keine wesentlichen Veränderungen in der Ausbildung der kortikalen Platte und der neokortikalen Schichtung auftreten. Allerdings könnte unter diesen Bedingungen auch von Interneuronen sezerniertes Reelin oder eine funktionelle Kompensation durch transiente CR-Zellen aus anderen Ursprungsgebieten hinreichend sein, die Reelin-vermittelten Funktionen der MZ aufrecht zu erhalten.

Im Hippokampus sind CR-Zellen, zusätzlich zu diesen morphogenetischen Funktionen, auch an der Ausbildung adäquater Verbindungen beteiligt. Im unreifen Hippokampus projizieren die Axone von CR Zellen in den entorhinalen Kortex und dienen höchstwahrscheinlich als Leitstrukturen für die einwachsenden entorhinalen Afferenzen. Außerdem scheinen CR-Zellen das Einwachsen commissuraler Axone in den Hippokampus zu begrenzen.

Fazit

Obwohl CR-Zellen bereits vor über 100 Jahren erstmals beschrieben wurden, konnte erst durch Anwendung moderner neurowissenschaftlicher Methoden ein detailliertes Verständnis ihrer physiologischer Eigenschaften und ihrer Funktion erreicht werden. Diese Studien zeigen, dass CR-Zellen ein integraler Bestandteil neuronaler Schaltkreise im

unreifen Kortex sind und wesentlich zur strukturellen Organisation des Neokortex und Hippokampus beitragen. Damit könnten CR-Zellen über eine aktivitätsabhängige Freisetzung von Reelin oder von Wachstumsfaktoren elektrische Aktivitätsmuster in strukturelle Differenzierungsprozesse überführen.

Korrespondenzadresse



W. Kilb
Institut für Physiologie,
Universitätsmedizin der
Johannes-Gutenberg-
Universität
Duesbergweg 6, 55128 Mainz,
Deutschland
wkilb@uni-mainz.de



M. Frotscher
Institut für Strukturelle
Neurobiologie, Zentrum für
Molekulare Neurobiologie
Hamburg (ZMNH)
Falkenried 94, 20251 Ham-
burg, Deutschland
Michael.Frotscher@zmnh.uni-
hamburg.de

Werner Kilb studierte Biologie an der Heinrich-Heine-Universität in Düsseldorf. Nach seiner Promotion bei Prof. W.R. Schlue über die elektrophysiologischen Eigenschaften von Retzius-Zellen des medizinischen Blutegels wechselte er seinen Forschungsschwerpunkt und untersucht seitdem Cajal-Retzius-Zellen in Nagetieren. Weitere Schwerpunkte sind die Entwicklung GABAerger Hemmung und der Chloridhomöostase sowie Taurin als Neuromodulator während der frühen Ontogenese

Michael Frotscher studierte Medizin an der Humboldt-Universität zu Berlin. Nach seiner Promotion über die Entwicklung und Regeneration neokortikaler Neurone wandte er sich Untersuchungen zur Differenzierung und Plastizität hippocampaler Neurone und ihrer Faserverbindungen zu. Er ist gegenwärtig Hertie-Professor für Neurowissenschaften am Zentrum für Molekulare Neurobiologie Hamburg (ZMNH)

Danksagung. Die Autoren danken allen Wissenschaftlern, deren Arbeiten zum Verständnis von Cajal-Retzius-Zellen beigetragen haben und bedauern, dass wir nicht alle relevanten Publikationen zitieren konnten. Wir bedanken uns bei unseren Mitarbeitern und Kooperationspartnern sowie allen Institutionen, deren kontinuierliche finanzielle Unterstützung unsere Forschung ermöglicht hat, insbesondere der Deutschen Forschungsgemeinschaft.

Einhaltung ethischer Richtlinien

Interessenkonflikt. W. Kilb und M. Frotscher geben an, dass kein Interessenkonflikt besteht.

Dieser Beitrag beinhaltet keine von den Autoren durchgeführten Studien an Menschen oder Tieren.

Literatur

1. Anstoetz M, Huang H, Marchionni I, Haumann I, Maccaferri G, Luebke JHR (2016) Developmental profile, morphology and synaptic connectivity of cajal-retzius cells in the postnatal mouse hippocampus. *Cereb Cortex* 26:855–872
2. Bielle F, Griveau A, Narboux-Neme N, Vigneau S, Sigrist M, Arber S, Wassef M, Pierani A (2005) Multiple origins of cajal-retzius cells at the borders of the developing pallium. *Nat Neurosci* 8:1002–1012
3. Cajal SR (1891) Sur la structure de lecor cecebrale de quelques mammiferes. *Cellule* 7:123–176
4. Forster E, Zhao ST, Frotscher M (2006) Laminating the hippocampus. *Nat Rev Neurosci* 7:259–267
5. Kirischuk S, Luhmann HJ, Kilb W (2014) Cajal-retzius cells: update on structural and functional properties of these mystic neurons that bridged the 20th century. *Neuroscience* 275:33–46
6. Marin-Padilla M (2015) Human cerebral cortex cajal-retzius neuron: development, structure and function. A golgi study. *Front Neuroanat* 9:21
7. Meyer G, Goffinet AM, Fairén A (1999) What is a cajal-retzius cell? A reassessment of a classical cell type based on recent observations in the developing neocortex. *Cereb Cortex* 9:765–775
8. Quattrocchio G, Maccaferri G (2014) Optogenetic activation of cajal-retzius cells reveals their glutamatergic output and a novel feed forward circuit in the developing mouse hippocampus. *J Neurosci* 34:13018–13032
9. Radnikow G, Feldmeyer D, Lübke J (2002) Axonal projection, input and output synapses, and synaptic physiology of cajal-retzius cells in the developing rat neocortex. *J Neurosci* 22:6908–6919
10. Zhao ST, Frotscher M (2010) Go or Stop? Divergent Roles of Reelin in Radial Neuronal Migration. *Neuroscientist* 16:421–434



CrossMark

Forschergruppe (FOR 2289)

Kalzium-Homöostase bei Neuroinflammation und -degeneration: Neue Ansätze für die Therapie der Multiplen Sklerose?



Im Januar 2016 konnte die von der Deutschen Forschungsgemeinschaft bewilligte Forschergruppe 2289 ihre Arbeit an den Standorten Heidelberg, Homburg, Münster und Hamburg aufnehmen. Beteiligte Institutionen sind die Ruprecht-Karls-Universität Heidelberg, die Medizinische Fakultät der Universität des Saarlandes, die Medizinische Fakultät der Westfälischen Wilhelms-Universität Münster und das Universitätsklinikum Hamburg-Eppendorf. Die Forschergruppe setzt sich aus Wissenschaftlerinnen und Wissenschaftlern verschiedener Institutionen und Fachdisziplinen zusammen (Anatomie, Biophysik, Neurobiologie, Pharmakologie, Physiologie sowie experimentelle und klinische Neurologie und Neuroimmunologie) und verfolgt das Ziel, kalziumabhängige Krankheitsprozesse der Multiplen Sklerose (MS) zu erkennen, innovative Methoden insbesondere der Bildgebung zu entwickeln und Angriffspunkte für neue Therapien zu finden.

In den letzten Jahren erfolgte Paradigmenwechsel im Verständnis der MS [1, 2] haben zu unterschiedlichen Hypothesen im Hinblick auf die Sequenz pathophysiologischer Abläufe geführt. Insbesondere rückte die Frage in den Vordergrund, welche Zelltypen initial betroffen sind und weitere pathologische Veränderungen in Gang setzen. Unabhängig von der formalen Klassifikation der MS als primär inflammatorische, als neurodegenerative oder gliale Erkrankung, spielen kalziumabhängige Regulationsprozesse zentrale Rollen in allen betroffenen „Kompartimenten“, im Immunsystem, den zellulären

Bestandteilen der Bluthirnschranke, in Gliazellen und Neuronen/Axonen. Kalziumionen sind dabei nicht nur intrazelluläre Signale, sondern beeinflussen über ihre Beteiligung an Exozytose/Endozytose, Transkription, Zellmigration und Erregungsweiterleitung ganz entscheidend die Kommunikation und Interaktion der verschiedenen oben genannten „Kompartimente“.

Aufgrund des ubiquitären Vorkommens von Kalzium und seiner Bedeutung für intrazelluläre und interzelluläre Signalwege, die komplexen Netzwerkprozessen unterliegen, ist ein besseres Verständnis derjenigen Faktoren, die bei der MS zu Störungen der Kalzium-Homöostase führen, essenziell. Daraus ließen sich im nächsten Schritt therapeutische Ansätze ableiten, die parallel an mehreren pathophysiologischen Mechanismen ansetzen und Zelltyp- und/oder Krankheitsstadien-spezifische Therapien ermöglichen könnten.

Störungen der Kalzium-Homöostase zu identifizieren und zu charakterisieren und deren Determinanten als Zielmoleküle neuer Therapien zu validieren, hat sich die Forschergruppe FOR2289 zur Aufgabe gestellt. Hierzu arbeiten die neun Teilprojekte (■ **Abb. 1**) der FOR 2289 eng vernetzt an folgenden Themen:

- Kanäle/Eintrittsporten für Kalzium, die relevant sind für Veränderungen der intrazellulären Kalziumkonzentration in verschiedenen, an der MS-Pathophysiologie beteiligten Zelltypen
- kalziumabhängige Wege der inter- und intrazellulären Signalvermittlung

- Beeinträchtigung mitochondrialer Funktionen in Nervenzellen und Störungen im Energiehaushalt
- Kalziumsignale als Bindeglied zwischen Immunzellfunktion, Störungen der Bluthirnschranke und neurodegenerativen Prozessen

Sämtliche Projekte der Forschergruppe kombinieren elektrophysiologische, molekular- und zellbiologische Methoden, *State-of-the-Art* Mikroskopie-Techniken und/oder durch experimentelle Kontrastmittel gestützte MRT-Bildgebung mit Arbeiten an MS-Modellen. Dabei ist das visuelle System von besonderem Interesse: Es ist regelmäßig im Rahmen einer MS betroffen und die Entzündung des Sehnerven stellt eine der häufigsten Erstmanifestationen der Erkrankung dar. Gleichzeitig ist das visuelle System anatomisch gesehen streng kompartimentalisiert. Diese besondere Eigenschaft erlaubt funktionelle, bildgebende und morphologische Studien der verschiedenen „Kompartimente“ mit separater Untersuchung der in der Retina gelegenen Ganglienzellkörper sowie deren Axone, die den Sehnerven bilden. Die lange Projektion der Axone des Sehnerven in die Colliculi superiores erlaubt die Anwendung von Techniken, die auf retrogradem oder anterogradem Transport von Fluoreszenzfarbstoffen, Kalzium-Imaging-Indikatoren, genetisch kodierten Reportern, Toxinen oder viralen Vektoren basieren. Der wesentliche Aspekt, der für die Untersuchung gerade retinaler Veränderungen spricht, besteht darin, dass Neurodegeneration dort bereits

