

NOVEMBER 2004
X. JAHRGANG

D 13882 F
ISSN 0947-0875

4.04

Perspektiven der Hirnforschung



Neuro forum

Organ der Neurowissenschaftlichen Gesellschaft



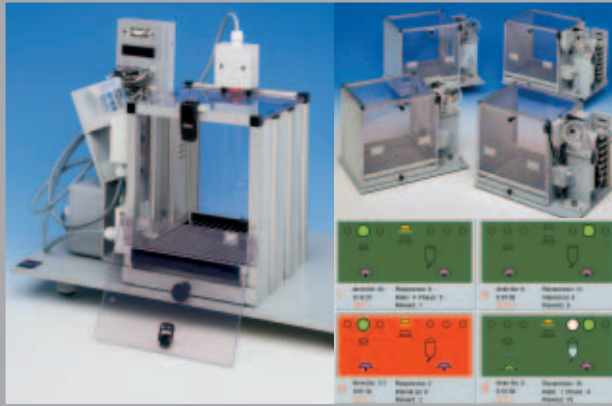
Neuronale Migrationstörungen und Epilepsie

Das Umfeld macht es: wie Interneurone fürs Leben lernen!

Axon-Glia-Interaktion und Myelinisierung

Sophisticated Research Instrumentation for Life Sciences and Laboratories

Operant Behavior Systems



- The complete solution for drug research
- Fully computerized custom systems for rats and mice
- Includes ready-to-use trials such as FR, VR, PR, FI, VI, DRH and DRL
- Create your own schedules with the unique program composer!

VideoMot 2 - Video Activity System



- For all arenas including open field, water maze, elevated plus maze, radial maze...
- Outputs distance travelled, time spent, latencies, entries, speed, rotation
- With key-board event recorder

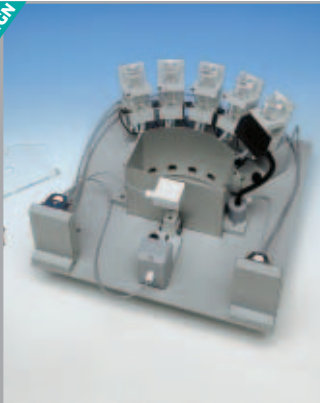
Stereotaxic Systems



- For all lab animals
- 3-dimension precision manipulator for left- & right-hand use
- Optional fine adjustment in the 3rd axis
- Choice of animal adapters, ear bars & accessories

NEW DESIGN

5-Hole-Box



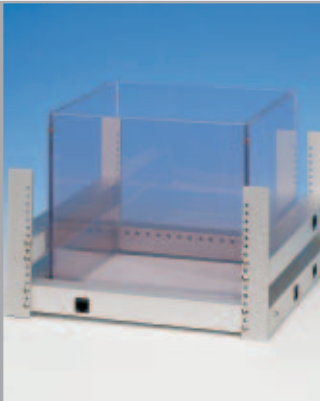
- Versatile attention testing system for rats & mice
- 5-choice serial reaction task
- Pellet feeder or liquid dispenser configuration
- Assess incorrect, correct & premature responses

Startle Response



- Analyze acoustic, tactile & fear-potentiated startle
- Control 4 units with one PC
- User-defined trial sequences
- Complex pre-pulse designs
- Outputs response latency & amplitude

Motility Systems



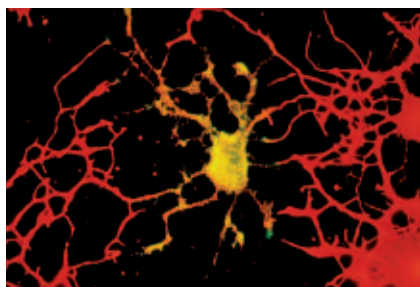
- Study open field behavior or home-cage activity
- Variable box sizes and infra-red sensor densities
- Vertical movement detection
- Detailed spatial & temporal analysis of locomotion

Contact us for other products and details.

TSE
Technical & Scientific
Equipment GmbH



Siemensstr. 21
61352 Bad Homburg/Germany
Phone: +49 (0) 61 72-7 89-0
Fax: +49 (0) 61 72-7 89-50 0
E-Mail: info@TSE-Systems.de
Internet: <http://www.TSE-Systems.de>



Zum Titelbild: Doppelmarkierung von primären Oligodendrozyten. NG2-Proteoglycan (gelb) wird von Oligodendrozyten Vorläuferzellen exprimiert und überlappt mit einer Subpopulation der O4-positiven Zellen (siehe S. 270).



**Vorstand der
Amtsperiode 2003/2005**

Präsident:
**Prof. Dr. Herbert Zimmermann,
Frankfurt/M.**

Vizepräsident:
Prof. Dr. Klaus-Peter Hoffmann, Bochum

Schatzmeister:
Prof. Dr. Andreas Draguhn, Heidelberg

Generalsekretär:
Prof. Dr. Helmut Kettenmann, Berlin

*Sektionssprecher
Computational Neuroscience:*
Prof. Dr. Klaus Pawelzik, Bremen

Entwicklungsneurobiologie/Neurogenetik:
Prof. Dr. Sigrun Korsching, Köln

Klinische Neurowissenschaften:
Prof. Dr. Mathias Bähr, Göttingen

*Kognitive Neurowissenschaften
und Verhalten:*
Prof. Dr. Niels Birbaumer, Tübingen

Molekulare Neurobiologie:
Prof. Dr. Hans Werner Müller, Düsseldorf

Neuropharmakologie und -toxikologie:
Prof. Dr. Werner J. Schmidt, Tübingen

Systemneurobiologie:
Prof. Dr. Hermann Wagner, Aachen

Zelluläre Neurobiologie:
Prof. Dr. Tobias Bonhoeffer, Martinsried

INHALT 255

HAUPTARTIKEL

Carola A. Haas 256
Neuronale Migrationstörungen und Epilepsie

Marcus J. Wirth, Silke Patz, Jochen Grabert und Petra Wahle 261
Das Umfeld macht es: wie Interneurone fürs Leben lernen!

Eva-Maria Krämer und Jacqueline Trotter 268
Axon-Glia-Interaktion und Myelinisierung –
oder wie ein erster Kuss in Umhüllung resultiert

ARTIKEL DES QUARTALS

Tanimoto, H., Heisenberg, M., Gerber B. 276
Experimental psychology: event timing turns punishment to reward

INSTITUTSVORSTELLUNG

Wolfgang Löscher 278
Das Zentrum für systemische Neurowissenschaften (ZSN) in Hannover

GRK-VORSTELLUNG

Eve-Marie Engels 279
Die ethischen Herausforderungen der Neurowissenschaften

NACHRICHTEN AUS DER NEUROWISSENSCHAFTLICHEN GESELLSCHAFT

Kursprogramm 2005 282
Gertrud-Reemtsma-Promovendenpreis 283
Neurowissenschaften in der gymnasialen Oberstufe 2005 285
Vorstandswahl für die Amtsperiode 2005 - 2007 285
FENS etabliert das „Network of European Neuroscience Schools“ (NENS) 286

BÜCHER

Selbstbestimmen – Gehirnforschung und die Frage: Was sollen wir tun? 286
Fragen und Antworten zu den Neurowissenschaften 287

AUSBLICK/IMPRESSUM 288



Neuronale Migrationstörungen und Epilepsie

Carola A. Haas

Zusammenfassung

Epilepsien gehören zu den häufigsten neurologischen Erkrankungen, deren Genese nur ansatzweise verstanden ist. Eine der Ursachen für die Entstehung von Epilepsie können neuronale Migrationsstörungen sein. In letzter Zeit sind mehrere Moleküle identifiziert worden, die Schlüsselfunktionen bei der Wanderung und Positionierung von Nervenzellen während der Schichtenbildung des Gehirns haben. Insbesondere das Glykoprotein Reelin spielt dabei eine wesentliche Rolle, wie aus Studien an der Reelin-defizienten Reeler-Maus hervorgeht. Wir haben vor kurzem zeigen können, dass Reelinmangel mit dem Auftreten einer lokalen Migrationstörung im Gyrus dentatus von Patienten mit Temporallappenepilepsie (TLE) korreliert. TLE wird fast immer von Ammonshornsklerose begleitet, die durch einen selektiven Zelltod der Prinzipalneurone im Ammonshorn und einer Störung der Schichtung des Gyrus dentatus, der sog. Körnerzelldispersion, charakterisiert wird. Interessanterweise fanden wir eine direkte Korrelation zwischen Ausprägung der Dispersion und lokalem Reelinmangel bei den TLE-Patienten. Parallel dazu konnte bei diesen Patienten im Bereich der Dispersion das Auftreten eines radialen Gliazellgerüsts nachgewiesen werden, das normalerweise nur während der Entwicklung des Gehirns vorhanden ist. Ähnliche Befunde haben wir auch bei experimentell induzierter Epilepsie bei Mäusen erheben können, sodass wir davon ausgehen, dass die Körnerzelldispersion tatsächlich eine durch Reelinmangel entstandene lokale Migrationsstörung darstellt.

Abstract

Epilepsies belong to the most frequent neurological disorders, but it is largely unknown how they develop. One possible cause of epilepsy are neuronal migration disorders. Recently, several molecules have been identified which play key roles in the regulation of neuronal migration and positioning during lamination of the brain. In particular, the glycoprotein reelin is essential for this process as it is evident from studies in the reelin-deficient reeler mouse. We showed recently that a local reelin deficiency correlates with a defect in neuronal migration in the dentate gyrus of temporal lobe epilepsy (TLE) patients. TLE is most often accompanied by Ammon's horn sclerosis which is characterized by selective cell death of principle neurons and a disturbed lamination of the dentate gyrus, termed granule cell dispersion. Interestingly, we found a direct correlation between the extent of dispersion and a local reelin deficiency in TLE-patients. In addition, we observed the appearance of a radial glial network in the area of dispersion, which is normally present only during brain development. Similar results were obtained in mice after experimentally induced epilepsy, suggesting that granule cell dispersion represents a local migration defect which may result from a local reelin deficiency.

Key words: dentate gyrus; neuronal migration; Ammon's horn sclerosis; reelin

Einleitung

Epilepsien gehören mit einer Prävalenz von ca. 1% zu den häufigsten neurologischen Erkrankungen. Sie stellen eine heterogene Krankheitsgruppe dar, deren gemeinsames Merkmal wiederholte, nicht provozierte epileptische Anfälle sind, die John H. Jackson schon vor ca. 150 Jahren als exzessive lokale Entladungen der grauen Substanz des Gehirns definierte. Diese Definition ist auch

heute noch prinzipiell gültig. Der epileptische Anfall wird durch eine pathologisch synchronisierte, exzessive Entladung von Nervenzellen gekennzeichnet, die sich durch multizelluläre Synchronisation auf benachbarte Hirnregionen oder über kommissurale Verbindungen auf die contralaterale Hemisphäre ausbreitet. In Abhängigkeit von der Lokalisation und der Anzahl der vorübergehend epileptischen Neurone entstehen elektroenzephalographisch fassbare Veränderungen

gen und schließlich im epileptischen Anfall auch klinische Phänomene wie Änderungen des Verhaltens, des Bewusstseins und der Wahrnehmung. Je nach Ursprung und Ausbreitung wird zwischen primär generalisierten und fokalen Epilepsien unterschieden. Erstere haben ihren Ursprung in mehreren Hirnarealen, während fokale Epilepsien einen meist einseitig lokalisierten Fokus aufweisen, von dem aus sich die epileptische Aktivität ausbreitet. Oft besteht dieser Fokus aus einer strukturell und funktionell umschriebenen Region, die epileptogen wirkt. Wie in dem fokalen Herd epileptische Aktivität entsteht ist noch weitgehend hypothetisch: es gibt Hinweise dafür, dass im epileptischen Fokus eine Übererregbarkeit der exzitatorischen Nervenzellen aufgrund reduzierter Inhibition vorliegt. Andererseits gibt es aber auch Hinweise für eine Verstärkung der Inhibition, die erst sekundär eine kompensatorische Exzitation mit Hypersynchronie zur Folge hat.

Epilepsien können unterschiedlich verursacht werden z.B. durch entwicklungsbedingte Störungen der Hirnstruktur (Palmini et al. 1991; Raymond et al. 1995; Fauser et al. 2004; Haas und Frotscher 2004), aber auch durch Schlaganfall, Ischämie, Hirntrauma oder entzündliche Prozesse. Klinisch sind vor allem die fokalen Epilepsien des Temporallappens wichtig, da sie auf medikamentöse Behandlung häufig nicht ausreichend ansprechen. Die Temporallappenepilepsie (TLE) ist mit 70% die häufigste Form der fokalen Epilepsien und stellt mit 40% die häufigste Epilepsie des Erwachsenenalters dar (Engel, Jr. 2001). In fast allen Fällen hat die TLE ihren Ursprung im mesialen Anteil, d.h. in der Amygdala und in der Hippokampusformation. Da sich die TLE durch häufige Pharmakoresistenz auszeichnet, werden TLE-Patienten erst nach neurochirurgischer Entfernung des betroffenen Hippokampus anfallsfrei.


Ammonshornsklerose, Körnerzelldispersion und Reelin

Die häufigste strukturelle Abnormalität der TLE ist die Ammonshornsklerose (AHS), die in 90% der TLE-Fälle zu finden ist (Thom et al. 2002). Sie ist durch den selektiven Untergang der Prinzipalneurone in CA1, CA3 und im Hilus des Hippokampus, wie auch durch eine Dispersion des Körnerzellbandes des Gyrus dentatus gekennzeichnet (Abbildung 1; Houser 1990; Armstrong 1993). Es wird angenommen, dass überlebende Nervenzellen im epileptischen Hippokampus als Reaktion auf den selektiven



Zelltod aussprossen und neue Verbindungen herstellen, die den partiell denervierten Hippokampus wieder re-innervieren. Diese Sprossungsvorgänge tragen wahrscheinlich dazu bei, dass sich ein neuer hippokampaler Neuronenkreis etabliert, der zur Entstehung und Weiterleitung der epileptischen Aktivität beiträgt (Mathern et al. 1997; Sloviter 1994). Über die Ursachen der TLE und der damit verbundenen Ammonshornsklerose ist bisher wenig bekannt. Neuere Untersuchungen legen die Vermutung nahe, dass als primäres Substrat die AHS vorliegt, die ihrerseits wiederum durch die sich wiederholenden Anfälle verstärkt wird (Blümcke et al. 2002). Außerdem mehren sich Hinweise der sog. „dual pathology“, bei der Epilepsiepatienten sowohl kortikale Dysplasien, entwicklungsbedingte lokale Migrationstörungen als auch AHS aufweisen (Fauser et al. 2004). Die AHS beinhaltet meistens auch Körnerzelldispersion (granule cell dispersion, GCD), die ursprünglich von C. Houser (1990) beschrieben wurde und eine Verbreiterung, in manchen Fällen auch eine Verdoppelung des Körnerzellbandes des Gyrus dentatus darstellt (Abbildung 1). Anders als im Normalfall erscheinen die Körnerzellen bei GCD elongiert und bipolar und sind oft säulenartig angeordnet, sodass der Eindruck von „wandernden Zellen“ entsteht (Abbildung 1d). Als mögliche Ursache hat C. Houser eine lokale Migrationsstörung postuliert, da in ihrer Studie kein Zusammenhang mit der Häufigkeit oder Dauer der epileptischen Anfälle, dafür aber eine Korrelation mit dem Auftreten von Fieberkrämpfen in der frühen Kindheit der untersuchten Patienten zu finden war (Houser 1990). Spätere Studien haben diese Befunde bestätigen können (Mathern et al. 1997; Lurton et al. 1998). Bisher ist allerdings unklar, ob und wie GCD zur Entstehung oder Aufrechterhaltung epileptiformer Aktivität im Hippokampus beiträgt. Freiman et al. (2002) konnten in Hippokampi von TLE-Patienten durch Tracing einzelner humaner, dispergierter Körnerzellen tatsächlich zeigen, dass GCD zu Änderungen der Konnektivität im menschlichen Gyrus dentatus führt. Auch im Tiermodell findet sich eine klare Korrelation zwischen dem Auftreten von GCD und fokalen epileptischen Anfällen (Boullier et al. 1999).

Was wissen wir über die Entstehung der GCD? Interessanterweise zeigt die Reelin-defiziente Reeler-Maus einen ähnlichen Migrationsdefekt im Gyrus dentatus: die Körnerzellen liegen nicht mehr dicht gepackt vor, sondern sind locker im Hilus verteilt (Stanfield und Cowan 1979; Drakew et al. 2002; Frotscher et al. 2003). Der Reeler-Maus fehlt aufgrund eines Gen-Defektes das Molekül Reelin, ein großes extrazelluläres Glycoprotein, das während der Embryonalentwicklung von Cajal-Retzius-Zellen synthetisiert und sezerniert wird (d'Arcangelo et al. 1997; Haas et al. 2000). Fehlt Reelin, hat dies erhebliche Störungen der Schichtenbildung im Neokortex, Kleinhirn und Hippokampus zur Folge (d'Arcangelo et al. 1995; Hirotsune et al. 1995). Früh entstandene Projektionsneurone der tiefen kortikalen Schichten befinden sich dann unter der Kortexoberfläche. Im Hippokampus bildet sich eine doppelte Pyramidenzellschicht und falsch positionierte Körnerzellen in der Hilusregion. Ein Defekt im Reelin-Gen beim Menschen führt zum Krankheitsbild der Lissencephalie (Hong et al. 2000). Interessanterweise wurde in Hippokampi von Reeler-Mäusen (Coulin et al. 2001) wie auch in Hippokampi von TLE-Patienten mit AHS eine vermehrte Anzahl von Cajal-Retzius-Zellen beobachtet (Blümcke et al. 1999). Außerdem spielen CR-Zellen und Reelin eine wichtige Rolle bei der Etablierung von spezifischen Faserprojektionen während der Entwicklung des Hippokampus (del Rio et al. 1997; Ceranik et al. 1999, 2000). Diese Befunde legen die Vermutung nahe, dass Änderungen der Reelin-Expression zum Entstehen der GCD beitragen könnten.



Analyze this!

NEW:
PhenoLab
For details: www.noldus.com

Innovative tools for behavioral research

Noldus Information Technology bv

Wageningen, The Netherlands

Phone: +31-317-497677

E-mail: info@noldus.nl

Noldus Information

Technology GmbH

Freiburg, Germany

Phone: +49-761-4701600

E-mail: info@noldus.de

Noldus Information Technology Inc.

Leesburg, VA, U.S.A.

Phone: +1-703-771-0440

Toll-free: 1-800-355-9541

E-mail: info@noldus.com

EthoVision - Video tracking system for automation of behavioral experiments

PhenoTyper - Integrated home cage observation tool

The Observer - System for collection and analysis of observational data, live or from video

Theme - Powerful tool for detection and analysis of hidden patterns in behavior

UltraVox - System for automatic monitoring of ultrasonic vocalizations

Noldus
Information Technology

www.noldus.com

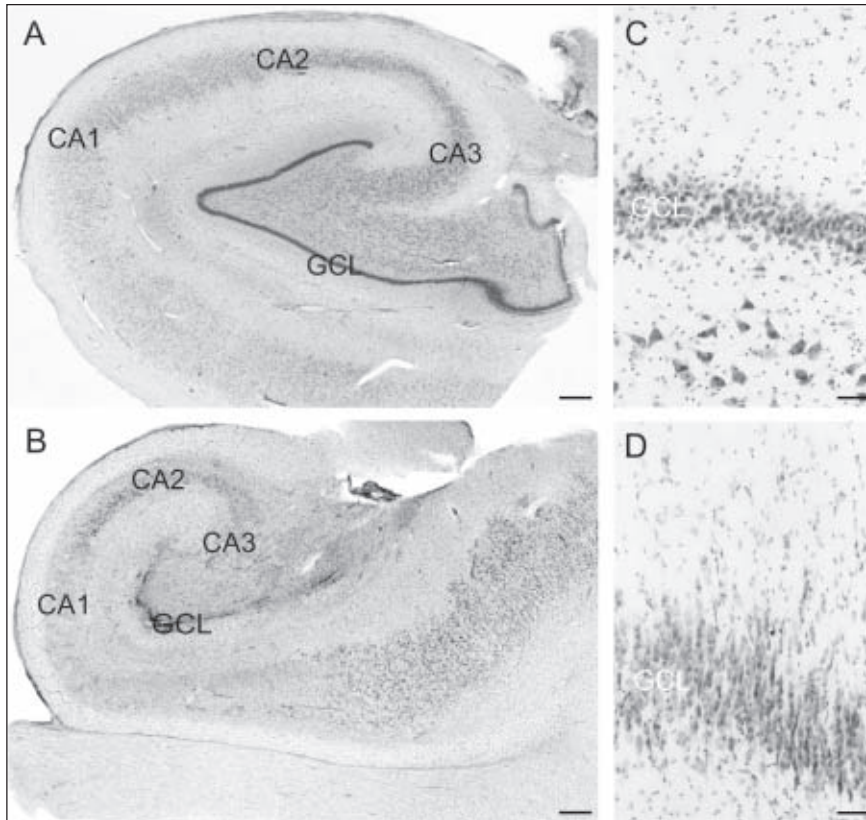


Abb.1.: Histologischer Schnitt eines normalen und eines epileptischen menschlichen Hippokampus (Cresyl-Violett-Färbung). (A) Normaler menschlicher Hippokampus, in dem die Pyramidenzellen des Ammonshorn (CA1-3) und die Körnerzellen des Gyrus dentatus (GCL) normal verteilt sind. (B) Hippokampus eines Epilepsiepatienten, mit den charakteristischen Merkmalen der Ammonshornsklerose, dem selektiven Neuronenuntergang in den Sektoren CA1 und CA3 und einer Verbreiterung des Körnerzellbandes (Körnerzelldispersion). (C) Dicht gepackte Körnerzellschicht eines normalen Gyrus dentatus. (D) Körnerzelldispersion eines epileptischen Hippokampus. Das Körnerzellband ist verbreitert und die dichte Packung der Nervenzellen ist aufgehoben. Maßstab: A, B: 600µm; C, D: 75µm. (aus Haas und Frotscher 2004; copyright Kluwer Academic Publishers).

Um diese Hypothese zu testen, haben wir humanes Hippokampusgewebe, das TLE-Patienten aus therapeutischen Gründen neurochirurgisch entfernt wurde, auf Änderungen der Reelin-Synthese hin untersucht. Zuerst fanden wir, dass im normalen menschlichen Hippokampus Reelin-synthetisierende CR-Zellen persistieren (Haas et al. 2002). In Hippokampi von TLE-Patienten zeigte sich eine erstaunliche Korrelation: je stärker die GCD ausgeprägt war, desto mehr war eine Reduktion der Reelin-Expression zu beobachten (Abbildung 2), d.h. dass die Ausprägung der GCD mit einem lokalen Reelinmangel bei TLE-Patienten einhergeht. Diese Beobachtung konnten wir auch durch quantitative real-time PCR-Messungen bestätigen (Haas et al. 2002). Beim Vergleich dieser Befunde mit klinischen Parametern fanden wir keine Korrelation mit dem Alter der untersuchten Patienten, dem Anfallsbeginn oder

mit der Dauer der epileptischen Anfälle, so dass der lokale Reelinmangel bei TLE-Patienten eher durch entwicklungsbedingte Ursachen erklärbar sein könnte.

Um eine Reelin-Wirkung auf Körnerzellen zu erreichen, ist die Ausstattung mit den entsprechenden Signalmolekülen Voraussetzung. Reelin bindet an Lipoprotein-Rezeptoren, den Apolipoprotein-E-Rezeptor 2 (ApoER2) und den Very-Low-Density Lipoprotein-Rezeptor (VLDLR), die wiederum das zytosplasmatische Adapter-Protein Disabled-1 (Dab1) aktivieren. Diese Signalkaskade konnte durch die Analyse der entsprechenden Knock-out-Mäuse aufgeklärt werden, da diese den Reeler-Phänotyp aufweisen (Howell et al. 1997; Sheldon et al. 1997; Trommsdorf et al. 1999). Mittels real-time PCR-Messungen gelang es uns, die Expression der Reelin-Rezeptoren und von Dab-1 im menschlichen Hippokampus quantitativ zu bestimmen und dab-1

mRNA in Körnerzellen des Gyrus dentatus von TLE-Patienten zu lokalisieren (Haas et al. 2002), sodass eine Reelin-Wirkung auf Körnerzellen des menschlichen Gyrus dentatus wahrscheinlich erscheint.

Wie beeinflusst Reelin nun eigentlich die neuronale Migration?

Der genaue Wirkungsmechanismus von Reelin ist bisher nicht bekannt. Da im Neokortex der Reeler-Maus die Reihenfolge der kortikalen Schichten umgekehrt ist und sich früh geborene Nervenzellen im Reeler-Kortex unter der pialen Oberfläche befinden, wurde postuliert, dass Reelin als Stoppsignal auf radial wandernde Neurone wirkt (Frotscher 1998; Curran and d'Arcangelo 1998). Dass die Situation viel komplexer ist, wird deutlich, wenn Reelin unter der Kontrolle des Nestin-Promotors in der Reeler-Maus ektopt in der Ventrikularzone exprimiert wird. Unter diesen Bedingungen konnte nur ein partieller Rescue-Effekt erreicht werden (Magdalena et al. 2002). Mittlerweile kristallisiert sich die Erkenntnis heraus, dass Reelin kontextabhängig unterschiedliche Wirkmechanismen zu haben scheint. Ursprünglich gingen viele Forscher davon aus, dass Reelin einen direkten Effekt auf Nervenzellen auszuüben scheint, da die Signaltransduktionsmoleküle vorwiegend von Nervenzellen exprimiert werden. In letzter Zeit mehren sich jedoch die Hinweise, dass Reelin durch Kontrolle des radialen Glianznetzes die neuronale Migration beeinflusst (Förster et al. 2002; Frotscher et al. 2003; Hartfuß et al. 2003; Weiß et al. 2003). Vor diesem Hintergrund ist es interessant, dass wir im Gyrus dentatus von TLE-Patienten, nicht aber in Kontrollen, radiale Gliazellen gefunden haben, deren Ausdehnung genau mit dem Ausmaß der Körnerzelldispersion korreliert (Abbildung 3; Kann et al. 2003). Dieser Befund ist ein weiterer Hinweis dafür, dass die GCD tatsächlich eine Migrationstörung der Körnerzellen darstellt. Da sich der Gyrus dentatus postnatal entwickelt, dort zeitlebens neue Körnerzellen gebildet werden und diese Neurogenese durch epileptische Anfälle gesteigert wird (Parent et al. 1997), ist es vorstellbar, dass neugebildete Körnerzellen aufgrund einer lokalen Veränderungen des Gliagerüsts in die Molekularschicht wandern und so die Körnerzelldispersion entsteht.

Ausblick

Es bleibt eine Reihe von Fragen offen, z.B. handelt es sich bei der Körnerzelldispersion um neu gebildete oder differenzierte Körner-

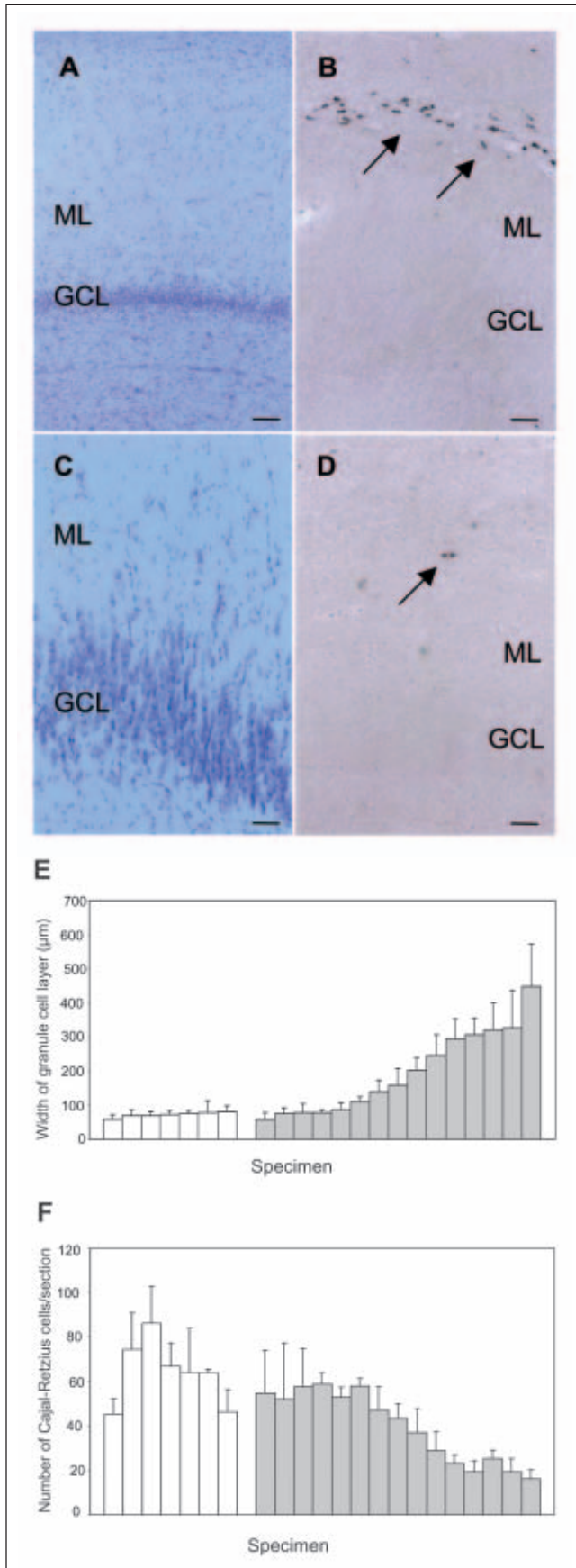


Abb. 2.: Körnerzelldispersion und Reelin mRNA Expression im Gyrus dentatus von TLE-Patienten. (A-D) Cresyl Violet-Färbung (A, C) und *in situ* Hybridisierung für reelin mRNA (B, D) in einem Fall mit schwacher (A, B) oder starker Körnerzelldispersion (C, D). Die Pfeile zeigen auf die Reelin mRNA-exprimierenden Zellen an der hippocampalen Fissur. Maßstab: A, B: 100µm; C, D: 50µm. (E, F) Korrelation vom Ausmaß der Körnerzelldispersion mit der Anzahl der Reelin mRNA exprimierenden Zellen (weiße Säulen: autoptische Kontrollen, graue Säulen: TLE-Patienten). (aus Haas et al. 2002; copyright by the Society for Neuroscience).

zellen, die auf Grund eines Reelinmangels zu weit wandern? Handelt es sich bei dem Radialgliaerüst im Bereich der GCD um neu gebildete radiale Gliazellen, die zugleich auch Vorläufer für Körnerzellen sein könnten? Wir sind dabei, diese Fragen anzugehen, indem wir im Tiermodell GCD experimentell durch intra-hippocampale Kainat-Injektion induzieren (Bouilleret et al. 1999) und neu gebildete Körnerzellen durch BrdU-Gabe markieren. Vorläufige Ergebnisse deuten schon darauf hin, dass wir die am menschlichen Resektatgewebe erhobenen Befunde im Tiermodell bestätigen können, und langfristig hoffen wir, durch die Kombination von Untersuchungen am menschlichen Gewebe und am Tiermodell neue Erkenntnisse über die Entstehung der AHS und GCD zu gewinnen, die dazu beitragen werden, das Krankheitsbild der TLE besser zu verstehen.