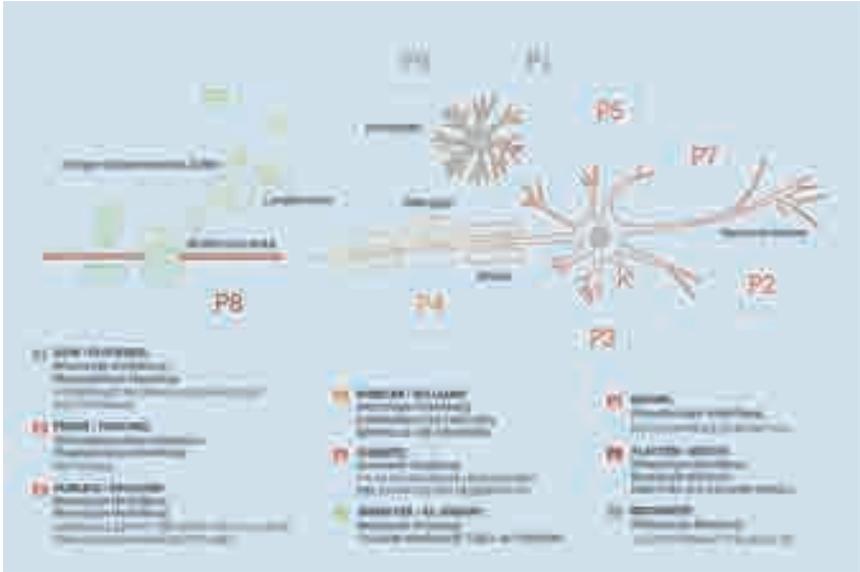


Abb. 1 ▲ Dargestellt sind die pathophysiologischen Abläufe bei einer multiplen Sklerose und die jeweiligen thematischen Ansatzpunkte der neun Teilprojekte der Forschergruppe FOR 2289. Von links nach rechts: Autoreaktive Lymphozyten überwinden die Bluthirnschranke und werden im ZNS reaktiviert. Es kommt zu einer Immunattacke gegen Myelinscheiden, einer Aktivierung von Mikroglia und einer Astrozytose. Axone und Neurone werden früh im Krankheitsverlauf geschädigt (© brandherde)

in der präklinischen Phase der Sehnerventzündung auftritt [3]. Dabei handelt es sich um einen unerwarteten Befund, da die Retina ein Organ ist, welches – abgesehen von seltenen Normvarianten – kein Myelin enthält, Myelin jedoch als primäres Angriffsziel der Immunattacke bei der Entzündung des Sehnerven bei der MS gilt. Darüber hinaus ist das Ausmaß an Neurodegeneration in der Retina bei der MS nicht nur mit chronischer Sehbehinderung korreliert, sondern auch mit MS-bedingter zerebraler Atrophie sowohl der weißen als auch der grauen Substanz [4]. Dies macht die Sehnerventzündung zu einer Modellerkrankung, an der generelle Mechanismen der entzündungsassoziierten Neurodegeneration untersucht werden können und die eine Translation von durch die Forschergruppe identifizierten therapeutischen Ansätzen in klinische Studien mit überschaubaren Fallzahlen und klinisch erprobten Studienparametern möglich macht.

Die Projekte 1–3 sind thematisch und methodisch eng verknüpft in ihrem Fokus auf kalziumleitende Kanäle oder deren Untereinheiten, die den Krankheitsprozess der Sehnerventzündung/MS durch Wirkungen an sämtlichen beteiligten „Kompartimenten“ (■ **Abb. 1**) beeinflus-

sen könnten. Dabei untersucht Projekt 1 (Diem/Flockerzi; Neurologie Heidelberg/Pharmakologie Homburg) die β_3 -Untereinheit des spannungsabhängigen Kalziumkanals CaV 2.2 und richtet in diesem Rahmen ein besonderes Augenmerk auf kanalunabhängige Funktionen. Obwohl es sich bei CaV 2.2 um einen neuronalen Kanal handelt, gibt es Hinweise auf ein „Eigenleben“ seiner akzessorischen Untereinheit β_3 in nicht neuronalen Zelltypen [5]. Während die Studien von Projekt 2 (Freichel/Friese; Pharmakologie Heidelberg/Neuroimmunologie Hamburg) sich auf die Rolle einer, bei erworbenen Erkrankungen des ZNS noch weitgehend unbekanntem Kanalfamilie, den TRP (*transient receptor potential*)-Kanälen in akuten Krankheitsstadien richten, untersucht Projekt 3 (Fairless/Draguhn; Neurologie Heidelberg/Physiologie Heidelberg) Veränderungen der Kalzium-Homöostase in der Retina während der Krankheitsentstehung. In dieser Phase degenerieren retinale Ganglienzellen, obwohl die Sehnerven weder entzündliche Infiltrate noch Demyelinisierung zeigen [3]. In Projekt 3 kommen u. a. elektrophysiologische Techniken wie verschiedene Patch-Clamp-Verfahren und Kalzium-Imaging zur Anwendung, um Eintrittspforten für Kalzium in retinalen

The new **Lnscope**

Sturdy construction with stainless steel guide columns, for outstanding stability, thermal drift and vibration free behaviour.



Easy removal of transmitted light pass System and raise of Objective / Epifluorescence high allows to adapt any kind of InVivo system like Jetball or Treadmill.



Luigs & Neumann GmbH
Boschstraße. 19
D-40880 Ratingen
www.luigs-neumann.com

Micromanipulator Units

Invitro / InVivo



For all tasks
the right manipulator



Mini



Junior



Basic

Ganglienzellen zu identifizieren, die eine toxische Kalziumüberladung dieser Neurone mit verursachen könnten. Unmittelbar vernetzt damit sind die Arbeiten von Projekt 4 (Winkler/Williams; Neurologie Heidelberg), welches ein neu entwickeltes Verfahren des 2-Photonen-Imagings der Retina mit *in vivo* Kalzium-Imaging-Methoden kombiniert, um die Kommunikation zwischen Mikrogliazellen und retinalen Ganglienzellen darzustellen. Kalziumsignale, die der Kommunikation zwischen einzelnen Gliazelltypen dienen, werden in Projekt 9 (Kirchhoff, Molekulare Physiologie Homburg) ebenfalls mithilfe des 2-Photonen-Imagings und genkodierter, zellspezifischer Indikatorexpression untersucht. Genetisch kodierte Kalziumindikatoren kommen auch in Projekt 7 (Bading; Neurobiologie Heidelberg) zur Anwendung, in welchem Störungen der Homöostase von zytosolischem und mitochondrialem Kalzium in retinalen Neuronen untersucht werden. Projekt 7 geht der Frage nach, ob mitochondriale Dysfunktion und Energieinsuffizienz der frühen Degeneration von retinalen Ganglienzellen bei der Optikusneuritis zugrunde liegen.

Die kalziumabhängige Degeneration von Synapsen in der Retina und mögliche, über die Schädigung retinaler Ganglienzellen hinausgehende pathophysiologische Veränderungen sind Schwerpunkte der in Projekt 5 (Schmitz; Anatomie Homburg) bearbeiteten Fragestellungen. So sind Veränderungen der Retina, die sich nicht auf die retinale Nervenfaserschicht oder retinale Ganglienzellkörper beschränken, erst vor Kurzem bei der Sehnerventzündung des Menschen entdeckt worden [6]. Zur Untersuchung von Funktionsstörungen in Photorezeptorsynapsen werden im Projekt 5 Reporter-Mauslinien eingesetzt, die es erlauben, Änderungen der synaptischen Kalziumkonzentration sowie Störungen von Endo- und Exozytosemechanismen zu erfassen. Kalziumabhängige Mechanismen der T-Zellaktivierung in der Peripherie, die Bildung autoreaktiver T-Zellen und Unterschiede in der Kalziumsignatur verschiedener T-Zellsubtypen werden im Projekt 6 (Niemeyer/Alansary; Biophysik Homburg) untersucht. Dabei werden Zellen verschiedener MS-Krankheitsstadien verglichen. Eng verzahnt damit sind

die Studien in Projekt 8 (Platten/Meuth; Neurologie Heidelberg/Neurologie Münster), die kalziumabhängige Prozesse an der Bluthirnschranke einschließlich der Kommunikation von T-Zellen und Endothel untersuchen. Ein Schwerpunkt liegt dabei auf der Rolle von Abbauprodukten der Aminosäuren Tryptophan und Arginin, die möglicherweise mit kalziumleitenden Kanälen interagieren und Einfluss nehmen auf die Durchlässigkeit der Bluthirnschranke und damit auf einen Schlüsselprozess der Krankheitsentstehung.

Die Forschergruppe FOR 2289 strebt mit ihren Arbeiten an, den Beitrag erworbener Ionenkanalstörungen, Veränderungen des zellulären Energiehaushaltes und der intra- und interzellulären Signalgebung im Hinblick auf Störungen der Kalzium-Homöostase im Rahmen neuroinflammatorischer und neurodegenerativer Erkrankungen zu identifizieren. Hierzu wurden Arbeitsgruppen aus der vorklinischen, der klinisch-theoretischen und der klinischen Medizin zusammengeführt, die dieses Ziel mit ausgeprägt interdisziplinären experimentellen und konzeptionellen Ansätzen verfolgen. Hiermit fokussiert sich die Forschergruppe auf einen bisher wenig untersuchten Aspekt der MS-Pathophysiologie, auf Störungen der Kalzium-Homöostase, und wir gehen davon aus, dass dieser Ansatz das Verständnis der Pathophysiologie der MS erweitern wird und Strategien für neue Therapien liefern könnte.

Die Forschergruppe 2289 wird sich auch anlässlich des 12. Göttinger Meetings der Deutschen Neurowissenschaftlichen Gesellschaft am 23.03.17 in einem Symposium vorstellen.

Homepage FOR 2289: www.for2289.de

Korrespondenzadresse



Prof. Dr. med. Ricarda Diem
Sprecherin FOR 2289
Neurologische Klinik
Medizinische Fakultät
Heidelberg
Universität Heidelberg
Im Neuenheimer Feld 400
69120 Heidelberg
Tel.: +49 6221 565770
Fax: +49 6221 566374
E-Mail: ricarda.diem@med.uni-heidelberg.de

Literatur

1. Stys PK, Zamponi GW, van Minnen J, Geurts JGG (2012) Will the real multiple sclerosis please stand up? *Nat Rev Neurosci* 13:507–514
2. Trapp BD, Nave KA (2008) Multiple Sclerosis: An immune or neurodegenerative disorder? *Ann Rev Neurosci* 31:247–269
3. Fairless R, Williams SK, Hoffmann D, Stojic A, Hochmeister S, Schmitz F, Storch MK, Diem R (2012) Preclinical retinal neurodegeneration in a model of multiple sclerosis. *J Neurosci* 32:5585–5597
4. Saidha S, Al-Louzi O, Ratchford JN, Bhargava P, Oh J, Newsome SD, Prince JL, Pham D, Roy S, van Zijl P, Balcer LJ, Frohman EM, Reich DS, Crainiceanu C, Calabresi PA (2015) Optical coherence tomography reflects brain atrophy in multiple sclerosis: A four-year study. *Ann Neurol* 78(5):801–813
5. Hofmann F, Belkacemi A, Flockerzi V (2015) Emerging alternative functions of the auxiliary subunits of the voltage-gated calcium channels. *Curr Mol Pharmacol* 8(2):162–168
6. Al-Louzi OA, Bhargava P, Newsome SD, Balcer LJ, Frohman EM, Crainiceanu C, Calabresi PA, Saidha S (2016) Outer retinal changes following acute optic neuritis. *Mult Scler* 22(3):362–372



Tierversuche verstehen.

Transparenz und proaktive Kommunikation über tierexperimentelle Forschung

Die Biomedizin ist ein Schwerpunkt moderner Forschung, mit enormen Erfolgen. Insbesondere in den Neurowissenschaften hat sich unser Wissen um die Funktionsweise des Gehirns, seiner Erkrankungen und deren Prävention, Diagnose und Therapie in den letzten Jahrzehnten explosionsartig erweitert. Das hat zu großen Fortschritten in der Medizin, aber auch zu zentralen Menschheitsfragen, wie den Möglichkeiten und Grenzen der Erkenntnis oder eines freien Willens beigetragen. Trotzdem werden ganze Bereiche der biomedizinischen Forschung in der Öffentlichkeit kritisch gesehen. Dazu gehören zum Beispiel die

Gentechnik, die Stammzellforschung und Tierversuche.

Tierexperimentelle Ansätze sind zwar nur ein kleiner Teil des biomedizinischen Methodenspektrums, sie sind aber für zentrale Bereiche und Fragestellungen essenziell und alternativlos. So haben Tierversuche zu fast allen Nobelpreisen für Physiologie und Medizin der letzten 100 Jahre beigetragen. Zu dieser wissenschaftlichen Erfolgsgeschichte kommen große Fortschritte im Tierschutz durch umfangreiche Verbesserungen in der Methodik und der Entwicklung hoher gesetzlicher Anforderungen an tierexperimentelle Forschung.

Trotzdem hat diese ein denkbar schlechtes Image. Forscher und Forscherinnen fühlen sich missverstanden und bedroht, die öffentliche Diskussion um dieses wichtige und anspruchsvolle Thema ist dominiert von den extremen Positionen radikaler Tierversuchsgegner. Diese suggerieren der Öffentlichkeit eine enthemmte und nutzlose tierexperimentelle Forschung zum Ruhm und Reichtum gewissenloser Forscher und Forscherinnen zu Lasten der Tiere.

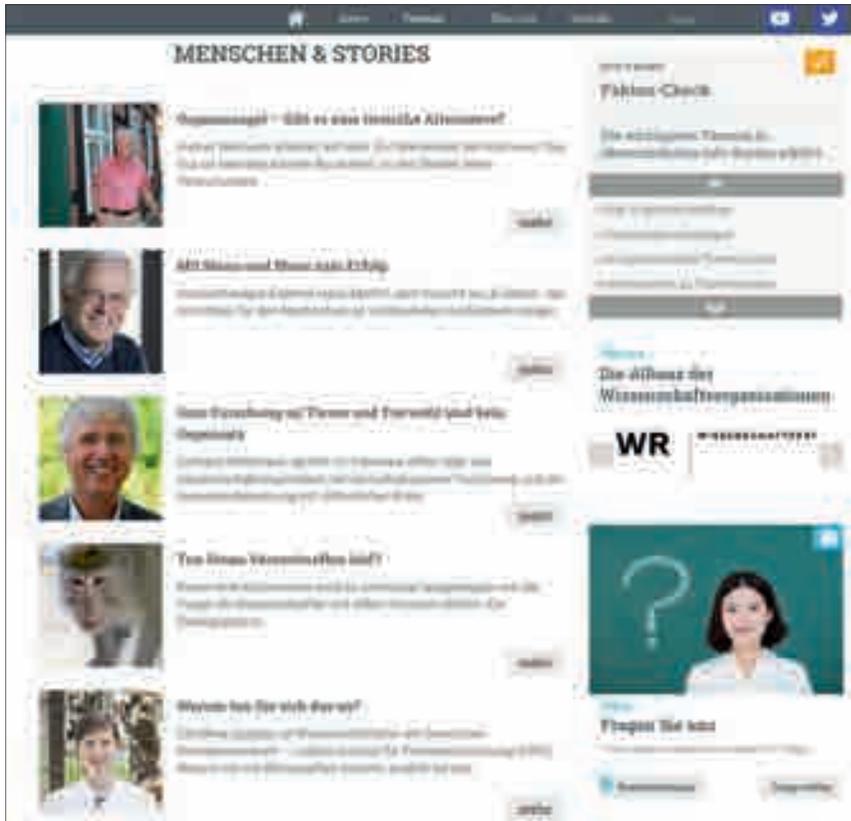
Kommunikationsschieflage

Wie konnte es zu so schlechten Voraussetzungen für einen sachlichen, faktenbasierten gesellschaftlichen Diskurs kommen? Ganz wesentlich hat dazu die mangelnde Transparenz und Kommunikation von Seiten der Wissenschaft über die Notwendigkeit, die Rahmenbedingungen, die Grenzen und die Bedeutung von tierexperimentellen Ansätzen beigetragen.

In anderen forschungsstarken Ländern hat die Wissenschaftsgemeinschaft aus dieser Erkenntnis schon vor Jahren Konsequenzen gezogen und Anstrengungen unternommen, die Kommunikationsschieflage zu überwinden. Die britische *Understanding Animal Research*, die französische *Recherche Animal*, die schweizer *Forschung für Leben* oder die amerikanische *Foundation for Biomedical Research* sind Beispiele für koordinierte Transparenz- und Kommunikationsinitiativen der dortigen Wissenschaft.

In Deutschland hat diese Entwicklung deutlich länger gebraucht. Trotz einzelner lokaler Initiativen war es vor allem die komplexe, zergliederte Struktur der deutschen akademischen Forschungsland-





schaft und die ausgeprägte Elfenbeinturmmentalität in der Wissenschaft, die hier als Hemmschuh gewirkt haben.

Informationsinitiative der Allianz der Wissenschaftsorganisationen

Nach einer langen Vorbereitungszeit schließt Deutschland nun aber zu den entsprechenden Aktivitäten im Ausland auf. Koordiniert und finanziert von der Allianz der Wissenschaftsorganisationen¹ ist am 6. September die Informationsinitiative „Tierversuche verstehen“ an den Start gegangen. Mit einem jährlichen Budget von 250.000 €, einer Referentenstelle, der Expertise einer Kommunikationsagentur und dem ehrenamtlichen Engagement der

¹ Mitglieder der Allianz sind die Alexander von Humboldt-Stiftung (AvH), die Nationale Akademie der Wissenschaften Leopoldina, der Deutsche Akademische Austauschdienst (DAAD), die Deutsche Forschungsgemeinschaft (DFG), die Fraunhofer-Gesellschaft (FhG), die Helmholtz-Gemeinschaft (HGF), die Hochschulrektorenkonferenz (HRK), die Leibniz-Gemeinschaft (LG), die Max-Planck-Gesellschaft (MPG) und der Wissenschaftsrat (WR).

Wissenschaftler/innen und Kommunikationsexperten in ihrer Steuerungsgruppe ist die Initiative ausreichend für einen professionellen Auftritt ausgestattet.

Mit einer Website (www.tierversuche-verstehen.de) richtet sich die Initiative an Öffentlichkeit, Politik und Medien, um umfassend und transparent über Tierversuche in der Forschung zu informieren und damit die öffentliche Diskussion über Notwendigkeiten, Nutzen und Alternativen tierexperimenteller Forschung zu versachlichen. Dazu kommt ein YouTube – Kanal und Kommunikation über die sozialen Medien (auf Twitter unter @TVVde) sowie Kommentar- und Diskursmöglichkeiten. Über eine Expertendatenbank vermittelt die Initiative Ansprechpartner für Journalisten, Schulen und die Politik.

„Tierversuche verstehen“ ist keine Reaktion auf einzelne medienwirksame Kampagnen von radikalen Tierversuchgegnern, im Netz oder auf der Straße. Das Projekt repräsentiert vielmehr einen Richtungswechsel in der Kommunikation über konfliktreiche und komplexe Themen: Fand Kommunikation über Tierversuche von Seiten der Wissenschaft bisher vor al-

lem anlassbezogen als Krisenkommunikation statt, wirbt die Initiative nun darum, mit proaktiver Kommunikation zu einem sachlichen, faktenbasierten gesellschaftlichen Diskurs beizutragen. Dies ist kein Ersatz, sondern eine Ergänzung für die entsprechenden lokalen Aktivitäten von Seiten einzelner Wissenschaftler und Wissenschaftlerinnen und ihrer Institutionen. Für diese bietet „Tierversuche verstehen“ Medientrainings und berät, wie Transparenz und eine proaktive Kommunikation zu dem schwierigen Thema Tierversuche gelingen kann.

Großer Bedarf an Information

Die hohe Zahl an Zugriffen auf die Webseiten von „Tierversuche verstehen“, das Interesse an den Videoclips des YouTube-Kanals und der Zuwachs bei den Twitter-Followern dokumentieren den großen Bedarf an verlässlichen Informationen über Tierversuche in der Öffentlichkeit und auch in der Wissenschaft selbst.

Besonders gefragt sind die Materialien zur Bedeutung und Rolle von Tierversuchen, aber auch Materialien, die sich häufigen Fehlwahrnehmungen in der Öffentlichkeit widmen. Dazu gehört zum Beispiel die Vorstellung, dass Tierversuche in der Kosmetik eine wichtige Rolle spielen, obwohl solche Versuche seit Jahren in Deutschland und auch allen anderen EU-Staaten nicht zugelassen sind. Selbst der Import von im nicht-EU-Ausland in Tierversuchen getesteten Kosmetika ist verboten. Ebenso verbreitet ist die Vorstellung, dass Schimpansen und andere Menschenaffen in Tierversuchen eingesetzt werden, obwohl das in Europa schon seit mehr als zehn Jahren nicht mehr der Fall ist. Ausführlich erläutert die Website zudem die Möglichkeiten und Grenzen von Alternativ- und Ergänzungsmethoden und bietet umfangreiche Informationen über die Anzahl und Art von Tieren in der tierexperimentellen Forschung sowie die rechtlichen und ethischen Rahmenbedingungen.

Kommunikationsverantwortung

Mit der Gründung der Informationsinitiative stellt sich die Allianz der Wissenschaftsorganisationen der Kommunikati-

onsverantwortung öffentlich geförderter Forschung.

Verantwortungsbewusste Tierversuche beruhen auf einem gesellschaftlichen Konsens über die Abwägung zwischen dem Schutz und Wohl des Tieres und der Bedeutung wissenschaftlicher Erkenntnis für den Menschen. Dieser Konsens braucht eine sachliche und faktenbasierte Diskussion. Dazu soll die Informationsinitiative wesentliche Beiträge liefern.

(Der Text erscheint in ähnlicher Form auch in „Forschung und Lehre“.)

Korrespondenzadresse

Prof. Dr. Stefan Treue

Leibniz-Institut für Primatenforschung
Deutsches Primatenzentrum GmbH
Kellnerweg 4
37077 Göttingen
Deutschland
E-Mail: STreue@dpz.eu

Neueintritte

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

A. Caldi Gomes, Lucas (Göttingen)
Aarti, Swaminathan (Berlin)
Abe, Dr. Philipp (Jena)
Amedonu, Elsie Stephanie Afidewali (Münster)
Arnold, Thordis (Kassel)
Baccini, PhD Gilda (Kiel)
Bähr, Julia (Hamburg)
Benusiglio, Diego (Heidelberg)
Bergmann, Dr. Til Ole (Tübingen)
Blankenburg, Dr. Stefanie (Halle (Saale))
Blietz, Alexandra (Leipzig)
Blum, Thomas (Homburg)
Brodmann, Katja (Göttingen)
Brunk, Michael (Magdeburg)
Busch, PD Dr. Volker (Regensburg)
Candemir, Esin (Frankfurt)
Chidambaram, Rajesh (Kaiserslautern)
Chini, Mattia (Hamburg)
Collmann, Franziska (Köln)
Degen, Rudolf (Aachen)
Dominik, Beyer (Tübingen)
Erwin-Grabner, Tracy (Göttingen)
Farnworth, Max Stephen (Göttingen)
Freudenberg, Dr. Florian (Frankfurt/Main)
Garad, Machhindra (Magdeburg)
Garba, Dr. Mikail Hudu (Abuja)
Graf, Jürgen (Jena)
Guldner, Stella (Mannheim)
Gustafsson Thieme, Andreas (Essen)
Hardung, Stefanie (Freiburg)
Heine, Dr. Céline (Heidelberg)
Heinz, Daniel (München)
Helmstädter, Johanna (Heidelberg)
Hetsch, Dr. Florian (Braunschweig)
Hirtz, Dr. Jan (Kaiserslautern)
Hözel, Maj-Britt (Amsterdam, Netherlands)
Hübener, Ina (Marburg)
Hummel, Dr. Regina (Mainz)
Joost, Sarah (Rostock)
Joppe, Karina (Göttingen)
Kaplick, Paul (München)
Kartalou, Goergia-Ioanna (Magdeburg)
Kononenko, Dr. Natalia (Köln)
Koren, Veronika (Berlin)
Kostka, Johanna (Hamburg)



Lippmann, Kristina (Leipzig)
Mages, Bianca (Leipzig)
Martinez Hernandez, PhD Ana (Göttingen)
Massah, Azar (Kassel)
Melo-Thomas, Dr. Liana (Marburg)
Menegazzi, Dr. Pamela (Würzburg)
Mezö, Charlotte (Tübingen)
Mix, Nuria (Hamburg)
Mohrmann, Dr. Ralf (Homburg)
Moreno Velasquez, Laura (Berlin)
Moreno-Pérez, Ana (Homburg)
Naser, Paul (Heidelberg)
Niemeyer, Prof. Barbara (Homburg)
Ogueta Gutierrez, Dr. Maite (Münster)
O'Leary, Dr. Aet (Frankfurt/Main)
Ondracek, Dr. Janie (Frankfurt/Main)
Packheiser, Julian (Bochum)
Pulin, Mauro (Hamburg)
Rapp, Dr. Gert (Hamburg)
Richter, Anja (Heidelberg)
Rieder, Phillip (Homburg)
Rieger, Dr. Dirk (Würzburg)
Rüdt von Collenberg, Cora (Würzburg)
Sambandan, Dr. Sivakumar (Frankfurt)
Sanchez-Mendoza, Dr. Eduardo (Essen)
Schaworonkow, Natalie (Frankfurt/Main)
Schulze, Dr. Christian (Hamburg)
Schütz, Christian (Fellbach)
Sehdev, Aarti (Konstanz)
Sharifi Panah, Setareh (Bochum)
Siehl, Sebastian Johannes (Mannheim)
Takao, Prof. Dr. Motoharu (Hiratsuka)
Tan, Dr. Linette (Heidelberg)
Tran, Harry (Vandœuvre-lès-Nancy)
Triesch, Prof. Jochen (Frankfurt/Main)
Vahsen, Björn (Göttingen)
Vogel, Stefanie (Köln)
Wagner, Dr. Wolfgang (Hamburg)
Wang, Shaobo (Hamburg)
Warren, Dr. Ben (Leicester)
Wiegrefe, Dr. Christoph (Ulm)
Wolter, Sarah (Göttingen)
Zempeltzi, Maria-Marina (Magdeburg)
Zittrell, Frederick (Marburg)

Der Mitgliedsstand zum 1. November 2016 beträgt 2180 Mitglieder.