F · S · T
FINE SCIENCE TOOLS

*Fine surgical instruments
and accessories
for research*

- Spring scissors
- Forceps
- Scalpels
- Sutures
- Retractors
- Clamps
- And much more

Fine Science Tools GmbH

Fahrtgasse 7 - 13
D-69117 Heidelberg
Germany

Tel.: +49 (0) 62 21 / 90 50 50

Fax: +49 (0) 62 21 / 60 00 01

E-Mail: europe@finescience.com

Web: www.finescience.com



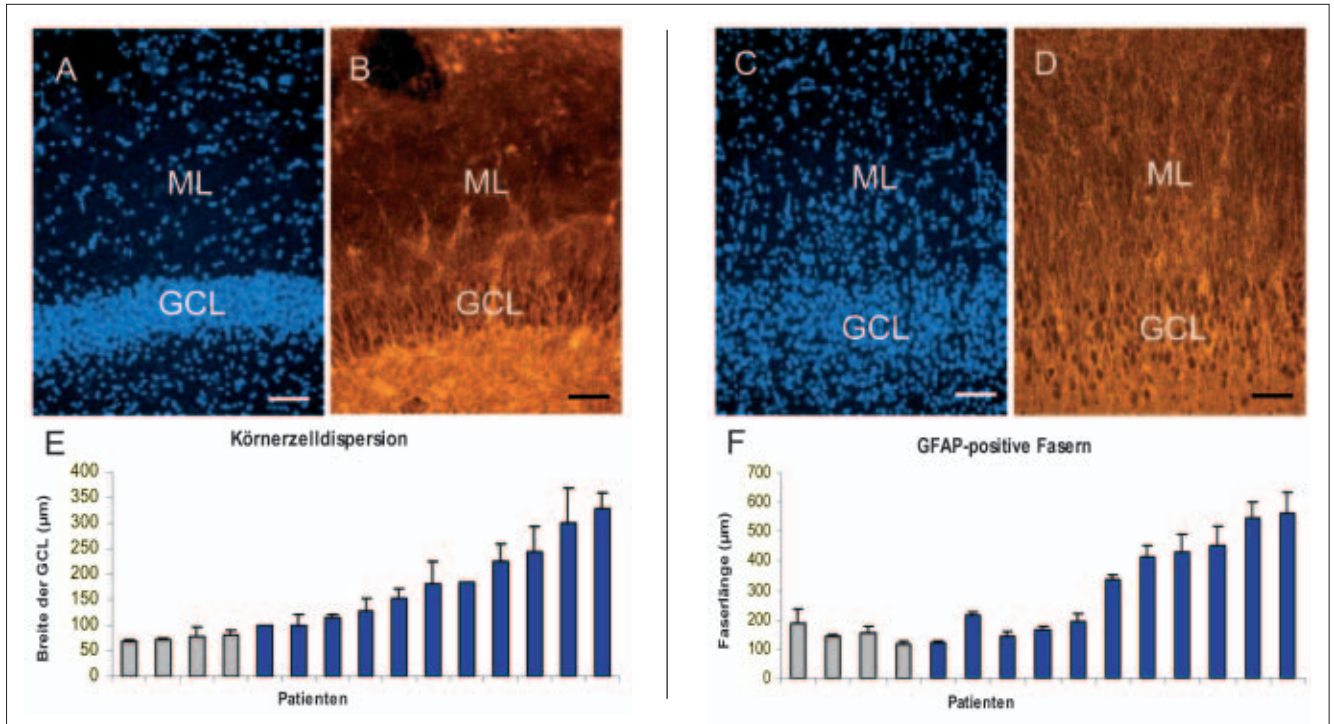


Abb. 3: Ausschnitt aus dem Gyrus dentatus von TLE-Patienten mit schwacher (A, B) und ausgeprägter Körnerzelldispersion (C, D). Gliazellen wurden immunhistochemisch mit einem Antikörper gegen das saure Gliafaserprotein (GFAP; B, D) angefärbt, und durch eine Gegenfärbung mit DAPI (A, C) wurde die Breite des Körnerzellbandes dargestellt. GFAP-positive Gliafasern erstrecken sich über den gesamten Bereich der GCD. Maßstab: 100 µm. (A-D) ML, Molekularschicht; GCL, Körnerzellschicht. (E, F) Korrelation vom Ausmaß der Körnerzelldispersion mit der Faserlänge der GFAP-positiven radialen Gliafortsätze (graue Säulen: autoptische Kontrollen, blaue Säulen: TLE-Patienten). Mit zunehmender GCD ist auch eine Zunahme der Faserlängen im Bereich der GCD zu beobachten.

Literatur

D'Arcangelo, G., Miao, G.G., Chen, S.C., Soares, H.D., Morgan, J.I. und Curran, T. (1995): A protein related to extracellular matrix proteins deleted in the mouse mutant reeler. *Nature* 374: 719-723.

Freiman, T.M., Gimbel, K., Honegger, J., Volk, B., Zentner, J., Frotscher, M. und Deller, T. (2002): Anterograde tracing of human hippocampus in vitro - a neuroanatomical tract tracing technique for the analysis of local fiber tracts in human brain. *J. Neurosci. Methods* 120: 95-10.

Frotscher, M. (1998): Cajal-Retzius cells, Reelin and the formation of layers. *Curr. Opin. Neurobiol.* 8: 570-575.

Frotscher, M., Haas, C.A. und Förster, E. (2003): Reelin controls granule cell migration in the dentate gyrus by acting on the radial glial scaffold. *Cereb. Cortex* 13: 634-640.

Houser, C.R. (1990): Granule cell dispersion in the dentate gyrus of humans with temporal lobe epilepsy. *Brain Res.* 535: 195-204.

Haas, C.A., Deller, T., Krnsnik, Z., Tielsch, A., Woods, A. und Frotscher, M. (2000): Entorhinal cortex lesion does not alter reelin mRNA expression in the dentate gyrus of young and adult rats. *Neuroscience* 97: 25-31.

Haas, C.A., Dudeck, O., Kirsch, M., Huszka, C., Kann, G., Pollak, S., Zentner, J. und Frotscher, M. (2002): Role for reelin in the development of granule cell dispersion in temporal lobe epilepsy. *J. Neurosci.* 22: 5797-5802.

Haas, C.A. und Frotscher, M. (2004): Migration disorders and epilepsy. In: Herdegen, T. und Delgado-Garcia, J.M. (Hrsg.) *Brain Damage and Repair*. Kluwer Academic Publishers; 391-402.

Kann, G., Zentner, J., Pollak, S., Frotscher, M. und Haas, C.A. (2003): Presence of radial glial cells in the dentate gyrus of epileptic patients correlates with the degree of granule cell dispersion. *Soc. Neurosci. Abstr.* 780.10.

Eine ausführliche Literaturliste kann bei der Autorin angefordert werden.

Danksagung

Mein herzlicher Dank gilt Prof. Michael Frotscher und Prof. Josef Zentner für die Unterstützung bei der Entstehung dieser Arbeiten. Susanne Huber und Gunda Kann haben wesentlich dazu beigetragen. Die Originalarbeiten wurden von der Deutschen Forschungsgemeinschaft gefördert (SFB 505, Transregio SFB TR-3).

Kurzbiographie

Carola Haas: Studium der Biologie an der Universität Ulm. 1983-87 Dissertation am Max-Planck-Institut für Psychiatrie, Abt. Neurochemie, Martinsried. 1987-88 Forschungsstipendiatin der Max-Planck-Gesellschaft, MPI für Psychiatrie, Sektion Neuroanatomie. 1989-1993 Postdoc am MPI für Psychiatrie, Abt. Neuromorphologie. 1994-2000 Wissenschaftliche Mitarbeiterin am Anatomischen Institut, Universität Freiburg, 2000-2004 Hochschulassistentin (C1) am Anatomischen Institut, Universität Freiburg. 2001 Habilitation an der Universität Freiburg. Seit März 2004 C3-Forschungsprofessur „Grundlagen epileptischer Erkrankungen“, Universität Freiburg.

Korrespondenzadresse

Prof. Dr. Carola Haas
 Neurochirurgische Universitätsklinik
 AG Experimentelle Epilepsie
 Neurozentrum
 Breisacher Straße 64, D-79106 Freiburg
 Tel.: ++ 49 (0)761 270 5295
 e-mail: Carola.Haas@nz.uni-freiburg.de

Das Umfeld macht es: wie Interneurone fürs Leben lernen!

Marcus J. Wirth, Silke Patz, Jochen Grabert und Petra Wahle

Zusammenfassung

Die GABAergen inhibitorischen Interneurone der Hirnrinde bilden eine morphologisch, neurochemisch und elektrophysiologisch heterogene Klasse von Neuronen. Die Diversität ist nicht allein genetisch determiniert, sondern wird während der postnatalen Entwicklung durch Umgebungsfaktoren beeinflusst: bioelektrische Aktivität, Neurotrophine, Afferenzen und sensorische Erfahrung steuern die Entwicklung der neurochemischen Phänotypen. Wir haben im Modell der organotypischen Kultur zentraler visueller Strukturen die ontogenetische Expression von Glutamatdecarboxylasen-65/67 (GAD-65/67), Parvalbumin (PARV) und Neuropeptid Y (NPY) analysiert. Die Expression dieser drei Funktionsmarker ist von Aktivität und Neurotrophinen abhängig. Die PARV- und die NPY-Expression werden zudem durch thalamische Afferenzen moduliert. Die NPY-Expression muss von jungen Neuronen regelrecht „erlernt“ werden, um im adulten Kortex bedarfsabhängig aktiviert werden zu können. Wir postulieren die Existenz kritischer Perioden molekularer Plastizität in denen junge Interneurone in Abhängigkeit von Umgebungsfaktoren Phänotypentscheidungen treffen.

Abstract

GABAergic inhibitory cortical interneurons constitute a morphologically, neurochemically and electrophysiologically heterogeneous class of neurons. The diversity is not solely determined by genetics or lineage, but is influenced during early postnatal development by environmental factors as are bioelectrical activity, neurotrophic factors, afferent systems and sensory experience. Using organotypic slice cultures of central visual structures as a model system we have analyzed the ontogenetic expression of GAD-65/67, PARV and NPY. The expression of these three functional markers depends on electrical activity and neurotrophins. The PARV and NPY expression is further regulated by thalamic afferents. The NPY expression needs to be “learned” by young interneurons to implement the ability for a use-dependent regulation of expression later in life. We postulate the existence of critical periods of molecular plasticity during which phenotype decisions of young interneurons are controlled by environmental factors.

Key words: neocortical interneurons; postnatal development; activity; neurotrophic factors; neuropeptides; calcium-binding proteins

Einleitung

Neokortikale Interneurone sind durch kortexintrinsic axonale Verbindungen definiert und besitzen einen GABAergen Phänotyp und eine inhibitorische Funktion. Einzige Ausnahme sind die dorstragenden Sternzellen der Schicht IV, die ebenfalls intrinsic Verbindungen, aber einen glutamatergen Phänotyp besitzen. Die morphologische Klassifizierung der GABAergen Interneurone erfolgt anhand der axonalen Projektionen in die Schichten der Hirnrinde und der synaptischen Verschaltung mit exzitatorischen Neuronen und anderen inhibitorischen Interneuronen (Abbildung 1: Exkurs). Korbzellen bilden axosomatische und Kandelaberzellen axoaxonische Synapsen – die beiden Zelltypen

liefern eine starke Inhibition. Martinotti-Neurone, Bitufted und Double-Bouquet Zellen liefern die axodendritische Inhibition, welche die erregenden Eingänge moduliert. Viele Interneuronentypen kommunizieren zusätzlich über *gap junctions* (siehe Exkurs; Connors und Long 2004). Betrachtet man neben den morphologischen Merkmalen die neurochemischen und elektrophysiologischen Eigenschaften, insbesondere die Expression von kalziumbindenden Proteinen, Neuropeptiden, ionalen Leitfähigkeiten, Aktionspotentialmustern und Rezeptoren für Transmitter und trophe Faktoren, dann entsteht das Bild einer sehr heterogenen Klasse von Nervenzellen (Gonchar und Burkhalter 1997; Monyer und Markram 2004). Diese Diversität gilt für viele Strukturen des Gehirns. Allein in der

Retina werden 60 verschiedene Neuronentypen diskutiert (Masland 2004). Im Hippocampus wurden 20 verschiedene Interneuronentypen beschrieben (Parra et al. 1998) und für die Hirnrinde werden bis zu 100 Zelltypen vermutet (Stevens 1998). Man kann davon ausgehen, dass die Expression von Funktionsmolekülen nicht allein zellautonom gesteuert wird. So sind die Interneuronentypen nicht über einen gemeinsamen Progenitor determiniert, vielmehr werden sie durch lokale Einflüsse wie Nachbarschaftsbeziehungen und Umgebungsfaktoren bestimmt (Xu et al. 2003; Mione et al. 1994; Götz und Bolz 1994; Götz et al. 1995). Bei Nagetieren wandern 95% der Interneurone von einem basaltelencephalen Geburtsort her tangential in die Großhirnrinde ein. Um so verblüffender erscheint die vergleichsweise stereotype Ausstattung der Rindenaerale und der Schichten mit Interneuronen aller Typen. Man spricht nachgerade von kanonischen Mikroverschaltungen (Abbildung 1), weil genügend Neurone aller Typen pro Funktionseinheit Kortex vorhanden sind.

Zum einen findet in der frühen Entwicklung eine Überschussproduktion an Interneuronen statt, die später arealspezifisch selektiert werden. Zu den überzähligen Zellen gehören Neuronentypen der Subplate und Marginalzone, die nur transitorische Funktionen haben und später komplett eliminiert werden. Auch viele Neurone persistenter Typen werden aus den kortikalen Schichten eliminiert (Wahle und Meyer 1987; Allendörfer und Shatz 1994; Super et al. 1998).

Zum anderen durchlaufen reifende Interneurone eine Differenzierungsperiode, in der sie zunächst eine Vielzahl neuropeptiderger Transmitter und kalziumbindender Proteine exprimieren. Diese transitorische Expression einiger Funktionsmarker findet bei der Ratte im Verlauf der ersten bis dritten postnatalen Woche statt. So sind in FS Korbzellen während dieser Zeit Neuropeptide und CB nachweisbar, die in Korbzellen des adulten Kortex nicht mehr zu finden sind (Alcantara et al. 1996; Cauli et al. 1997; Gonchar und Burkhalter 1997). Die Wahl des adulten neurochemischen Phänotyps eines Interneurons findet in einer früh postnatalen Periode aus einem Repertoire molekularer Marker statt.

Doch warum durchlaufen reifende Neurone solche Phasen in denen sie Marker exprimieren, die sie im Adulten nicht brauchen? Wodurch wird die Festlegung des Interneurons auf einen bestimmten Phänotyp determiniert? Welche Mechanismen befähigen die Neurone, ihre Funktionsmoleküle dynamisch zu regulieren und im Verlauf des Lebens bedarfsabhängig zu exprimieren?



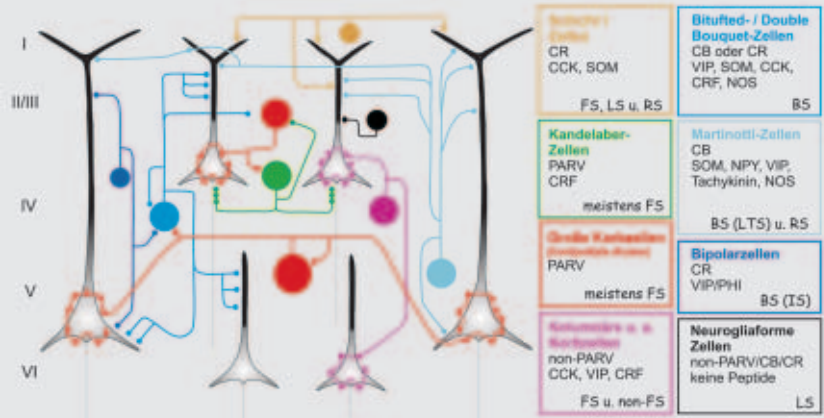
Exkurs

Die Abb. 1 zeigt nicht etwa das U-Bahn Netz einer Großstadt, sondern die Typen der Interneurone und ihre axonalen Projektionen in einer idealisierten kortikalen Kolumne. Die Kolumnen der Schichten II-VI sind die Module der kortikalen Informationsverarbeitung. Ihre exzitatorischen, glutamatergen Pyramidal- und Sternzellen sind Eingangsneurone für die Afferenzen und Ausgangsneurone für die Weiterverarbeitung der Information über axonale Projektionen innerhalb der Kolumnen, zwischen benachbarten Kolumnen eines funktionellen Areals und für die Projektionen zu anderen kortikalen und subkortikalen Zielgebieten. In jeder Kolumne sorgen GABAerge Interneurone für die Hemmung. Sie verhindern nicht etwa nur eine Übererregung. Vielmehr sind die synchron agierenden Interneuronennetze entscheidende Taktgeber für die Informationsverarbeitung in den Pyramidalzellnetzwerken. Das Verhältnis von Pyramidalzellen zu Interneuronen beträgt etwa 4 zu 1. Interneurone werden nach morphologischen, physiologischen, neurochemisch-molekularen Kriterien eingeteilt (Abb. 1). Allerdings lassen die hohe Diversität der Interneurone sowie die Areal- und Speziesunterschiede bis heute keine eindeutige Klassifizierung zu. Das entscheidende, areal- und speziesinvariante morphologische Kriterium ist das Muster der axonalen Projektionen und die Zielspezifität der synaptischen Verschaltung entweder als axo-somatische, axo-axonische oder axo-dendritische Termination.

- **Korbzellen** (*basket cells*): Die Axone bilden Synapsen auf Somata und proximale Dendriten der Pyramidalzellen und sind besonders prominent in der Schicht V. Große Korbzellen sind durch weitreichende horizontale Verbindungen in den Schichten V und III gekennzeichnet. Kleinere Korbzellen bilden lokale Verbindungen in Schichten II/III, V und VI einschließlich vertikal-kolumnärer Verbindungen. Nest-Korbzellen besitzen sehr lokale intralaminäre Verbindungen in den mittleren Schichten.

- **Kandelabercellen** (*chandelier cells*): Die Axone bilden lokalere Plexus und die Synapsen kontaktieren nur die Axoninitialsegmente von Pyramidalzellen verschiedener Schichten in der Kolumne.

- **Bipolarzellen**: Die Axone sind sehr lokal intrakolumnär. Axodendritische



und axosomatische Synapsen kontaktieren neben Pyramidalzellen bevorzugt andere Interneurone. Bipolarzellen werden als Regulator für lokalen Blutfluss und Metabolismus diskutiert (Magistretti et al. 1998).

- **Bitufted- bzw. „Double-bouquet“-Zellen**: Die Axone bilden auf- und absteigende intrakolumnäre Verzweigungen, die Apikal- und Basaldendriten von Pyramidalzellen aller Schichten kontaktieren.

- **Martinotti-Zellen**: Die Axone verzweigen in vertikal aufsteigende Bündel von Kollateralen, die *en passant* Synapsen mit Pyramidalzellendriten in oberen Schichten bilden. In der Schicht I bilden sie weitreichende horizontale Verbindungen auf distale Apikaldendriten. Lokalere horizontale Kollateralen kontaktieren Dendriten in infragranulären Schichten.

- **Interneurone der Schicht I**: Die Axone verzweigen intralaminär und kontaktieren distale Apikaldendriten. Kollateralen deszendieren in supragranuläre Schichten. Die Schicht I Neurone sind ebenfalls vom FS-Typ. Sie exprimieren Calretinin und die Neuropeptide SOM und CCK. Offensichtlich können FS-Eigenschaften also auch ohne Parvalbumin auftreten.

- **Neurogliaforme Zellen**: Sehr lokale Axone kontaktieren bevorzugt Dendriten. Die Verschaltung der Interneurone untereinander ist noch nicht vollständig geklärt. Korbzellen bilden Autapsen und inhibieren über chemische Synapsen andere FS-Neurone und Bitufted-Zellen. Auch Bitufted-Zellen bilden Autapsen und inhibieren Korbzellen. Bipolarzellen inhibieren bevorzugt non-FS Interneurone; die gezielte Hemmung GABAerger Neurone erzeugt eine kolumnäre Disinhibition. FS-Neurone sind untereinander durch elektrische Synapsen gekoppelt, ein zweites elektrisch gekoppeltes Netzwerk sind die Somatostatin-haltigen LTS-Neurone (Gibson et

al. 1999). Ein drittes Netzwerk sind die sog. *multipolar-bursting* Neurone supragranulärer Schichten (Blatow et al. 2003).

Die verschiedenen Aktionspotentialmuster werden primär durch die Ausstattung mit bestimmten Ionenkanälen bedingt; ob diese invariant oder individuell gebrauchungsabhängig-dynamisch reguliert werden, ist unbekannt. Genexpressionsprofile argumentieren für drei Interneuronen-Großgruppen, die durch die Kalzium-bindenden Proteine PARV, CB und CR definiert werden. Die Kalzium-Pufferdynamik trägt entscheidend zum Feuerverhalten der Neurone bei. Neuropeptide erfüllen eine modulatorische Funktion bei der synaptischen Übertragung; eine gebrauchungsabhängige Neuropeptidexpression kann somit die Erregbarkeit des Netzwerkes dynamisch regulieren. SOM und NPY hemmen den präsynaptischen Kalziumeinstrom und die exzitatorische Transmission. Tachykinine, VIP und CCK scheinen dagegen die exzitatorische Transmission noch zu steigern bzw. die Inhibition abzuschwächen. Die Freisetzung von Neuropeptiden aus *dense-core* Vesikeln benötigt mehr Kalzium als die Freisetzung klassischer Transmitter; sie findet meist nur nach repetitiver Erregung statt und die Wirkung ist längeranhaltend. Das erlaubt eine Modulation der synaptischen Übertragung auf einer anderen Zeitskala. Die Klassifizierung der morphologischen Interneuronentypen nach elektrophysiologischen und neurochemisch-molekularen Kriterien ist im Detail umstritten. Ein Teil dieses Problems ist hausgemacht. Wegen der besseren Resultate werden zellphysiologisch bevorzugt junge Neurone der zweiten bis dritten Postnatalwoche untersucht. Die Neurone sind jedoch in dieser Periode neurochemisch noch nicht vollständig ausdifferenziert, zeigen Kolokalisationsmuster, die im adulten Kortex so nicht



mehr zu finden sind, und einige molekulare Marker sind noch nicht auf dem adulten Expressionsniveau.

Korb- und Kandelaberzellen und die kurzaxonalen Neurone der Schicht I sind meistens FS-Neurone. Die Mehrzahl der FS Neurone der Schichten II-VI exprimiert Parvalbumin, jedoch im adulten Kortex keine Neuropeptide. Parvalbumin-negative Schicht I Neurone exprimieren die Neuropeptide CCK und SOM. In dieser Gruppe finden sich auch CR-positive Neurone, die im jungen Kortex oft als Cajal-Retzius Neurone angesprochen werden. Neurogliaformne Zellen der Schichten II/III und IV sind LS; sie exprimieren keines der drei Kalzium-bindenden Proteine und keine Neuropeptide. Die anderen Typen werden als non-FS-Neurone zusammengefasst und als RS- oder BS-Neurone charakterisiert. Viele Martinotti-Zellen, Bitufted und Double-bouquet Zellen exprimieren in der Mehrzahl Calbindin und verschiedene Neuropeptide und zeigen kein einheitliches Feuerverhalten. Bipolarzellen exprimieren Calretinin, VIP und PHI; in der Ratte sind einige zudem cholinerg. Sie bilden als IS-Neurone einen Subset der BS-Neuronen. Die Zuweisung der Aktionspotentialmuster muss als vorläufig gelten und wir folgen dem Vorschlag von Kawaguchi und Kondo (2002). Neuere Arbeiten unterscheiden noch mehr Untergruppen und versuchen, sie mit der Diversität der Ionkanalexpression zu korrelieren (Gupta et al. 2000; Toledo-Rodriguez et al. 2004).

Abkürzungen: BS, burst-spiking; CB, Calbindin; CCK, Cholecystokinin; CR, Calretinin; CRF, Corticotropin releasing factor; FS, fast-spiking; IS, irregular-spiking; LTS, low-threshold-spiking; LS, late-spiking; NOS, Stickoxydsynthase; NPY, Neuropeptid Y; PARV, Parvalbumin; PHI, Peptid Histidin Isoleucin; RS, regular-spiking; SOM, Somatostatin; VIP, vasoaktives intestinales Peptid.

Die organotypische Kortexkultur als Modellsystem

Wir haben die Regulation der Expression repräsentativer Funktionsmarker untersucht, um zu verstehen, wie die Diversität der Interneurone und ihre phänotypische Kompetenz im Verlauf der Ontogenese entsteht. Dazu bedarf es eines geeigneten Modellsystems: die organotypische Hirnschnittkultur zentraler visueller Strukturen. Die Kulturen werden aus dem visuellen Kortex der neugeborenen Ratte angelegt. Im Gegensatz zu einer dissoziierten Kultur behält und entwickelt das explantierte Gewebe eine organotypische kortikale Organisation (Gähwiler et al. 1997). Durch fortschreitende Migration findet die Schichtenbildung statt, und die Zelltypen behalten ihre korrekten Lagebeziehungen (Bolz et al. 1993; Obst und Wahle 1997). Während der ersten drei Wochen entwickelt sich ein funktionell hochdifferenziertes, spontanaktives Netzwerk aus exzitatorischen Pyramidalzellen und inhibitorischen Interneuronen (Plenz und Aertsen 1996; Klostermann und Wahle 1999). Kortexschnitte können mit Explantaten vom Thalamus und Colliculus superior kokultiviert werden. Dann regenerieren in den ersten zwei Wochen *in vitro* die typischen axonalen Projektionsbahnen (Bolz et al. 1993; Cardoso de Oliveira und Hoffmann, 1995). So kann der Einfluss von afferenten Innervationen oder Zielgebieten getestet werden. Auch die molekular-neurochemische Differenzierung erfolgt, und hier fanden wir deutliche Hinweise, dass ein organotypisches kein organidentisches Kultursystem ist. Doch gerade die Unterschiede erlaubten die Aufklärung der Mechanismen der phänotypischen Entwicklung. Offenbar besitzt der isolierte Kortex nicht alle notwendigen Determinanten, die den Inter-

1984-2004

npi
Electronic Instruments
for the Life Sciences

20 years!!

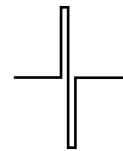
Single Electrode High Speed Voltage/Patch Clamp Amplifiers



Further improvements of the famous SEC amplifier

- ◇ **VCcCC** option:
Voltage **C**lamp controlled **C**urrent **C**lamp
Ref.: Sutor et al. (2003), Pflügers Arch. 446:133-141
- ◇ **DHC** option:
Dynamic **H**ybrid **C**lamp
Ref.: Dietrich et al. (2002), J.Neurosci.Meth. 116:55-63
- ◇ **MODULAR** option (**SEC-03M**):
Versatility of Single Electrode Clamping in modular design for maximum flexibility
- ◇ **LINEAR VC** option:
Highly reduced noise for measurements in the low pA range with sharp and patch electrodes

Stimulus Isolators without batteries and bipolar stimulus generation



Extracellular LoosePatch Clamp Amplifier with Differential Input



Other npi electronic instruments

- Two Electrode voltage clamp amplifiers
- Temperature control systems
- Bridge-/Intracellular amplifiers
- Extracellular amplifiers
- Modular system
- Low pass Bessel filters
- Fast iontophoretic drug application systems
- Fast pneumatic drug application systems
- Automatic chlorider
- ALA Scientific perfusion systems and accessories
- EXFO Burleigh micropositioners
- Scientifica Slice-/Fiber Master

npi electronic GmbH

Hauptstrasse 96, D-71732 Tamm, Germany
Phone +49 (0)7141-601534; Fax: +49 (0)7141-601266
support@npielectronic.com; http://www.npielectronic.com

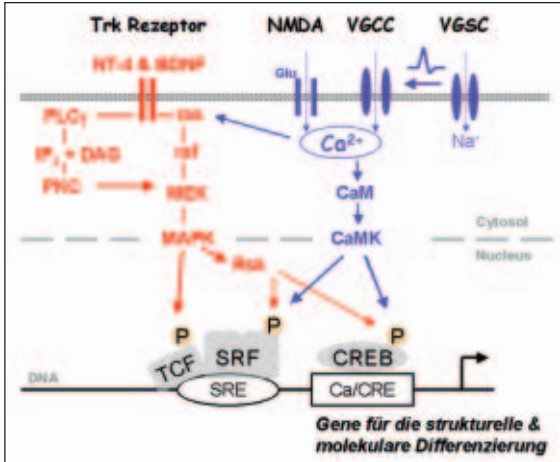


Abb. 2: Signalwege. Neurotrophine (roter Signalweg) und elektrische Aktivität (blauer Signalweg) regulieren die Expression von Genen für die strukturelle und molekulare Differenzierung. NT-4 agiert aktivitätsunabhängig, während BDNF die Aktivität als Kofaktor benötigt.

neuronen eine orts- und zeitgemäß korrekte neurochemische Entwicklung erlauben. Ein weiterer Vorteil liegt in der Langlebigkeit der Kulturen. Manipulationen in verschiedenen Entwicklungszeitfenstern können in ihren Langzeitkonsequenzen studiert werden. Solche Manipulationen können pharmakologischer Natur sein, z.B. um die bioelektrische Aktivität zu hemmen. Wachstumsfaktoren können exogen einzeln oder in Kombination zugeführt oder durch biologische Transfektion zur Überexpression gebracht werden, und endogene Wachstumsfaktoren können neutralisiert werden.

Bioelektrische Aktivität und Wachstumsfaktoren

Umgebungsfaktoren (*environmental/epigenetic factors*) sind von außen kommende Einflüsse, die die Genexpression und so den Phänotyp von Zellen beeinflussen. Für ein Neuron ist es die Nachbarschaft mit anderen neuronalen Zellen, der Kontext des Netzwerkes und insbesondere die elektrische Aktivität, die Existenz von Eingangs- und Zielstrukturen und die Kombination verfügbarer Nervenwachstumsfaktoren. Die Aktivität wirkt dabei über Ionenkanäle, und insbesondere die Art der Kalziumsignalgebung steuert beispielsweise in embryonalen Rückenmarksnervenzellen die Transmitterwahl (Spitzer et al. 2004). Die Neurotrophine *brain-derived neurotrophic factor* (BDNF) und Neurotrophin 4 (NT-4) werden in zum Teil aktivitätsabhängiger Weise von Neuronen und Gliazellen produziert und freigesetzt (Lessmann et al. 2003). Die Neurotrophin-Hypothese postuliert, dass reifende Neurone um trophische Faktoren konkurrieren, um zu überleben. Neurone, denen die Etablierung ihrer Verknüpfungen in einem bestimmten Zeitfenster nicht gelingt, werden durch Zelltod eliminiert. Auch Afferenzen konkurrieren

um zielgebietsabhängig ausgeschüttete Neurotrophine. Neurotrophine sind an der korrekten morphologischen, physiologischen und neurochemischen Differenzierung der Neurone beteiligt. Ferner sind sie an plastischen Vorgängen beteiligt, da sie Stabilität und Effizienz synaptischer Verbindungen beeinflussen (Vicario-Abejon et al. 2002). Neurotrophine agieren über spezifische Tyrosinrezeptorkinasen (Trk). Die Ligandierung löst eine Phosphorylierungskaskade intrazellulärer Signalmoleküle aus (Abbildung 2). Die Zytokinsignalgebung und die Kalziumsignalgebung über NMDA-Rezeptoren und spannungabhängige Kalziumkanäle interagieren und konvergieren letztlich im Zellkern auf die Steuerung der Genexpression (West et al. 2002).

Wie wird der NPY Phänotyp festgelegt?