Hermann Oppenheim – ein Begründer der Neurologie

Besprochen von Stephan A. Brandt, Klinik für Neurologie - Campus Charité Mitte, Charité – Universitätsmedizin Berlin

Das im Schattauer-Verlag Anfang des Jahres erschienene Buch „Hermann Oppenheim – ein Begründer der Neurologie“, herausgegeben, ergänzt und erweitert von Prof. Heiko Bewermeyer, gibt einen Überblick über das Leben und Wirken dieses Mitbegründers der Neurologie und fasst vor allem die in den letzten Jahren erschienenen Arbeiten zusammen. Herr Prof. Heiko Bewermeyer ist selbst Facharzt für Neurologie und Psychiatrie und ehemaliger Chefarzt der Klinik für Neurologie im Krankenhaus Merheim der Kliniken der Stadt Köln und wird von einem Autorenteam aus Ärzten und Historikern darin unterstützt, auf ca. 200 Seiten und in 20 Kapiteln Schlaglichter auf den Werdegang von Hermann Oppenheim zu werfen.

Es wird deutlich, welche Rolle dieser, auch international bekannte, Gründervater der Neurologie für die Prägung und Emanzipation des Faches aus seinen Nachbardisziplinen der Psychiatrie und Inneren Medizin heraus geleistet hat. Dabei ist dieses Buch weitaus mehr als eine Chronologie von Ereignissen. Es beschreibt und analysiert die Karriere Hermann Oppenheims auch im Kontext seiner jüdischen Herkunft, des Antisemitismus, seines Aufstrebens aus dem Milieu der westfälischen Kleinstadt Warburg, aber auch den zunehmenden Einfluss von

Fachgesellschaften auf die Entwicklung der Neurologie dieser Zeit.

Unter Einbeziehung erst in den letzten Jahren veröffentlichter persönlicher biografischer Angaben Oppenheims und seiner Familie wird in einem Kapitel von Prof. Bernd Holdorff und Dr. Anja Pech der berufliche und wissenschaftliche Werdegang Hermann Oppenheims in Berlin rekapituliert, wobei leider auf die von Dr. Anja Pech vollständig recherchierte und erstellte Bibliografie Hermann Oppenheims verzichtet und stattdessen auf die von Alma Kreuter 1996 verfasste, aber noch unvollständige Bibliografie verwiesen und zurückgegriffen wurde.

Das „Lehrbuch der Nervenkrankheiten für Ärzte und Studierende“, dessen erste Auflage 1884 erschien, ist neben dem Lehrbuch von Moritz Heinrich Romberg der wohl bedeutendste Beitrag aus der Gründerzeit der Neurologie und hat – in etliche Sprachen übersetzt – die Entwicklung dieses Faches bis heute geprägt. Diesem Thema ist ein eigenes, vom Herausgeber verfasstes, Kapitel gewidmet.

Prof. Axel Karenberg analysiert aus medizinhistorischer Sicht den Beitrag, den Hermann Oppenheim als Mitbegründer der Deutschen Gesellschaft für Nervenärzte und institutioneller Wegbereiter der Neurologie zur Emanzipation des Faches Neurologie geleistet hat.

Nicht zuletzt kommt in diesem Buch von Prof. Bewermeyer die Begeisterung

darüber zum Ausdruck, wie in diesem Fach die Komplexität des Nervensystems mit einem sich parallel dazu entwickelnden topodiagnostischen Verständnis ein klinisches Fundament bekommt, das die Neurologie bis heute und jenseits einer sogenannten Apparate- und Leitlinienmedizin prägt.



*Heiko Bewermeyer (Hrsg.)
 Hermann Oppenheim – ein Begründer der Neurologie
 Schattauer GmbH, Stuttgart, 2016
 2221 Seiten, 22 Abb., 5 Tab., geb.
 ISBN: 978-3-7945-3177-6 (Print);
 978-3-7945-9004-9 (eBook PDF)
 € 29,99 (D), € 30,90 (A)*



Heinz Beck¹ · Andreas Draguhn² · Heiko Luhmann³ · Dietmar Schmitz⁴

¹ Epileptologie, Universitätsmedizin Bonn, Bonn, Deutschland

² Institut für Physiologie und Pathophysiologie, Universitätsmedizin Heidelberg, Heidelberg, Deutschland

³ Institut für Physiologie, Johannes Gutenberg-Universität Mainz, Mainz, Deutschland

⁴ Neurowissenschaftliches Forschungszentrum, Charité, Berlin, Deutschland

Uwe Heinemann (17.2.1944–8.9.2016)



Uwe Heinemann

Mit großer Trauer geben wir bekannt, dass Uwe Heinemann am 8. September 2016 in Berlin nach kurzer Erkrankung verstorben ist. Wir verlieren mit Uwe Heinemann eine der prägenden Persönlichkeiten des Feldes, einen außergewöhnlichen Wissenschaftler, Lehrer und für sehr viele einen Mentor und Freund.

Uwe Heinemann war fast fünf Jahrzehnte lang im Bereich der Neurowissenschaften und der experimentellen Epilepsieforschung tätig. Während des Medizinstudiums in München entwickelte er ein tiefes Interesse an wissenschaftlichen Fragen, wobei er stets die mögliche klinische Relevanz neuer Erkenntnisse im Blick behielt. Die gleichzeitige und gleichwertige Verfolgung von Grundlagenforschung und medizinischer Translation blieb bestimmend für sein gesamtes Leben. So untersuchte er bereits in seiner medizinischen Dissertation bei Prof. Otto

Creutzfeld neurophysiologische und epileptologische Fragestellungen, wobei er modernste Techniken der EEG-Analyse einsetzte. Als Postdoktorand bei Prof. Hans-Dieter Lux wandte er sich zusätzlich den molekularen und zellphysiologischen Grundlagen pathologischer Aktivitätsmuster zu. Uwe Heinemanns Arbeit haben wir zahlreiche wichtige Entdeckungen zu verdanken, die häufig die Forschungsrichtung im Feld nachhaltig beeinflusst haben. Er war einer der Pioniere des Einsatzes ionensensitiver Elektroden in der Hirnforschung und damit einer der ersten, der Veränderungen des extrazellulären Ionenmilieus durch neuronale Aktivität nachweisen konnte. Er hat wichtige Entdeckungen zu intrinsischen elektrischen Eigenschaften von Neuronen, Mechanismen synaptischer Transmission, neuronaler Plastizität und Basismechanismen neuronaler Oszillationen gemacht. Seine Beiträge

zur Epilepsieforschung umfassen zahlreiche Studien zu Anfallsentstehung, Wirkmechanismen antikonvulsiver Medikamente und der Entwicklung von Pharmakoresistenz. Weitere pathophysiologische Arbeitsgebiete – oft mit wichtigen Innovationen im jeweiligen Feld – waren die mitochondriale Dysfunktion während pathologischer Aktivität, neuronale Funktionen unter Hypoxie und Störungen der Blut-Hirn-Schranke. In jeder dieser Forschungsrichtungen hat er Nachwuchswissenschaftlern aus dem In- und Ausland wichtige Impulse gegeben und seine Schüler bei der eigenständigen Profilbildung unterstützt. Zahlreiche erfolgreiche Wissenschaftler sind Uwe Heinemann für die engagierte, weitsichtige und selbstlose Förderung ihrer Karriere dankbar.

Uwe Heinemann hat – zusätzlich zu seiner wissenschaftlichen Arbeit – die neurowissenschaftliche Landschaft in Deutschland auf vielfältige andere Weise geprägt. Es ist ihm immer gelungen, seine eigene Faszination an den Neurowissenschaften an Studenten und Doktoranden zu vermitteln. Nachwuchswissenschaftler aus Finnland, Israel, Frankreich, Belgien, Holland, England, Irland, Russland und vielen anderen Ländern waren in den vergangenen 30 Jahren als Studenten, wissenschaftliche Mitarbeiter oder als Gastwissenschaftler in seinem Labor tätig und haben aus diesem Aufenthalt ein lebenslanges Interesse an den Neurowissenschaften und häufig auch der Epilepsieforschung mitgenommen. Für viele von ihnen war dies der Beginn einer Laufbahn, die sie in eine akademische Dauerstelle an oft renommierten

Institutionen in aller Welt geführt hat. Uwe Heinemann war außergewöhnlich engagiert in der Wissenschaftsvermittlung und Lehre. Er hat nicht nur unzählige Lehrveranstaltungen selbst durchgeführt, er hat auch eine Vielzahl von Studiengängen, Graduiertenschulen und internationalen Lehrprogrammen maßgeblich gestaltet.

Uwe Heinemann hat sich stets weit über das eigene Labor hinaus für die wissenschaftliche Gemeinschaft engagiert. Als Mitglied oder Vorsitzender zahlreicher Kommissionen und Arbeitsgruppen hat er national und international eine Vielzahl wichtiger Impulse gegeben, die unser Feld wesentlich beeinflusst haben. Hierzu gehörten zum Beispiel seine langjährige Tätigkeit in der Kommission für Neurobiologie und Epilepsie der *International League Against Epilepsy* (ILAE), sowie in Advisory Boards zur *European Academy of Epilepsy* und großen internationalen Kongressen. Uwe Heinemann war von 1993 bis 1995 Präsident der *Deutschen Gesellschaft für Epileptologie*. Er war ein wesentlicher Initiator der heute fest etablierten grundlagenwissenschaftlichen Veranstaltung der ILAE „Workshop on Neurobiology of the Epilepsies“, die sich zu einem der wesentlichen „think tanks“ für Epilepsieforschung entwickelt hat. In Deutschland war er ein gesuchter Gutachter und Berater für zahlreiche Institutionen, insbesondere für die DFG, der er unter anderem als Mitglied und

stellvertretender Sprecher des Fachkollegiums Neurowissenschaften verbunden war. Seine wissenschaftliche Exzellenz und integrative Persönlichkeit wurde durch viele Preise ausgezeichnet, z. B. erhielt er zweimal den internationalen Michael-Preis (1979 und 1987), den Alfred Hauptmann-Preis (1988), den Ambassador for Epilepsy Award (1989), den Basic Science AES Award (1992) und den Europäischen Epilepsiepreis (2008).

Für diejenigen, die das Glück hatten, mit Uwe Heinemann zu arbeiten, ist er unvergesslich durch seine unbedingte Loyalität, seine Nahbarkeit, menschliche Wärme und grenzenlose Hilfsbereitschaft. Seine tiefe wissenschaftliche Neugier, sein Enthusiasmus, sein enzyklopädisches Wissen und seine ehrliche Freude an guter Wissenschaft waren vielen Ansporn und Prägung. Dieser Persönlichkeit ist es zuzuschreiben, dass die im „Heinemann-Labor“ verbrachte Zeit für die meisten von uns zu einer lebenslangen Bindung geführt hat. Seine Schüler und Freunde verdanken ihm sehr viel, sowohl auf einer persönlichen als auch auf einer wissenschaftlichen Ebene. Seine Haltung als Forscher und als Mensch wird in unserer Arbeit weiterleben.

Uwe Heinemann hinterlässt seine Frau Marianne, seine Tochter Daniela und seinen Enkel Joel. Unsere Gedanken sind bei ihnen.

Heinz Beck
Andreas Draguhn
Heiko Luhmann
Dietmar Schmitz

Korrespondenzadresse

Prof. Dr. H. Luhmann
Institut für Physiologie, Johannes Gutenberg-Universität Mainz
Duesbergweg 6, 55099 Mainz, Deutschland
luhmann@uni-mainz.de

Stipendien für Symposium in Jerusalem vergeben

Für das Symposium „Brains in vivo and in silico: from Synapses and Circuits to Brain-Inspired Technologies“, das vom 28. – 30. November 2016 in Jerusalem, Israel, stattfindet, wurden von der NWG sieben Stipendien zu max. 350 Euro für Reisekosten vergeben.

Die Gewinner sind:

1. Babaev, Olga (Göttingen)
2. Caliskan, Grisel (Magedburg)
3. Carus, Marta (Berlin)
4. Grasskamp, Andreas (Berlin)
5. Hemberger, Mike (Frankfurt/M.)
6. Pofahl, Martin (Bonn)
7. Shein-Idelson, Mark (Frankfurt/M.)



Herzlichen Glückwunsch!

Programm

12. Göttinger Tagung
 der Deutschen
 Neurowissenschaftlichen
 Gesellschaft

22.–25. März 2017

Wednesday, March 22, 2017

12:00–13:00 – *Plenary Lecture, Opening Lecture*

M. Charles Liberman (Harvard, USA)
 Hidden hearing loss: primary neural degeneration in the noise-damaged and aging cochlea
 Chair: Hans-Joachim Pflüger (Berlin, Germany)

13:00–14:30 Uhr – *Postersession I*

14:30–16:30 Uhr – *Symposia I (S1-S6)*

S1 – Olfactory processing and behavior across the vertebrate/insect divide: commonalities and differences

Lisa Stowers (San Diego, USA) – *Leveraging olfaction to study social behavior in the mouse*
 Stephen Liberles (Boston, USA) – *Olfactory control of behavior*
 Ilona Kadow (Martinsried, Germany) – *Mapping circuits for flexible behavior using Drosophila chemosensation*
 Matthew DeGennaro (Miami, USA) – *Genetic analysis of Aedes aegypti's attraction to plant and human hosts*
Chairs: Giovanni C. Galizia (Constance, Germany), Sigrun Korsching (Cologne, Germany)

S2 – Mechanisms of neuronal and synaptic plasticity in epilepsy

Marta Zagrebelsky (Braunschweig, Germany) – *Mechanism of Nogo-A actions in*

regulating functional and structural synaptic plasticity

Günter Schwarz (Cologne, Germany) – *Gephyrin-dependent epilepsies*
 Jochen Meier (Braunschweig, Germany) – *RNA editing and neuron type specific effects on neuropsychiatric symptoms in epilepsy*
 Nicola Maggio (Tel Aviv, Israel) – *The role of stress in seizures and epilepsy*
Chairs: Jochen Meier (Braunschweig, Germany), Günter Schwarz (Cologne, Germany)

S3 – Molecular mechanisms of cargo and organelle transport in neurons

Casper C. Hoogenraad (Utrecht, The Netherlands) – *Neuronal traffic control: microtubule organization and motor activity*
 Marina Mikhaylova (Hamburg, Germany) – *Synaptic control of dendritic secretory organelle transport and positioning*
 Wolfgang Wagner (Hamburg, Germany) – *Unconventional myosins as regulators of synaptic function and development*
 Giampietro Schiavo (London, UK) – *Regulation of axonal trafficking of signaling endosomes*
Chairs: Wolfgang Wagner (Hamburg, Germany), Marina Mikhaylova (Hamburg, Germany)

S4 – Neuronal circuit wiring in development

Robin Hiesinger (Berlin, Germany) – *Simple rules in brain wiring: a fly perspective*
 Samuel Pfaff (San Diego, USA) – *Characterization of spinal sensorimotor circuits*
 Victor Tarabykin (Berlin, Germany) – *Neocortical circuits: how do we build them?*
 Michael Wegner (Erlangen, Germany) – *Regulation of myelination as part of neuronal circuit development*



Chairs: Victor Tarabykin (Berlin, Germany), Christian Rosenmund (Berlin, Germany)

S5 – Trends in small-animal neuroimaging: assessing functional connectivity of the whole brain

Mathias Hoehn (Cologne, Germany) – *Checking plasticity: functional connectivity imaging of the brain*
 Markus Rudin (Zürich, Switzerland) – *fMRI of the mouse brain – pseudostatic and dynamic functional networks under physiological and pathological conditions*
 Jürgen Goldschmidt (Magdeburg, Germany) – *Habenula and interpeduncular nucleus differentially modulate odor-induced innate fear behavior: in vivo SPECT-imaging and lesion studies*
 Andreas Hess (Erlangen, Germany) – *Translational fMRI from mouse to man: validation of antinociceptive drug therapy in dynamic functional brain networks*
Chairs: Andreas Hess (Erlangen, Germany), Goldschmidt Jürgen (Magdeburg, Germany)

S6 – Facets of spatial information processing

Kate Jeffery (London, UK) – *Navigating over complex terrain*
 Emma Wood (Edinburgh, UK) – *Neural circuits for spatial behaviour*
 Lisa Saksida (Cambridge, UK) – *t. b. a.*
 Denise Manahan-Vaughan (Bochum, Germany) – *Encoding of spatial and associative memories through hippocampal synaptic plasticity*
Chairs: Denise Manahan-Vaughan (Bochum, Germany), Kate Jeffery (London, UK)

16:30–18:00 Uhr – *Postersession II*

19:00–20:00 – Plenary Lecture, Zülch Lecture

Elly Nedivi (Cambridge, USA)

Structural plasticity of inhibitory circuits

Chair: Christine R. Rose (Düsseldorf, Germany)

Thursday, March 23, 2017

09:00–10:00 – Awarding and Lectures (Schilling Award Lecture and FEI Technology Award Lecture)

10:00–11:30 Uhr – Postersession III

11:30–13:30 Uhr – Symposia II (S7-S12)

S7 – Calcium homeostasis in neuroinflammation and -degeneration: new targets for therapy of multiple sclerosis?

Barbara Niemeyer (Homburg, Germany) – *Regulation of Store-operated Calcium entry (SOCE) in health and disease*

Richard Fairless (Heidelberg, Germany) – *Source and influence of calcium entry in retinal ganglion cells during the preclinical phase of autoimmune optic neuritis*

Frank Winkler (Heidelberg, Germany) – *Calcium and anatomical imaging of the live mouse retina during experimental MS: insights into the cascade of neurodegeneration*

Frank Schmitz (Homburg, Germany) – *Synaptic communication at photoreceptor ribbon synapses of the retina: relevance for signalling in the retina under normal and pathological conditions*

Chairs: Ricarda Diem (Heidelberg, Germany), Sarah Williams (Heidelberg, Germany)

S8 – Neuronal circuits underlying biological timekeeping

Kristin Tessmar-Raible (Wien, Austria) – *Sea, moon and seasons: the impact of light on animal physiology and behavior*

Dr. Maite Ogueta Gutierrez (London, UK) – *Light resetting of the circadian clock of *Drosophila**

Emi Nagoshi (Geneva, Austria) – *Flexibility and robustness in the circadian clock pacemaker circuit*

Bharath Ananthasubramaniam (Berlin, Germany) – *Computational modeling reveals design principles underlying robust-*

ness and sensitivity of the master neuronal clock in mammals

Chairs: Pamela Menegazzi (Würzburg, Germany), Dirk Rieger (Würzburg, Germany), Koustubh Vaze (Würzburg, Germany)

S9 – Correlating synaptic structure and plasticity at the nanoscale

Kristen Harris (Austin, USA) – *Silent synaptic growth and the augmentation of LTP*
Kevin Staras (Brighton, UK) – *Ultrastructural changes in functional vesicle pools accompanying long-term potentiation in hippocampus*

Cordelia Imig (Göttingen, Germany) – *Presynaptic ultrastructure-function relationships resolved by electron tomography*

Robert J. Kittel (Würzburg, Germany) – *Exploring protein interactions involved in vesicle tethering to the active zone cytomatrix*

Chairs: Benjamin Cooper (Göttingen, Germany), Cordelia Imig (Göttingen, Germany)

S10 – How single neuron properties determine network dynamics

Tatjana Tchumatchenko (Frankfurt, Germany) – *Shaping network dynamics via single-neuron activation functions*

Susanne Schreiber (Berlin, Germany) – *Too hot to function properly? On the temperature dependence of network synchronization*

Jeffrey C. Magee (Ashburn, USA) – *An adaptive behavior requires a mixed network representation generated by active dendritic integration*

Raoul M. Memmesheimer (New York, USA) – *Hippocampal nonlinear dendrites, memory and high frequency oscillations*

Chairs: Andreas Draguhn (Heidelberg, Germany), Hannah Monyer (Heidelberg, Germany)

S11 – How hearing happens: speed, precision and sensitivity

Carné J. Kros (Brighton, UK) – *Clues to the molecular identity of the hair-cell mechanotransducer channel from experiments with pore blockers*

Jutta Engel (Homburg, Germany) – *The calcium channel subunit $\alpha 2\delta 2$ in inner hair cells is essential for sensitivity and temporal precision in hearing*

George Spirou (Morgantown, USA) – *Synaptic growth and competition during neural circuit formation and the calyx of Held*
Eckhard Friauf (Kaiserslautern, Germany) – *Synaptic performance in the superior olivary complex: reliability and precision*

Chairs: Jutta Engel (Homburg, Germany), Eckhard Friauf (Kaiserslautern, Germany)

S12 – Structural and functional implementation of bottom-up and top-down influences in the primate brain

Anne-Lise Giraud (Geneva, Switzerland) – *Oscillation-based predictive mechanisms in speech processing*

Pascal Fries (Frankfurt/M., Germany) – *The rhythms of hierarchy*

Henry Kennedy (Bron, France) – *The spatially-embedded brain*

Chairs: Julien Vezoli (Frankfurt/M., Germany), Georgios Michalareas (Frankfurt/M., Germany)

14:30–16:30 Uhr – Symposia III (S13-S18)

S13 – Neural circuits of pain

Stefan Lechner (Heidelberg, Germany) – *New insights on functions of specific sensory afferents in acute and pathological pain*

Andrew Todd (Glasgow, UK) – *Neuronal circuitry for pain processing in the spinal cord: interneurons take center stage*

Ulrike Bingel (Essen, Germany) – *Neurobiological principles of placebo and nocebo responses in pain*

Rohini Kuner (Heidelberg, Germany) – *Medial prefrontal cortex circuitry in chronic pain-related plasticity*

Chair: Rohini Kuner (Heidelberg, Germany)

S14 – Tuning ion channels, myelin, and synapses for rapid axonal signaling

Peter Jonas (Klosterneuburg, Austria) – *Na^+ channels in GABAergic interneuron axons: speed versus energy efficiency*

Lu-Yang Wang (Toronto, Canada) – *Activity-dependent facilitation of presynaptic potassium currents and short-term plasticity at a central synapse*

Maarten Kole (Amsterdam, The Netherlands) – *A biophysical foundation for rapid saltatory conduction in myelinated axons*

Takeshi Sakaba (Kyoto, Japan) – *Mechanism of transmitter release at the calyx of Held synapse*

Chair: Stefan Hallermann (Leipzig, Germany)

S15 – Emerging complexity and functions of microRNAs-dependent regulation in neuroscience

Hermona Soreq (Jerusalem, Israel) – *Long non-coding pseudogene transcripts compete with mRNAs that share microRNA recognition elements with them in human brain neurons*

Gerhard Schratt (Marburg, Germany) – *miRNA function in synapse development and plasticity*

Carlos Fitzsimons (Amsterdam, The Netherlands) – *Two is better than one. Co-operative gene regulation by microRNAs in neural stem cells*

Davide De Pietri Tonelli (Genoa, Italy) – *Dissecting alternative pathways and functions of the microRNA biogenesis machinery in mammalian neurogenesis*

Chairs: Davide de Pietri Tonelli (Genoa, Italy), Gerhard Schratt (Marburg, Germany), Hermona Soreq (Jerusalem, Israel), Carlos Pfitzsimons (Amsterdam, The Netherlands)