Neuropeptid Y (NPY) ist einer der peptidergen Ko-Transmitter kortikaler Neurone. Die NPY-Expression ist im adulten Kortex auf non-FS Interneurone beschränkt; insgesamt sind <1% der kortikalen Neurone NPY-positiv. Im früh postnatalen Kortex *in vivo* finden sich jedoch vorübergehend bis zu 3% NPY-Neurone, dann sinkt die Zahl im zweiten postnatalen Monat auf 0.5-1%. Die Neurone sterben nicht, sie stoppen nur die NPY-Produktion, und dies korreliert zeitlich mit der Endphase der kritischen Periode visueller Plastizität. In Monokulturen der Sehrinde finden wir auch nach drei Monaten noch 6-8% NPY-Neurone (Abbildung 3) (Obst und Wahle 1997). Hingegen sinkt die Zahl in thalamokortikalen Kokulturen während des zweiten Monats *in vitro* auf immerhin 2-3%, und noch geringere Zahlen waren in Kortex-Kortex-Thalamus-Kulturen zu finden. Die physikalische Präsenz glutamaterger Afferenzen aus kokultivierten Explanta-

ten erzeugt die Phänotypänderung: viele Interneurone stoppen in der Folge die transiente NPY-Expression. Dieser Prozess wurde Phänotyprestriktion genannt. Die Afferenzen reduzieren früh postnatal die Expression des Zytokins *leukemia inhibitory factor* (LIF). Insbesondere die parvalbuminergen Korb- und Kandelaberzellen mit ihrem ausgeprägten FS-Antwortverhalten stellen daraufhin die NPY-Expression ein (Wahle et al. 2000). Durch eine LIF-Überexpression in thalamokortikalen Kokulturen kann die Phänotyprestriktion verhindert werden, und durch Neutralisation von endogenem LIF wird sie in Monokulturen erzeugt. Die Manipulationen mussten allerdings in den ersten zwei postnatalen Wochen erfolgen. In dieser Zeitspanne wird die Phänotypentscheidung getroffen, die Exekutive erfolgt erst drei bis vier Wochen später. Dies lieferte den ersten Hinweis, dass in einer früh postnatalen Periode molekularer Plastizität interneuronale Phänotypentscheidungen durch Umgebungsfaktoren evoziert werden. Die NPY-Expression kann in alten Kokulturen sofort wieder auf 6-8% steigen, wenn die Neurotrophine BDNF oder NT-4 zugesetzt werden. Die Neurone behalten somit ihre Kompetenz, NPY bedarfsabhängig zu exprimieren.

Diese Kompetenz wird im Verlauf der ersten zehn Tage nach der Geburt implementiert. Das wissen wir aus einer weiteren Experimentserie. Die NPY mRNA wird aktivitätsabhängig exprimiert (Wirth et al. 1998). Während spontanaktive Monokulturen 6-8% NPY-Neurone zeigen, ist die Zahl in chronisch aktivitätsdeprivierten Kulturen bei 2% (Abbildung 3). Beendet man die Deprivation, so dass die Kulturen elektrisch aktiv werden, würde man ein sofortiges Ansteigen der Anzahl der NPY-Neurone erwarten. Die Erholung der Spontanaktivität geht mit einer transienten Übererregung einher (Gorba et al. 1999), welche normalerweise eine massive NPY-Expression zur Folge hat (Gall et al. 1990; Nagaki et al. 2000; Reibel et al. 2000). Entgegen der Erwartung versagte jedoch die Induktion der NPY-Expression. Die Neurone konnten ihrer Kompetenz zur NPY-Expression offensichtlich nicht erwerben, als sie unter Aktivitätsdeprivation differenzierten.

Führt man das Experiment etwas anders aus, dann „erlernen“ die Zellen die Expression: zehn Tage Differenzierung mit Spontanaktivität (6-8% NPY Neuronen), danach eine mehrtägige Phase von Aktivitätsdeprivation (2% NPY Neuronen), gefolgt von einer Erholung der Spontanaktivität für wenige Tage, sie führt wieder zu einer NPY-Expression in 6-8% der Neurone, darunter auch viele PARV-Neurone. Die Kompetenz wird

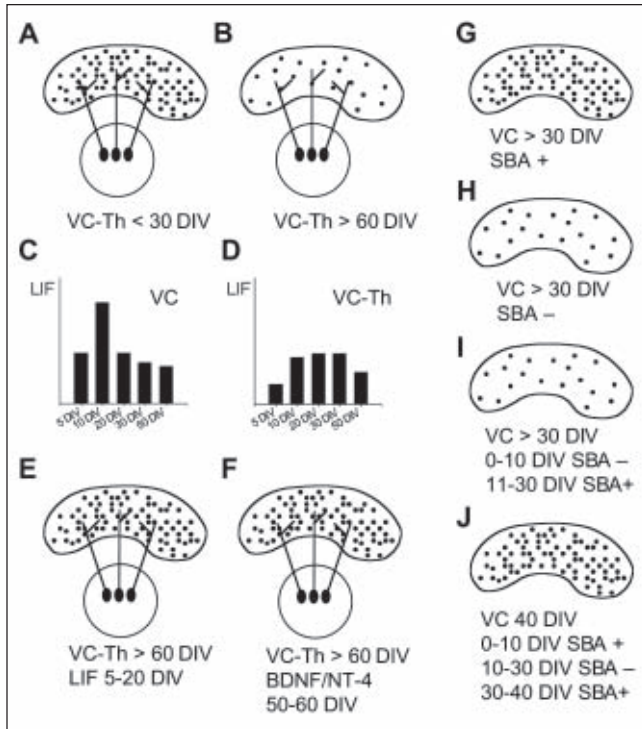


Abb. 3: Spezifizierung des NPY Phänotyps kortikaler Interneurone.
I. Die Rolle der Afferenzen und des Zytokins LIF. (A) Die Kortizes junger thalamokortikaler Kokulturen (VC-Th) zeigen 6-8% NPY Neurone. (B) Zum Ende des zweiten Monats ist die Zahl der NPY Neurone auf 2-3% gesunken. Diese Phänotyprestriktion wird durch die afferente Innervation aus dem Thalamus induziert. (C + D) In der VC-Th Kokultur reduzieren die Afferenzen früh postnatal die LIF-Expression, die in Monokulturen (VC) deutlich höher ist. (E) Die Phänotyprestriktion wird verhindert, wenn das Kulturmedium während einer früh postnatalen Periode mit exogenem LIF angereichert wird. Eine spät postnatale Behandlung der Kokulturen mit LIF aktiviert die NPY-Expression nicht mehr (nicht gezeigt). (F) Allerdings bleibt die NPY-Expression plastisch, denn sie kann in alten Kokulturen durch Stimulation mit BDNF oder NT4 jederzeit wieder aktiviert werden.
II. Die Rolle von synaptisch generierter bioelektrischer Aktivität (SBA).
 (G) Monokulturen ohne thalamischen Eingang zeigen keine Phänotyprestriktion. (H) Bei chronischer Aktivitätsdeprivation (SBA-) exprimieren nur 2% der Neurone NPY. (I) Eine Erholung der Aktivität (SBA+) nach einer Deprivation kann die NPY-Expression nicht mehr anregen. Die Zellen haben nicht „gelernt“, NPY zu exprimieren. (J) Erst eine früh postnatale Aktivitätsphase von null bis zehn Tagen *in vitro* (DIV) trainiert die Zellen so, dass sie die NPY Expression später aktivitätsabhängig regulieren können.

somit während der initialen Differenzierungsphase in den ersten zehn Tagen nach der Geburt erworben. Es ist eine Art „Prägung“, die es den Zellen gestattet, als Antwort auf veränderte Umgebungsbedingungen mit einem erneuten Abruf des ehemaligen Expressionsprogramms zu reagieren (Abbildung 3).

In Hirnrinde und Hippokampus gilt NPY als potentes, endogen produziertes Antiepileptikum (Woldbye et al. 1997). Mäuse ohne NPY sterben an sog. *kindling*-Epilepsien, weil die Hirnrinde trotz intaktem GABAergen System nicht in der Lage ist, die Übererregung zu terminieren (Baraban et al. 1997). Es will nicht einleuchten, warum eine fehlende NPY-Expression in 0.5-1% der Neurone

eine derart hohe Mortalität bewirkt. Die Mortalität liegt vielmehr an der fehlenden bedarfsabhängigen Hochregulation von NPY, wie man sie in Tiermodellen für Epilepsie und in menschlichem Biopsiematerial epileptischer Foci beobachten kann. NPY erhöht die Effizienz des GABAergen Systems durch eine langanhaltende Dämpfung der Erregung bei gleichzeitiger Verstärkung der Inhibition auf die Pyramidalzellen und Abschwächung der Inhibition zwischen GABAergen Interneuronen (Vezzani et al. 1999; Bacci et al. 2002). Eine dämpfende NPY-Wirkung kann früh postnatal wichtig sein, weil die hyperpolarisierende Inhibition langsamer reift als die Exzitation (Sutor und Luhmann 1995); daher sind viele NPY-Neurone früh postnatal vielleicht nützlich. Wenn die Sehrinde den Peak der kritischen Periode sensorischer Plastizität erreicht, wird NPY jedoch graduell runterreguliert und das trotz massiv steigender BDNF-Produktion. Durch die LIF-vermittelte Phänotypspezifizierung reagieren putative NPY-Neuronen weniger sensitiv auf die *steady state level* der endogenen Neurotrophine. Zuviel NPY in den Erregungskreisläufen wäre jetzt kontraproduktiv, weil es die synaptische Plastizität und die Effizienz der Informationsverarbeitung vielleicht erschweren würde. Daher sind im gesunden spät postnatalen und adulten Kortex nur wenige NPY-Neurone, aber viele fakultative *non-expresser* zu finden, die ihre Kompetenz zur NPY-Expression in einer frühen Periode molekularer Plastizität erworben haben. Die Fähigkeit, antiepileptische Neuropeptide zur Unterstützung der GABAergen Inhibition im Bedarfsfall hochzuregeln, ist sicherlich adaptiv.

FIND YOUR TOOLS AT...
WORLD PRECISION INSTRUMENTS

WWW.BLUEINSTRUMENTS.COM
 WWW.WPI-EUROPE.COM



Wie werden die GAD-65/67 und PARV-Expression reguliert?

Die Glutamatdecarboxylasen (GAD) 65/67 definieren die hemmenden Interneurone; die beiden Enzyme leisten die GABA-Synthese. Die 65 kDa Isoform synthetisiert GABA bedarfsabhängig bei höherer Aktivität. Die 67 kDa Isoform gilt als verantwortlich für die tonische Inhibition. Eine Aktivitätsdeprivation verhindert den ontogenetischen Anstieg der GAD-67 mRNA Expression in etwa 50% der Interneurone (Abbildung 4). Erstaunlicherweise erfolgt die GAD-65 mRNA Expression altersgemäß. Allerdings sind beide GAD-Proteine deutlich geringer exprimiert und auch ihre Syntheseleistung ist aktivitätsabhängig, denn der GABA-Gehalt in deprivierten Kulturen ist um 90% vermindert. Transkription und Translation der beiden Isoformen sind also differentiell reguliert. Eine Erholung der Spontanaktivität – egal zu welchem Alter – führt zur sofortiger Normalisierung der GAD mRNA und Proteinexpression. Auch die GAD-Expression ist nur während der ersten zwei Wochen *in vitro* von Aktivität und BDNF und NT-4 abhängig. Trotzdem sind die Expressionsprofile der beiden mRNAs und Proteine *in vitro* anders als *in vivo*. Außerdem wird die GAD-Expression *in vitro* konstitutiv, während sie *in vivo* dynamisch regulierbar bleibt – eine Grundvoraussetzung für adulte Plastizität und Reorganisation (Eysel et al. 1999). Offenbar benötigen die jungen Interneurone den Einfluss von Umgebungsfaktoren, die der isolierte, deafferentierte Kortex nicht besitzt (Patz et al. 2003). Wir vermuten, dass die unspezifisch terminierenden aminergen oder cholinergen Transmittersysteme hier eine wichtige Rolle spielen.

Etwa die Hälfte aller Interneurone exprimiert das Kalzium-bindende Protein PARV. Es sind die FS Korb- und Kandelabierzellen, die die stärkste Inhibition vermitteln. Korbzellen sind essentiell für die Rhythmizität, sie geben der Hirnrinde den Arbeitstakt vor und sind für die Informationsverarbeitung unerlässlich. Kandelabierzellen verhindern Übererregung. Die FS-Eigenschaft wird über die spannungsabhängigen Kaliumkanäle Kv3.1/3.2 vermittelt. Beide Kanäle sind in Transkription und Translation differentiell durch Umgebungsfaktoren reguliert. Die Kalziumpuffereigenschaft gilt als wichtig für die Erzeugung hoher Aktionspotentialfrequenzen und beeinflusst die GABA-Freisetzung aus den Synapsen. Die PARV-Expression erfolgt nicht zellautonom. Während in der Sehrinde *in vivo* am Tag 20 alle PARV-Neurone vorhanden sind, ist die Etablierung dieses Phänotyps in Monokulturen extrem verzögert und erst zwi-

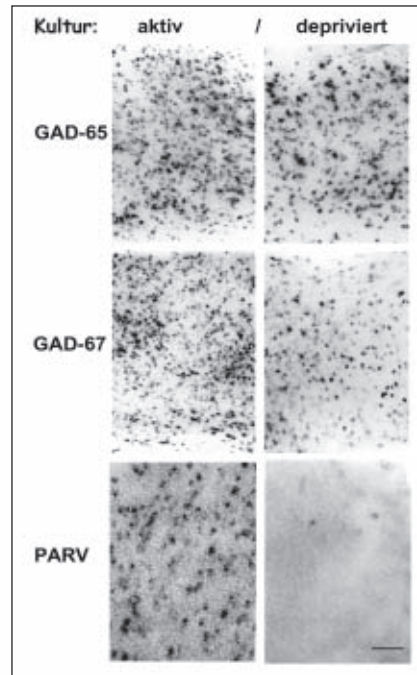


Abb. 4: Aktivitätsabhängigkeit der Expression von Glutamatdecarboxylasen und Parvalbumin. In situ Hybridisierungen zeigen, dass die GAD-65 mRNA Expression in chronisch aktivitätsdeprivierten Monokulturen kaum beeinträchtigt ist. Hingegen wird die GAD-67 mRNA nur partiell hochreguliert. Noch dramatischer wirkt die Aktivitätsdeprivation auf die Expression der PARV mRNA, die ohne Aktivität überhaupt nicht hochreguliert werden kann. Nach Rückführung der Kulturen in Normalmedium erholt sich die Spontanaktivität, und die GAD Expression steigt sofort an. Die PARV-Expression kann hingegen nicht mehr aktiviert werden.

schen 50-70 DIV beendet – weit nach dem Abschluss der morphologischen Differenzierung der Neurone. Thalamische Afferenzen in Kokulturen beschleunigen die PARV-Expression genauso wie BDNF und NT-4 während der ersten zehn Tage *in vitro*, allerdings nicht auf das altersgemäße Niveau. Essentiell ist die bioelektrische Aktivität (Abbildung 4). Eine Aktivitätsdeprivation für die ersten 14 Tage (noch bevor PARV hochreguliert wird) eliminiert die Kompetenz zur PARV-Expression irreversibel. Der Phänotyp wird gar nicht ausgeprägt, und auch exogene Neurotrophine können ihn nicht retten. Ist die Expression jedoch einmal etabliert, wird sie aktivitäts- und neurotrophinunabhängig (Patz et al. 2004).

Welche Rolle spielen Umgebungsfaktoren für die morphologische Reifung von Interneuronen?

Da die molekulare Differenzierung maßgeblich von Umgebungsfaktoren gesteuert wird,

lag die Vermutung nahe, dass auch die morphologische Differenzierung davon abhängt. Beispielsweise ist der Dendritenbaum eines Neurons als primäre Eingangsstruktur entscheidend an der Informationsverarbeitung beteiligt und da macht es Sinn, diese Struktur gebrauchtsabhängig zu modellieren. In kortikalen Pyramidalzellen kann eine frühe Phase der Dendritogenese auch zellautonom ablaufen (Banker and Cowan 1979). Allerdings ist bereits die Polarität in Apikaldendrit und absteigendes Axon *in vivo* von Umgebungsfaktoren (Gradientenmoleküle) abhängig. Später spielen Neurotrophine und elektrische Aktivität eine wichtige Rolle. So können Neurotrophine die Länge und die Komplexität der Dendriten steigern (Baker et al. 1998; McAllister 2000; Wirth et al. 2003). Insbesondere BDNF gilt als wichtig für das Wachstum von Dendriten und Dornfortsätzen, und elektrische Aktivität ist ein essentieller Kofaktor für die BDNF-Wirkung. Erstaunlicherweise wachsen Pyramidalzeldendriten genau so gut unter chronischer Aktivitätsblockade, obwohl aktivitätsdeprivierte Kulturen kaum BDNF exprimieren. Die morphologische Reifung kann also aktivitätsunabhängig voranschreiten und sie wird wahrscheinlich von den aktivitätsunabhängig produzierten Faktoren NT-4 und Neurotrophin-3 getrieben.

BDNF und NT-4 sind besonders für Interneurone wichtig. Sie produzieren diese Faktoren nicht selbst, sondern bekommen sie von Pyramidalzellen. Um den Einfluss der beiden Faktoren auf die interneuronale Morphogenese zu untersuchen, transfizierten wir kortikale Explantate nach fünf Tagen *in vitro* biolistisch mit Expressionsplasmiden für BDNF bzw. NT-4. Als Reporter wurden Expressionsplasmide für das „grün-fluoreszierende Protein“ mittransfiziert. Am Tag 10 wurden die multipolaren Interneurone rekonstruiert. Die Länge der Dendriten wird durch die autokrine Überversorgung mit BDNF und NT-4 nur schwach signifikant verlängert; bei Pyramidalzellen wird das Längenwachstum viel deutlicher gefördert. Hingegen waren die mittlere Segmentanzahl pro Dendrit und der maximale Verzweigungsgrad interneuronaler Dendriten signifikant erhöht. Der Vergleich mit ausgewachsenen Interneuronen aus 30-60 Tage alten Kulturen zeigt, dass die Komplexität der Dendriten das adulte Niveau erreicht hat (Wirth et al. 2003). BDNF und NT-4 haben also einen starken Einfluss auf die Ausbildung dendritischer Verzweigungen multipolarer Interneurone.

Zusammenfassung und Ausblick

Die transitorische Expression von Funktionsmarkern während der früh postnatalen Dif-

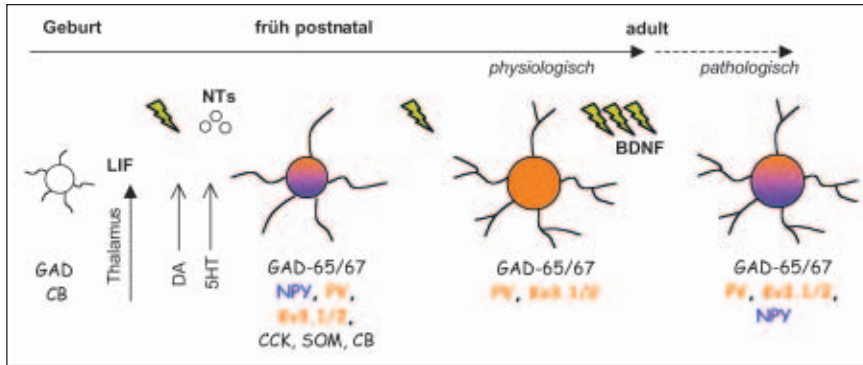


Abb. 5: Modell der phänotypischen Differenzierung eines parvalbuminergen Interneurons. Unreife Neurone (kleines weißes Neuron) beginnen mit der Expression der Funktionsmarker. Elektrische Aktivität (gelbe Blitze), Neurotrophine (NTs) und afferente Systeme (Dopamin für die Parvalbumin-Expression, 5-HT für die GAD Expression; eigene unpublizierte Daten) nehmen Einfluss auf die Expression von GAD-65/67, Neuropeptiden, Kalzium-bindenden Proteinen, Ionenkanälen und die morphologische Differenzierung (kleines rotblaues Neuron). Insbesondere thalamische Afferenzen erzeugen durch die Runterregulation von LIF die NPY Phänotyprestriktion und fördern gleichzeitig die PARV-Expression. Im physiologisch gesunden adulten Kortex exprimieren die parvalbuminergen Neurone kein NPY (großes rotes Neuron). Im Verlauf der transitorischen Expression während der früh postnatalen Differenzierungsphase haben die Neurone jedoch die NPY-Expression „gelernt“. Bei pathophysiologischer Aktivität und gesteigerter BDNF-Produktion können sie die NPY-Expression bedarfsabhängig reaktivieren, um epileptiforme Aktivität zu terminieren.

ferenzierungsphase ist kein Irrtum junger Interneurone (Abbildung 5), vielmehr erwerben sie dadurch die Fähigkeit, dieses Expressionsprogramm später bedarfsabhängig zu reaktivieren. Diese Kompetenz gehört zum Phänotyp eines Neurons, und sie wird in einer kritischen Periode für molekulare Plastizität erworben und durch die Erfahrung mit bestimmten Umweltfaktoren implementiert. Die NPY-Expression ist nicht beschränkt auf den Typ des „NPY Neurons“ – den gibt es nicht. Sie ist vielmehr eine erlernte adaptive Antwort verschiedener Neuronentypen (Martinotti-Neurone, Korb- und Kandelaberkellen) auf Änderungen der Umgebung, i.e.S. pathologische Aktivität mit stark erhöhter BDNF-Expression. Früh postnatale Mechanismen sorgen für eine im Normaltier geringe NPY-Expression, weil der inhibitorische Einfluss dieses Peptids der Plastizität und der Informationsverarbeitung vermutlich entgegen arbeitet.

GAD-65, GAD-67, PARV, Kv3.1, Kv3.2 und bedarfsabhängig auch NPY sind im gleichen Zelltyp exprimiert, beispielsweise in den großen Korbzellen. Die PARV-Daten zeigen, dass die neurochemische und morphologische Differenzierung nicht notwendigerweise zeitgleich erfolgen muss. Tage bevor sie PARV erstmals exprimieren, müssen die jungen Neurone Aktivität erfahren haben. Man kann streiten, ob Metaplastizitätsprozesse auch bei der Entwicklung des korrekten molekularen Make-Up eines Neurons greifen. Tatsächlich werden alle sechs Funktions-

marker differentiell und nicht paketweise reguliert. Ihre Transkription und Translation werden durch Aktivität, Afferenzen, bestimmte Neurotrophine, modulatorische Transmittersysteme und sogar sensorische Erfahrung beeinflusst. Aktivität ist ein Meisterregulator, der sogar die Expression mancher Neurotrophine beeinflusst. Die wiederum kontrollieren sich wechselseitig und können ihre Expression in spezifischer Weise langanhaltend potenzieren (Patz und Wahle 2004).

Bislang haben wir hauptsächlich die früh postnatale Regulation der Expression untersucht. Wir vermuten, dass auch der Erhalt der Expression im Adulten nicht zellautonom erfolgt, und dass möglicherweise weitere Faktoren Einfluss auf die Expressionsteuerung gewinnen. Wir haben begonnen, die Rolle der modulatorischen Transmittersysteme zu charakterisieren. Eine Imbalanz dieser Transmitter gilt als eine mögliche Ursache für mentale Erkrankungen und könnte kausal die neurochemischen Defizite der Interneurone erklären. Beispielsweise ist die Expression von PARV und GAD-67 und die GABAerge Transmission der Kandelaberkellen im Kortex von Patienten mit Schizophrenie und Depression verändert (Benes and Beretta 2001; Guidotti et al. 2000; Volk et al. 2002). Bereits subtile Defizite der Neurochemie der Interneurone haben negative Auswirkungen auf die Funktionalität des kortikalen Netzwerks und können zu den kognitiven Defiziten bei mentalen Erkrankungen beitragen.

Eine ausführliche Literaturliste kann bei den Autoren angefordert werden.

Danksagung

Wir danken Prof. Dr. K. Gottmann (Düsseldorf) und Prof. Dr. H. Luhmann (Mainz) für die kritische Diskussion des Manuskriptes. Die Forschung wurde von der DFG unterstützt (SFB 509, GRK 736, Einzelanträge).

Kurzbiographien

Marcus J. Wirth: 1990-1996 Studium der Biologie in Bochum. 1997-2001 Promotion an der Ruhr-Universität Bochum; Stipendiat im DFG-Graduiertenkolleg KOGNET. Seit 2001 wissenschaftlicher Assistent in der AG Entwicklungsneurobiologie.

Silke Patz: 1993-1999 Studium der Biologie in Bochum. 1999-2000 wissenschaftliche Mitarbeiterin in der AG Neuroanatomie der Uni-Klinik Essen. 2000-2003 Promotion an der Ruhr-Universität, Kollegiatin im DFG-Graduiertenkolleg 736. Seit 2003 wissenschaftliche Mitarbeiterin der AG Entwicklungsneurobiologie.

Jochen Grabert: 1995-2001 Studium der Biochemie in Bochum. Seit 2001 Promotion in der AG Entwicklungsneurobiologie, Kollegiat im DFG-Graduiertenkolleg 736.

Petra Wahle: 1978-1984 Studium der Biologie in Göttingen. 1987 Promotion am MPI für biophysikalische Chemie in Göttingen. 1988 PostDoc an der Rockefeller Universität in New York. 1994 Habilitation in Zoologie und Neurobiologie an der Ruhr-Universität Bochum. Seit 1996 Professur für Entwicklungsneurobiologie an der Ruhr-Universität. Seit 2001 Sprecherin des DFG-Graduiertenkollegs 736 „Development and Plasticity of the Nervous System“, stellvertretende Studiendekanin der International Graduate School for Neuroscience an der Ruhr-Universität.

Korrespondenzadressen

Prof. Dr. Petra Wahle, Dr. rer.nat. Marcus J. Wirth

AG Entwicklungsneurobiologie

Fakultät für Biologie, ND 6/72

Ruhr-Universität, D-44780 Bochum

Tel.: ++ 49 (0) 234 32 24344 (Wirth)

Tel.: ++ 49 (0) 234 32 24367 (Wahle)

Fax: ++ 49 (0) 234 32 14186

e-mail: marcus.wirth@rub.de

wahle@neurobiologie.rub.de



Axon-Glia-Interaktion und Myelinisierung – oder wie ein erster Kuss in Umhüllung resultiert

Eva-Maria Krämer und Jacqueline Trotter

Zusammenfassung

Die Myelinisierung von Axonen durch Oligodendrozyten und Schwannzellen ist die Folge einer intensiven und beispiellosen Zell-Zell-Interaktion zwischen Axon und Gliazelle. Oligodendrozyten Vorläuferzellen (OVZ) proliferieren, migrieren und differenzieren in Antwort auf neuronale Signale. Zelladhäsionsmoleküle vermitteln die Erkennung und etablieren durch bidirektionale Signaltransduktionswege einen dauerhaften Zell-Zell-Kontakt. Beide Partner reagieren auf die Interaktion, indem sie ihre Zelloberfläche neu organisieren und Membransubdomänen ausbilden: Axone akkumulieren Na⁺- und K⁺-Kanäle an definierten Orten, um die saltatorische Erregungsleitung zu gewährleisten. Oligodendrozyten und Schwannzellen bilden die Myelinscheide, wobei sie ihr Zytoskelett und ihren Membrantransport in Richtung des Axons polarisieren. Infolge der axo-glialen Interaktion entsteht eine Funktionseinheit, bei der beide Partner im Zusammenspiel und in Abhängigkeit des anderen funktionieren. Der vorliegende Artikel behandelt zunächst die initiale Kontaktaufnahme zwischen Axon und Gliazelle und beleuchtet die wechselseitige Kommunikation zwischen beiden Partnern. Im Hinblick auf die anschließende Myelinisierung wird die Rolle von spezialisierten Membran-Mikrodomänen, genannt „Lipid-Rafts“, bei der axo-glialen Signaltransduktion und Polarisation des oligodendroglialen Zytoskeletts, sowie der Sortierung von Myelinkomponenten beleuchtet. Da die Myelinisierung einen gezielten Membrantransport voraussetzt, werden die möglichen vesikulären Transportwege für Myelinkomponenten diskutiert. Letztendlich sollen die Zusammenhänge mit Myelinerkrankungen aufgezeigt werden.

Abstract

Axon-glia interaction and myelination – or how an initial kiss results in ensheathment. Myelination of axons by oligodendroglial cells and Schwann cells is the consequence of the intimate cell-cell interaction between axon and glial cell. Oligodendroglial progenitor cells proliferate, migrate and differentiate in response to neuronal signals. Cell-adhesion molecules mediate the recognition and bidirectional signal transduction mechanisms establish a stable interaction between axon and glial cell. Both cell types reorganise their cell surface in response to this interaction: axons accumulate Na⁺ and K⁺ ion channels at defined locations along the axon to allow saltatory conduction. Oligodendroglial cells and Schwann cells form the myelin sheath, requiring polarisation of the cytoskeleton and polarised membrane traffic towards the axon. The axo-gliial interaction evolves into a functional entity, where both interaction partners cooperate and are interdependent. This review addresses the initial axon-glia recognition and crosstalk between the two cells. Furthermore, we describe the role of lipid rafts in axo-gliial signal transduction and polarisation of the oligodendroglial cytoskeleton, as well as sorting of myelin components. Since myelination requires directed membrane trafficking, we discuss candidate vesicular transport pathways of myelin components. Finally, the relevance for myelin disease is highlighted.

Key words: axon-glia interaction; myelination; membrane traffic; lipid-rafts; myelin disease

Einleitung

Die Myelinisierung entwickelte sich im Laufe der Evolution, um durch Reduktion der Leitfähigkeit der Axonmembran eine schnelle Informationsweiterleitung entlang von

Axonen in Form von Aktionspotentialen zu ermöglichen. Dies erlaubt geringere Axondurchmesser bei schnellerer Reizleitung und hat daher Raumersparnis zur Folge. Während kompaktes Myelin nur bei Vertebraten zu finden ist, sind die Axone niederer Tiere,

wie z.B. Würmer, durch Membranen von benachbarten Gliazellen locker umhüllt. Myelin stellt eine spezialisierte, mehrschichtige Verlängerung der Plasmamembran von Oligodendrozyten oder Schwannzellen dar, die sich entlang der internodalen Region ums Axon wickelt, jedoch nodale Regionen (Ranvier'sche Schnürringe) freilässt, an denen sich Natriumkanäle konzentrieren (Abbildung 1). Diese Form der strukturellen Organisation bildet die Grundlage der saltatorischen Erregungsleitung, wobei der Nervenreiz von Schnürring zu Schnürring „springt“. Abgesehen von der isolierenden Funktion des Myelins wird zunehmend erkannt, dass zwischen Axon und der myelinisierenden Gliazelle eine enge Partnerschaft entsteht, wobei ständiger Austausch und Kommunikation zwischen beiden Zellen unabdingbar für den Erhalt der axo-glialen Einheit ist. Krankheiten der myelinisierenden Gliazelle betreffen daher auch das Axon und umgekehrt hängt die Gliazelle von Überlebens- oder Differenzierungssignalen des Axons ab. Die Signaltransduktionswege, die die Physiologie beider Zellen aufeinander abstimmen, sind jedoch noch relativ wenig verstanden. Essentiell für den Aufbau und Bestand dieser axo-glialen Partnerschaft ist außerdem die Kompartimentierung von Myelin in verschiedene Subdomänen, welche durch die spezifische Lokalisierung bestimmter Komponenten charakterisiert sind. Diese komplexe Organisation der Gliazelle setzt Sortiermechanismen und kontrollierten Transport von Lipiden und Proteinen voraus. Die Aufklärung der Signaltransduktionswege sowie des Myelin-Membranverkehrs ist eine Herausforderung für Zellbiologen und lässt auf wichtige Erkenntnisse im Hinblick auf Myelinerkrankungen hoffen.

Gliale Migration und Axon-Glia Erkennung

In den meisten Vertebraten, so auch beim Menschen und Nagern, findet die Myelinisierung überwiegend nach der Geburt statt. Oligodendrozyten Vorläuferzellen (OVZ) migrieren von der ventrikulären und subventrikulären Zone zu den Nerventrakten, die größtenteils schon embryonal etabliert werden. Während der Entwicklung bis hin zur Myelinisierung werden eine Vielzahl von Signalen zwischen Axon und Gliazelle ausgetauscht. Die Zahl der OVZ muss der Zahl der zu myelinisierenden Axonabschnitte angepasst werden. Dies wird durch axonal freigesetzte Überlebensfaktoren reguliert. Der Kampf um Überlebensfaktoren resultiert in der Apoptose von überzähligen OVZ (Bar-

res und Raff 1999). Die OVZ proliferieren zudem in Antwort auf Wachstumsfaktoren, reagieren auf chemotaktische Signale und interagieren mit adhäsiven Komponenten der extrazellulären Matrix (Colognato und French-Constant 2004). Auf der Zelloberfläche der OVZ exprimierte Integrine besitzen eine wichtige Funktion bei der Migration und der Axonerkennung. Die Signale, welche die Myelinisierung regulieren, sind noch unbekannt, man glaubt jedoch, dass elektrische Aktivität des Axons und freigesetzte Neurotransmitter eine Rolle spielen (Fields und Stevens-Graham 2002). Interessanterweise exprimieren unreife OVZ Glutamat-Rezeptoren der AMPA- und Kainat-Klasse, sowie GABA-Rezeptoren (Borges et al. 1994).

Die spezifische Erkennung zwischen Axon und Gliazelle im ZNS ist durch eine Vielzahl von Zelladhäsionsmolekülen (CAMs) vermittelt (Bartsch 2003). NCAM (insbesondere NCAM 120), Contactin (F3), das Myelin assoziierte Glykoprotein (MAG) und Notch spielen eine Rolle. Interagiert oligodendrogliales Notch mit dem vom Axon exprimierten Notch-Liganden Jagged, wird die Differenzierung der OVZ verzögert oder gar verhindert, während umgekehrt eine Notch-Interaktion mit axonalem Contactin die Differenzierung fördert. Notch-Signaltransduktion ist daher eine wichtige Determinante der korrekten räumlichen und zeitlichen Entwicklung von Oligodendrozyten (Popko 2003).

Die Rolle des NG2-Proteoglykans

Unreife OVZ exprimieren das NG2-Glykoprotein, ein hochmolekulares Typ-I-Membranprotein und Proteoglykan (Abbildung 2; Stegmüller et al. 2002). Das Protein besteht aus einem langen extrazellulären und einem kurzen intrazellulären Teil, wobei in Bezug auf Protein-Protein-Interaktion besonders zwei Domänen auffallen: Am N-Terminus befinden sich zwei sogenannte LNS-Domänen, am C-Terminus eine PDZ-Erkennungssequenz. Neben OVZ exprimieren auch Schwannzellen, perisynaptische Gliazellen und Perizyten im Nervensystem, sowie undifferenzierte Zelltypen anderer Gewebe (z.B. Muskelzellen, Melanozyten) das NG2-Protein. OVZ regulieren die Expression von NG2 herunter, sobald sie anfangen, das O4-Antigen zu exprimieren. NG2 exprimierende Gliazellen sind häufig in unmittelbarer Nähe von Neuronen zu finden, was insbesondere in Anbetracht der beiden LNS-Domänen die Frage nach einem möglichen neuronalen Rezeptor aufwirft, welcher sehr wohl auch für die frühen Phasen der Myelinisierung im PNS wie im ZNS von Bedeutung

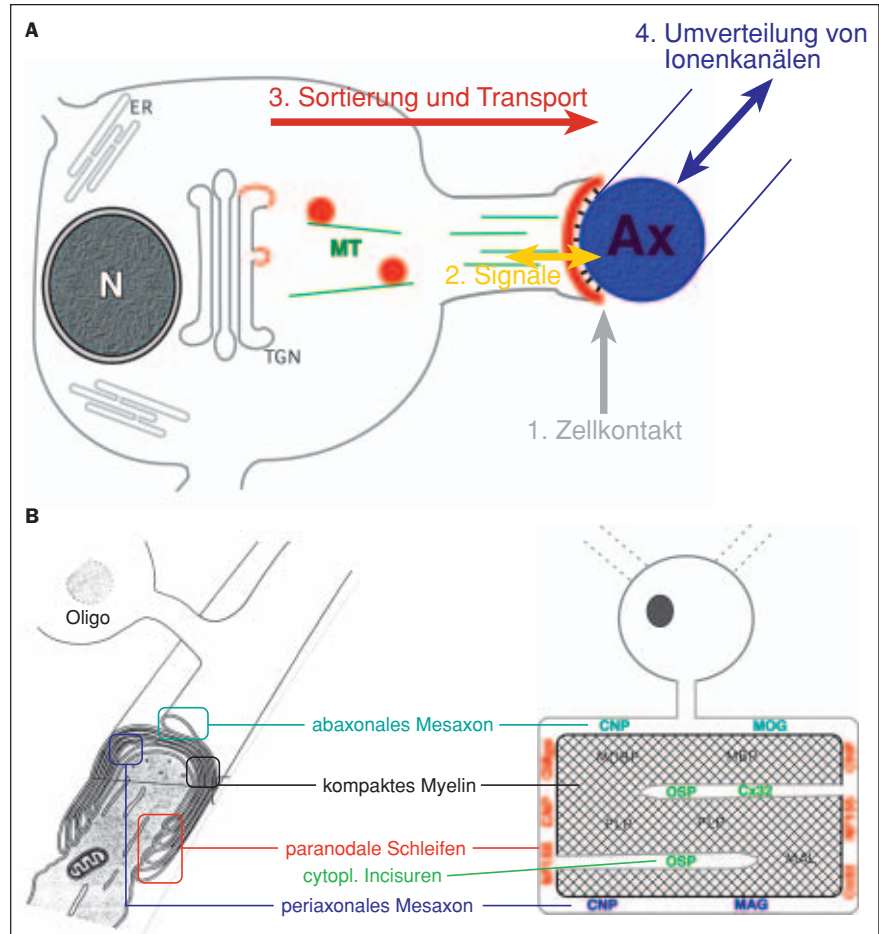


Abb. 1: Die axo-gliale Partnerschaft. (A) Die erste Axon-Glia-Erkennung wird durch Zelladhäsionsmoleküle und Integrine vermittelt. Bidirektionale Signale etablieren die Interaktion langfristig und führen zu einer funktionellen Partnerschaft zwischen Axon und Gliazelle. Die Bildung der isolierenden Myelinscheide setzt die Sortierung und den gezielten Transport der Myelinmembran voraus. Die Myelinisierung des Axons resultiert in der Umverteilung von bestimmten Na⁺-Kanälen an die Schnürringe (nodale Axonbereiche) und von K⁺-Kanälen an die paranodalen Axonbereiche. Die Aufklärung der molekularen Mechanismen dieser Prozesse ist wichtig für das Verständnis des Aufbaus und des Erhalts der axo-glialen Funktionseinheit. **(B)** Die Myelinmembran weist eine komplexe Subdomänenstruktur auf (rechts ist die Unterteilung einer schematisch entwundenen Myelinmembran dargestellt). Verschiedene Proteine sind spezifisch in den einzelnen Subdomänen lokalisiert und stellen dort häufig wichtige Strukturkomponenten dar.

sein könnte. Als interagierende Moleküle sind bisher der Wachstumsfaktor PDGF und Typ-IV-Kollagen identifiziert. In Melanozyten ist NG2 interessanterweise *in cis* mit Integrinen assoziiert und beeinflusst die Zellausdehnung. In OVZ spielen Integrine eine Rolle bei der Interaktion mit dem Axon, indem sie axonales Laminin binden und die Migration sowie das Überleben der OVZ regulieren. Antikörper gegen NG2 inhibieren die Migration von OVZ *in vitro*. Über welche Mechanismen NG2 die Migration beeinflusst, ist bisher nicht verstanden worden und Gegenstand aktueller Forschungen.

Mit Hilfe des Hefe-Zweihybrid-Systems und biochemischen Studien konnten wir

verschiedene intrazelluläre Bindepartner von NG2 identifizieren, darunter das Gerüstprotein der PDZ-Familie GRIP, das an der Postsynapse unter anderem die GluRB- und GluRC-Untereinheiten von AMPA-Rezeptoren bindet (Stegmüller et al. 2003). Tatsächlich lässt sich ein trimerer Komplex aus NG2, GRIP und GluRB aus OVZ isolieren, welcher eine Rolle bei der Orientierung der Gliazellen in Richtung von Glutamat-freisetzenden Axonen oder Synapsen spielen könnte. Ein weiterer identifizierter Interaktionspartner könnte möglicherweise NG2 mit dem Aktinzytoskelett verbinden, was insbesondere im Zusammenhang mit dem Einfluss von NG2 auf die Migration

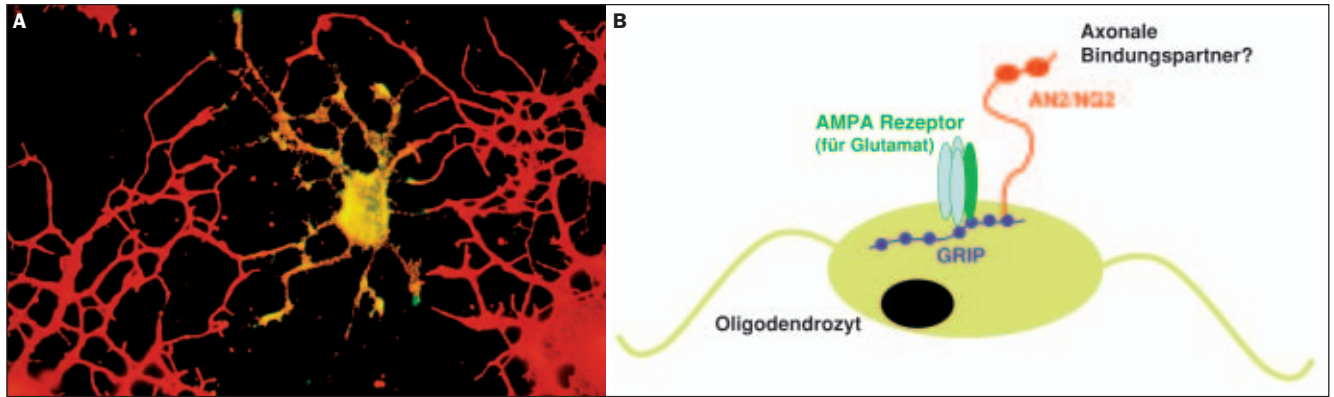


Abb. 2: Die Funktion des NG2-Proteoglykans. (A) Doppelmarkierung von primären Oligodendrozyten mit dem O4-Antigen (rot) zeigt, dass das NG2-Proteoglycan (grün) von Oligodendrozyten Vorläuferzellen exprimiert wird und mit einer Subpopulation der O4-positiven Zellen überlappt. (B) NG2 wird durch das PDZ-Gerüstprotein GRIP mit dem AMPA-Rezeptor zu einem Komplex auf der Zelloberfläche von OVZ vernetzt. Die beiden LNS-Domänen am N-Terminus könnten als Bindungsdomänen für neuronale Rezeptoren dienen.

und die Bewegung von Zellfortsätzen von Bedeutung ist.

Wechselseitige Kommunikation zwischen myelinisierenden Gliazellen und Axonen

Als Antwort auf die neuronalen Signale sendet die Gliazelle Signale zurück ans Neuron. Das hat eine verstärkte Phosphorylierung von Neurofilamenten (insbesondere des Neurofilament-Proteins NF-M) und die weiträumigere Anordnung der Neurofilamente zur Folge, wodurch der Durchmesser des Axons unterhalb der Myelinscheide anschwillt (Witt und Brady 2000). Welche Signale diesen Effekt erzeugen ist unklar, es ist aber wahrscheinlich, dass diese vielfältig sind. Eine mögliche Rolle spielt das Myelin-assoziierte Glykoprotein (MAG), da es an axonale Rezeptoren, u.a. den Nogo-Rezeptor, bindet und eine Signalkaskade einschließlich der Aktivierung der Rho-Kinase in Gang setzt (McGee und Strittmatter 2003). Eine interessante Beobachtung wurde in transgenen Mäusen gemacht, denen die Myelinproteine PLP oder CNPase fehlen. In diesen Tieren akkumulieren axonale Organellen an den Ranvier'schen Schnürringen und verursachen neuronale Funktionsdefizite, obwohl der primäre Defekt in der Gliazelle angelegt ist (Lappe-Siefke et al. 2003). Dies zeigt, dass gliale Signale auf den axonalen Transport Einfluss nehmen können, die Natur dieser Signale ist allerdings ungeklärt.

Die Konzentrierung von neuronalen Natrium- und Kalium-Kanälen an den nodalen bzw. paranodalen Bereichen des Axons (eine notwendige Voraussetzung für die saltatorische Erregungsleitung) ist von der Präsenz und korrekten Lokalisierung von neuronalen und glialen Adhäsionsmolekülen abhän-

gig (Poliak und Peles 2003). Dies haben verschiedene Maus-Mutanten, die unterschiedliche Defekte in Myelinlipiden oder Proteinen tragen, gezeigt. Sie sind durch abnormale nodale bzw. paranodale Architektur charakterisiert und weisen die für Myelindefekte typischen Merkmale wie Lähmungserscheinungen und Körperzittern auf. Wodurch die Umverteilung der neuronalen Ionenkanäle induziert wird, ist umstritten. Im optischen Nerv wurde die Existenz eines glial sezernierten löslichen Faktors beschrieben, andere Studien (hauptsächlich im PNS) deuten jedoch darauf hin, dass Axon-Glia-Kontakt eine notwendige Voraussetzung für die korrekte Lokalisierung der Kanäle ist.

Schon vor langer Zeit wurde bei ultrastrukturellen Untersuchungen beobachtet, dass die Dicke der Myelinscheide mit dem Durchmesser des Axons korreliert. Interessanterweise konnte kürzlich in einer eleganten Studie gezeigt werden, dass zumindest im PNS Neuregulin-Signaltransduktion die Dicke der Myelinscheide kontrolliert und so die Anpassung an den Durchmesser des Axons bewirkt (Michailov et al. 2004). Membranständige Axonale Neuregulin-1-Moleküle (die NRG1-Typ-III-Isoform) werden von glialen Neuregulinrezeptoren erkannt und die daraus resultierenden integrierten Signale vermitteln die Information über die Oberflächenausmaße der Axonmembran. Auf welche Weise diese Signale die Myelinbildung beeinflussen, bleibt offen.

Axo-gliale Signaltransduktion und Zellpolarität

Der erste Axon-Glia-Kontakt manifestiert sich durch bidirektionale Signaltransduktion in beide Interaktionspartner und sorgt so für die langfristige Etablierung der Inter-

aktion. Die Kontaktstelle definiert exakt den Ort, an den die neu synthetisierten Myelin-komponenten transportiert und die Myelinscheide aufgebaut werden soll. Die kontrollierte Umhüllung des Axons mit der Myelinmembran, die zudem eine sehr spezifische Zusammensetzung aus Lipiden und Proteinen besitzt, setzt folglich zielgerichteten Membrantransport und eine polare Zellorganisation voraus (Krämer et al. 2001). Da Oligodendrozyten immer mehrere Axone gleichzeitig myelinisieren, unterscheidet sich die oligodendrogliale Polarität von der klassischen Form der Zellpolarität, wie wir sie von Epithelzellen kennen. Die glialen Membrandomänen lassen sich nicht eindeutig mit der apikalen oder basolateralen Domäne korrelieren, wie das z.B. für Neurone möglich ist (sie ließen sich vielleicht eher durch die Begriffe "somal" und "distal" charakterisieren). Dennoch ist wahrscheinlich, dass myelinisierende Gliazellen die allgemeinen Sortiermechanismen zur domänenspezifischen Lokalisierung von Proteinen und Lipiden zumindest teilweise konserviert oder adaptiert haben.

Die Axon-Glia-Interaktion und die damit verbundene Signaltransduktion könnte als Stimulus für die Polarisierung der Gliazelle in Richtung des Axons fungieren. Ein wichtiger Faktor bei der Zellpolarisierung ist die Umordnung und gerichtete Neuformierung des Zytoskeletts (Richter-Landsberg 2001). Es ist bekannt, dass der erste Axon-Glia-Kontakt vor allem durch Aktin-reiche Filopodien vermittelt wird. Die Stabilität der oligodendroglialen Fortsätze wird jedoch vorwiegend durch Mikrotubuli bestimmt. In Vorläuferzellen erscheinen Mikrotubuli eher ungerichtet, während sie in differenzierten, myelinisierenden Zellen größtenteils mit ihrem Plusende zum distalen Fortsatzende hin

orientiert sind. Aktin müsste in den Filopodien der Kontaktstelle also zunächst depolymerisiert werden, um der Rekrutierung von polaren Mikrotubuli Platz zu machen. Auswachsende Zellfortsätze werden dadurch stabilisiert und gerichtete Mikrotubuli stehen als Transportbahnen für Myelinvesikel bereit, welche durch Fusion am terminierenden Fortsatz die Ausdehnung der Myelinmembran einleiten.

Die Rolle von Lipid-Rafts in myelinisierenden Gliazellen

Lipid-Rafts und axo-gliale Interaktion. Lipid-Rafts sind Membranmikrodomänen, welche durch laterale Interaktion zwischen Glykosphingolipiden und Cholesterin entstehen und Proteine bestimmter Eigenschaften mit einschließen (siehe Exkurs; Munroe 2003). Differenzierende Oligodendrozyten bilden vermehrt Glykosphingolipide und daher auch Lipid-Rafts. In reifenden Oligodendrozyten scheinen Lipid-Rafts eine Plattform für Axon-Glia-Interaktion und Signaltransduktion zu sein (Abbildung 3A). Innerhalb dieser Membrandomäne interagieren die GPI-verankerten Zelladhäsionsproteine NCAM-120 und Contactin mit der Fyn-Kinase (Krämer et al. 1999). Bei Vernetzung der Zelladhäsionsmoleküle auf der Zelloberfläche wird die Kinase-Aktivität von Fyn stimuliert und zwar selektiv innerhalb der Raft-Domäne. Außerhalb der Rafts bleibt Fyn inaktiv. Die aktivierte Fyn-Kinase geht in die sogenannte offene Konformation über, wodurch die SH2- und SH3-Domänen von Fyn zugänglich werden für weitere, in der Signalkaskade agierende Proteine. Die Signaltransduktion von den Zelladhäsionsmolekülen auf die Kinase sowie die nachfolgende Kaskade beschränkt sich so auf ein definiertes Membrankompartiment und besitzt daher ideale Voraussetzungen für die Übermittlung der Position des Axons.

Die Fyn-Kinase kann außerdem durch $\beta 1$ -Integrine und die γ -Kette von IgFc-Rezeptoren (Fc γ) aktiviert werden (Cognato und French-Constant 2004). Das oligodendrogliale $\alpha 6\beta 1$ -Integrin bindet an das Zellmatrixprotein Laminin-2, welches von ZNS-Axonon exprimiert wird. Bindung an Laminin-2 induziert die Lokalisierung des $\alpha 6\beta 1$ -Integrins in Lipid-Rafts und verstärkt eine PDGF-vermittelte Signalkaskade, die das Überleben der Gliazelle sichert. Fyn-Signaltransduktion in Antwort auf Fc γ wurde mit der Differenzierung von Oligodendrozyten korreliert. Ob dieser Signalweg durch Lipid-Rafts vermittelt wird, ist nicht bekannt. Die Bedeutung von Fyn-Signaltransduktion für die

Exkurs

Lipid-Rafts

Die Lipid-Raft-Hypothese besagt, dass sich die Lipidspezies einer Membran über die Asymmetrie der beiden Lipidschichten hinaus auch lateral nicht zufällig verteilen. Vielmehr können sich Glykosphingolipide und Cholesterin aufgrund von möglichen Wasserstoffbindungen zwischen ihren polaren Kopfgruppen sowie weiterer biophysikalischer Eigenschaften zu Membran-Mikrodomänen zusammenlagern, die einen höheren Ordnungsgrad als die umgebenden Phospholipid-reichen Membranregionen besitzen (*liquid-ordered phase*). Vor allem zweifach acylierte Proteine, wie GPI-verankerte Proteine, Src-Kinasen oder G-Proteine scheinen eine solche Lipidumgebung zu favorisie-

ren. Diese als Lipid-Rafts bezeichneten Membran-Mikrodomänen wurden mit vielseitigen Zellfunktionen in Zusammenhang gebracht. Jedoch darf man nicht vergessen, dass die Erscheinungsform von Lipid-Rafts in lebenden Zellen völlig unbekannt und umstritten ist, da die meisten Studien auf biochemischen Aufreinigungsprozeduren unter Zuhilfenahme von Detergenzien basieren. In Modellmembranen wurde allerdings die spontane Bildung von Glykosphingolipid-Cholesterin-reichen Domänen gezeigt. Zudem ist die Konstanz der Lipidzusammensetzung von Rafts auch bei Analyse verschiedenster Zelltypen frappierend, auch wenn die Proteinzusammensetzung häufig variabel ist. Alles in allem stellt die Raft-Hypothese ein attraktives Konzept dar, das dem Verständnis der Membrankompartimentierung oder von lokalen Signaltransduktionsprozessen dienen kann.

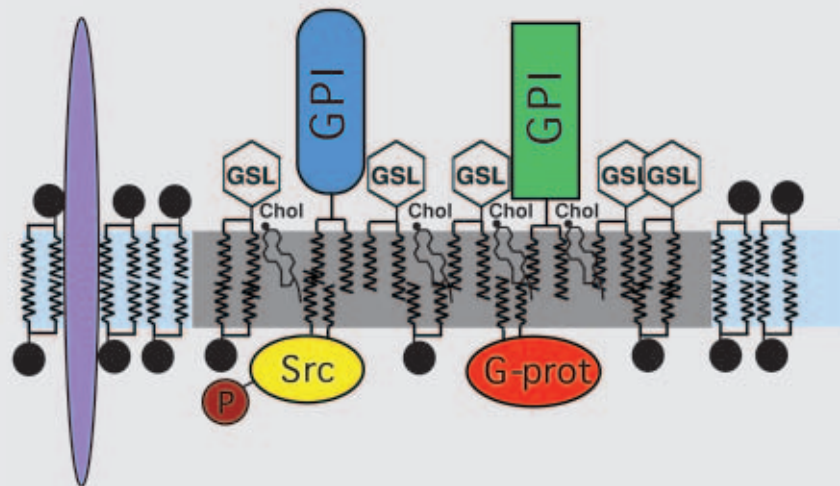


Abb. Exkurs: Schematische Darstellung von Lipid-Rafts. Lipid-Rafts stellen kleine „Inseln“ oder „Floße“ in der fluiden Membran dar, die sich durch die spezifische laterale Interaktion von Glykosphingolipiden (GSL) und Cholesterin (Chol) bilden. Spezifische Proteine, vor allem zweifach acylierte Proteine, wie GPI-verankerte Proteine oder myristylierte und palmitylierte zytosolische Proteine (hier exemplarisch dargestellt Src-Kinasen und G-Proteine), scheinen bevorzugt mit dieser Lipidumgebung zu assoziieren.

Myelinisierung wurde durch verschiedene *in vivo* und Zellkultur-Studien belegt (Sperber et al. 2001). Die morphologische Differenzierung von kultivierten Oligodendrozyten ist durch die Bildung eines ausgeprägten Netzes von Zellfortsätzen charakterisiert. Wird die Fyn-Kinaseaktivität in diesen Zellen gehemmt, hat das ein vermindertes Auswachsen der Zellfortsätze zur Folge. Fyn-defiziente transgene Mäuse entwickeln zwar differenzierte Oligodendrozyten, die Axone im ZNS sind jedoch eindeutig hypomyelinisiert.

Substrate für Fyn-Phosphorylierung sind interessanterweise hauptsächlich verschiedene Komponenten sowohl des Aktin-, als auch des Mikrotubuli-Zytoskeletts. Fyn phosphoryliert p190-Rho-GAP und p250-Rho-GAP. Beide Proteine stimulieren die GTPase-Aktivität der Rho-Kinase und tragen damit zur Inaktivierung der Rho-Kinase bei (Liang et al. 2004). Zudem interagiert Fyn über seine SH3-Domäne mit dem Mikrotubuli-assoziierten Protein Tau und kann vermittelt durch die SH2-Domäne auch direkt

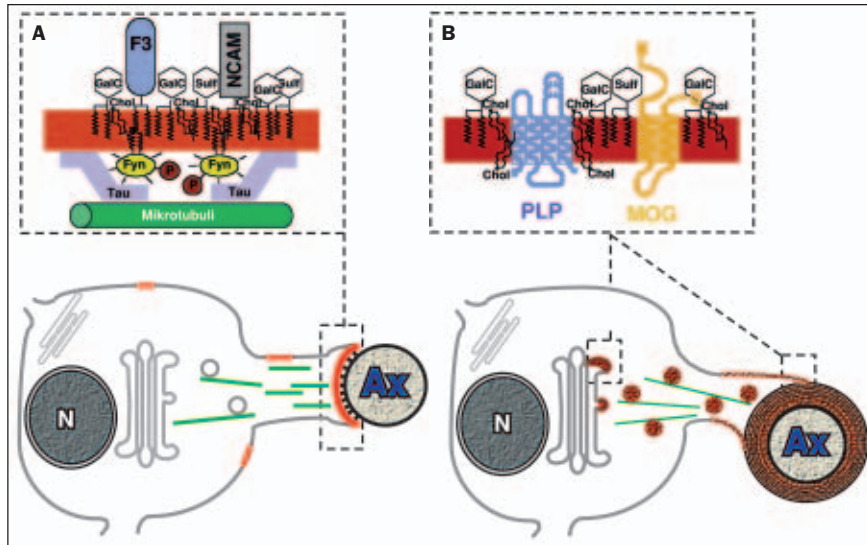


Abb. 3: Lipid-Rafts sind Plattformen für Signaltransduktion oder für die Sortierung von Myelinkomponenten. (A) In differenzierenden Oligodendrozyten findet man innerhalb der Lipid-Raft-Domäne die Zelladhäsionsmoleküle F3 (Contactin) und NCAM assoziiert mit der Fyn-Kinase. Die Fyn-Signaltransduktionskaskade mündet in Komponenten des Aktinzytoskeletts (hier nicht dargestellt) sowie des Mikrotubuli-Netzwerks und führt zur Stabilisierung von Zellfortsätzen in Richtung der Axon-Glia-Kontaktstelle (Zellpolarisierung). (B) In myelinisierenden Oligodendrozyten dienen Lipid-Rafts der Sortierung von Myelin-Proteinen und Lipiden und fördern so die Myelinbiogenese.

an α -Tubulin binden. Das Fyn-Bindemotiv von Tau liegt in der Prolin-reichen Domäne von Tau, welche die *de novo* Nukleation von Mikrotubuli vermitteln kann. Wird durch die Überexpression eines verkürzten Tau-Proteins die Fyn-Tau-Tubulin - Kaskade in oligodendroglialen Zellen unterbrochen, ist die Ausbildung der Zellfortsätze deutlich vermindert (Klein et al. 2002). Derselbe Effekt kann durch Substanzen erzielt werden, die die Ausbildung von Lipid-Rafts in der Plasmamembran verhindern.

Zusammengefasst lassen diese Studien folgendes Konzept für die Entstehung glialer Zellpolarität zu: Die spezifische Axon-Glia-Interaktion über Zelladhäsionsmoleküle und Zell-Matrix-Interaktionen setzt die Fyn-Signalkaskade innerhalb von Lipid-Raft Membrandomänen in Gang. Somit wird das Überleben der Gliazelle gesichert und die Kontaktstelle definiert. Fyn-Signaltransduktion führt zum einen zur lokalen Depolymerisierung des Aktinzytoskeletts durch Inaktivierung der Rho-Kinase und zum anderen zur Rekrutierung von Tau und Mikrotubuli in Richtung der Axon-Glia-Kontaktstelle. Beide dynamischen Veränderungen des Zytoskeletts ergänzen sich und unterstützen das gerichtete Wachstum der Zellfortsätze bzw. der Myelinmembran.

Die Bedeutung von Lipid-Rafts für die Sortierung und Organisation der Myelinmembran. Ist der Axon-Glia-Kontakt etabliert

und die oligodendrogliale Zelle morphologisch organisiert, startet eine einzigartige Membransynthese- und Transportmaschinerie, um die Myelinscheide aufzubauen. Die Myelinmembran des kompakten Myelins ist sehr lipidreich. Insbesondere Glykosphingolipide und Cholesterin sind angereichert, während Phospholipide im Vergleich zu anderen Plasmamembranen eher unterrepräsentiert sind. Die Komplexität an Proteinen ist relativ beschränkt und wenige Hauptproteine dominieren das Expressionsmuster. So macht das Proteolipid-Protein (PLP) allein schon 50% des gesamten Myelinproteins aus. Daher scheint die Notwendigkeit zur Vorsortierung der Myelinkomponenten, z.B. im Golgi-Apparat gegeben. Sortierung von Membranproteinen kann durch zytoplasmatische Signalsequenzen, die von Adaptorproteinen erkannt werden, erfolgen oder über die Glykosylierung der Polypeptidkette kodiert sein. Außerdem spielen Lipid-Rafts eine Rolle bei der Sortierung von apikalen Membrankomponenten in Epithelzellen. Auffällig ist, dass die Lipidzusammensetzung der Myelinmembran jener von Lipid-Rafts entspricht und daher die Raft-vermittelte Sortierung von Myelinkomponenten nahelegt. Tatsächlich assoziieren die Myelin-spezifischen Lipide Galactocerebroside und Sulfatid mit den Myelinproteinen PLP und MOG im Golgi-Apparat von Oligodendrozyten zu Lipid-Rafts, die sich aufgrund

ihrer Resistenz gegen Solubilisierung durch das Detergenz CHAPS isolieren lassen (Simons et al. 2000; Lee 2001). So können die Hauptbestandteile des kompakten Myelins, im Gegensatz zu anderen Komponenten des sekretorischen Weges, durch laterale Aggregation vorsortiert werden (Abbildung 3B). Für die Sortierung von PLP ist sicherlich dessen hochgradige Lipidmodifikation ausschlaggebend. Es ist mehrfach palmitoyliert und interagiert mit Cholesterin, beides Gründe für die bevorzugte Assoziierung mit Glykosphingolipid-reichen Membrandomänen.

Lipid-Rafts sind möglicherweise auch für die Organisation der nicht kompakten Bereiche des Myelins von Bedeutung. Knock-out Mäuse, denen die Enzyme Cerebroside-Galactosyl-Transferase (CGT) oder Cerebroside-Sulfo-Transferase (CST) fehlen und daher nicht in der Lage sind, Galactocerebroside und Sulfatid zu synthetisieren, besitzen eine abnormale Organisation des axoglialen Verbindungskomplexes (*Axoglial Junction*) in der paranodalen Region. Dies hat eine Störung der saltatorischen Reizleitung zur Folge, was die essentielle Bedeutung der korrekten Membranorganisation in dieser Region unterstreicht (Marcus und Popko 2002). Möglicherweise ist die fehlende bzw. fehlerhafte Ausbildung von Lipid-Rafts in der paranodalen Region für die Fehlorganisation der paranodalen Membrandomäne verantwortlich. Die gliale Komponente des axo-glialen Verbindungskomplexes, Neurofascin-155, ist in den Nerven von CGT- und CST-defizienten Tieren im Vergleich zu wildtyp-Nerven weniger stark mit Lipid-Rafts assoziiert (Schaffer et al. 2004). Die Lipid-Raft vermittelte Sortierung von Myelinkomponenten ist in den CGT-defizienten Tieren zwar abnormal (sichtbar z.B. durch verminderte Raft-Assoziierung von PLP), jedoch wird morphologisch normal erscheinendes kompaktes Myelin gebildet. Die Abwesenheit der Galactosphingolipide wird durch Glucocerebroside kompensiert, welches zwar nicht sulfatiert werden kann, aber in ähnlicher Weise die Bildung von Lipid-Rafts und somit die Sortierung von Myelinkomponenten zumindest auf basalem Niveau vermitteln kann.