S16 – The evolutionary diversity of nervous system development – from worms to humans

Gregor Bucher (Göttingen, Germany) – *Developmental conservation and evolution of the insect brain*

Angelika Stollewerk (London, UK) – *Evolution of neurogenesis in arthropods – conserved features and flexible tools*

Patrick Callaerts (Leuven, Belgium) – *The genetic basis of natural variation in mushroom body size in *Drosophila melanogaster**
Wieland Huttner (Dresden, Germany) – *Neural stem and progenitor cells and neocortex Expansion in development and Evolution*

Chairs: Nico Posnien (Göttingen, Germany), Max Stephen Farnworth (Göttingen, Germany)

S17 – Experience-dependent plasticity in chemosensation

Agustina Falibene (Würzburg, Germany) – *Pupal thermal experience affects olfactory centres of the adult ant brain*

Nathalie Mandairon (Lyon, France) – *Olfactory learning: key factors of neural plasticity in the mouse olfactory bulb*

Geraldine Wright (Newcastle upon Tyne, UK) – *A temporal code for sugar concentration from the gustatory neurons of bumblebees*

Scott Waddell (Oxford, UK) – *Re-evaluation of learned information in *Drosophila**

Chairs: Ricarda Scheiner (Würzburg, Germany), Sylvia Anton (Angers, France)

S18 – Computations – from sensations to decisions

Benedikt Grothe (Martinsried-Planegg, Germany)

Absolute versus relative perception of auditory processing – how spatial acoustic context determines sound localization

Andreas Schaefer (London, UK) – *Adaptive active sampling behavior underlies contextual modulation in an early sensory system*

Andrew D. Straw (Freiburg, Germany) – *Multiple fly visuo-motor behaviors predicted by a single biologically plausible circuit*

Markus Rothermel/Wolfgang Kelsch (Aachen/Mannheim, Germany) – *Cortical top-down control of early olfactory processing*

Chairs: Markus Rothermel (Aachen, Germany), Wolfgang Kelsch (Mannheim, Germany)

16:30–18:00 Uhr – Postersession IV

19:00–20:00 – Plenary Lecture, Hertie Foundation Lecture

Winrich Freiwald (New York, USA)

On the neural machinery for face recognition

Chair: Stefan Treue (Göttingen, Germany)

Friday, March 24, 2017

09:00–10:00 – Plenary Lecture, Norbert Elsner Lecture

Uwe Homberg (Marburg, Germany)

Neurobiology of spatial orientation in insects

Chair: Charlotte Förster (Würzburg, Germany)

10:00–11:30 Uhr – Postersession V

11:30–13:30 Uhr – Symposia IV (S19-S24)

S19 – Epigenetic mechanisms of behavior and physiological regulation

Andre Fischer (Göttingen, Germany) – *Epigenetic mechanisms in cognitive decline*
Inga Neumann (Regensburg, Germany) – *Epigenetic regulation of the oxytocin system within the lateral septum in social fear conditioning*

Noam Meiri (Bet Dagan, Israel) – *The balance between heat stress resilience and vulnerability is mediated by dynamic DNA methylation and de-methylation along the Corticotropin-Releasing-Hormone gene*

Aron Weller (Ramat Gan, Israel) – *Epigenetic mechanisms underlying parental high-fat diet induced obesity in the offspring*

Chairs: Aron Weller (Ramat Gan, Israel), Noam Meiri (Bet Dagan, Israel)

S20 – Common ground plan of the insect brain architecture

Kei Ito (Cologne, Germany) – *High-throughput systematic identification of novel neurons in the *Drosophila* brain as a reference for comparative analysis*

Keram Pfeiffer (Marburg, Germany) – *Comparison of the sky-compass pathway in different insect species*

Wolfgang Rössler (Würzburg, Germany) – *Evolution of a social insect brain – insights from comparative studies*

Nicholas Strausfeld (Tuscon, USA) – *Genealogical correspondence of brain centers across Pancrustacea*

Chairs: Kei Ito (Cologne, Germany), Ansgar Büschges (Cologne, Germany)

S21 – System memory consolidation during sleep

Susanne Diekelmann (Tübingen, Germany) – *Cueing memory reactivation during sleep*

Til Ole Bergmann (Tübingen, Germany) – *Neuronal oscillations mediating sleep-dependent memory consolidation*

Gordon Feld (Tübingen, Germany) – *The neurochemical mechanisms of sleep-dependent memory consolidation*

Tanja Lange (Lübeck, Germany) – *Effects of sleep on immunological memory processes*

Chairs: Til Ole Bergmann (Tübingen, Germany), Jan Born (Tübingen, Germany)

S22 – From monocytes to microglia – conditions influencing the fate of myeloid cells in the brain

Ingo Bechmann (Leipzig, Germany) – *Microglia aging*

Alexander Flügel (Göttingen, Germany) – *How resident macrophages/microglia determine the migration and function of autoimmune effector T cells*

Josef Priller (Berlin, Germany) – *From blood to brain: how myeloid cells can enter the CNS*

Marco Prinz (Freiburg, Germany) – *Origin and fate of macrophages in the CNS*

Chairs: Josef Priller (Berlin, Germany), Marco Prinz (Freiburg, Germany)

S23 – Comparative connectomics: Recent approaches and functional implications

Gáspár Jékely (Tübingen, Germany) – *Neuronal connectome of the *Platynereis* larva*

Albert Cardona (Ashburn, USA) – *The connectome of the larval *Drosophila* brain*
Gaia Tavosanis (Bonn, Germany) – *The calycal microglomerulus: a small circuit in the spotlight*

Rainer Friedrich (Basel, Switzerland) – *Deconstruction and reconstruction of olfactory computations in zebrafish*

Chairs: Andreas Thum (Constance, Germany), Michael Pankratz (Bonn, Germany)

S24 – Breaking News

14:30–16:30 Uhr – Symposia V (S25–S30)

S25 – Spike timing-dependent plasticity: from functions in circuits towards possible treatment of humans

Jochen Triesch (Frankfurt/M., Germany) – *STDP and its function in neural circuits*

Elke Edelmann (Magdeburg, Germany) – *How spike patterns shape spike timing-dependent plasticity rules and underlying signaling mechanisms*

Patrick Ragert (Leipzig, Germany) – *Non-invasive assessment of timing-dependent plasticity in the human motor system*

Andreas Vlachos (Düsseldorf, Germany) – *Repetitive transcranial magnetic stimulation: are we exploiting spike-timing dependent plasticity for the treatment of patients?*

Chairs: Elke Edelmann (Magdeburg, Germany), Volkmar Leßmann (Magdeburg, Germany)

S26 – New insights into functional and molecular dynamics of presynaptic calcium channels

Annette Dolphin (London, UK) – *N-type voltage-gated calcium channels: role of $\alpha 2\delta$ subunits in trafficking and function*

Bernd Fakler (Freiburg, Germany) – *Assembly and dynamics of macromolecular complexes in CNS synapses*

Stefan Hallermann (Leipzig, Germany) – *Presynaptic calcium influx and buffering at a fast central synapse*

Martin Müller (Zürich, Switzerland) – *Local protein degradation controls presynaptic calcium influx and homeostatic synaptic plasticity*

Chairs: Anna Fejtová (Magdeburg, Germany), Martin Heine (Magdeburg, Germany)

S27 – The neuroscience of good and evil: translational insights into pro- and anti-social decision-making

Bernd Weber (Bonn, Germany) – *The role of attention in third-party punishment*

Katja Bertsch (Heidelberg, Germany) – *Neurobiological contributions to a better understanding of human aggression: what can we learn from recent studies?*

Marijn van Wingerden (Düsseldorf, Germany) – *The neural basis of social choice in rodents*

Trynke de Jong (Regensburg, Germany) – *Animal models of anti-social behavior: role of oxytocin and vasopressin*

Chairs: Trynke de Jong (Regensburg), Marijn van Wingerden (Düsseldorf)

S28 – Glia – all the same? Increasing evidence for glial heterogeneity

Melanie Küspert (Erlangen, Germany) – *The dual-specificity phosphatase *Dusp15* is a downstream effector of *Sox10* and *Myrf* in myelinating oligodendrocytes*

Felix Beyer (Düsseldorf, Germany) – *Mechanistic insights of oligodendroglial cell generation from neural stem cells*

Rodrigo Lerchundi (Düsseldorf, Germany) – *Study of brain metabolism by single cell imaging*

Stephanie Griemsmann (Düsseldorf, Germany) – *Glutamate receptor targeting in glial cells*

Chairs: Stephanie Griemsmann (Düsseldorf, Germany), Felix Beyer (Düsseldorf, Germany)

S29 – To eat? To sleep? To run? Coordination of innate behaviors by hypothalamic circuits

Jens Brüning (Cologne, Germany) – *CNS-dependent regulation of glucose homeostasis*

Antoine Adamantidis (Bern, Switzerland) – *Thalamic integration of LH circuits in sleep-wake states*

Denis Burdakov (London, UK) – *Inhibitory interplay between orexin/hypocretin neurons and eating*

Tatiana Korotkova (Berlin, Germany) – *Top-down control of hypothalamic circuits regulates innate behaviors*

Chairs: Tatiana Korotkova (Berlin, Germany), Antoine Adamantidis (Bern, Switzerland)

S30 – Illuminating normal and diseased brain function with in vivo fluorescence imaging

Xiaowei Chen (Chongqing, China) – *Mouse auditory cortex is required for anticipatory motor response*

Mark Schnitzer (Stanford, USA) – *In vivo imaging studies of striatal ensemble neural dynamics in normal and parkinsonian states*

Jaime Grutzendler (New Haven, USA) – *Exploring the complexity of dementia neuropathology with in vivo optical imaging*

Aurel Busche (München, Germany) – *Restoring brain function in Alzheimer's mouse model by BACE inhibition*

Chairs: Mark Schnitzer (München, Germany), Arthur Konnerth (München, Germany)

16:30–18:00 Uhr – Postersession VI

19:00–20:00 – Plenary Lecture, Roger Eckert Lecture

David Julius (San Francisco, USA)

Understanding pain sensation: from physiology to atomic structure

Chair: Erwin Neher (Göttingen, Germany)

Saturday, March 25, 2017

8:30–10:30 Uhr – Symposia VI (S31–S36)

S31 – Transport mechanisms at the blood-brain barrier

Gert Fricker (Heidelberg, Germany) – *Drug Delivery to the brain by colloidal carriers*

Svetlana Gelperina (Khimki, Russia) – *Nanomedicine for efficient chemotherapy of brain tumours: from bench to bedside*

Ingolf E. Blasig (Berlin, Germany) – *Claudins and claudin mimetics – tight junction proteins in normal and ischemic blood-brain barrier*

Anne Mahringer (Heidelberg, Germany) – *Interaction and causal relationship of blood-brain barrier damage and CNS disease*

Chairs: Petra Henrich-Noack (Magdeburg, Germany), Ingolf E. Blasig (Berlin, Germany), Gert Fricker (Heidelberg, Germany)

S32 – The longitudinal course of psychosis – clinical and neurobiological aspects

Monika Budde & André Fischer (München, Germany) – *Disease trajectories in schizophrenia and bipolar disorder and the genome-environment interface*

Sarah Trost & Sarah Wolter (Göttingen, Germany) – *fMRI findings in the longitudinal course of psychosis*

Magdalena M. Brzózka (München, Germany) – *Analyzing mouse mutants of schizophrenia risk genes towards clinical omics and beyond*

Heike Bickeböller (Göttingen, Germany) – *Genotype-phenotype relationships of the longitudinal course of psychosis – statistical aspects*

Chairs: Peter G. Falkai (München, Germany), Thomas G. Schulze (München, Germany)

S33 – The multiple neural codes of the retina

Thomas Euler (Tübingen, Germany) – *Functional diversity in the mouse retina*

Tim Gollisch (Göttingen, Germany) – *Signal gating and neural coding in the retina under saccadic scene changes*

Olivier Marre (Paris, France) – *Reading the population code of the retina*

Ronen Segev (Beer Sheva, Israel) – *Decorrelation of retinal response to natural scenes by eye movements*

Chairs: Martin Greschner (Oldenburg, Germany), Tim Gollisch (Göttingen, Germany)