Vesikulärer Transport und Membranverkehr

Die Myelinisierung kann durchaus als eine besondere Form der Exozytose betrachtet werden, die Modellcharakter für den zeitlich und räumlich kontrollierten Membran-

verkehr besitzt (Krämer et al. 2001). Wie myelinisierende Gliazellen den Transport der Myelinmembran organisieren und kontrollieren, ist völlig unbekannt. Abbildung 4A gibt einen Überblick über die möglichen Transportstrategien. Vorstellbar ist ein gerichteter Transport von Myelinkomponenten, die im Trans-Golgi-Netzwerk oder nach Endozytose im Endosom vorsortiert wurden. Die Mitwirkung eines durch Axon-Glia-Kontakt ausgelösten Signals, welches die Bildung und Freisetzung der Myelinvesikel reguliert, wäre durchaus sinnvoll. Im Hinblick auf die komplexe Domänenstruktur des Myelins ist eher wahrscheinlich, dass Myelinkomponenten verschiedene Transportwege nutzen und mehrere Typen von Myelinvesikeln existieren. Ein retrograder Transportweg muss den Umsatz von defekten oder verbrauchten Myelinkomponenten regulieren. Zur Aufrechterhaltung der Myelinmembran im adulten Organismus ist das Gleichgewicht zwischen anterograden und retrograden Transportwegen von besonderer Bedeutung.

Zielgerichteter Transport von Vesikeln zur Plasmamembran wird nicht nur von polaren Zellen genutzt, um die unterschiedliche Zusammensetzung ihrer Membrandomänen zu gewährleisten, sondern ist auch in nicht-polaren Zellen wie Fibroblasten realisiert. Die Spezifität der Zielfindung eines Vesikels wird durch Vesikel-assoziierte und Zielmembran-ständige Proteine vermittelt, die nach dem Schlüssel-Schloss-Prinzip die Vesikelfusion kontrollieren. Eine zentrale Rolle kommt dabei den Proteinfamilien der SNAREs und der Rab-GTPasen zu (Ungar und Hughson 2003). SNARE-Proteine bilden eine Brücke in Form eines trans-SNARE-Komplexes zwischen der Vesikelmembran und der Zielmembran, wobei in der Regel ein in die Vesikelmembran integriertes v-SNARE und drei Zielmembran-verankerte t-SNAREs beteiligt sind. Die SNARE-Interaktion scheint zwar ausreichend für den Fusionsprozess zu sein, Rab-GTPasen und ihre Effektorproteine kontrollieren jedoch die Spezifität und regulieren die Effizienz der Fusion. Innerhalb der Zelle sind SNARE-Proteine und Rab-GTPasen spezifisch mit den Kompartimenten assoziiert. Sie markieren daher Vesikeltypen und Zielmembrandomänen und dienen der Darstellung sowie der Funktionsanalyse eines speziellen Transportweges. Es stellt sich natürlich die Frage, wodurch die subzelluläre Lokalisierung und Konzentrierung von SNAREs und Rabs gewährleistet wird. Eine mögliche Erklärung ist, dass die Assoziierung und Anreicherung von t-SNAREs in Lipid-Rafts

oder ähnlichen Domänen der Zielmembran die Fusionsstelle markiert und für effiziente und präzise Lokalisierung der Fusion sorgt (Salaün et al. 2004).

Die Expression einiger SNAREs und Rab-GTPasen in Oligodendrozyten wurde zwar gezeigt (Abbildung 4B), an welchen Transportprozessen sie beteiligt sind, ist jedoch unklar (Larocca und Rodriguez-Gabin 2002). Umfassendere Studien über die Expression und v.a. die subzelluläre Lokalisierung der Vesikelproteine sind notwendig. Diese Informationen könnten weiterhin helfen, die Transportwege zu kartieren, die beteiligten Vesikel zu isolieren, biochemisch

zu charakterisieren und die molekularen Komponenten der Transportmaschinerie zu verstehen.

Wie schon erwähnt sind kompakte und nicht-kompakte Bereiche des Myelins durch spezifische Komponenten charakterisiert (Abbildung 1B). So ist z.B. die Lokalisierung von Connexinen für die nicht-kompakten paranodalen und adaxonalen Membrandomänen typisch. Connexine bilden Gap Junctions zwischen benachbarten Zellen und sind für die interzelluläre Kommunikation u.a. von Epithelzellen und neuronalen Zellen sehr wichtig. Die Abwesenheit oder Fehllokalisierung von spezifisch an den Para-

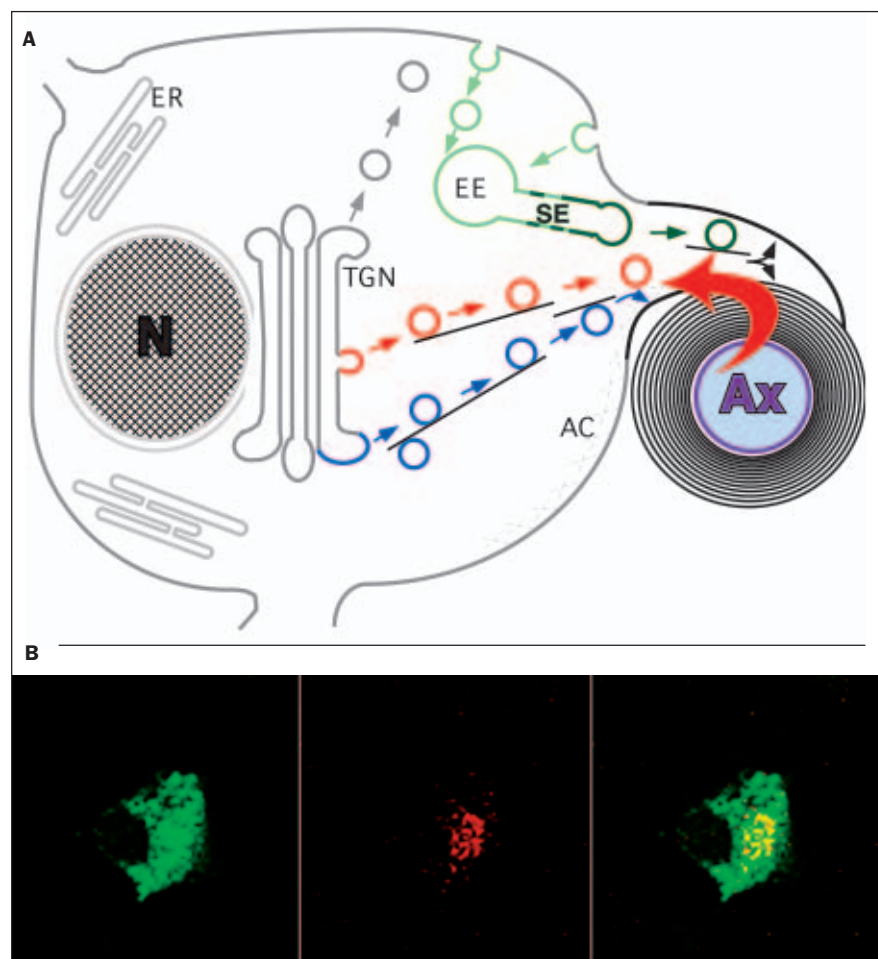


Abb. 4: Myelin Membranverkehr. (A) Vesikuläre Transportstrategien für Myelinkomponenten. Der Aufbau der Myelinmembran an einer definierten Position um das Axon herum erfordert einen zielgerichteten Transport der Myelinkomponenten (blau). Vorstellbar wäre, dass axonale Signale die Freisetzung der "Myelinvesikel" regulieren und damit auch den zeitlichen Ablauf der Myelinisierung kontrollieren, ähnlich einer regulierten Sekretion (rot). Auch Endozytose und endosomale Sortierung von Myelinkomponenten (grün) wäre ein Konzept für die gezielte Bereitstellung von Plasmamembran an einem bestimmten Ort der Zelle. Welche dieser Strategien von Gliazellen zur Bildung von Myelin genutzt werden, ist unerforscht. (B) Ko-Lokalisierung von Vesikel-assoziierten Proteinen mit Myelinproteinen dient der Erschließung von Informationen über intrazelluläre Transportwege. Hier wird die intrazelluläre, partielle Kolokalisierung (gelb) von PLP (grün) mit dem SNARE-Protein Syntaxin-6 (rot) gezeigt.



nodien lokalisierten Proteinen ist meist von einer abnormalen nodalen/paranodalen Architektur und neuronalen Funktionsstörungen begleitet. Für die Subdomänen-Organisation von Myelin und die spezifische Lokalisierung der Komponenten sind sicher vesikuläre Transportmechanismen von Bedeutung, deren Aufklärung das Verständnis der Myelinarchitektur voranbringen würden.

Folgerungen in Bezug auf Myelinerkrankungen

Myelinerkrankungen sind durch fehlerhafte Myelinbildung während der Entwicklung (=Dysmyelinisierung) oder den progressiven Verlust einer zunächst normal entwickelten Myelinscheide (=Demyelinisierung) gekennzeichnet. Dysmyelinisierung ist meist die Folge einer genetischen Erkrankung, die zu Störungen der Myelinbiogenese führt. Demyelinisierung ist auf instabiles Myelin aufgrund eines metabolischen Ungleichgewichts oder Attacken von außen zurückzuführen.

Multiple Sklerose. Bei der häufigsten Myelinerkrankung, der Multiplen Sklerose, wird die weiße Substanz progressiv durch eine Immunattacke von Lymphozyten und Makrophagen zerstört. Die Krankheit äußert sich klinisch durch sich ständig verschlimmernde Lähmungserscheinungen. In den größeren Läsionen der weißen Substanz finden sich langfristig geschädigte Axone, entsprechend einer axonalen Durchtrennung und dem dauerhaften Verlust dieser Axone. Obwohl verlorenes Myelin in frühen Läsionen durch adulte OVZ prinzipiell ersetzt werden kann (zumindest im Tiermodell), findet diese Remyelinisierung nur begrenzt statt und der Verlust der Axone ist unwiderruflich (Franklin 2002). Das adulte Gehirn enthält ein Reservoir an NG2-positiven OVZ, die in der Lage sind zu remyelinisieren, jedoch geht die Fähigkeit zur Remyelinisierung im Laufe der Erkrankung mehr und mehr verloren. Der Grund dafür könnte ein verändertes Profil an axonalen Zelladhäsionsmolekülen oder eine Hemmung der Migration oder der Differenzierung der OVZ sein. Tatsächlich finden sich in manchen Patienten Autoantikörper gegen Zelloberflächenkomponenten der OVZ, unter anderem gegen das NG2-Protein (Niehaus et al. 2000). Diese Antikörper könnten in der Lage sein, die Remyelinisierung zu unterbinden. Könnte man den Einfluss dieser Antikörper eliminieren und die NG2-positiven OVZ zur Migration bzw. Differenzierung anregen, wäre die Fähigkeit zur Eigenregeneration sicher verbessert. Angesichts der oben beschriebenen axo-glialen Wechselbeziehung wird klar, dass die Neusynthese von

Myelin und die Wiederherstellung der normalen axo-glialen Kommunikation schon in frühesten Phasen der Erkrankung von entscheidender Bedeutung für die Genesung eines Betroffenen sind.

Leukodystrophien. Die Gruppe der Leukodystrophien umfasst genetische Erkrankungen, die zum Verlust der Myelinscheide im ZNS führen (Schiffmann und van der Knapp 2004). Punktmutationen und Duplikation des PLP-Gens haben einen Fehltransport des PLP-Proteins zur Folge und führen häufig zu einer schweren konatalen Form der Pelizaeus-Merzbacher-Erkrankung, während die Nullmutation des Gens eher zur milden, spät einsetzenden Form der Erkrankung führt. Bei Expression in Fibroblasten gelangt mutantes PLP-Protein nicht an die Zelloberfläche und akkumuliert im Endoplasmatischen Retikulum. Der Fehltransport von mutantern PLP ist möglicherweise durch fehlende Sortierung durch Lipid-Rafts verursacht. Bei Überexpression von wildtyp-PLP reichert sich PLP zusammen mit Cholesterin und weiteren Lipid-Raft-Komponenten in einem endozytischen Kompartiment an (Simons et al. 2002). Möglicherweise findet dabei eine Umlenkung eines Teils oder der gesamten Lipid-Raft-Domäne statt. Stellen diese Membrandomänen Sortiereinheiten für die Myelinmembran dar, ist eine Dysmyelinisierung bei unkorrekter stöchiometrischer Zusammensetzung oder Fehltransport die logische Konsequenz. Auch bei der Metachromatischen Leukodystrophie und der Krabbe-Krankheit könnte die Ko-Anreicherung („Trapping“) von Lipid-Raft-Komponenten im endozytischen System eine Ursache für die Disbalance und Degeneration der Myelinmembran sein. Diese Erkrankungen sind durch den Defekt von Enzymen bedingt, die den Abbau der Myelin- bzw. Raft-Lipide Sulfatid und Galactocerebrosid regeln, was zur Anreicherung dieser Lipide im endozytischen System führt. Dies könnte zur gleichzeitigen Anreicherung von weiteren Lipid-Raft-Komponenten wie z.B. Cholesterin oder auch PLP führen und zum Ungleichgewicht der Myelinmembran beitragen. Die Ko-Anreicherung und Ablagerung von Lipid-Raft-Komponenten im endozytischen System wurde auch als Pathomechanismus für andere Sphingolipidosen und die Niemann-Pick-Erkrankung, wo es zu einem Fehltransport von Cholesterin in der Zelle kommt, vorgeschlagen.

Fazit

Zusammenfassend und schlussfolgernd bleibt festzuhalten, dass zur Biogenese und

Aufrechterhaltung der Myelinscheide im adulten Organismus eine vielseitige axo-gliale Wechselbeziehung sowie die Balance zwischen anterograden und retrograden Myelintransportwegen von vitaler Bedeutung sind. Die Erforschung der Signal- und Transportwege dient nicht nur dem Verständnis der Myelinbildung während der Entwicklung, sondern auch der Entschlüsselung der Pathomechanismen von Myelinerkrankungen und könnte den Betroffenen neue Therapieperspektiven eröffnen.

Literatur

- Barres, B.A. und Raff, M.C. (1999): Axonal control of oligodendrocyte development. *J Cell Biol* 147: 1123-1128.
- Bartsch, U. (2003): Neural CAMS and their role in the development and organization of myelin sheaths. *Front Biosci* 8: d477-490.
- Borges, K., Ohlemeyer C., Trotter J. und Kettenmann, H. (1994): AMPA/kainate receptor activation in murine oligodendrocyte precursor cells leads to activation of a cation conductance, calcium influx and blockade of delayed rectifying K⁺ channels. *Neuroscience* 63: 135-149.
- Colognato, H. und French-Constant, C. (2004): Mechanisms of glial development. *Curr Opin Neurobiol* 14: 37-44.
- Fields, R.D. und Stevens-Graham, B. (2002): New insights into neuron-glia communication. *Science* 298: 556-562.
- Franklin, R.J. (2002): Why does remyelination fail in multiple sclerosis? *Nat Rev Neurosci* 3: 705-714.
- Klein, C., Krämer, E.M., Marie-Cardine, A., Schraven, B., Brandt, R. und Trotter, J. (2002): Process outgrowth of oligodendrocytes is promoted by interaction of Fyn kinase with the cytoskeletal protein Tau. *J Neurosci* 22: 698-707.
- Krämer, E.M., Schardt, A. und Nave, K.-A. (2001): Membrane traffic in myelinating oligodendrocytes. *Microsc Res Tech* 52: 656-671.
- Krämer, E.M., Klein, C., Koch, T., Boytinnck, M. und Trotter, J. (1999): Compartmentation of Fyn kinase with glycosylphosphatidylinositol-anchored molecules in oligodendrocytes facilitates kinase activation during myelination. *J Biol Chem* 274: 29042-29049.
- Lappe-Siefke, C., Goebbels, S., Gravel, M., Nicksch, E., Lee, J., Braun, P.E., Griffiths, I.R. und Nave, K.A. (2003): Disruption of Cnp1 uncouples oligodendroglial functions in axonal support and myelination. *Nat Genet* 33: 366-374.
- Larocca, J.N. und Rodriguez-Gabin, A.G. (2002): Myelin biogenesis: vesicle transport in oligodendrocytes. *Neurochem Res.* 27: 1313-1329.
- Lee, A.G. (2001): Myelin: Delivery by raft. *Curr Biol* 11: R60-R62.
- Liang, X., Draghi, N.A. und Resh, M.D. (2004): Signaling from integrins to Fyn to Rho family GTPases regulates morphologic differentiati-

- on of oligodendrocytes. *J Neurosci*. 24: 7140-7149.
- Marcus, J. und Popko, B. (2002): Galactolipids are molecular determinants of myelin development and axo-glia organization. *Biochim Biophys Acta* 1573: 406-413.
- McGee, A.W. und Strittmatter, S.M. (2003): The Nogo-66 receptor: focusing myelin inhibition of axon regeneration. *Trends Neurosci* 26: 193-198.
- Michailov, G.V., Sereda, M.W., Brinkmann, B.G., Fischer, T.M., Haug, B., Birchmeier, C., Role, L., Lai, C., Schwab, M.H. und Nave, K.A. (2004): Axonal neuregulin-1 regulates myelin sheath thickness. *Science* 304: 700-703.
- Munro, S. (2003): Lipid rafts: elusive or illusive? *Cell* 115: 377-388.
- Niehaus, A., Shi, J., Grzenkowski, M., Diers-Fenger, M., Archelos, J., Hartung, H.P., Toyka, K., Bruck, W. und Trotter, J. (2000): Patients with active relapsing-remitting multiple sclerosis synthesize antibodies recognizing oligodendrocyte progenitor cell surface protein: implications for remyelination. *Ann Neurol*. 48: 362-371.
- Poliak, S. und Peles, E. (2003): The local differentiation of myelinated axons at nodes of Ranvier. *Nat Rev Neurosci*. 12: 968-980.
- Popko B. (2003): Notch signaling: a rheostat regulating oligodendrocyte differentiation? *Dev Cell*. 5: 668-669.
- Richter-Landsberg, C. (2001): Organization and functional roles of the cytoskeleton in oligodendrocytes. *Microsc Res Tech* 52: 628-636.
- Salaün, C., James, D.J. und Chamberlain, L.H. (2004): Lipid rafts and the regulation of exocytosis. *Traffic* 5: 255-264.
- Schafer, D.P., Bansal, R., Hedstrom, K.L., Pfeiffer, S.E. und Rasband, M.N. (2004): Does paranode formation and maintenance require partitioning of neurofascin 155 into lipid rafts? *J Neurosci* 24: 3176-3185.
- Schiffmann, R. und van der Knaap, M.S. (2004): The latest on leukodystrophies. *Curr Opin Neurol* 17: 187-192.
- Simons, M., Krämer, E.M., Macchi, P., Rathke-Hartlieb, S., Trotter, J., Nave, K.A. und Schulz, J.B. (2002): Overexpression of the myelin proteolipid protein leads to accumulation of cholesterol and proteolipid protein in endosomes/lysosomes: implications for Pelizaeus-Merzbacher disease. *J Cell Biol* 157: 327-336.
- Simons, M., Krämer, E.M., Thiele, C., Stoffel, W. und Trotter, J. (2000): Assembly of myelin by association of proteolipid protein with cholesterol- and galactosylceramide-rich membrane domains. *J Cell Biol* 151: 143-154.
- Sperber, B.R., Boyle-Walsh, E.A., Engleka, M.J., Gadue, P., Peterson, A.C., Stein, P.L., Scherer, S.S. und McMorris, F.A. (2001): A unique role for Fyn in CNS myelination. *J Neurosci* 21: 2039-2047.
- Stegmüller, J., Schneider, S., Hellwig, A., Garwood, J. und Trotter, J. (2002): AN2, the mouse homologue of NG2, is a surface antigen on glial precursor cells implicated in control of cell migration. *J Neurocytol* 31: 497-505.
- Stegmüller, J., Werner, H., Nave, K.A. und Trotter, J. (2003): The proteoglycan NG2 is complexed with AMPA receptors by the PDZ glutamate receptor interaction protein (GRIP) in glial progenitor cells. Implications for glial-neuronal signaling. *J Biol Chem* 278: 3590-3598.
- Ungar, D. und Hughson, F.M. (2003): SNARE protein structure and function. *Annu Rev Cell Dev Biol* 19: 493-517.
- Witt, A. und Brady, S.T. (2000): Unwrapping new layers of complexity in axon/glia relationships. *Glia* 29: 112-117.

Kurzbiographien

Eva-Maria Krämer: Studium der Biologie in Heidelberg. 1997 Promotion am Institut für Neurobiologie der Universität Heidelberg. 1998-2000 Postdoc am Zentrum für Molekulare Biologie Heidelberg und am Max-Planck-Institut für experimentelle Medizin in Göttingen (Prof. Klaus-Armin Nave). Seit 2001 Wissenschaftlerin in der Abteilung Molekulare Zellbiologie der Universität Mainz.

Jacqueline Trotter: Studium der Biologie mit Chemie in York, England. 1978 PhD am Department of Biology, University of York. 1978-1984 Postdoc-Stationen am Max-Planck-Institut für Immunbiologie, Freiburg und am Department of Neurology, Stanford University, California. 1985-1986 Alexander-von-Humboldt-Stipendiatin am Institut für Neurobiologie, Universität Heidelberg. 1988-2000 Gruppenleiterin am Institut für Neurobiologie, Universität Heidelberg. 1999-2000 Stiftungsprofessur für Neurowissenschaften der Hermann und Lilly Schilling-Stiftung. Seit 2000 C3-Professur am Fachbereich Biologie der Universität Mainz, Leiterin der Abteilung Molekulare Zellbiologie.

Abkürzungen

OVZ	Oligodendrozyten Vorläuferzellen
ZNS	Zentrales Nervensystem
PNS	Peripheres Nervensystem
AMPA	α -Amino-Hydroxy-Methyl-Isoxazol-Propion-Säure
PDZ	Post Synaptic Density 95 / Discs Large / Zona Occludens 1
GABA	Gamma-Amino-Buttersäure
CAM	Zelladhäsionsmolekül
LNS	Laminin / Neurexin/ Sex Hormon-bindendes Globulin
NCAM	Neurales Zelladhäsionsmolekül
MAG	Myelin-assoziiertes Glykoprotein
PLP	Proteolipid-Protein
CNP	Cyklische-Nukleotid-Phosphatase
CST	Cerebrosid-Sulfo-Transferase

CGT Cerebrosid-Galactosyl-Transferase
PDGF Blutplättchen-abgeleiteter Wachstumsfaktor

Korrespondenzadresse

Dr. Eva-Maria Krämer
 Institut für Zoologie
 Abteilung Molekulare Zellbiologie
 Johannes-Gutenberg-Universität Mainz
 Bentzelweg 3
 D-55099 Mainz
 Tel.: ++ 49 (0) 6131 392 0263
 Fax: ++ 49 (0) 6131 392 3840
 e-mail: emkraemer@uni-mainz.de

Fehlende Mitgliederadressen

Von folgenden Mitgliedern fehlt uns die korrekte Anschrift:

Barth, Dr.med. Thomas (vormals Dresden)
 Brand, Antje (vormals Martinsried)
 Brandt, Alexander Ulrich (vormals Berlin)
 Bubser, Dr. Michael (vormals Nashville, USA)
 Czernilofsky, Dr. Armin (vormals Wien, Österreich)
 Dammermann, Dr. Björn (vormals Hamburg)
 Diesmann, Dr. Markus (vormals Göttingen)
 Dudel, Prof. Dr. J. (vormals München)
 Evers, Matthias (vormals Hamburg)
 Franken, Gilbert (vormals Magdeburg)
 Haase, Annelly (vormals Hannover)
 Hambrecht, Viviane (vormals Tübingen)
 Hartmann, Dr. Jana (vormals München)
 Horstmann, Sonja (vormals München)
 Jakob, Dr. Regina (vormals Rochester, USA)
 Jatho, Dr. Martin (vormals Frankfurt/Main)
 Koerding, Dr. Konrad P. (vormals Zürich, Schweiz)
 Morgenstern, Dr. Eve (vormals Berlin)
 Nedvetsky, Pavel (vormals Giessen)
 Neiman, Serguei (vormals Berlin)
 Olcese, Prof. Dr. James (vormals Hamburg)
 Ramsauer, Dr. Markus J. (vormals Milano, Italien)
 Rybak, Dr. Jürgen (vormals Würzburg)

Für Hinweise sind wir dankbar.

ARTIKEL DES QUARTALS

Vorgestellt von Martin Giurfa

Centre de Recherches sur la Cognition Animale, CNRS – Université Paul-Sabatier, 118 route de Narbonne, 31062 Toulouse cedex 4, France

Experimental psychology: event timing turns punishment to reward

Tanimoto, H., Heisenberg, M., Gerber B.

Erschienen in *Nature* August 26; 430: 983 (2004)

Es ist eine fundamentale Eigenschaft assoziativen Lernens, dass der Lernerfolg vom zeitlichen Zusammenhang der zu lernenden Stimuli abhängt. So kann ein zunächst neutraler Stimulus, beispielsweise der Ton in Pavlovs berühmten Experimenten, nur dann einen Speichelfluss auslösen, wenn er zuvor mehrfach gemeinsam mit Futter aufgetreten ist. Dabei ist es für den Lernerfolg ideal, wenn der Ton kurz vor oder nahezu gleichzeitig mit dem Futter präsentiert wird (Vorwärts-Konditionierung); diese praktisch im gesamten Tierreich gültige Regel erscheint sinnvoll, da nur so das Tier etwas über die Konsequenzen von Ereignissen und damit über die kausale Textur seiner Umwelt lernen kann.



Abb. 1: Rekonstruktion eines Fliegenhirns. Frontale Ansicht mit den optischen Loben (rot, im Vordergrund Medulla, im Hintergrund Lobula), dem Zentralkomplex (grün), den Antennalloben (blau) und den Pilzkörpern (braun); die violette Färbung zeigt die Umrisse des Gehirns. Duftgedächtnisse konnten in den Pilzkörpern lokalisiert werden, zumindest im Falle des Duft-Schock-Lernens. Ob die Gedächtnisse nach Schock-Duft-Lernen ebenfalls in den Pilzkörpern lokalisierbar sind, wird zur Zeit geprüft. Abbildung: Arnim Jenett, Universität Würzburg.

Im Experiment kann man nun die Reihenfolge auch vertauschen und fragen: Was passiert, wenn der Ton nicht vor sondern nach dem Futter präsentiert wird (Rückwärts-Konditionierung)? Nach solchem Training ist der Ton nicht in der Lage, Speichelfluss auszulösen. Allgemein gesprochen hängt also der Lernerfolg asymmetrisch und in einer nicht-monotonen Weise von der Reihenfolge der zu assoziierenden Stimuli ab; dies wird in der Tat quer durch das Tierreich so beobachtet (Bitterman et al. 1983; Giurfa und Malun 2004; Tully und Quinn 1985; Übersicht bei Rescorla 1985).

In ihrer Arbeit sind nun Tanimoto und Kollegen der Frage nachgegangen, ob bei Rückwärts-Konditionierung wirklich nichts gelernt wird. Sie tun dies anhand der Duftkonditionierung von Taufliegen, *Drosophila melanogaster* (Tully und Quinn 1985). Wenn die Fliegen eine Vorwärts-Konditionierung durchlaufen, also zuerst den Duft und dann einen milden Elektroschock erfahren, wird der Duft als „Gefahr“-signal gelernt: wenn die Fliegen nach dem Training die Wahl zwischen dem geschockten Duft und einem nicht-geschockten Kontrollduft erhalten, vermeiden sie den geschockten Duft. Also hat der Schock durch das Duft-Schock-Training dafür gesorgt, dass der Duft nun ein aversiver Stimulus geworden ist. Interessant ist nun, dass bei umgekehrtem Training, also nach Schock-Duft-Präsentationen, ebenfalls Lernen beobachtet wird (siehe auch Hellstern et al. 1998). Unter diesen Umständen allerdings wird der Duft offenbar als ein Signal für „Sicherheit“ gelernt: haben die Fliegen die Wahl zwischen dem aus dem Schock-Duft Training bekannten Duft und dem Kontrollduft, so bevorzugen sie den trainierten Duft. Also hat in diesem Fall der Schock durch Schock-Duft-Training dafür gesorgt, dass der Duft ein appetitiver Stimulus geworden ist.

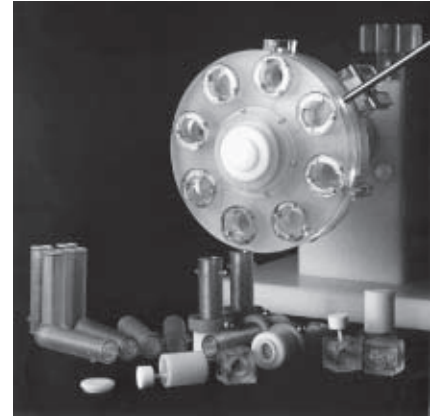


Abb. 2: Apparatur zum Training von Fliegen. Es lassen sich vier Gruppen von Fliegen gleichzeitig trainieren und testen. Die Apparatur ist teilweise auseinandergebaut, um die Einzelteile darzustellen. Abbildung: Martin Schwärzel, Universität des Saarlandes.

Die Autoren präsentieren diese Befunde unter Bezug auf einen möglichen doppelten Charakter von Schockereignissen: dass der Anfang eines Schocks ein „Schmerz“, das Ende eines Schocks aber eine „Erleichterung“ (relief) ist. Treten Stimuli zu Beginn des Schocks auf, werden sie aversiv gelernt, treten sie mit Ende des Schocks auf, bekommen sie einen positiven Wert. Es lässt sich sicher darüber streiten, ob Stimuli durch Lernen ihren hedonischen, affektiven Wert verändern (Solomon und Corbit 1974); jedenfalls aber zeigen die Daten von Tanimoto und Kollegen, dass auf der Ebene des Verhaltens entgegengesetzte Ergebnisse erzielt werden, wenn Fliegen entweder Duft-Schock- oder aber Schock-Duft-Training durchlaufen.

Damit schließt sich die eigentliche, sehr interessante Frage an, auf welche Weise diese bi-direktionale Plastizität im Nervensystem realisiert wird. Schwärzel und Kollegen haben jüngst gezeigt, dass das Duft-Schock-Lernen von dopaminergem Transmission abhängt, nicht aber von oktopaminergem Transmission. Benutzt man dagegen Zucker zur Belohnung, so zeigt sich, dass das Duft-Zucker-Lernen umgekehrt nicht Dopamin, sehr wohl aber Oktopamin benötigt. Wenn also in der Tat das Schock-Duft-Lernen eine Art des appetitiven Lernens ist, sollte man eine Beteiligung oktopaminerger, nicht aber dopaminergem Neurone erwarten. In diesem Sinne würde zwar bezüglich des Schocks selbst Gertrude Steins berühmtes „Eine Rose ist eine Rose ist eine Rose“ gelten; bezogen auf die Wirkung des Schocks auf das Duftlernen aber wäre der Anfang eines Schocks

etwas ganz anderes als dessen Ende. Wie eine Rose zu Beginn etwas anderes ist als, womöglich, am Ende.

Literatur

- Bitterman, M.E., Menzel, R., Fietz, A. und Schaffer, S. (1983): Classical conditioning of proboscis extension in honeybees (*Apis mellifera*). *J Comp Psychol* 97, 107-119.
- Giurfa, M. und Malun, D. (2004): Associative mechanosensory conditioning of the proboscis extension reflex in honeybees. *Learn Mem.* 11(3): 294-302.
- Hellstern, F., Malaka, R. und Hammer, M. (1998): Backward inhibitory learning in honeybees: a behavioral analysis of reinforcement processing. *Learn Mem.* 4(5): 429-444.
- Rescorla, R.A. (1988): Behavioral studies of pavlovian conditioning. *Ann Rev Neurosci* 11, 329-352.
- Schwaerzel, M., Monastirioti, M., Scholz, H., Friggi-Grelin, F., Birman, S. und Heisenberg, M. (2003): Dopamine and octopamine differentiate between aversive and appetitive olfactory memories in *Drosophila*. *J Neurosci.* 23(33): 10495-10502.
- Solomon, R.L. und Corbit, J.D. (1974): An opponent-process theory of motivation. I. Temporal dynamics of affect. *Psychol Rev.* 81(2): 119-145.
- Tanimoto, H., Heisenberg, M. und Gerber, B. (2004): Event-timing turns punishment to reward. *Nature* 430, 983.
- Tully, T. und Quinn, W.G. (1985): Classical conditioning and retention in normal and mutant *Drosophila melanogaster*. *J Comp Physiol A* 157(2): 263-277

Fragen an Bertram Gerber

Frage: Wie sind Sie auf die im Artikel beschriebenen Befunde gestoßen? Welche Arbeiten haben Sie zu Ihrer Fragestellung inspiriert?

Bertram Gerber: Das geht auf Experimente bei der Honigbiene zurück (Hellstern et al. 1998). Dabei hatte sich gezeigt, dass Duft-Zucker-Lernen und Zucker-Duft-Lernen auf der Verhaltens Ebene antagonistisch wirkende Gedächtnisse induzieren. Nach der Entdeckung, dass bei Fliegen das Duft-Schock-Lernen und das Duft-Zucker-Lernen dopaminerg bzw. oktopaminerg Transmission bedürfen (Schwaerzel et al. 2003), haben wir gefragt, ob man auch „innerhalb“ des Schocklernens eine solche Dissoziation finden kann. Dazu war der erste Schritt, einander entgegengesetzte Gedächtnisse bezüglich des Schocks im Verhalten darzustellen. Das ist uns dann im Vergleich des Duft-Schock-Lernens mit dem Schock-Duft-Lernens gelungen.

Frage: Wann haben Sie begonnen, sich für die Neurowissenschaften zu interessieren?



Abb. 3: H. Tanimoto, M. Heisenberg und B. Gerber (von links). Foto: Pavel Masek, Universität Würzburg

Bertram Gerber: Meine ursprüngliche Faszination bezog sich auf das Verhalten, und das ist wesentlich so geblieben. Ich denke, die Funktion des Gehirns ist es, das jeweils am besten in eine Situation passende Verhalten hervorzubringen (dieser Funktion, und nicht einer reinen Dokumentation der Vergangenheit, dient auch das Gedächtnis). In diesem Sinn habe ich einen „funktionellen“ Anspruch an die Neurowissenschaften. Diese Sicht auf die Neurowissenschaften wurde wohl im Menzel'schen Labor an der FU Berlin geprägt und hat sich hier in Würzburg am Heisenberg'schen Lehrstuhl gefestigt.

Frage: Warum sind Sie Wissenschaftler geworden?

Bertram Gerber: Als Schüler hat mich die Fähigkeit der Bienen, UV zu sehen, sehr beeindruckt. Ich fand es erstaunlich, wie die Organismen trotz so unterschiedlicher Sinnesfähigkeiten in ein und derselben Welt zu-rechtkommen. Das führte dann wohl zu der Frage, welche Leistung das Gehirn für die Verhaltenssteuerung erbringt, wie Regelmäßigkeiten erkannt und für passendes Verhalten genutzt werden.

Frage: Welche menschlichen Eigenschaften sind Ihres Erachtens für eine erfolgreiche wissenschaftliche Karriere eine wichtige Voraussetzung?

Bertram Gerber: Man muss etwas herausfinden wollen - ansonsten kann man zum Glück zu dieser Frage nichts wissen. Ich habe drei sehr unterschiedliche Chefs gehabt (R. Menzel, R.F. Stocker, M. Heisenberg), die alle drei auf verschiedenen Wegen und in verschiedenem Sinn erfolgreich sind. Inso-

fern kann man offenbar einen eigenen Weg suchen.

Frage: Wie schätzen Sie die gegenwärtige Situation an den deutschen Universitäten ein?

Bertram Gerber: Das System ist schwindelerregend arm an sinnvollen Rückkopplungen. Z.B. soll man dann und nur dann weiterarbeiten können, wenn man gute Arbeit leistet. Das ist an deutschen Hochschulen nicht der Fall. Ähnliche Mängel bestehen auf allen Ebenen und zwischen allen Beteiligten – auf besonders drastische Weise, was die Qualität der Lehre angeht.

Frage: Was raten Sie begabten Studenten, die sich für eine wissenschaftliche Laufbahn interessieren?

Bertram Gerber: Ich frage eher, und zwar: Was wollen Sie wissen?

Frage: Wie würden Sie die Sonnen- und Schattenseiten Ihres Wissenschaftlerlebens beschreiben?

Bertram Gerber: Man ist sehr frei, mit den bekannten Vor- und Nachteilen.

Korrespondenzadresse

Dr. Bertram Gerber
Universität Würzburg
Abteilung Genetik und Neurobiologie
Biocenter am Hubland
D-97074 Würzburg
Tel.: ++49 (0) 931 888 4483
Fax: ++49 (0) 931 888 4452
e-mail: bertram.gerber@biozentrum.uni-wuerzburg.de



INSTITUTSVORSTELLUNG

Das Zentrum für systemische Neurowissenschaften (ZSN) in Hannover

Wolfgang Löscher

Der Hochschulstandort Hannover bietet ein breites Spektrum an neurowissenschaftlichen Arbeitsfeldern. Die system- und verhaltensorientierten Neurowissenschaften profitieren dabei von einer Reihe von Standortvorteilen. Dazu gehören Abteilungen und Arbeitsgruppen in der Tierärztlichen Hochschule Hannover (TiHo), der Medizinischen Hochschule Hannover (MHH), der Universität Hannover, der Hochschule für Musik und Theater und dem Max-Planck-Institut für experimentelle Endokrinologie, die bereits seit 1994 im Rahmen des informellen "Arbeitskreises für Experimentelle und Klinische Neurowissenschaften Hannover", dem rund zwanzig Arbeitsgruppen angehörten, durch gemeinsame Vortragsveranstaltungen und wissenschaftliche Kooperation unterschiedlichen Grades hervorgetreten sind. Seit September 2002 hat Hannover nun ein Zentrum für systemische Neurowissenschaften (ZSN). Die Gründung dieses virtuellen Zentrums unter einheitlicher Kooperation wurde durch eine vom niedersächsischen Wissenschaftsministerium eingesetzte Strukturkommission angeregt, die nach rund dreijähriger Evaluation der biologischen und biomedizinischen Forschung und Lehre in Niedersachsen empfahl, in Hannover einen hochschulübergreifenden Schwerpunkt systemische Neurowissenschaften zu bilden, um das in Hannover bestehende Potential in diesem Bereich zu bündeln. Mit der Gründung des ZSN durch MHH, TiHo, Universität Hannover und Hochschule für Musik und Theater Hannover wurde dieser Empfehlung gefolgt.

Das ZSN besteht aus einem Kernbereich und einem Ringbereich. Zum Kernbereich gehören zur Zeit zwölf Arbeitsgruppen, die wesentlich an der Gründung des ZSN und der Etablierung seiner Aktivitäten sowie des vom ZSN seit Wintersemester 2003/04 durchgeführten PhD-Studiengangs systemische Neurowissenschaften beteiligt waren. Zum Ringbereich gehören zur Zeit zehn ausgewiesene neurowissenschaftliche Arbeitsgruppen und Nachwuchsgruppen an universitären Institutionen, dem Max-Planck-Insti-

tut für experimentelle Endokrinologie und dem International Neuroscience Institute (INI) in Hannover. Die Themenschwerpunkte der Arbeitsgruppen von Kern- und Ringbereich des ZSN decken ein weites Spektrum der modernen Neurowissenschaften, vor allem in der system- und verhaltensbezogenen Neurobiologie, ab und reichen von der Systemphysiologie des Nervensystems, Mechanismen von Neurodegeneration und neuronaler Regeneration, Neurotransplantation, Neurogenetik, Verhaltensphysiologie und Neuropharmakologie über die klinische Neurophysiologie hin zur Musikphysiologie und der neurologischen und psychiatrischen Kognitionsforschung. Die Forschungsprofile der Arbeitsgruppen sowie weitere Details zum ZSN sind auf der Homepage des ZSN (www.zsn-hannover.de) dargestellt.

Die Koordination der Aktivitäten des ZSN erfolgt durch einen Vorstand, der sich aus Professoren der MHH (Claudia Grothe, Reinhard Dengler), TiHo (Wolfgang Löscher, Elke Zimmermann), Universität Hannover (Hans-Albert Kolb) und Musikhochschule Hannover (Eckart Altenmüller) zusammensetzt. Ein wissenschaftlicher Beirat berät das ZSN in allen wissenschaftlichen und strukturellen Fragen. Dem Beirat gehören die folgenden Wissenschaftler an: Prof. Dr. Michael Frotscher (Freiburg), Prof. Dr. Hans-Jochen Heinze (Magdeburg), Prof. Dr. Gerhard Neuweiler (München), Prof. Dr. Melitta Schachner (Hamburg) und Prof. Dr. Henning Scheich (Magdeburg).

Das ZSN verfolgt vor allem vier Ziele: (1) Bündelung der Forschung auf dem Gebiet der systemischen (systembezogenen) Neurowissenschaften mit der Absicht, eine höhere Wettbewerbsfähigkeit zu erreichen. (2) Stärkung der Forschung im Überlappungsbereich zwischen neurowissenschaftlicher Grundlagenforschung und klinischer Forschung mit der Absicht, durch die Verbindung von angewandter klinischer Forschung, neurobiologischer Grundlagenforschung und Neurotechnologie neue Impulse und Strategien für die Wiederherstellung von Funktionen im

Nervensystem zu entwickeln. (3) Etablierung von koordinierten neurowissenschaftlichen Forschungsschwerpunkten unter Berücksichtigung der besonderen Stärken der in Hannover tätigen Neurowissenschaftler. (4)



Strukturierte Ausbildung des wissenschaftlichen Nachwuchses durch Organisation und Durchführung eines eigenständigen Promotions-(PhD-)Studiums für Studierende der Biologie, Tiermedizin, Humanmedizin, Biochemie sowie verwandter naturwissenschaftlicher Studiengänge.

Das ZSN hat sich drei Forschungsschwerpunkte gegeben, die der thematischen Fokussierung und Profilbildung dienen sollen: (1) Neuroakustik und Emotion: Von den physiologischen Grundlagen zu komplexen Hirnleistungen und ihren Störungen (Koordination: Prof. Elke Zimmermann). (2) Charakterisierung genetisch induzierter Hirnveränderungen bei Tiermodellen: Anatomie, Physiologie und Verhalten (Koordination: Prof. W. Löscher); und (3) Wiederherstellung neuronaler Funktionen bei Bewegungsstörungen (Koordination Prof. Dr. E. Altenmüller). Diese drei Forschungsschwerpunkte des ZSN werden durch erhebliche Drittmittel von DFG, BMBF und EU gefördert. Außerdem wurden seit Gründung des ZSN zwei neue Forschergruppen der DFG zu den Schwerpunktthemen des ZSN in Hannover eingerichtet.

Das ZSN stellte kurz nach seiner Gründung einen Antrag an das niedersächsische Wissenschaftsministerium auf Förderung der Einrichtung eines neuen internationalen Promotionsstudienganges "Systemische Neurowissenschaften" im Rahmen der Innovationsoffensive des Landes zur Förderung von Promotionsprogrammen. Nach positiver Begutachtung durch die Wissenschaftliche Kommission Niedersachsen wurde der Antrag im Juni 2003 durch das MWK genehmigt und Mittel für Stipendien, ein Koordinationssekretariat und Reise- sowie Sachmittel zur Verfügung gestellt. Das dreijährige PhD-Programm (Studienordnung s. Homepage des ZSN), das mit dem Wintersemester 2003/04 aufgenommen wurde, soll einen wesentlichen Beitrag zur Ausbildung des wissenschaftlichen Nachwuchses auf dem Gebiet der systembezogenen Neurowissenschaften leisten und den Studierenden die Fähigkeit vermitteln, die sie für eine erfolgreiche Karriere in

der Forschung benötigen. Die Studienplätze werden international ausgeschrieben, und aus den eingegangenen Bewerbungen wählt das ZSN nach Leistungskriterien jährlich 20 Stipendiaten und Kollegiaten für den Promotionsstudiengang aus. Der englischsprachige PhD-Studiengang wird von einer vom Vorstand des ZSN eingesetzten Studienkommission und den Mitarbeiterinnen des Koordinationssekretariats organisiert.

Zusammengenommen ist durch die Gründung des ZSN und seiner vielfältigen Aktivitäten das Gewicht der Neurowissenschaften

in Hannover deutlich gestiegen. Wichtig für die weitere Entwicklung des ZSN ist die Wiederbesetzung zur Zeit vakanter neurowissenschaftlicher Lehrstühle (Neurophysiologie und Neuropathologie der MHH) trotz der Sparbeschlüsse des Landes Niedersachsen. Aufgrund der erheblichen Bedeutung der systemorientierten Neurowissenschaften für die gegenwärtige und zukünftige biomedizinische und klinische Forschung hoffen die Hannoveraner Neurowissenschaftler auf eine weitere Stärkung dieses Wissenschaftsbereichs am Hochschulstandort Hannover.

Korrespondenzadresse

Prof. Dr. Wolfgang Löscher

*Sprecher des Zentrums für systemische Neurowissenschaften Hannover
Institut für Pharmakologie, Toxikologie und Pharmazie*

*Tierärztliche Hochschule Hannover
Bünteweg 17*

D-30559 Hannover

Tel.: ++49 (0) 953 8720

Fax: ++49 (0) 953 8581

e-mail: wolfgang.loescher@tiho-hannover.de

GRK-VORSTELLUNG

Die ethischen Herausforderungen der Neurowissenschaften

Ethische und wissenschaftstheoretische Aspekte der Neurowissenschaften - Zur Einrichtung des Graduiertenkollegs „Bioethik“ am Interfakultären Zentrum für Ethik in den Wissenschaften (IZEW) der Universität Tübingen

Eve-Marie Engels

Am Interfakultären Zentrum für Ethik in den Wissenschaften (IZEW) der Universität Tübingen hat im Januar 2004 ein von der DFG gefördertes Graduiertenkolleg „Bioethik“ seine Arbeit aufgenommen. Das Thema „Ethische und wissenschaftstheoretische Aspekte der Neurowissenschaften“ bildet einen der Forschungsschwerpunkte dieses Kollegs. Die Neurowissenschaften und ihre Technologien haben in den vergangenen Jahrzehnten beeindruckende Erkenntnisfortschritte in theoretischer und praktischer Hinsicht erzielt und uns faszinierende Einblicke und therapeutische Eingriffsmöglichkeiten in Gehirn und Nervensystem eröffnet. Große Hoffnungen werden in die Entwicklung weiterer Behandlungsmöglichkeiten von Patienten¹ mit neuronalen Erkrankungen gesetzt. Gleichzeitig stellen uns diese Wissenschaften vor neuartige Herausforderungen. Sie beinhalten ethische, wissenschaftstheoretische, anthropologische und andere philosophische Implikationen mit weitreichenden Konsequenzen für Individuum und Gesellschaft. Dies liegt in der Besonderheit ihres Gegenstandes begründet. Als dem zentralen Steuerungsorgan für alle lebenswichtigen Leistungen und Funktionen kommt unserem Gehirn eine ausgezeichnete Bedeutung für die Gesamtheit unserer

Existenz und Lebensvollzüge zu. Unser Gehirn ist die Voraussetzung für die Möglichkeit von Selbstbewusstsein, für die Erfahrung personaler Identität, Willensfreiheit und Selbstbestimmung (Autonomie). Nicht nur Eingriffe in das Gehirn, sondern auch die Entwicklung von Theorien über dessen Leistungsvermögen und über die Beziehung zwischen Gehirn und Geist erfordern daher ein hohes Maß an Fingerspitzengefühl, Umsicht und ethischem Urteilsvermögen. Im Unterschied zu anderen Bereichsethiken der Bioethik, die seit längerem etabliert sind, gibt es eine *Ethik der Neurowissenschaften* („*Neuroethik*“) bisher jedoch noch nicht. Auch in der Öffentlichkeit werden ethisch relevante Aspekte dieser Entwicklungen bisher zu wenig wahrgenommen. Das Graduiertenkolleg „Bioethik“ soll bei der Konstituierung einer Neuroethik wichtige Weichenstellungen leisten und dabei auch die Aufgabe eines Sensors möglicher zukünftiger Chancen und Risiken der Neurowissenschaften wahrnehmen. Damit soll verhindert werden, dass die Ethik hinter neurowissenschaftlichen Entwicklungen „herhinkt“, statt diese antizipierend und begleitend mitzubestimmen.

Zur Notwendigkeit einer Institutionalisierung bioethischer Kompetenz

Etwa seit der zweiten Hälfte des 20. Jahrhunderts gibt es einen ständig wachsenden öffentlichen Bedarf an einer *Ethik der Wissenschaften*. Dabei kristallisieren sich die Lebenswissenschaften, d.h. Biologie, Medizin und ihre Technologien, zunehmend als Anlässe und zentrale Gegenstände ethischer und rechtlicher Reflexion heraus. Mit den spektakulären Entwicklungen in einzelnen ihrer Bereiche und Anwendungsmöglichkeiten werden Handlungsspielräume eröffnet, die Ethik, Philosophie und Recht mit neuen Fragen konfrontieren. Diese Handlungsoptionen stellen uns fortwährend vor die Notwendigkeit, ethische und rechtliche Entscheidungen darüber zu treffen, wie wir mit ihnen umgehen wollen und sollen. Wir haben gar keine andere Wahl, als uns hier zu positionieren und dabei sorgfältige Abwägungen unter Berücksichtigung aller relevanten Aspekte vorzunehmen. Hierfür ist die Herausbildung eines möglichst fundierten *bioethischen Urteilsvermögens* erforderlich.

Zwischen dem allgemein anerkannten Bedarf an bioethischer Kompetenz und den verfügbaren Ausbildungsmöglichkeiten im Bereich der Bioethik besteht jedoch nach wie vor eine erhebliche Kluft. Hauptgrund hierfür ist unser *Ausbildungssystem*. Eine interdisziplinäre Kompetenz, wie sie für eine fundierte bioethische Urteilsbildung erforderlich ist, lässt sich über die etablierten Studiengänge nur schwer erlangen.

Diese Kompetenz setzt vielmehr die Struktur einer *interdisziplinären Kooperation* voraus, in der Vertreter natur- und geisteswissenschaftlicher Disziplinen und der Medizin an gemeinsamen Fragestellungen arbeiten. Ein interdisziplinäres Graduiertenkolleg „Bioethik“ bietet daher durch sein Forschungs- und Ausbildungsprogramm die

¹ Der Einfachheit halber wird im Folgenden die maskuline Form für beide Geschlechter verwendet.



Chance, einen wichtigen Beitrag zur Professionalisierung einer interdisziplinären, anwendungsbezogenen Bioethik zu leisten.

Ethik in den Wissenschaften an der Universität Tübingen

Tübingen bietet sich zur Ansiedlung dieses Graduiertenkollegs auf Grund seiner gewachsenen Infrastruktur auf besondere Weise an. Hier gibt es die beiden Fachethiklehrstühle für Ethik in den Biowissenschaften und für Ethik in der Medizin in den Fakultäten für Biologie und Medizin, Ethikschwerpunkte in mehreren anderen Fakultäten sowie eine Konzentration exzellenter biologischer und medizinischer Forschungseinrichtungen in Bereichen der Biologie und Medizin. Das Interfakultäre Zentrum für Ethik in den Wissenschaften (IZEW) kann zudem auf eine neunjährige, erfolgreiche Tradition der Graduiertenförderung zum Schwerpunkt „Ethik in den Wissenschaften“ zurück blicken. Mit dem Graduiertenkolleg „Bioethik“ wird gegenüber dem ersten Graduiertenkolleg jedoch eine Fokussierung auf die ethischen Fragen der Lebenswissenschaften vorgenommen.

In der Bioethik gibt es bereits zahlreiche etablierte Bereiche wie die ökologische Ethik, die Tierethik, die Ethik der Reproduktions- und Transplantationsmedizin. Andere Gebiete bilden jedoch ein Desiderat. Daher konzentriert sich das Graduiertenkolleg „Bioethik“ nun auf folgende drei thematische Schwerpunkte:

1. theoretische Grundlagen der Bioethik
2. ethische und wissenschaftstheoretische Aspekte der Neurowissenschaften
3. ethische und wissenschaftstheoretische Aspekte des Umgangs mit genetischer Information.

Dabei bestehen Beziehungen und Vernetzungen zwischen den drei Schwerpunkten sowie zwischen ihnen und den bereits etablierten bioethischen Bereichsethiken. Ethische Fragen der Transplantationsmedizin verschärfen sich bei der Hirngewebetransplantation; der Umgang mit genetischer Information (genetische Diagnostik) spielt in der Reproduktionsmedizin eine wichtige Rolle; Fragen der Tierethik stellen sich bei Tierversuchen in den Lebenswissenschaften.

Das Konzept einer Ethik in den Biowissenschaften

Die Bioethik ist ein Hauptgebiet der interdisziplinären, anwendungsbezogenen

Ethik. Sie strebt eine normative Verständigung über die Spielräume und Grenzen menschlichen Handelns im Umgang mit der lebendigen Natur einschließlich der Natur des Menschen an. Bioethik wird am Tübinger Interfakultären Zentrum für Ethik in den Wissenschaften² als Ethik in den Biowissenschaften verstanden. Dieses Konzept beinhaltet, dass ethische Fragestellungen, die der biowissenschaftlichen und medizinischen Arbeit und Tätigkeit in Theorie und Praxis selbst erwachsen, in einer interdisziplinären Kooperation von Biowissenschaftler(inne)n und Mediziner(inne)n mit ihren Kolleg(inn)en aus der Ethik und anderen Wissenschaftsbereichen benannt, analysiert, diskutiert und bewertet werden.

Im Verlauf der interdisziplinären Zusammenarbeit erfahren wir nicht nur einen Wissenszuwachs durch das Expertenwissen aus anderen Disziplinen, sondern es entsteht damit für uns auch die Chance, die Annahmen des eigenen Faches oder der eigenen Position im Lichte der jeweils anderen Disziplinen zu überprüfen, sie neu zu interpretieren und sie gegebenenfalls zu erweitern und zu modifizieren. Interdisziplinäre Kooperation beinhaltet eine fortwährende Anstrengung um die Verständigung über einen gemeinsamen Gegenstand, den es möglichst umfassend aus unterschiedlichen Perspektiven zu erkennen und zu beleuchten gilt.

Forschungs- und Ausbildungsprogramm des Graduiertenkollegs „Bioethik“

Die interdisziplinäre Struktur des Kollegs spiegelt sich sowohl in der Zusammensetzung der beteiligten Fakultäten als auch im sechssemestrigen Ausbildungsprogramm wider. Vertreten sind alle Einrichtungen aus den Geistes- und Kulturwissenschaften, aus Biologie, Medizin und Informatik, die für die Bearbeitung der Themenschwerpunkte unverzichtbar sind.

Das Ausbildungsprogramm kombiniert verschiedene Veranstaltungsformen. Kollegiat(inn)en aus geisteswissenschaftlichen Fächern sammeln Praxiserfahrungen durch kurze Labor- und Klinikpraktika, während ihre Kolleg(inn)en aus den naturwissenschaftlich-medizinischen Bereichen mit dem Handwerkszeug der Geisteswissenschaften vertraut gemacht werden.

Themen im Graduiertenkolleg „Bioethik“

Im Graduiertenkolleg „Bioethik“ werden sowohl *grundlagentheoretische* als auch *anwendungsbezogene* Themen bearbeitet, wobei es sich hier um unterschiedliche Akzentsetzungen und nicht um streng voneinander abgrenzbare Bereiche handelt. Dies gilt auch für den Schwerpunkt „Ethische und wissenschaftstheoretische Aspekte der Neurowissenschaften“.³

Dieser wird von sieben Mitgliedern des Kollegs bearbeitet. Für die interdisziplinäre Struktur des Kollegs ist das Spektrum der von ihnen eingebrachten Perspektiven relevant; sie kommen aus Philosophie, Biologie, Medizin und Psychologie. „Personale Identität, Ethik und Neurologie“ (C. Brand), „Ist der freie Wille eine subjektive Illusion? Anthropologische Implikationen einer Neurophilosophie des kognitiven Unbewussten“ (L. Huber), „Ersetzt – geteilt – geheilt?“ (E. Steckkönig) sind die Themen der eher grundlagentheoretischen Projekte; „Ethische Aspekte des Gebrauchs von Psychostimulantien und ‚Cognition Enhancer‘“ (E. Walcher-Andris), „Identität und Grenze – Ethische Implikationen der Therapie von Borderline Störungen und die Folgen neurowissenschaftlicher Erkenntnisse und Techniken für das Verständnis von Identität“ (O. Friedrich), „The care of severely paralysed patients: empirical ethics and neuroscientific approaches“ (T. Matuz) und „Ethische und rechtliche Aspekte neurowissenschaftlicher Tierversuche“ (N. Alzmann) sind die Themen der eher anwendungsbezogenen Projekte. Die folgenden Ausführungen können nur einen kurzen Einblick in einige der Themen und ihren Hintergrund vermitteln.

Ethisch relevante Fragen stellen sich sowohl im Kontext der *Theorie* als auch im Kontext der *Praxis*.

- Beispiele zur Theorie: Wie beeinflussen neurowissenschaftliche Hypothesen und Theorien unser *menschliches Selbstverständnis* und unser Verständnis von unserer *Stellung in der Natur* im Verhältnis zu nichtmenschlichen Tieren? Wie wirken sich solche Hypothesen und Theorien auf unser Verständnis von Konzepten wie *Willensfreiheit*, *Autonomie (Selbstbestimmung)*, *Intentionalität*, *Handlungssteuerung*, *Verantwortung* aus, die allesamt für die Ethik zentral sind?
- Beispiele zur Praxis: Welches sind die ethisch vertretbaren und wünschenswerten *Spielräume* und *Grenzen der Be-*

² Ausführliche Informationen über das IZEW, seine Projekte und Graduiertenkollegs sind der Homepage zu entnehmen: www.izew.uni-tuebingen.de.

³ Eine Liste der in der Ausschreibung als Beispiele genannten Themen steht im Internet unter www.izew.uni-tuebingen.de/kolleg/.

handlung von Patienten durch bestimmte Verfahren? Wo liegt die Grenze zwischen *Therapie* und krankheitsunabhängiger *Verbesserung* menschlicher Leistungen? Welche *Verfahren* (Techniken, Medikamente) sind ethisch vertretbar oder gar geboten, welche verbieten sich? Welche Bedeutung und Berechtigung haben Tierversuche unter Anwendung invasiver Methoden angesichts der zunehmenden Verfügbarkeit über alternative Verfahren?

Hiermit sind unmittelbar auch *wissenschaftstheoretische* Fragen und solche des *menschlichen Selbstverständnisses* (*anthropologische*) verknüpft. Denn wissenschaftstheoretische Aspekte betreffen nicht nur Fragen wie die der Überprüfbarkeit neurowissenschaftlicher Hypothesen und Theorien, sondern beinhalten auch eine Methodenreflexion und Begriffskritik sowie Überlegungen zum Status, den neurowissenschaftliche Bilder vom Menschen im *Verhältnis* zu unseren Alltagsvorstellungen und philosophischen und ethischen Ansätzen haben.

– Handelt es sich dabei um konkurrierende Entwürfe vom Menschen und seinen Fähigkeiten oder um einander notwendigerweise ergänzende? Lassen sich philosophische Probleme durch die Neurowissenschaften lösen, und welche Probleme sind dies?

Die Neurowissenschaften fordern uns dazu heraus, über unser *menschliches Selbstverständnis* neu nachzudenken, denn Fragen der ethischen Wünschbarkeit oder Vertretbarkeit neurowissenschaftlicher Verfahren lassen sich immer nur vor dem Hintergrund eines bestimmten Menschenbildes klären. Die Technik gehört untrennbar zur Natur des Menschen. Doch welche Formen der Technik stehen mit unserem Selbstverständnis in Einklang und welche laufen ihm zuwider? Eine besondere Herausforderung des ausgehenden 20. und des 21. Jahrhunderts besteht in der „Einverleibung“ von Neurotechniken in den Menschen. Der Mensch reguliert mittels Technik nicht nur die äußere Natur, sondern zunehmend auch seine eigene Natur, selbst in jenen Bereichen, die untrennbar mit seiner Identität und mit den Möglichkeiten des Vollzugs lebenspraktischer Orientierungs- und Kommunikationsleistungen verbunden sind. Der Einsatz von „Neuroprothesen“, von Implantaten in Auge und Ohr (Cochlea- und Retina-Implantate) ermöglicht die teilweise Restitution verlorener gegangener Funktionen oder eröffnet erstmalig Wahrnehmungs-, Erfahrungs-

und damit Freiheitsspielräume für Kinder und Erwachsene.

Die Herstellung von Mensch-Maschine-Schnittstellen im neuronalen Bereich durch die anvisierte Implantation künstlicher Systeme wie Elektroden und elektrischer Mikrochips in das Gehirn wirft jedoch auch die Frage nach den Spielräumen und Grenzen der Interaktion von Mensch und Technik sowie der Abgrenzbarkeit von Menschen und Maschinen auf. Was ist das *genuin Menschliche*, wenn unser Gehirn sein Funktionieren nicht nur der Technik verdankt, sondern ggf. auch in spezifischer Weise durch diese bestimmt wird? Und was bedeutet dies für die Möglichkeit individueller Verantwortungsübernahme und Haftbarkeit für unsere Taten, wenn solche Mikrochips einmal in Hirnteile implantiert werden, die der Persönlichkeit und unverwechselbaren Individualität des Menschen zugrunde liegen? In Alltagsmoral und Recht gehen wir davon aus, dass Menschen auf Grund ihrer Willensfreiheit und Identität für ihr Handeln zur Verantwortung gezogen werden können. Ist dies aber noch möglich, wenn Mikrochips Bestandteil unseres Selbst werden? Ähnliche Fragen stellen sich auch im Kontext der Theorie des kognitiven Unbewussten. Was bedeutet es für die Annahme der menschlichen Willensfreiheit, wenn unseren bewussten, freiwilligen Handlungen ein Bereitschaftspotential vorausgeht und diese unbewusst initiiert (B. Libet)?

Neurotechniken können einen wesentlichen Beitrag zur Steigerung der Lebensqualität von Patienten leisten. So eröffnen z.B. computergestützte Gedankenübersetzungssysteme (Thought-Translation-Devices, N. Birbaumer) Freiheitsspielräume für vollständig gelähmte Patienten (Locked-in-Patienten), wie ALS-Patienten⁴, indem sie es ihnen ermöglichen, mit anderen Menschen zu kommunizieren. Hier gibt es noch einen erheblichen Forschungsbedarf zur Erhebung der von ALS-Patienten subjektiv empfundenen Lebensqualität im Vergleich zu der bei ihnen vermuteten und unterstellten Lebensqualität durch andere. Derartige Untersuchungen sind auch von ethischer Relevanz in der Diskussion über die Aufrechterhaltung lebensverlängernder Maßnahmen.

Mit der Anwendung von Neurotechniken und Neuropharmaka ist auch die Möglichkeit des Überschreitens rein therapeutischer Ziele gegeben. Dies wirft die Frage nach einer möglichen Grenzziehung zwischen

Therapie und Eingriffen zur Verbesserung oder Optimierung menschlicher Hirnleistungen (*Cognition Enhancement*) auf. Die Beantwortung von Fragen dieser Art hängt nicht nur vom subjektiven Befinden, vom Leidensdruck der jeweils Betroffenen ab, sondern wesentlich auch von den Vorstellungen, die es in einer Gesellschaft über Gesundheit und Krankheit sowie über die Akzeptanz bestimmter Suchtmittel im Unterschied zu anderen gibt. Damit sind auch Probleme einer Ethik der Sucht tangiert.