S34 – Glial cells in de- and remyelination

Mikael Simons (Göttingen, Germany) – *Mechanisms of myelin breakdown in demyelinating diseases*

Leda Dimou (Munich, Germany) – *NG2-glia in health and disease: Their role in the adult brain*

Martin Stangel (Hannover, Germany) – *Role of astrocytes in de- and remyelination*

Ralf Linker (Erlangen, Germany) – *Modulating glial cells in autoimmune encephalomyelitis – on the way to translational medicine?*

Chairs: Ralf Linker (Erlangen, Germany), Martin Stangel (Hannover, Germany)

S35 – Use it or loose it – cellular and molecular mechanisms of synapse remodeling in developmental plasticity

Weifeng Xu (Cambridge, Germany) – *Experience-dependent equilibration of AMPAR-mediated synaptic transmission during the critical period*

Ania Majewska (Rochester, USA) – *Microglia – a critical element of cortical plasticity*

Christian Lohmann (Amsterdam, The Netherlands) – *Plasticity for fine-tuning developing cortical circuits with single synapse precision*

Oliver Schlüter (Pittsburgh, USA) – *Molecules of the excitatory postsynapse govern the duration of plastic phases during brain development*

Chairs: Siegrid Löwel (Göttingen, Germany), Oliver Schlüter (Pittsburgh, USA)

S36 – Novel local mechanisms of motor control

Carmen Smarandache-Wellmann (Cologne, Germany) – *Two discrete pathways responsible for the intrasegmental coordination of limb movements in the abdominal ganglia of crayfish*

Eva M. Berg (Stockholm, Sweden) – *A local command neuron and the control of leg searching movements in the stick insect*

Abdel El Manira (Stockholm, Sweden) – *Modular microcircuits underlying gear changes during locomotion*

Keith Thomas Sillar (St. Andrews, UK) – *Regulation of locomotor network performance by the sodium pump in Xenopus frog tadpoles*

Chairs: Joachim Schmidt (Cologne, Germany), Abdel El Manira (Stockholm, Sweden)

10:30–12:00 Uhr – Postersession VII

12:30–13:30 – Plenary Lecture, Ernst Florey Lecture

Detlev Arendt (Heidelberg, Germany)

Evolution of neurons and nervous systems: a cell type perspective

Chair: Ansgar Büschges (Cologne, Germany)

13:30–15:00 Uhr – Postersession VIII

15:00–16:00 – Plenary Lecture, Otto Creutzfeldt Lecture

Monica Di Luca (Milan, Italy)

Encoding synaptic signals into gene expression: a role in brain physiology and diseases

Chair: Eckhard Friauf (Kaiserslautern, Germany)

Vorstandswahlen der NWG für die Amtsperiode 2017 – 2019

Wie schon mehrfach angekündigt, finden im Januar 2017 die Wahlen zum neuen Vorstand der Neurowissenschaftlichen Gesellschaft (NWG) statt. Laut Satzung müssen diese in Briefwahl durchgeführt werden. Damit die Briefe mit den Wahlunterlagen die Mitglieder in In- und Ausland erreichen, benötigt

die Geschäftsstelle die aktuelle Postadresse aller NWG-Mitglieder. Deshalb sind alle Mitglieder, die kürzlich umgezogen sind, aufgefordert, der Geschäftsstelle (korthals@mdc-berlin.de) bis spätestens 15. Dezember 2016 ihre neue Adresse mitzuteilen, sofern dies noch nicht geschehen ist.



Generell sind alle Mitglieder zur regen Beteiligung an den Vorstandswahlen aufgerufen. Die Kandidaten werden ab Dezember 2016 auf der NWG-Homepage vorgestellt werden.

11th FENS Forum of Neuroscience

7-11 July 2018 | Berlin, Germany

Organised by the Federation of European Neuroscience Societies (FENS)
Hosted by The German Neuroscience Society



The 20th Anniversary of FENS
Where European neuroscience meets the world

➔ Call for symposium and technical workshop proposals
1 February – 1 March 2017

The Programme Committee will select the scientific programme of the FENS Forum 2018 from proposals in all areas of neuroscience research, from scientists from all over the world.

For instructions and application for symposium and technical workshops proposals, please visit www.fens.org/2018



www.fens.org/2018



Neurowissenschaften in der gymnasialen Oberstufe

Schuljahr

2016/2017

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



Programmübersicht

Die Neurowissenschaftliche Gesellschaft e.V. (NWG) bietet bundesweit kostenlose Fortbildungsveranstaltungen für OberstufenlehrerInnen an. Interessierte LehrerInnen sind herzlich zur Teilnahme eingeladen.

26. September 2016 | Freiburg
**Neurotechnologie –
Forschung an der Verbindung
von Mensch und Maschine**

Kontakt: Dr. Birgit Ahrens
Tel.: 0761 2039575
E-Mail: birgit.ahrens@bcf.uni-freiburg.de

8. November 2016 | Berlin
Neues aus der Hirnforschung

Kontakt: Helga Fenz
Tel.: 030 94892931
E-Mail: helgafenz@aol.com

19. Januar 2017 | Rostock
Die Kommunikation des Gehirns

Kontakt: Prof. Dr. Anja Bräuer
Tel.: 0381 4948409
E-Mail: anja.braeuer@med.uni-rostock.de

26. Januar 2017 | Magdeburg
**Von Gedächtniskünstlern,
Aha-Momenten und Lernminimalisten –
Schulisches Lernen und Neuro-
wissenschaften**

Kontakt: Dr. Constanze Seidenbecher
Tel.: 0391 626392411
E-Mail: seidenc@lin-magdeburg.de

16. Februar 2017 | Tübingen
Lernen und Gedächtnis

Kontakt: Prof. Dr. Uwe Ilg
Tel.: 07071 2987602 (Hertie)
07071 2982377 (Schülerlabor)
E-Mail: uwe.ilg@uni-tuebingen.de

31. März 2017 | Heidelberg
**»Ich habe mich sozusagen selbst verloren« –
Erscheinungsbilder und Biologie der
Alzheimer-Erkrankung**

Kontakt: Prof. Dr. Andreas Draguhn / Susanne Bechtel
Tel.: 06221 544056
E-Mail: susanne.bechtel@physiologie.uni-heidelberg.de

27. April 2017 | Kaiserslautern
21. Juni 2017 | Heidelberg
**Über das Vergessen lernen –
praktische Versuche und Unterrichtsmaterialien zu Alzheimer im
Biologie- und NaWi-Unterricht**

Kontakt: Prof. Dr. Stefan Kins
Tel.: 0631 2052106/2107
E-Mail: L.Hanke@biologie.uni-kl.de

24. Februar 2017 | Berlin
**Von Menschen und Würmern:
was wir von C. elegans über Neuro-
degeneration lernen können**

Kontakt: Dr. Luiza Bengtsson
Tel.: 030 94062513
E-Mail: LaborTrifftLehrer@mdc-berlin.de

10. März 2017 | Berlin
Entwicklung des Nervensystems

Kontakt: Dr. Luiza Bengtsson
Tel.: 030 94062513
E-Mail: LaborTrifftLehrer@mdc-berlin.de

14. März 2017 | Magdeburg
**14. Magdeburger Tag der Erziehung –
Vorsicht Baustelle:
Das Gehirn in der Pubertät**

Kontakt: Prof. Dr. Katharina Braun
Tel.: 0391 6755001
E-Mail: madeleine.stiefel@ovgu.de

16. März 2017 | Leipzig
**Neue Erkenntnisse der Alzheimer-Forschung:
Von molekularen Mechanismen zum
Lebensstil**

Kontakt: Prof. Dr. Steffen Rossner / Dr. Max Holzer
Tel.: 0341 9725758 / 0341 9725759
E-Mail: rossn@medizin.uni-leipzig.de oder
holm@medizin.uni-leipzig.de

Neurowissenschaftliche
Gesellschaft e.V.
Geschäftsstelle
Max Delbrück Centrum für
Molekulare Medizin (MDC) Berlin-Buch
Robert-Rössle-Str. 10 | 13125 Berlin
Tel.: +49 30 94063336 | Fax: +49 30 94062813
E-Mail: gibson@mdc-berlin.de

Für die Anmeldung zur jeweiligen Veranstaltung
wenden Sie sich bitte an den lokalen Kontakt.

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

- > Kosmos Gehirn als Download
(<http://nwg.glia.mdc-berlin.de/de/info/cosmos.php>)
- > Bilddatenbank
(<http://nwg.glia.mdc-berlin.de/de/picturedb/>)
- > Kleines Sachwörterbuch der Neurowissenschaften
(<http://nwg.glia.mdc-berlin.de/de/courses/education/glossar.html>)
- > Unterlagen zur Lehrerfortbildung
(<http://nwg.glia.mdc-berlin.de/de/courses/education/documents/>)
- > Populärwissenschaftliche Vorträge
(<http://nwg.glia.mdc-berlin.de/de/info/lectures/index.php>)

Das Internetportal zum Thema
Neurowissenschaften:

<http://www.dasGehirn.info>

Ein Projekt der Gemeinnützigen
Hertie-Stiftung,
der Neurowissenschaftlichen
Gesellschaft e.V.
in Zusammenarbeit
mit dem ZKM
Zentrum für Kunst und
Medientechnologie
Karlsruhe.



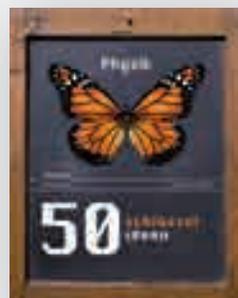
Die Bibliothek der Ideen

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

Bisher 17 Bände – jeder Band nur € 16.99



M. Redfern
50 Schlüsselideen – Erde



J. Baker
50 Schlüsselideen – Physik



T. Crilly
50 Schlüsselideen – Mathematik



B. Dupré
50 Schlüsselideen – Philosophie

Ausführliche Infos unter springer-spektrum.de

Editorial

Editorial: Computational Connectomics (Jochen Triesch und Claus C. Hilgetag), 3/16, 67–68

FENS Froum 2018 in Berlin (Helmut Kettenmann und Hans-Joachim Pflüger), 4/16, 109

Hauptartikel

Einfluss der Extrazellulären Matrix auf plastische Prozesse in jungen und alten Gehirnen. Extrazelluläre Matrix und Hirnplastizität (Renato Frischknecht und Max F.K. Happel), 1/16, 1–9

Form follows function: Aktin-bindende Proteine als wichtige Regulatoren erregender Synapsen (Marco B. Rust und Kristin Michaelsen-Preusse), 1/16, 10–16

Neurobiologie von Nahrungsmittelentscheidungen – zwischen Energiehomöostase, Belohnungssystem und Neuroökonomie (Laura Enax und Bernd Weber), 1/16, 17–25

Die Blut-Hirn-Schranke und ihre Regulation durch NF- κ B-Signalwege (Jan Wenzel und Markus Schwaninger), 2/16, 33–44

Auf der Suche nach dem menschlichen Engramm (Nikolai Axmacher), 2/16, 45–51

Neuronale Schaltkreise des Peinlichkeitserlebens (Sören Krach, Laura Müller-Pinzler, Lena Rademacher, David Sören Stolz, Frieder Michel Paulus), 2/16, 52–59

Konnektomik mit zellulärer Präzision. Zum Stand der Erkenntnisse (Moritz Helmstaedter) 3/16, 69–72

Das dynamische Konnektom (Simon Rumpel und Jochen Triesch), 3/16, 73–79

Connectomics: die Notwendigkeit von vergleichenden Studien (Gilles Laurent), 3/16, 80–82

Konnektivität und kortikale Architektur (Claus C. Hilgetag und Katrin Amunts), 3/16, 83–89

Verknüpfung von Struktur und Aktivität im menschlichen Gehirn: Theorien helfen, aus komplexen Daten Wissen zu generieren (Leon Stefanovski, Amna Ghani, Anthony Randal McIntosh, Petra Ritter), 3/2016, 91–97

Struktur und Funktion neuronaler Dendriten (Carsten Duch und Stefanie Ryglewski), 4/16, 110–123

Cajal-Retzius Zellen: Architekten der kortikalen Entwicklung (Werner Kilb und Michael Frotscher), 4/16, 124–129