Derartige Fragen lassen sich nicht allein durch Klärung des naturwissenschaftlich-medizinischen Sachstandes entscheiden. Ihre Beantwortung hängt wesentlich davon ab, was unter dem *Begriff* der personalen Identität verstanden wird, sowie von der jeweiligen philosophischen Position zum Leib-Seele- bzw. Gehirn-Geist-Problem. Diese Probleme haben eine lange philosophische Tradition und werden bis heute in der Philosophie des Geistes (philosophy of mind) kontrovers diskutiert. Fragen wie die nach einer zeitgenössischen Theorie der Willensfreiheit im Lichte der Theorie des kognitiven Unbewussten, nach dem angemessenen Umgang mit Borderline Störungen (Persönlichkeitsstörungen) und der Grenzziehung zwischen Gesundheit und Krankheit lassen sich nur in wechselseitigem Austausch zwischen den Disziplinen klären. Naturwissenschaften und Medizin können Befunde erheben; für deren Auswahl und Interpretation sind sie jedoch nicht allein zuständig.

Prof. Dr. Eve-Marie Engels ist Sprecherin des Graduiertenkollegs „Bioethik“ und des Interfakultären Zentrums für Ethik in den Wissenschaften der Universität Tübingen. Sie ist die Inhaberin des Lehrstuhls für Ethik in den Biowissenschaften der Fakultät für Biologie und kooptiertes Mitglied der Fakultät für Philosophie und Geschichte der Universität Tübingen.

Korrespondenzadresse

Prof. Dr. Eve-Marie Engels
Lehrstuhl für Ethik in den Biowissenschaften
Fakultät für Biologie
Eberhard-Karls-Universität Tübingen
Wilhelmstraße 19
D-72074 Tübingen
Tel.: ++ 49 (0) 707129 77191/95
Fax: ++ 49 (0) 7071 29 5211
e-mail: eve-marie.engels@uni-tuebingen.de
www.uni-tuebingen.de/bioethik/

⁴ Amyotrophe Lateralsklerose



Kursprogramm 2005

der neurowissenschaftlichen Graduiertenkollegs
in Verbindung mit der Neurowissenschaftlichen Gesellschaft

▷ 14. - 18. März 2005: Neurobiological Practical Course - HEARING

Ort der Veranstaltung: Universitäts-Hals-Nasen-Ohren-Klinik Tübingen, Elfriede-Aulhorn-Str. 5, 72076 Tübingen

Anmeldeschluss: 10. Januar 2005

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

Organisation: Prof. A. W. Gummer

Anmeldung: Anne Seeger, Universitäts-HNO-Klinik, Sektion Physiologische Akustik und Kommunikation, Elfriede-Aulhorn-Str. 5, 72076 Tübingen, Tel.: 07071 29 88 191, Fax: 07071 29 4174, e-mail: anthony.gummer@uni-tuebingen.de

▷ 16. - 18. März 2005: Transcranial magnetic and direct current stimulation in man

Ort der Veranstaltung: Abteilung für klinische Neurophysiologie, Universitätsklinikum Göttingen, Robert-Koch-Straße 40, 37075 Göttingen

Anmeldeschluss: 15. Januar 2005

Themen: Background and methodology of (repetitive) transcranial magnetic stimulation and transcranial direct current stimulation in man. Applications in studying neural plasticity. Clinical and diagnostic applications. Underlying neuronal mechanisms.

Organisation und Anmeldung: Prof. Dr. W. Paulus, Abteilung Klinische Neurophysiologie, Universität Göttingen, Göttingen; Dr. Nicolas Lang, Tel.: 0551 396 650; e-mail: nlang@gwdg.de

▷ 4. - 5. April 2005: Cerebral Ischemia: in vivo and in vitro Models

Ort der Veranstaltung: Abteilung für Experimentelle Neurologie, Charité Berlin, Schumannstr. 20 - 21, 10098 Berlin

Anmeldeschluss: 28. Februar 2005

Themen: Pathophysiology of cerebral ischemia, stroke, rodent models, oxygen glucose deprivation, brain slice, histology, assessment of damage, behavioral testing, quality control, clinical relevance (<http://methodenkurs.expneuro.de>)

Organisation: Prof. Dr. U. Dirnagl, e-mail: ulrich.dirnagl@charite.de

Anmeldung: Frau Seidel, Neurologische

Klinik, Charité, Schumannstr. 20/21, 10098 Berlin, Tel.: 030 450 560 122, Fax: 030 450 560 942, e-mail: gabriela.seidel@charite.de

▷ 18. - 20. Mai 2005: Organotypische Hirnschnittkulturen: eine Plattformtechnologie für die experimentelle Hirnforschung

Ort der Veranstaltung: Lehrstuhl für Neuropathologie, Universität Erlangen-Nürnberg, Krankenhausstr. 8-10, 91054 Erlangen

Anmeldeschluss: 1. April 2005

Themen: Präparation, Kultivierung und unterschiedliche Möglichkeiten der experimentellen Manipulation von organotypischen Hirnschnittkulturen. Schwerpunkte der Arbeiten liegen im Bereich der Neurogenese und der experimentellen Tumorzell-Transplantation in Schnittkulturen des Hippocampus von Ratte und transgenen Mäusen. (www.epilepsie-register.de)

Organisation und Anmeldung: Prof. Dr. I. Blümcke, Lehrstuhl für Neuropathologie, Univ. Erlangen-Nürnberg, Krankenhausstr. 8-10, 91054 Erlangen, Tel.: 09131 85 26031, Fax.: 09131 85 26033, e-mail: bluemcke@neuropatho.med.uni-erlangen.de

▷ 13. - 15. Juni 2005: Epigenetik Grundlagen und Methoden am Beispiel der Hirntumorforschung

Ort der Veranstaltung: Institut für Neuropathologie, Universitätsklinikum Düsseldorf, Moorenstr. 5, 40225 Düsseldorf

Anmeldeschluss: 30. April 2005

Themen: Grundlagen der Epigenetik, Methoden zum Nachweis hypermethylierter Gene [Natriumbisulfit-Sequenzierung, Combined Bisulfite Restriction Analysis (CO-BRA), Methylierungs-spezifische PCR (MSP)], Mikroarray-basierte Analyse von DNA-Methylierungsmustern (Differential Methylation Hybridization), Beeinflussung der DNA-Methylierung in vitro

Organisation und Anmeldung: Frau Dr. M. Wolter; Dr. P. Roerig, Tel.: 0211 811 8652; Fax: 0211 811 7804; e-mail: wolter@med.uni-duesseldorf.de

▷ 20. - 22. Juli 2005 Methoden der Verhaltensneurophysiologie

Ort der Veranstaltung: Institut für Physiologische Psychologie I, Universität Düsseldorf, Universitätsstr. 1, 40225 Düsseldorf

Anmeldeschluss: 1. März 2005

Themen: Methoden zur Analyse von Verhalten in der Ratte und der Maus, inkl. Lernen, Gedächtnis, Verstärkung und Emotionalität; Benutzung verschiedener kommerzieller und selbst-entwickelter Instrumente zur Beobachtung und Aufnahme von Verhalten; Methode der in-vivo Mikrodialyse in Kombination mit neurochemischen Techniken (www.uni-duesseldorf.de/WWW/MathNat/PhysPsy/AGHuston/index.html)

Organisation und Anmeldung: Prof. Dr. J. P. Huston, Dr. Christian Müller, Institut für Physiologische Psychologie I, Universität Düsseldorf, Universitätsstr. 1, 40225 Düsseldorf; Tel.: 0211-81 13491, Fax: 0211-81 12024, E-Mail: muellecr@uni-duesseldorf.de

▷ 08. - 09. September 2005: Funktionelle Genomanalyse in komplexen zentralnervösen Gewebeproben

Ort der Veranstaltung: Institut für Neuropathologie, Universitätskliniken Bonn, Sigmund Freud Str. 25, 53105 Bonn

Anmeldeschluss: 15. Juni 2005

Themen: Laser-Mikrodissektion von Einzelzellen; Real-time RT-PCR mikrodissasierter Zellen; Oligonucleotid Array Technologie; Komplexe bioinformatische Auswertung von Expression Array Daten; Target validation mittels transgener Ansätze incl. telemetrischen EEG/Videomonitorings

Organisation und Anmeldung: Dr. A. Becker, Institut für Neuropathologie, Universitätskliniken Bonn, Sigmund-Freud-Str. 25, 53105 Bonn, Tel.: 0228-287 1352, Fax: 0228-287 4331, e-mail: albert_becker@uni-bonn.de

▷ 19. - 23. September 2005: Neurale Genexpression

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

Anmeldeschluss: 30. April 2005

Themen: Zelltransfektion, RNAi und Überexpression, RT-PCR; Real-Time-PCR, in situ-Hybridisierung

Organisation und Anmeldung: Dr. Frank Bosse, e-mail: bosse@uni-duesseldorf.de, Dr. Patrick Küry, Prof. Dr. H. W. Müller, Tel.: 0211 81 17822; Fax: 0211 81 18411

▷ 19. - 23. September 2005: Brain Proteomics: 2D-Gelelektrophorese und Massenspektrometrie

Ort der Veranstaltung: Universität Kaiserslautern, Abt. Tierphysiologie Sinnes- und Entwicklungsneurobiologie, Erwin-Schrödinger-Str. 13, 67663 Kaiserslautern
Anmeldeschluss: 1. April 2005

Themen: Proteomics, 2D-Gelelektrophorese, Isoelektrische Fokussierung, Probenvorbereitung, Massenspektrometrie, In-Gel-Verdau, 2D-Auswertesoftware, Automatisierung, Peptidmassenfingerprint, Peptidsequenzierung

Organisation und Anmeldung: Petra Thull-Webster, Tel. 0631-20 524 28, Fax 0631-20 546 84, e-mail: twebster@rhrk.uni-kl.de

▷ **21.- 25. September 2005: Computational Neuroscience**

Ort der Veranstaltung: Abteilung Nichtlineare Dynamik, Max-Planck-Institut für Strömungsforschung, Bunsenstr. 10, 37073 Göttingen

Anmeldeschluss: 1. Juli 2005

Themen: Sensorimotor control and movement learning, Neural basis of learning and memory, Models of synaptic background activity, Models of visual attention, Coding of temporal information

Organisation: Dr. Michael Herrmann, Prof. Dr. Stefan Treue, Prof. Dr. Theo Geisel. Ansprechpartner: Dr. Michael Herrmann, Universität Göttingen, Institut für Nichtlineare Dynamik, Bunsenstr. 10, 37073 Göttingen, Tel.: 0551 517 6419, Fax: 0551 517 6439, e-mail: cns-course@chaos.gwdg.de

Anmeldung: über die Webseite www.chaos.gwdg.de/CNS-course

▷ **04. - 06. Oktober 2005: Modulation der Schmerzempfindlichkeit durch TRPV1-Rezeptoragonisten im Humanexperiment**

Ort der Veranstaltung: Institut für Physiologie und Pathophysiologie, Johannes-Gu-

tenberg-Universität, Duesbergweg 6, 55099 Mainz

Anmeldeschluss: 15. Juni 2005

Themen: Methoden der Psychophysik, Versuchsplanung und statistische Auswertung, Neuroplastizität im nozizeptiven System, selektive Desensibilisierung durch Capsaicin, neurogene Hyperalgesie

Organisation und Anmeldung: Gisela Günther, Institut für Physiologie und Pathophysiologie, Johannes-Gutenberg-Universität, Saarstr. 21, 55099 Mainz, Tel.: 06131 392 5715, e-mail: gisela.guenther@uni-mainz.de

▷ **04. - 07. Oktober 2005: Analysis and Models in Neurophysiology**

Ort der Veranstaltung: Institut für Biologie I, CIP-Pool, Hauptstr. 1, 79104 Freiburg
Anmeldeschluss: 30. Juni 2005

Themen: Neuron models and spike train statistics, Point processes and correlation measures, Systems and signals (selected topics), Analysis of local field potentials in vitro (www.brainworks.uni-freiburg.de/teaching/nwg-course)

Organisation und Anmeldung: Dr. Grün, Tel.: 030 838 566 35, Fax: 030 838 566 86, e-mail: nwg-course@biologie.uni-freiburg.de

▷ **Nach Vereinbarung, einmal monatlich montags: Symposien der International Graduate School of Neuroscience**

Ort der Veranstaltung: International Graduate School of Neuroscience (IGSN), FNO1/117, Ruhr-Universität Bochum, Universitätsstr. 150, 44780 Bochum

Anmeldeschluss: spätestens eine Woche vorher

Themen: Symposien zu aktuellen Themen der Neurowissenschaften mit internationalen Gastrednern (www.ruhr-uni-bochum.de/isgn)

Organisation: Prof. Dr. K.-P. Hoffmann (Sprecher IGSN), Tel. 0234 32 24363; Fax:

0234 32 14185, e-mail: kph@neurobiologie.rub.de, Prof. Dr. D. Manahan-Vaughan (Direktorin IGSN) Tel.: 0234 32 26955; Fax: 0234 32 14490, e-mail: dmv@neurobiologie.rub.de
Anmeldung: Dr. T. Niemann (Koordinator der IGSN) Tel. 0234-32 26682, Fax: 0234-32 14490, e-mail: niemann@igsn.rub.de

▷ **Nach Absprache: Vermessung motorischer Phänomene**

Ort der Veranstaltung: Neurologische Klinik der Ruhr-Universität Bochum im St.-Josef-Hospital, Gudrunstr. 56, 44791 Bochum
Anmeldeschluss: nach Absprache

Themen: Kinesimetrie: state-of-the-art, messtechnische und methodische Grundlagen, Telemedizin in der Neurologie, klinische Relevanz für verschiedene Bewegungsstörungen

Organisation und Anmeldung: Prof. Dr. H. Przuntek, Tel.: 0234-509 2410; Fax: 0234-509 2414, e-mail: horst.przuntek@ruhr-uni-bochum.de

Kontaktadressen

Für die neurowissenschaftlichen Graduiertenkollegs:

Prof. Dr. Guido Reifenberger
Universität Düsseldorf

Institut für Neuropathologie
Moorenstr. 5, 40225 Düsseldorf

Tel.: 0211 81 18661, Fax: 0211 81 17804

e-mail: reifenberger@med.uni-duesseldorf.de

Neurowissenschaftliche Gesellschaft e.V.
MDC

Robert-Rössle-Str. 10

13092 Berlin

Tel.: 030 9406 3133

Fax: 030 9406 3819

e-mail: gibson@mdc-berlin.de

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

Gertrud-Reemtsma-Promovendenpreis

Die Gertrud Reemtsma Stiftung vergibt an hervorragend qualifizierte Kandidatinnen und Kandidaten, die eine Promotionsarbeit auf dem Gebiete der neurologischen Grundlagenforschung beginnen, einen Gertrud-Reemtsma-Promovendenpreis. Der Preis ist mit 1.500 € pro Monat bzw. 18.000 € im Jahr dotiert. Das Stipendium wird für maximal 2 Jahre bewilligt. Für den Fall der Benotung der Promotionsarbeit mit „sum-

ma cum laude“ wird zusätzlich eine Prämie von 3.000 € gewährt. Wichtigstes Kriterium für die Auswahl ist neben dem Nachweis exzellenter Studienleistungen die Qualität und Originalität des vorgeschlagenen Forschungsprojektes. Die Betreuerinnen und Betreuer können entsprechend qualifizierte Kandidatinnen und Kandidaten unter Beifügung des Curriculum Vitae, einer Beschreibung des For-

schungsprojektes sowie Angaben der geleisteten Vorarbeiten (insgesamt maximal 3 Seiten) nominieren. Eigenbewerbungen sind ausgeschlossen.

Die Vorschläge können jährlich bis jeweils 1. Juni und 1. November eingereicht werden an:

Sekretariat der Gertrud-Reemtsma-Stiftung
Max-Planck-Institut für neurologische Forschung

Gleueler Str. 50

50931 Köln

Tel: 0221/4726-336

e-mail: kierdorf@mpin-koeln.mpg.de

<http://www.fens.org>

5th FORUM OF EUROPEAN NEUROSCIENCE

July 8-12, 2006

Austria Center Vienna

Call for Symposia

Organized by the
Federation of European
Neuroscience Societies | FENS

Hosted by
Austrian Neuroscience Association | ANA
German Neuroscience Society | NWG

Call for Symposia

The Forum Program Committee
will establish the scientific
program of the FENS Forum 2006
on the basis of the proposals from European
scientists from all areas of neuroscience research.
Instructions and application forms for symposia
can be obtained from

<http://forum.fens.org/2006>

Deadline for Submission: February 28, 2005

Vienna | Austria



Neurowissenschaften in der gymnasialen Oberstufe 2005

Gemeinnützige Hertie-Stiftung



Dank der finanziellen Unterstützung der Gemeinnützigen Hertie-Stiftung kann die NWG auch im Jahr 2005 weiterhin kostenlos bundesweit Fortbildungsveranstaltungen für Lehrer der gymnasialen Oberstufe anbieten.

Die Fortbildungsveranstaltungen im Jahr 2005 stehen nun fest:

26. Januar 2005, Erlangen
Epilepsie – Gewitter im Gehirn
Kontakt: Prof. Dr. Ingmar Bluemcke
 Tel.: 09131 85 26031
 Fax: 09131 85 26033
 e-mail: ingmar.bluemcke@neuropatho.med.uni-erlangen.de

2. Februar 2005, Göttingen
Elektrophysiologische Untersuchungen schwach-elektrischer Fische
Kontakt: Dr. Anne-Sophie Koch
 Tel.: 0551 3912873
 Fax: 0551 3912951
 e-mail: askoch@xlab-goettingen.de

22. Februar 2005
Düsseldorf
Der Takt der Neurone – Einblicke in die Funktionsweise des menschlichen Gehirns
Kontakt: Dr. Alfons Schnitzler
 Tel.: 0211 811 7893
 Fax: 0211 811 9033
 e-mail: schnitz@uni-duesseldorf.de

2. März 2005, Mainz
Wie ich werde, was ich bin – Entwicklung und Pathologie des Gehirns
Kontakt: Stephan Kröger
 Tel.: 06131 3925797
 Fax: 06131 39201136
 e-mail: skroeger@uni-mainz.de

4. März 2005, Heidelberg
Neurobiologische Grundlagen kognitiver Leistungen
Kontakt: Prof. Dr. Andreas Draguhn
 Tel.: 06221 544 056
 Fax: 06221 54 63 64
 e-mail: andreas.draguhn@urz.uni-heidelberg.de

9. März 2005, Leipzig
Biochemie der Sucht - Suchterkrankungen
Kontakt: Prof. Dr. Reinhard Schliebs
 Tel.: 0341 9725 734
 Fax: 0341 9725 749
 e-mail: schre@medizin.uni-leipzig.de

16. März 2005, Münster
Plastizität im Gehirn: Neurobiologische Grundlagen von Lernen und Gedächtnis und ihre möglichen schulischen Auswirkungen
Kontakt: Dr. Katharina Krüger
 Tel. 0251 8355320 oder 8355420
 e-mail: katharina.krueger@uni-muenster.de

10. Mai 2005, Magdeburg
2. Magdeburger Tag der Erziehung – Neurobiologie von Stress und Vulnerabilität für psychische Erkrankungen
Kontakt: Dr. Michael Gruss
 Tel.: 0391 626 3521
 Fax: 0391 626 3618
 e-mail: gruss@ifn-magdeburg.de

11. Mai 2005, Berlin
2. Berliner Tag der Erziehung: Neurobiologie von Stress und Vulnerabilität für psychische Erkrankungen
Kontakt: Dr. Georg Juckel
 Tel.: 030 450 517 042 / 034
 Fax: 030 450 517 962
 eMail: georg.juckel@charite.de

9. Juni 2005, Berlin
Neurobiologie, Psychologie und Psychotherapie von Emotionen
Kontakt: Prof. Dr. Isabella Heuser
 Tel.: 030 84458 702
 Fax: 030 84458 726
 eMail: isabella.heuser@medizin.fu-berlin.de

19. September 2005, Berlin
Sucht als Fehlleistung des Gehirns
Kontakt: Prof. Dr. Rüdiger W. Veh
 Tel. 030 450 528 062
 Fax: 030 450 528 912
 e-mail: ruediger.veh@charite.de

20. September 2005, Mülheim/Ruhr
Sucht als Fehlleistung des Gehirns
Kontakt: Dr. Angelika Goertzen
 Tel. 0208 837 1
 Fax: 0208 837 359
 e-mail: goertzen@t-online.de

25. November 2005, Aachen
Grundlegende Neurobiologie
Kontakt: Prof. Dr. Hermann Wagner
 Tel.: 0241 8024 835
 Fax: 0241 8888 133
 e-mail: wagner@bio2.rwth-aachen.de

Interessierte Lehrer sind herzlich zur Teilnahme eingeladen. Das Programm der einzelnen Veranstaltungen wird rechtzeitig mit einem Plakat angekündigt werden und auf der Homepage der NWG zu finden sein. Die Geschäftsstelle erteilt gern weitere Auskünfte:

Neurowissenschaftliche Gesellschaft e. V.
 Geschäftsstelle
 Robert-Rössle-Str. 10, D-13092 Berlin
 Tel.: 030 9406 3133, Fax: 030 9406 3819
 e-mail: gibson@mdc-berlin.de

Vorstandswahl für die Amtsperiode 2005 - 2007

In der Zeit vom 1.-31. Januar 2005 ist die Wahl eines neuen Vorstandes der NWG für die Amtsperiode 2005-2007 durchzuführen. Es stehen sowohl die Ämter des geschäftsführenden Vorstandes (Präsident, Vizepräsident, Generalsekretär und Schatzmeister) sowie des erweiterten Vorstandes, also der

Sektionssprecher, zur Wahl. Wie bereits bei der letzten Wahl mitgeteilt, wird der jetzige Vizepräsident vom Wahlkomitee als einziger Kandidat für das Amt des Präsidenten vorgeschlagen. Nach dem Prinzip des „president elect“ wird der Vizepräsident also immer automatisch Präsident der darauffolgenden

Amtsperiode sein. Wir bitten, diesen Punkt bei der Wahl des Vizepräsidenten zu bedenken.

Die Vorstellung der Kandidaten ist auf der Homepage der NWG (<http://nwg.glia.mdc-berlin.de>) zu finden. Die Wahlunterlagen werden bis zum 1. Januar 2005 versendet werden. Bitte schicken Sie die Wahlzettel rechtzeitig zum Stichtag 31. Januar zurück.

Der neu gewählte Vorstand wird sein Amt mit dem Ende der Jahrestagung der Gesellschaft am 20. Februar 2005 in Göttingen antreten.



Einladung zur Mitgliederversammlung auf der 6. Jahrestagung der Neurowissenschaftlichen Gesellschaft, 30. Neurobiologentagung (17. - 20. Februar 2005)

Termin: Samstag, 19. Februar 2005,
12.00 - 13.00 Uhr

Ort: Hörsaal 11

Tagesordnung

1. Begrüßung durch den Präsidenten
2. Bestätigung des Protokolls der letzten Mitgliederversammlung
3. Bericht des Schatzmeisters
5. Mitteilungen
4. Bericht zur Göttinger Tagung

5. Wahl des neuen Vorstandes
6. Aktivitäten der Gesellschaft
7. Verschiedenes

Ergänzungen der Tagesordnung senden Sie bitte bis zum 1. Februar 2005 an die Geschäftsstelle der NWG.

FENS etabliert das „Network of European Neuroscience Schools“ (NENS)



NENS steht für „Network of European Neuroscience Schools“, bezeichnet also ein Netzwerk Europäischer Neurowissenschaftlicher Schulen. Die Initiative wurde Mitte 2003 ins Leben gerufen. Zurzeit stehen ihr Ulrich Dirnagel (Berlin), Denise Manahan-Vaughan (Bochum), Harry Steinbusch (Maastricht) und Kiki Thermos (Heraklion) als Mitglieder des Leitungskomitees vor. Unter <http://fens.mdc-berlin.de/nens> werden im Rahmen von NENS ausgerichtete Kurse angekündigt.

NENS verfolgt das Ziel, Ausbildung auf neurowissenschaftlichem Gebiet in Europa weiter zu verstärken, Synergien zu erzeugen, zur Stärkung der Forschung bei-

zutragen und Neurowissenschaftler aus ganz Europa zusammen zu führen. Spezifische Ziele von NENS sind

- die Förderung neurowissenschaftlicher Ausbildung in Europa
- die Etablierung von Qualitätsstandards für neurowissenschaftliche Lehre
- die Förderung des Austauschs von Studenten und Lehrern innerhalb europäischer Programme
- die Ausweitung von Chancen und Wahlmöglichkeiten von Studenten (und Lehrern)
- die Verbesserung der Zusammenarbeit gegenwärtiger und künftiger europäischer Forscher auf dem Gebiet

- sowie die Schaffung einer organisatorischen Grundlage für die Förderung neurowissenschaftlicher Ausbildung durch europäische Programme (z.B. im Marie Curie-Programm)

Kontakt

Vera Heinemann

FENS Office Berlin

Max-Delbrueck-Center

für Molekulare Medizin (MDC)

Robert-Rössle-Str. 10, D-13092 Berlin

Phone: +49 30 9406 3336

Fax: +49 30 9406 3819

e-mail: v.heinemann@mdc-berlin.de

Selbstbestimmen – Gehirnforschung und die Frage: Was sollen wir tun?

Besprochen von Anja Hoffmann, Max-Delbrück-Centrum für Molekulare Medizin (MDC) Berlin-Buch, Zelluläre Neurowissenschaften, Robert-Rössle-Str. 10, 13125 Berlin

„Menschen bewerten dauernd. Und das führt längerfristig zu Werten. Und beides treibt uns um – dauernd, denn wir müssen uns beständig entscheiden: ob Wurst- oder Käsebrot, Auto oder Bahn, Urlaub oder Rente, kaufen oder verkaufen, Schwarz-Gelb oder Rot-Grün, Kinder oder keine, mit Paul oder mit Herbert. Und zuletzt gibt es nichts Gutes, außer man tut es: Entscheidungen müssen in die Tat umgesetzt, sie müssen zu Handlungen werden. (...) Worauf aber sind unsere Bewertungen gegründet? Wie entscheiden wir uns? Was treibt uns beim Handeln an? Kurz: Wie

bestimmen wir, was wir tun und vor allem: Was sollen wir tun? (...“

Dieser Ausschnitt aus dem Klappentext des neuen Buches von Manfred Spitzer „Selbstbestimmen – Gehirnforschung und die Frage: Was sollen wir tun?“ gibt bereits recht gut und in einem für das Buch typischen Schreibstil wieder, worum es darin geht.

Der Leiter der Psychiatrischen Universitätsklinik Ulm, der Medizin, Psychologie und Philosophie studiert hat, ist bekannt als Autor einer ganzen Reihe von Werken aus dem Bereich der Neurobiologie und wurde für die

Vertiefung der Zusammenarbeit zwischen Geistes- und Naturwissenschaften 2002 mit dem Forschungspreis der Cogito-Stiftung ausgezeichnet. Genau diesen Bogen beschreibt er auch in „Selbstbestimmen“. Er schildert zunächst die neurobiologischen Grundlagen von Entscheidungsprozessen, geht dann aber auch der Frage nach, inwieweit uns diese Erkenntnisse der Verantwortung für unsere Entscheidungen entheben. Ist der Mensch nur durch die Summe seiner Gene bestimmt? Sind menschliche Entscheidungen nur elektrische Vorgänge in Neuronen, die wir letztlich nicht beeinflussen können? Manfred Spitzer legt dar, dass dies mitnichten der Fall ist, sondern dass die Hirnforschung gerade die Fähigkeit (und Notwendigkeit!) zur Selbstbestimmung belegt.

In vier Teilen, die mit humorvollen Kapitelüberschriften neugierig machen, geht der Autor auf die verschiedenen Aspekte von Entscheidungen ein.

Der erste Teil beschäftigt sich zunächst damit, wie das Gehirn Erfahrungen sammelt und verarbeitet. Dabei verwendet Manfred Spitzer eine sehr anschauliche Darstellung („Spuren im Schnee“), um zu erklären, wie das Gehirn Informationen aufnimmt, sich aufgrund dieser Erfahrungen zunehmend selbst strukturiert und so verhindert, dass besonders wichtige Informationen wieder verlernt werden. Er betont dabei, dass sich das Gehirn über einen langen Zeitraum entwickelt und durch entsprechende Umweltbedingungen auch darauf Einfluss genommen wird. Die Gene allein stellen eben nicht einen Plan dar, nachdem unser Leben dann zwangsläufig abläuft. Im zweiten Teil werden die Vorgänge beschrieben, die hinter Bewertungsprozessen stehen, und welchen Einfluss Emotionen auf diese Abläufe haben. Dass Fakten und Werte dabei nicht immer (und schon nicht im Gehirn) eindeutig voneinander zu trennen sind, wird im folgenden näher analysiert und bildet den Übergang zum dritten Teil, der sich mit dem Thema „Entscheiden“ befasst. Dort spannt sich der Bogen von der Frage, wie Neuronenpopulationen Entscheidungen treffen („Demokratie im Kopf“) über die Frage, ob alle unsere Entscheidungen wirklich rational sind (das kann man anhand eines einfachen Beispiels aus der Neuroökonomie, des „Ultimatum-Spieles“, dann gleich im Freundeskreis mal ausprobieren), bis hin zu der mehr philosophischen Überlegung, was dies für die Freiheit unserer Entscheidungen bedeutet. Im vierten und letzten Abschnitt geht es um das Umsetzen der theoretisch beschlossenen Dinge, um das Handeln. Dieses wird auf den Hintergründen Biologie sowie Moral und Ethik betrachtet. Den Abschluss schließlich bildet ein persönliches Kapitel, das an die gerade 18 Jahre gewordene Tochter des Autors gerichtet ist.

Verständlich und nachvollziehbar, dabei humorvoll, aber teilweise auch sehr an-

spruchsvoll („Freiheit und Wissenschaft“) geschrieben ist das Buch gut geeignet für wissenschaftsbegierige „Normalbürger“, die sich dafür interessieren, wie ihr Gehirn bzw. wie wir selbst funktionieren. Für den nicht explizit in diesem speziellen Bereich tätigen Neurobiologen findet sich einiges bereits gut Bekanntes (Reflexschema von Descartes, Fall von Phineas Gage), darüber hinaus aber auch viele neuere Studien, die durch ein ausführliches Literaturverzeichnis belegt werden, so dass bei Bedarf weiter nachgelesen werden kann. „Spitzer-Kenner“ werden Überschneidungen zu seinem vorigen Buch „Lernen-Gehirnforschung und die Schule des Lebens“ feststellen – greift der Autor doch an einer Reihe von Stellen, z. T. wortwörtlich, auf sein Vorgängerwerk zurück. „Selbstbestimmen“ ist im Vergleich aber das Buch mit dem breiteren Konzept.

Beiden Büchern gemein ist, dass der Autor z.T. satirische, z. T. sarkastische, Zukunftsvisionen entwirft. Seine zentrale Frage dabei ist: Wie soll die Gesellschaft aussehen, in der wir einmal leben wollen?

Author und Leser werden dabei durchaus nicht immer einer Meinung sein. Ist es zum Beispiel sinnvoll, dass wir alle bei unserer Geburt Informationen über unser Genmaterial erhalten? Manfred Spitzer beschreibt, wie man sein Leben aufgrund der vorab bekannten Information einer drohenden Erkrankung (früher Herzinfarkt und Brustkrebs) positiv gestalten kann. Seine Schlussfolgerung ist, dass die Kenntnis einer Anlage nicht auf weniger, sondern auf mehr persönliche Freiheit und Selbstbestimmung hinausläuft. Keine unumstrittene Erkenntnis, da aus jeder Technik, aus jedem Wissen eben sowohl positive, als auch negative Konsequenzen gezogen werden können, wie dies z. B. der Film „GAT-TACA“ eindrucksvoll vorführt.

Insgesamt ist „Selbstbestimmen“ für mich ein sehr interessantes, bedenkenswertes Buch,

das – genau wie sein Vorgänger - mit Freude an der Sache zum Diskutieren anregt.

Beiden Büchern kann man darum nur wünschen, dass sie von einem möglichst breiten Publikum nicht nur gelesen werden, sondern dass daraus auch, ganz im Sinne von „Selbstbestimmen“, entsprechende Handlungen folgen.

Manfred Spitzer

Selbstbestimmen – Gehirnforschung und die Frage: Was sollen wir tun?

Spektrum Akademischer Verlag, 2004

1. Aufl., 438 S., Abb., geb., EUR 29,95

ISBN 3-8274-1489-10

Neueintritte

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

Bader, Verian	(Bochum)
Benda, Dr. Jan	(Berlin)
Bitzer, Sebastian	(Osnabrück)
Blum, Dr. Robert	(München)
Chagnaud, Boris	(Bonn)
Chanina, Elena	(Jena)
Dehghani, Dr. Famaraz	(Frankfurt/Main)
Doerner, Julia Franca	(Bochum)
Elstner, Dr. Antje	(Tübingen)
Feldkaemper, Dr. Marita Pauline	(Tübingen)
Frey, Hans-Peter	(Osnabrück)
Gleich, Dr. Otto	(Regensburg)
Gruber, Prof. Dr. Oliver	(Homburg (Saar))
Hadamitzky, Martin	(Bremen)
Heinrich, Dr. Sven	(Stanford)
Isheim, Dagmar	(Frankfurt)
Lehmann, Stefanie	(Bochum)
Meier, Dr. Carola	(Bochum)
Mueller, Dr. Notger	(Frankfurt)
Nimmrich, Dr. Volker	(Ludwigshafen)
Nortmann, Nora	(Osnabrück)
Ohla, Kathrin	(Magdeburg)
Pekcec, Anton	(Hannover)
Reischig, Dr. Thomas	(Göttingen)
Rillich, Jan	(Leipzig)
Ruettiger, Dr. Lukas	(Tübingen)
Schall, Sonja	(Osnabrück)
Schirmer, Lucas	(Göttingen)
Schmid, Heiko	(Tübingen)
Schoen, Ingmar	(Martinsried)
Seibel, Jens	(Frankfurt/Main)
Spors, Dr. Hartwig	(Heidelberg)
van de Wal, Remske	(Bremen)
Vlachos, Andreas	(Frankfurt/Main)
Vuksic, Dr. Mario	(Frankfurt/Main)
Weber, Melanie	(Frankfurt/Main)
Wendt, Wibke	(Bochum)
Wiegere, PD Dr. Lutz (Planegg-Martinsried)	
Wolynski, Barbara	(Bremen)

Der Mitgliedsstand zum 25. Oktober 2004 beträgt 1.700 Mitglieder.

Fragen und Antworten zu den Neurowissenschaften

Besprochen von Walter Paulus, Klinische Neurophysiologie, Zentrum Neurologische Medizin, Robert-Koch-Str. 40, 37075 Göttingen

Wie schon im Geleitwort und Vorwort des vorliegenden Buches betont kristallisieren sich die Neurowissenschaften immer mehr als eigenständiger, schon in sich interdisziplinärer Wissenschaftszweig heraus. Die Ursachen hierfür sind vielfältig. Ganz wesentlich für die immer größere Dominanz und Relevanz von

Neurowissenschaften in der biologischen Forschung ist der enorme methodische Fortschritt, der es erlaubt, immer diffizilere Fragestellungen zu beantworten. Naturgemäß ist der Bedarf an hierfür speziell ausgebildetem wissenschaftlichem Nachwuchs groß und wird in Zukunft noch weiter ansteigen. Ent-



Ausblick

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

Experimentelle Therapiestrategien akuter Rückenmarksverletzung – eine integrative Perspektive

Jan M. Schwab, Klaus Brechtel und Christian-Andreas Müller

Intraoperative Mikroelektrodenableitung in den Basalganglien des Menschen

Christian K. E. Moll, Albrecht Struppeler und Andreas K. Engel

Molekulare Pathogenese der Charcot-Marie-Tooth Neuropathie (CMT1A)

Michael W. Sereda und Gerd Meyer zu Hörste

Muskarinische Azetylcholinrezeptoren und die neuronalen Mechanismen kognitiver Leistungen

Christian Alzheimer und Jürgen Wess

Impressum

Herausgeber:

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

Redaktion:

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

Redaktionsanschrift:

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

Redaktionsgremium:

Matthias Bähr, Göttingen
Cord-Michael Becker, Erlangen
Niels Birbaumer, Tübingen
Tobias Bonhoeffer, Martinsried
Andreas Draguhn, Heidelberg
Ulf Eysel, Bochum
Karl Friedrich Fischbach, Freiburg
Michael Frotscher, Freiburg
Klaus-Peter Hoffmann, Bochum
Sigismund Huck, Wien
Sigrun Korsching, Köln
Georg W. Kreutzberg, Martinsried
Hans Werner Müller, Düsseldorf
Wolfgang H. Oertel, Marburg
Klaus Pawelzik, Bremen
Hans-Joachim Pflüger, Berlin
Werner J. Schmidt, Tübingen
Petra Störig, Düsseldorf
Hermann Wagner, Aachen
Herbert Zimmermann, Frankfurt/Main

Verlag:

Elsevier GmbH
Spektrum Akademischer Verlag GmbH
Slevogtstr. 3-5, 69126 Heidelberg
Tel.: 06221/9126-300
Fax: 06221/9126-370
<http://www.spektrum-verlag.com>

Geschäftsführerin:

Angelika Lex

Anzeigen:

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

Satz:

polycom Media Service
Brunnenstr. 128, 13355 Berlin
Tel.: 030/26484087, Fax: 030/26484088

Druck, Auslieferung, Vertrieb, Abo-Service:

Druckhaus Beltz, Herr Herzog
Tilsiter Str. 17
69502 Hemsbach
Tel.: 06201/703-134, Fax: 06201/703-100
e-mail: k.herzog@druckhaus-beltz.de

Titelgestaltung:

Eta Friedrich, Berlin

Erscheinungsweise viermal im Jahr.

Neuroforum ist das Publikationsorgan der Neurowissenschaftlichen Gesellschaft.

Bezugspreise (jeweils zzgl. Versandkosten): Einzelheft EUR 25,-; Jahresabonnement Inland Einzelperson EUR 45,-; Jahresabonnement Inland Firmen, Bibliotheken EUR 89,-; Studentenabonnement EUR 15,- bei Vorlage der Immatrikulationsbescheinigung o.ä. Eine Abonnement-Bestellung kann innerhalb von zwei Wochen schriftlich bei Druckhaus Beltz widerrufen werden. Für das Ausland gelten besondere Tarife. Das Abonnement gilt zunächst für ein Jahr und verlängert sich jeweils um ein weiteres Jahr, falls es nicht spätestens sechs Wochen vor Ablauf gekündigt wird. Bei Nichtlieferung aus Gründen, die nicht vom Verlag zu vertreten sind, besteht kein Anspruch auf Nachlieferung o. Erstattung vorausbezahlter Bezugsgelder. Gerichtsstand, Erfüllungs- u. Zahlungsort ist Heidelberg.

sprechend entstehen an vielen Orten, wie auch in Magdeburg, wo die Autoren herkommen, neue Studiengänge, die meist im Rahmen eines Master/PHD Programms die jungen Wissenschaftler befähigen sollen, interdisziplinär angelegte neurowissenschaftliche Fragestellungen zu beantworten.

Zielrichtung dieses Buches sind dann auch im wesentlichen die Studenten dieser Studiengänge. Es handelt sich nicht um ein klassisches Lehrbuch, die Struktur gliedert sich entsprechend dem Titel in Fragen, die jeweils anschließend beantwortet werden. Vorlage hierfür ist wohl eine amerikanische Serie, die entsprechendes schon für die Neurologie seit Jahren vorhält („Neurology Secrets“) und von dem auch eine deutsche Übersetzung vorliegt. Das vorliegende Buch ist jedoch eigenständig in Magdeburg entstanden.

Es gliedert sich in insgesamt 11 Kapitel, im einzelnen: Neurohistologie, Entwicklungsbiologie des Nervensystems, molekulare Grundlagen der Neurobiologie, Zelluläre Neurophysiologie, Lernen, Gedächtnis und Neuronale Plastizität, Bildgebung auf mikroskopischer Ebene, Bildgebung auf makroskopischer Ebene, Neuroimmunologie, Verhaltensbiologie, Funktionelle Neuroanatomie, Neuronale Netze/Bioinformatik sowie klinischer Ausblick.

Ich halte die Zusammenstellung für eine sehr gut gelungene Kombination, auch wenn der eine oder andere bestimmte Themen vermissen wird und andere vielleicht auf den zur Verfügung stehenden 277 Seiten überrepräsentiert findet. Wie in einer Erstauflage kaum zu vermeiden, finden sich gelegentlich kleinere Fehler, die in weiteren Auflagen wohl ausgemerzt werden. Kritisch anzumerken ist natürlich, dass bei dieser Zielgruppe ein deutschsprachiges Buch problematisch ist. In dem Göttinger neurowissenschaftlichen, englischsprachigen Studiengang sind die Studenten innerhalb des Masterjahres, das ihnen zeitlich zur Verfügung steht und für den dieses Buch von großer Relevanz ist, in der Regel nicht in der Lage, deutschsprachige Literatur zu verstehen.

Ich habe als Kliniker vieles mit Genuss gelesen, es bietet letztlich jedem neurowissenschaftlichen Interessierten eine rasche Nachschlagemöglichkeit für wesentliche aktuelle neurowissenschaftliche Grundlagen.

Thomas Budde, Sven Meuth

Fragen und Antworten zu den

Neurowissenschaften

Hogrefe & Huber

Verlagsgruppe Göttingen, 2003 / 280 S.

EUR 39,95; CHF 67,-

ISBN 3-456-83929-4



Index 2003-2004

Artikel

- Neuronale Schäden bei der bakteriellen Meningitis - Entstehungsmechanismen und mögliche Konsequenzen für die Behandlung (R. Nau & J. Gerber) 1/03, 4-10
- Handlungssteuerung, Handlungsauswahl und Handlungswahrnehmung (W. Prinz & A. Wohlshlänger) 1/03, 11-16
- Apollos Gabe und Fluch - Funktionelle und dysfunktionelle Plastizität bei Musikern (M. Bangert & E. Altenmüller) 2/03, 36-49
- Frühkindliche emotionale Erfahrungen beeinflussen die funktionelle Entwicklung des Gehirns (J. Bock, C. Helmeke, W. Ovtcharoff jr, M. Grub & K. Braun) 2/03, 51-57
- Duftverarbeitung im Antennallobus der Honigbiene *Apis mellifera* (S. Sachse & C.G. Galizia) 2/03, 58-63
- Kortikale Repräsentation von Schmerz (M. Ploner & A. Schnitzler) 3/03, 72-78
- Neurotransmitterfreisetzung an chemischen Synapsen: Zusammenbau und molekulare Organisation der aktiven Zone (T. Dresbach, W.D. Altrick & E.D. Gundelfinger) 3/03, 79-86
- Integrationszentrum oder ausführende Struktur? Neue Befunde zur Stellung des Mittelhirns der Wirbeltiere (H. Luksch & B. Gaese) 3/03, 87-93
- Pathogenese und Pathophysiologie der Narkolepsie (G. Mayer & T. Pollmächer) 4/03, 108-114
- Fire & Flower in the Cochlea oder Wie die Haarsinneszellen im Innenohr in Abhängigkeit von Thyroidhormon erblühen (J.-T. Fraenzer, U. Zimmermann, T. Weber, H. Winter, L. Rüttiger & M. Knipper) 4/03, 115-122
- Wie funktioniert Riechen? (A. Keller) 4/03, 123-129
- Der lange Weg zum ATP als extrazellulärem Signalstoff (H. Zimmermann) 1/04, 145-150
- Wie kommt es zur Schichtung im Hippocampus? (M. Frotscher, S. Zhao & E. Förster) 1/04, 151-155
- Verstärkte Langzeitpotenzierung und Umprogrammierung kortikaler Verbindungen nach Schädigungen der Schrinde (T. Mittmann & U.T. Eysel) 1/04, 156-162
- Kurze Geschichte der Regeneration im Nervensystem (G.W. Kreutzberg) 1/04, 163-168
- FRET - Mikroskopie: Einblicke in die Wirkungsweise der zellulären Maschinerie (D. Lange & F.S. Wouters) 2/04, 180-187
- Multiple Sklerose - weit mehr als eine Entmarkungskrankheit (O. Aktas & F. Zipp) 2/04 188-193
- Psychosozialer Stress verändert das Gehirn (E. Fuchs & G. Flügge) 2/04, 195-199
- Kortikale Kontrolle zielgerichteter Bewegungen (M. Himmelbach & H.-O. Karnath) 2/04, 200-205
- Morphologie und synaptische Interaktion von Neuronen einer kortikalen Kolumne (J. Lübke & D. Feldmeyer) 3/04, 220-228
- Funktionelle Magnetresonanztomografie des menschlichen Gehirns (P. Dechent & J. Frahm) 3/04, 229-236
- Thrombin-verwandte Proteasen als Signalmoleküle im Gehirn: Proteaseaktivierte Rezeptoren bei neuronaler Schädigung und bei Neuroprotektion (T. Rohatgi & G. Reiser) 3/04, 237-244
- Neuronale Migrationsstörungen und Epilepsie (C. Haas) 4/04, 256-260
- Das Umfeld macht es: wie Interneurone fürs Leben lernen! (M. J. Wirth, S. Patz, J. Grabert & P. Wahle) 4/04, 261-267
- Axon-Glia-Interaktion und Myelinisierung - oder wie ein erste Kuss in Umhüllung resultiert (E.-M. Krämer & J. Trotter) 4/04, 268-275

Artikel des Quartals

- Lateralization of magnetic compass orientation in a migratory bird (W. Wiltschko, J. Traudt, O. Güntürkün, H. Prior & R. Wiltschko) vorgestellt von H. Zimmermann, 1/03, 17-20
- The role of medial temporal lobe structures in implicit learning: an event-related fMRI study (M. Rose, H. Haider, C. Weiller & C. Büchel) vorgestellt von G. Fernández, 2/03, 64-66
- A new phospholipid phosphatase, PRG-1, is involved in axon growth and regenerative sprouting (A.U. Bräuer, N.E. Savaskan, H. Kühn, S. Prehn, O. Ninnemann & R. Nitsch) vorgestellt von M. Schachner Camartin, 3/03, 94-98
- Amygdalar and hippocampal theta rhythm synchronization during fear memory retrieval (T. Seidenbecher, T.R. Laxmi, O. Stork & H.C. Pape) vorgestellt von M. Koch 4/03, 130-133
- Truncated TrkB-T1 mediates neurotrophin-evoked calcium signalling in glia cells (C.R. Rose, R. Blum, B. Pichler, A. Lepler, K.W. Kafitz & A. Konnerth) vorgestellt von J.W. Deitmer 1/04, 169-170
- Parietal somatosensory association cortex mediates affective blindsight (S. Anders, N. Birbaumer, M. Erb, B. Sadowski, I. Mader, W. Grodd & M. Lotze) vorgestellt von P. Stoerig 2/04, 206-207
- Enhanced synaptic plasticity in newly generated granule cells of the adult hippocampus (C. Schmidt-Hieber, P. Jonas, & J. Bischofberger) vorgestellt von M. Frotscher 3/04, 244-246
- Experimental psychology: event timing turns punishment to reward (H. Tanimoto, M. Heisenberg & B. Gerber) vorgestellt von M. Giurfa 4/04, 276-277

Nachrufe

- Werner Rathmayer (1937 – 2003), (von Hans-Joachim Pflüger) 2/03, 67

Forschungsförderung/ Institutsvorstellung

- Neues DFG-Schwerpunktprogramm: Die Rolle der Glia für die neuronale Kommunikation (J.W. Deitmer) 3/03, 98-99
- Berlin NeuroImaging Center (BNIC) (A. Villringer) 4/03, 139
- Neugegründetes Zentrum für Neurowissenschaften in Freiburg (M. Frotscher) 2/04, 216
- Interdisziplinäres Institut für MS-Forschung in Göttingen, Bereich Humanmedizin der Universität Göttingen und Gemeinnützige Hertie-Stiftung (R. Gold & M. Bähr) 3/04, 247-248
- Das Zentrum für systemische Neurowissenschaften (ZSN) in Hannover (W. Löscher) 4/04, 278-279
- Die ethischen Herausforderungen der Neurowissenschaften (E.-M. Engels) 4/04, 279-281

Buchrezensionen

- H. Förstl (Hrsg.): Frontalhirn: Funktionen und Erkrankungen (besprochen von D. F. Brauns) 1/03, 32-33
- M. Spitzer: Schokolade im Hirn und weitere Geschichten aus der Nervenheilkunde (besprochen von I. Heuser) 1/03, 33-34
- R.L. Atkinson, R.C. Atkinson, E.E. Smith, D.J. Bem & S. Nolen-Hoeksema: Hilgards Einführung in die Psychologie (besprochen von A. Schacht) 2/03, 69-70
- K. Beyreuther, K.M. Einhäupl, H. Förstl, & A. Kurz (Hrsg.): Demenzen: Grundlagen und Klinik (besprochen von T.G. Ohm) 3/03, 105-106
- N.C. Andreasen: Brave New Brain: Geist - Gehirn - Genom (besprochen von I. Heuser) 4/03, 141-142
- S. Bär & R. Schreck: Geld zum Forschen aus dem Reiche der Propheten (besprochen von L. Steiner) 1/04, 177-178
- S. Gall, R. Kerschreiter & A. Mojzisch: Handbuch Biopsychologie und Neurowissenschaften (besprochen von D. Manahan-Vaughan) 2/04, 216-217
- G. Schiepeck: Neurobiologie der Psychotherapie. (besprochen von G. Juckel) 2/04, 217-218
- M. Pritzel, M. Brand & H.J. Markowitsch: Gehirn und Verhalten (besprochen von K. Braun) 3/04, 253-254
- Manfred Spitzer: Selbststimmen - Gehirnforschung und die Frage: Was sollen wir tun? (besprochen von A. Hoffmann) 4/04, 286-287
- Thomas Budde & Sven Meuth: Fragen und Antworten zu den Neurowissenschaften (besprochen von W. Paulus) 4/04, 287-288



Autoren

- Aktas, Orhan 2/04, 188-193
 Altenmüller, Eckart 2/03, 36-49
 Altrock, Wilko D. 3/03, 79-86
 Bähr, Mathias 3/04, 247-248
 Bangert, Marc 2/03, 36-49
 Bock, Jörg 2/03, 51-57
 Braun, Katharina 2/03, 51-57; 3/04, 253-254
 Brauns, Dieter F. 1/03, 32-33
 Dechent, Peter 3/04, 229-236
 Deitmer, Joachim W. 3/03, 98-99; 1/04, 169-170
 Dresbach, Thomas 3/03, 79-86
 Engels, Eve-Marie 4/04, 279-281
 Eysel, Ulf T. 1/04, 156-162
 Feldmeyer, Dirk 3/04, 220-228
Fernández, Guillén 2/03, 64-66
 Flügge, Gabriele 2/04, 195-199
 Förster, Eckart 1/04, 151-155
 Fraenzer, Juergen-Theodor 4/03, 115-122
 Frahm, Jens 3/04, 229-236
Frotscher, Michael 1/04, 151-155; 2/04, 216; 3/04, 244-246
 Fuchs, Eberhard 2/04, 195-199
Gaese, Bernhard 3/03, 87-93
Galizia, C. Giovanni 2/03, 58-63
 Gerber, Joachim 1/03, 4-10
 Giurfa, Martin 4/04, 276-277
 Gold, Ralf 3/04, 247-248
 Grabert, Jochen 4/04, 261-267
 Groß, Michael 2/03, 51-57
 Gundelfinger, Eckart D. 3/03, 79-86
 Haas, Carola A 4/04 256-260
 Helmeke, Carina 2/03, 51-57
 Heuser, Isabella 1/03, 33-34; 4/03, 141-142
 Himmelbach, Marc 2/04, 200-205
 Hoffmann, Anja 4/04, 286-287
 Juckel, Georg 2/04, 217-218
 Karnath, Hans-Otto 2/04, 200-205
 Keller, Andreas 4/03, 123-129
 Knipper, Marlies 4/03, 115-122
 Koch, Michael 4/03, 130-133
 Krämer, Eva-Maria 4/04, 268-275
 Kreutzberg, Georg W. 1/04, 163-168
 Lange, Dirk 2/04, 180-187
 Löscher, Wolfgang 4/04, 278-279
 Lübke, Joachim 3/04, 220-228
 Luksch, Harald 3/03, 87-93
 Manahan-Vaughan, Denise 2/04, 216-217
 Mayer, Geert 4/03, 108-114
 Mittmann, Thomas 1/04, 156-162
 Nau, Roland; 1/03, 4-10
 Ohm, T. G. 3/03, 105-106
 Ovtcharoff jr, Wladimir 2/03, 51-57
 Patz, Silke 4/04, 261-267
 Paulus, Walter 4/04, 287-288
 Pflüger, Hans-Joachim 2/03, 67
 Ploner, Markus 3/03, 72-78
 Pollmächer, Thomas 4/03, 108-114
 Prinz, Wolfgang 1/03, 11-16
 Reiser, Georg 3/04, 237-244
 Rohatgi, Tanuja 3/04, 237-244
 Rüttiger, Lukas 4/03, 115-122
 Sachse, Silke 2/03, 58-63
Sachner Camartin, Melitta 3/03, 94-98
 Schacht, Annkathrin 2/03, 69-70
 Schnitzler, Alfons 3/03, 72-78
 Steiner, Lutz 1/04, 177-178
Stoerig, Petra 2/04, 206-207
 Trotter, Jacqueline 4/04, 268-275
 Villringer, Arno 4/03, 139
 Wahle, Petra 4/04, 261-267
 Weber, Thomas 4/03, 115-122
 Winter, Harald 4/03, 115-122
 Wirth, Marcus J. 4/04, 261-267
 Wohlschläger, Andreas 1/03, 11-16
 Wouters, Fred S. 2/04, 180-187
 Zhao, Shanting 1/04, 151-155
 Zimmermann, Herbert 1/03, 17-20; 1/04, 145-150
 Zimmermann, Ulrike 4/03, 115-122
 Zipp, Frauke 2/04, 188-193

Key words

- 7-Ketocholesterol 2/04, 188-193
 action execution 1/03, 11-16
 action perception 1/03, 11-16
 active zone transport vesicle hypothesis 3/03, 79-86
 activity 4/04, 261-267
 alpha2-adrenoceptors 2/04, 195-199
 Ammon's horn sclerosis 4/04, 256-260
 antennal lobe 2/03, 58-63
 anterior cingulate cortex 3/03, 72-78
 atorvastatin 2/04, 188-193
 ATP 1/04, 145-150
 auditory processing 2/03, 36-49
 axon terminal 3/03, 79-86
 axonal pathfinding 1/04, 151-155
 axon-glia interaction 4/04, 261-267
 brain function 3/04, 229-236
 calcium imaging 1/04, 156-162; 2/03, 58-63
 calcium-binding proteins 4/04, 261-267
 cellular function 2/04, 180-187
 cortical column 3/04, 220-228
 cortical signal flow 3/04, 220-228
 demyelination 2/04, 188-193
 dentate gyrus 4/04, 256-260
 dentate gyrus 1/04, 151-155
 depression 2/04, 195-199
 development 2/03, 51-57
 developmental neurobiology 1/04, 151-155
 ecto-nucleotidase 1/04, 145-150
 emotion 2/03, 51-57
 FLIM 2/04, 180-187
 FRET 2/04, 180-187
 functional anatomy 3/03, 87-93
 functional mapping 3/04, 229-236
 GFP 2/04, 180-187
 grasping 2/04, 200-205
 honeybee 2/03, 58-63
 human brain 3/04, 229-236
 humans 2/04, 200-205
 ideomotor principle 1/03, 11-16
 inflammation; 1/03, 4-10
 inner and outer hair cells 4/03, 115-122
 inner ear 4/03, 115-122
 insular cortex 3/03, 72-78
 juvenile learning 2/03, 51-57
 lesions 1/04, 156-162
 limbic system 2/03, 51-57
 lipid-rafts 4/04, 261-267
 long-term potentiation (LTP) 1/04, 156-162
 membrane traffic 4/04, 261-267
 meningitis 1/03, 4-10
 microglia 1/04, 145-150
 microscopy 2/04, 180-187
 mirror-neurons 1/03, 11-16
 morphogenesis 4/03, 115-122
 MRI 3/04, 229-236
 multiple sclerosis 2/04, 188-193
 multisensory processing 3/03, 87-93
 musicians 2/03, 36-49
 musicians' dystonia 2/03, 36-49
 myelin disease 4/04, 261-267
 myelination 4/04, 261-267
 narcolepsy 4/03, 108-114
 neocortical interneurons 4/04, 261-267
 neurodegeneration 3/04, 237-244
 neurogenesis 1/04, 145-150
 neuron injury 1/03, 4-10
 neuronal connectivity 3/04, 220-228
 neuronal damage 2/04, 188-193
 neuronal migration 1/04, 151-155; 4/04, 256-260
 neuronal remodelling 2/04, 195-199
 neuropeptides 4/04, 261-267
 neuroplasticity 2/03, 36-49
 neuroprotection 1/03, 4-10; 3/04, 237-244
 neurotransmitter imbalance 4/03, 108-114
 neurotransmitter release 3/03, 79-86
 neurotrophic factors 4/04, 261-267
 NREM 4/03, 108-114
 odorant receptor 4/03, 123-129
 olfaction 4/03, 123-129
 olfactory code 4/03, 123-129
 olfactory coding 2/03, 58-63
 olfactory glomeruli 2/03, 58-63
 optic ataxia 2/04 200-205
 optic tectum 3/03, 87-93
 orexins 4/03, 108-114
 organ of Corti 4/03, 115-122
 pain perception 3/03, 72-78
 patch-clamp 2/04, 180-187
 postnatal development 4/04, 261-267
 primary somatosensory cortex 3/03, 72-78
 protease-activated receptors 3/04, 237-244
 radial glia 1/04, 151-155
 reaching 2/04, 200-205
 receptive fields 1/04, 156-162
 reelin 4/04, 256-260
 REM-sleep 4/03, 108-114
 secondary somatosensory cortex 3/03, 72-78
 sensory-motor integration 2/03, 36-49
 smell 4/03, 123-129
 superior colliculus 3/03, 87-93
 synapse formation 3/03, 79-86
 synapses 2/03, 51-57
 synaptic efficacy 3/04, 220-228
 synaptic transmission 3/04, 220-228
 synaptic vesicle 3/03, 79-86; 1/04, 145-150
 thrombin 3/04, 237-244
 thyroid hormone 4/03, 115-122
 toxicity of bacterial products; 1/03, 4-10
 tree shrew 2/04, 195-199
 visual agnosia 2/04, 200-205
 visual cortex 1/04, 156-162
 visual system 3/03, 87-93
 visuomotor transformation 2/04, 200-205

Beitrittserklärung:

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

Eintrag in das Mitgliederverzeichnis:

Name _____

Vorname _____

Titel _____

Dienstadresse

Universität/Institut/Firma _____

Straße _____

PLZ, Ort _____

Tel./Fax/eMail _____

Privatadresse

Straße _____

PLZ, Ort _____

Tel./Fax _____

Datum/Unterschrift des neuen Mitglieds

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

Datum/Unterschrift

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

Datum/Unterschrift

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

D-13092 Berlin

Ich optiere für folgende 2 Sektionen:

(bitte ankreuzen)

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

Ich bin Student

ja nein

(Bescheinigung anbei)

Jahresbeitrag:

(bitte ankreuzen)

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

Überweisung:

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

Einzug über VISA-Kreditkarte:

Einzug über EUROcard:

Kartennummer _____

Exp.Date _____

Betrag _____

Name _____

Unterschrift _____

BANKEINZUGSERMÄCHTIGUNG

Ich ermächtige die Neurowissenschaftliche Gesellschaft e.V. von meinem

Konto Nr. _____

bei der Bank _____

BLZ _____

einmal jährlich den Mitgliedsbeitrag in Höhe von € _____ einzuziehen

Ort, Datum _____

Unterschrift _____

Kontoinhaber _____

Anschrift _____



Das weltweit größte alphabetische Nachschlagewerk zur Biologie!

Nur noch bis zum 28.02.2005 sparen Sie mit dem günstigen Subskriptionspreis € 375,-!!

Lexikon der Biologie

Mit 15 Bänden ist das *Lexikon der Biologie* das weltweit größte alphabetische Nachschlagewerk zur Biologie. In über 72.000 Artikeln bietet es eine umfassende Orientierung und präzise Informationen zu allen Teildisziplinen der Biowissenschaften. 57 enzyklopädische Artikel zu speziell ausgewählten, aktuellen Themen der Biologie, 500 größtenteils mehrfarbige Bildtafeln und ca. 2000 Tabellen unterstreichen die Qualität des Lexikons als einem ebenso inhaltlich anspruchsvollen wie visuell ansprechenden Nachschlagewerk. Ständige Recherchen im Internet und in weltweit führenden Wissenschaftszeitschriften wie "Nature", "Science" und "Lancet" tragen dazu bei, dass nicht nur Lehrbuchwissen, sondern auch aktuellste Forschungsergebnisse vermittelt werden.

14 Alphabetbände plus Registerband, ca. 480 Seiten pro Band, geb., im Schuber, verfasst von über 200 namhaften Autoren, ca. 72.000 Artikel und über 400.000 Verweise, ca. 10.000 Abbildungen und 500 größtenteils mehrfarbige Bildtafeln, 1.000 biographische Artikel über bedeutende Forscher, 57 vertiefende enzyklopädische Artikel zu aktuellen Themen u. v. m.



Jetzt wieder komplett: die weltweit umfassendste alphabetische Enzyklopädie des Lebens!



Geschafft! Projektleiter Rolf Sauermost und Redakteurin Doris Freudig freuen sich über den erfolgreichen Abschluss des Lexikon-Großprojekts

Nach über sieben Jahren engagierter Planungs- und Redaktionstätigkeit in Zusammenarbeit mit sechs Fachberatern und über 200 Autoren kann die Lexikon-Redaktion zu Recht stolz sein über die Vollendung der mit 15 Bänden weltweit umfassendsten alphabetischen Enzyklopädie zur Biologie.



„Ein wirklich erfreuliches Ereignis: Die Neu-Edition des *Lexikon der Biologie* wird seinen von Redaktion, Fachberatern und Autoren hochgesteckten Zielen 100-prozentig gerecht! Gratulation!“

Robert Huber

Prof. Dr. Robert Huber
Nobelpreisträger für Chemie

Nutzen Sie den günstigen Subskriptionspreis und sparen Sie € 375,- !!

■ **Gesamtausgabe Buch:**
Bis zum 28.02.05 zum Subskriptionspreis von insgesamt € 1.860,- (danach: € 2.235,-)
ISBN 3-8274-0320-0
Registerband erscheint Oktober 2004

■ **Gesamtausgabe CD-ROM:**
Bis zum 28.02.05 zum Subskriptionspreis von insgesamt € 1.860,- (danach: € 2.235,-)
ISBN 3-8274-0342-1
Register-CD-ROM erscheint Februar 2005

■ **Gesamtausgabe Buch + CD-ROM:**
Bis zum 28.02.05 zum Subskriptionspreis von insgesamt € 2.790,- (danach: € 3.352,50)
ISBN 3-8274-0341-3
Reg.-Bd. erscheint Okt. 2004 / Reg.-CD-ROM Febr. 2005

Ausführliche Informationen zum *Lexikon der Biologie* finden Sie unter www.elsevier.de

- ▶ Leseproben
 - ▶ Interview mit Projektleiter Rolf Sauermost
 - ▶ Pressestimmen
- u. v. m.



Bestellen können Sie ■ telefonisch 07071/935369 ■ per Fax 07071/935393 ■ per Mail: bestellung@elsevier.de

Buchpreise enthalten 7% MwSt., elektronische Produkte 16% MwSt.
Preise verstehen sich zzgl. Versandkosten (im Inland: € 3,50 pro Lieferung)