Forschung/Forschungsförderung

Das Hertie-Institut für Klinische Hirnforschung. Ein Modell zukünftiger Universitätsmedizin? (Thomas Gasser, Mathias Jucker, Holger Lerche, Astrid Proksch, Peter Thier, Ulf Ziemann), 1/2016, 27–29

DFG Forschergruppe FOR 2419. Plastizität versus Stabilität: Molekulare Mechanismen der Synapsenstärke (Matthias Kneussel und Thomas Oertner), 2/2016, 60–61

DFG-Graduiertenkolleg 2162. Entwicklung und Vulnerabilität des Zentralnervensystems (D. Chichung Lie), 3/16, 98–99

Forschergruppe (FOR 2289) – Calcium-Homöostase bei Neuroinflammation und -degeneration: Neue Ansätze für die Therapie der Multiplen Sklerose? (Ricarda Diem), 4/16, 130–132

Preise

Jugend forscht – Sonderpreis der Neurowissenschaftlichen Gesellschaft 2016, 3/16, 104

Nachruf

Uwe Heinemann (17. 2. 1944–8. 9. 2016) (Heinz Beck, Andreas Draguhn, Heiko Luhmann und Dietmar Schmitz), 4/16, 137–138

Nachrichten aus der Neurowissenschaftlichen Gesellschaft

Alzheimer Forschung Initiative e. V. schreibt Fördergelder aus, 1/2016, 32

Einladung zur Mitgliederversammlung während des FENS Forum 2016 in Kopenhagen (2.–6. Juli 2016), 2/2016, 64

Fortbildungsprogramme der NWG 2016 und 2017, 2/2016, 64

Göttinger Tagung der Neurowissenschaftlichen Gesellschaft 2017, 2/2016, 64–66

NWG-Reisestipendien für das FENS Forum 2016 in Kopenhagen vergeben, 2/2016, 66

Protokoll der Mitgliederversammlung, 3/16, 102–104

Kursprogramm 2017 der Neurowissenschaftlichen Gesellschaft e. V., 3/16, 105–106

Aufruf zu Kandidatenvorschlägen für Wahl des Vorstands 2017–2019, 3/16, 106

Programm der 12. Göttinger Tagung der Deutschen Neurowissenschaftlichen Gesellschaft (22.–25. März 2017), 4/16, 139–144

Stipendien für Symposium in Jerusalem vergeben, 4/16, 139

Tierversuche verstehen. Transparenz und proaktive Kommunikation über tierexperimentelle Forschung (Stefan Treue und Roman Stilling), 4/16, 133–135

Vorstandswahlen der NWG für die Amtsperiode 2017–2019, 4/16, 144

Bücher

Zeit. Was sie mit uns macht und was wir aus ihr machen (besprochen von Georg W. Kreutzberg), 1/2016, 30–31

50 Schlüsselideen Hirnforschung (besprochen von Anja Hoffmann), 2/2016, 62–63

Evolution, Denken, Kultur (besprochen von Michael Koch), 3/16, 100–101

Herman Oppenheim – ein Begründer der Neurologie (besprochen von Stephan A. Brandt), 4/16, 136

Autoren

Kettenmann, Helmut, 4/16, 109

Amunts, Katrin, 3/16, 83–89

Axmacher, Nikolai, 2/16, 45–51

Beck, Heinz, 4/16, 137–138

Brandt, Stefan A., 4/16, 136

Carsten Duch, 4/16, 110–123

Diem, Ricarda, 4/16, 130–132

Draguhn, Andreas, 4/16, 137–138

Enax, Laura, 1/16, 17–25

Frischknecht, Renato, 1/16, 1–9

- Frotscher, Michael, 4/16, 124–129
Gasser, Thomas, 1/2016, 27–29
Ghani, Amna 3/2016, 91–97
Happel, Max F.K., 1/16, 1–9
Helmstaedter, Moritz, 3/16, 69–72
Hilgetag, Claus C., 3/16, 67–68; 83–89
Hoffmann, Anja, 2/2016, 62–63
Jucker, Mathias, 1/2016, 27–29
Kilb, Werner, 4/16, 124–129
Kneussel, Matthias, 2/2016, 60–61
Koch, Michael, 3/16, 100–101
Krach, Sören, 2/16, 52–59
Kreutzberg, Georg W., 1/2016, 30–31
Laurent, Gilles, 3/16, 80–82
Lerche, Holger, 1/2016, 27–29
Lie, D. Chichung, 3/16, 98–99
Luhmann, Heiko, 4/16, 137–138
McIntosh, Anthony Randal, 3/2016, 91–97
Michaelsen-Preusse, Kristin, 1/16, 10–16
Müller-Pinzler, Laura, 2/16, 52–59
Oertner, Thomas, 2/2016, 60–61
Paulus, Frieder Michel, 2/16, 52–59
Pflüger, Hans-Joachim, 4/16, 109
Proksch, Astrid, 1/2016, 27–29
Rademacher, Lena, 2/16, 52–59
Ritter, Petra, 3/2016, 91–97
Rumpel, Simon, 3/16, 73–79
Rust, Marco B., 1/16, 10–16
Ryglewski, Stefanie, 4/16, 110–123
Schmitz, Dietmar, 4/16, 137–138
Schwaninger, Markus, 2/16, 33–44
Stefanovski, Leon, 3/2016, 91–97
Stilling, Roman, 4/16, 133–135
Stolz, David Sören, 2/16, 52–59
Thier, Peter, 1/2016, 27–29
Treue, Stefan, 4/16, 133–135
Triesch, Jochen, 3/16, 67–68; 73–79
Weber, Bernd, 1/16, 17–25
Wenzel, Jan, 2/16, 33–44
Ziemann, Ulf, 1/2016, 27–29
- Entzündung, 2/16, 33–44
Gedächtnis, 1/16, 1–9
Gehirnevolution, 3/16, 80–82
Generatives Gedächtnis, 2/16, 45–51
Großhirnrinde, 3/16, 69–72
Hippokampus, 4/16, 124–129
Interpersonelle Emotionen, 2/16, 52–59
Konnektomik, 3/16, 69–72
Kortex, 1/16, 1–9
kortikale Entwicklung, 4/16, 124–129
Lernen, 1/16, 1–9
Marginalzone, 4/16, 124–129
Motorneuron, 4/16, 110–123
Nahrungsmittelentscheidungen, 1/16, 17–25
NEMO, 2/16, 33–44; 3/16, 69–72
Neokortex, 4/16, 124–129
Neuraler Schaltkreis, 3/16, 80–82
Neurobiologie, 1/16, 17–25
neuronale Migration, 4/16, 124–129
Neuronale Plastizität, 3/16, 73–79
Neuronales Netzwerk, 3/16, 73–79
Neuroökonomie, 1/16, 17–25
NF-κB, 2/16, 33–44
Peinlichkeit, 2/16, 52–59
Plastizität, 1/16, 1–9
Profilin, 1/16, 10–16
Proteinumsatz, 1/16, 1–9
Reelin, 4/16, 124–129
Soziale Ängstlichkeit, 2/16, 52–59
Soziale Neurowissenschaften, 2/16, 52–59
Stellvertretende Peinlichkeit, 2/16, 52–59
Struktur-Funktionsbeziehungen, 4/16, 110–123
Synaptische Fluktuation, 3/16, 73–79
Synaptische Integration, 4/16, 110–123
Synaptische Plastizität, 1/16, 10–16
Vergleichende Neurowissenschaften, 3/16, 80–82
Zwei-Photonen-Mikroskopie, 3/16, 73–79

Keywords

- Aktin-Dynamik, 1/16, 10–16
Alzheimer-Erkrankung, 2/16, 45–51
Autismus, 2/16, 52–59
Blut-Hirn-Schranke, 2/16, 33–44
Cofilin, 1/16, 10–16
Computermodell, 3/16, 73–79
Dekodierung, 2/16, 45–51
Dendriten, 4/16, 110–123, 124–129
Dendritischer Dorn, 1/16, 10–16
Elektronenmikroskopie, 3/16, 69–72
Endothelzellen, 2/16, 33–44
Engramm, 2/16, 45–51
Entscheidungsverhalten, 1/16, 17–25

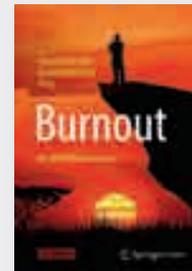
Hilfe zur Selbsthilfe



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



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



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



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



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



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



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



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



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



Sie wollen Aufmerksamkeit für Ihr Buch? Publizieren Sie bei Springer!

- Professionelle Begleitung und persönliche Unterstützung
- Alle Formate: eBook, innovative Online-Formate und Print-Buch
- Schnelle Verbreitung und globale Reichweite

+ Formate
+ Leser

Besuchen Sie: springer.com/autoren



A19897

Springer Shop

Entdecken Sie alle aktuellen Angebote und Aktionen.

- Über **265.000** Titel aus allen Fachgebieten
- eBooks sind auf **allen Endgeräten** nutzbar
- **Kostenloser Versand** für Print Bücher weltweit



#SpringerSpecial



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

Eintrag in das Mitgliederverzeichnis:

Name _____

Vorname _____

Titel _____

Dienstadresse

Universität/Institut/Firma _____

Straße _____

PLZ, Ort _____

Tel./Fax/eMail _____

Privatadresse

Straße _____

PLZ, Ort _____

Tel./Fax _____

Datum/Unterschrift des neuen Mitglieds _____

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

Datum/Unterschrift _____

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

Datum/Unterschrift _____

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

13092 Berlin

Ich optiere für folgende 2 Sektionen:
(bitte ankreuzen)

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

Ich bin Student ja nein
(Bescheinigung anbei)

Ich bin weiblich männlich

Jahresbeitrag:
(bitte ankreuzen)

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

Überweisung:

Bankverbindung: Berliner Bank AG,
IBAN: DE39 1007 0848 0463 8664 05
BIC: DEUTDE33110

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

Kartennummer _____

Exp. Date _____

Betrag _____

Name _____

Unterschrift _____

BANKEINZUGSERMÄCHTIGUNG

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

bei der Bank _____

IBAN _____

BIC _____

einmal jährlich den Mitgliedsbeitrag in Höhe von
€ _____ einzuziehen

Ort, Datum _____

Unterschrift _____

Kontoinhaber _____

Anschrift _____

Robot Stereotaxy

Drill & Microinjection Robot • Drill & Glass Capillary Robot • Drill & Probe Holder Robot

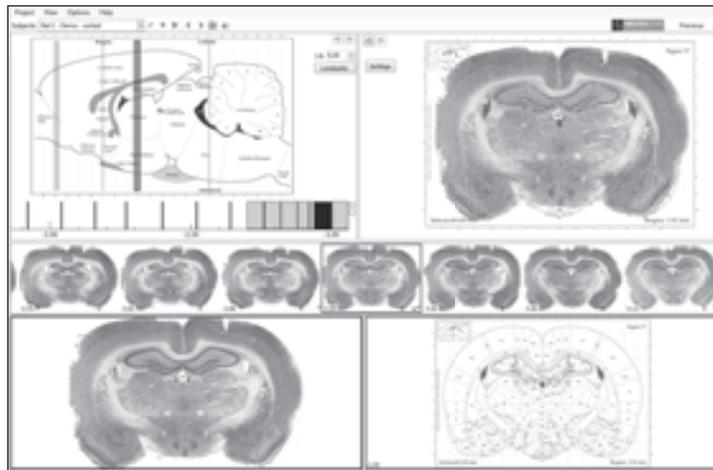
Microinjection Robot • Nanoinjection Robot • Optogenetics Robot • Drill Robot • Smart BregmaFinder



- Atlas Integration
- Head Tilt Correction
- Brain Size Correction
- Autostop Drilling
- Automated Craniotomy
- No Tool Exchange
- High Throughput Drill & Inject
- Multiple Animal Procedures
- Multisite Injections

HistoMatch

Dedicated software tool for precise matching between histology slices and atlas sections increases confidence in the reconstruction procedure



- Automated export of histology slices into a sorted set of digital image files
- Straightforward identification and assignment of the histology slices that best fit to the given atlas sections for the brain region of interest
- Versatile tools for fine adjustment/tuning between histology slices and atlas sections (translation, rotation, stretching, shrinking, scaling)
- Histology slices and atlas sections are shown superimposed as a result of the matching procedure