

4.06

Perspektiven der Hirnforschung



ALS: von der molekularen Analyse der Ursachen zu neuen therapeutischen Ansätzen

Punktmutationen und Deletionen bei spinozerebellären Ataxien

Vor 100 Jahren: Nobelpreis für Golgi und Ramón y Cajal



Hochwertige Fachlexika

▶▶ Sparen Sie jetzt bis zu 80% ◀◀

Biologie

Psychologie

Naturwissenschaftler

Bestellen können Sie

- **▶** telefonisch: (07071) 935314
- ▶ per Fax: (06221) 9126338
- per mail: bestellung@elsevier.de

Bei Online-Bestellungen: bis 31.12.06 keine Versandkosten innerhalb Deutschlands!

www.elsevier.de

Lexikon der bedeutenden Naturwissenschaftler

Das Who is Who des **Fortschritts**



Lexikon der **Psychologie**

Sechs Bände auf einer CD-ROM zum Sonderpreis



2002, CD ROM; Früher € 720,-, sFr 147,-; ISBN 3-8274-0466-5

Führende Vertreter der Psychologie dokumentieren in 20.000 Stichwörtern, illustriert durch rund 500 Abbildungen und Tabellen die Wissenschaft vom menschlichen Erleben und Verhalten. Hinzu kommen 130 Essays renommierter Autoren, 500 Biographien und etwa 1.000 diagnostische Testverfahren. Ein differenziertes Verweissystem vernetzt die Einzelstichworte mit den Übersichtsbeiträgen und verdeutlicht so die Gesamtzusammenhänge.

Das Lexikon der bedeutenden Naturwissenschaftler porträtiert in drei Bänden mit je 500 Seiten Leben und Werk von über 1500 bedeutenden Mathematikern, Naturwissenschaftlern und Technikern, die in der Weltgeschichte der Naturwissenschaft deutliche Spuren hinterlassen haben. Ihr Spektrum erstreckt sich von den antiken Denkern über die Naturphilosophen des Mittelalters und der arabisch-islamischen Welt bis zu den Begründern und Klassikern der modernen Naturwissenschaft und zu herausragenden Vertretern von Mathematik, Physik, Chemie, Biologie, Geowissenschaften, forschender Medizin und Technik aus der jüngeren und jüngsten Vergangenheit.

Gesamtausgabe Buch (3 Bände):

2004, 1.500 S., 1200 s/w Abb., geb. Früher € 387,-, jetzt € (D) 99,-/ € (A) 101,80 / sFr 152,-; ISBN 3-8274-1874-6

Gesamtausgabe CD-ROM:

Früher € 387,- , jetzt € (D) 99,- /€ (A) 102,50 / sFr 147,-; ISBN 3-8274-0404-5

Gesamtausgabe Buch + CD-ROM:

Früher € 580,50, jetzt € (D) 149,- / € (A) 153,20 / sFr 229,-; ISBN 3-8274-1884-5

"Dieses Lexikon ist nicht eine Sammlung von alphabetisch abgehefteten Biographien, sondern, wie Lichtenbergs Sudelbücher, Einladung zu absichtlosem Schweifen, spontanem Sprung und genießendem Verweilen.

BIOspektrum

Lexikon der Biologie

► Das weltweit größte Biologie-Lexikon Jetzt als preisgünstige Studienausgabe!!



Gesamtausgabe Buch: Früher € 2.235,-, jetzt € (D) 399,-/ € (A) 410.20 / sFr 611.-ISBN 3-8274-1736-8

Gesamtausgabe CD-ROM: Früher € 2.235,-, jetzt € (D) 399,-/ € (A) 412,80 / sFr 593,-

Gesamtausgabe Buch + CD-ROM: Früher € 3.352.50, ietzt € (D) 599.-/ € (A) 615.80 / sFr 918.—

Erscheint im Okt. 2006

Mit 14 Bänden ist das Lexikon der Biologie das weltweit größte alphabetische Nachschlagewerk zur Biologie. In ca. 75.000 Artikeln bietet es eine umfassende Orientierung und präzise Informationen zu allen Teildisziplinen der Biowissenschaften. Über 50 enzyklopädische Artikel zu speziell ausgewählten, aktuellen Themen der Biologie, über 400 großenteils mehrfarbige Bildtafeln und ca. 100 Großtabellen unterstreichen die Qualität des Lexikons als ebenso inhaltlich anspruchsvolles wie visuell ansprechendes Nachschlagewerk. Mit der kartonierten Studienausgabe sparen Sie € 1.836, – im Vergleich zur (gebundenen) Originalausgabe!!

- 14 Alphabetbände, ca. 480 Seiten pro Band, kartoniert, im Schuber
- verfasst von über 220 namhaften Autoren
- ca. 75.000 Artikel und über 400.000 Verweise
- 1.000 biographische Artikel über bedeutende Forscher
- über 50 vertiefende enzyklopädische Artikel zu aktuellen Themen u. v. m.
- Abbildung zeigt gebundene Originalausgabe



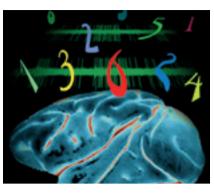
"Das Lexikon der Biologie wird seinen von Redaktion, Fachberatern und Autoren hochgesteckten Zielen 100%ig gerecht! Gratulation!"

1.8 4 5 to high

Prof. Dr. Robert Huber Nobelpreisträger für Chemie

Wissen was dahinter steckt. Elsevier.

251



Inhalt

Zum Titelbild: Hirnaktivität beim Rechen,

Prof. Dr. Arthur Konnerth, München



Motoneuronerkrankungen und amyotrophe Lateralsklerose (ALS): von der molekularen Analyse der Ursachen zu neuen therapeutischen Ansätzen

Jochen H. Weishaupt, Friederike von Lewinski, Mathias Bähr und Bernhard U. Keller

Zusammenfassung

Die amyotrophe Lateralsklerose (ALS) ist eine neurodegenerative Erkrankung, die durch eine selektive Zerstörung von Motoneuronen gekennzeichnet ist. Untersuchungen der letzten Jahre haben neue Einblicke in die molekularen und zellulären Ursachen der ALS ermöglicht, wobei die Analyse der familär bedingten Erkrankungsformen besonders wertvolle Erkenntnisse gebracht hat. Aus heutiger Sicht haben Störungen der glutamatergen synaptischen Übertragung, oxidativer Stress, mitochondriale Dysfunktion und eine gestörte Proteinfaltung eine zentrale Bedeutung für die Pathogenese der ALS-Erkrankung. Der vorliegende Artikel zeigt auf, wie das Zusammenspiel verschiedenartiger Störungen zur selektiven Degeneration von Motoneuronen führen kann. Trotz beeindruckender Fortschritte in der Grundlagenforschung haben klinische Studien bisher noch keine befriedigende medikamentöse Behandlung identifizieren können. Dabei zeichnet sich ab, dass eine effektive Therapie nicht durch einen einzelnen Wirkstoff, sondern erst durch eine Kombination verschiedenartiger neuroprotektiver Maßnahmen erreicht werden kann. Darüber hinaus versprechen gentherapeutische Ansätze und eine Stammzellbehandlung neue Therapiemöglichkeiten, die allerdings bisher auf vorklinische Studien beschränkt sind. Neben der Identifikation neuer therapeutischer Ansätze ist es wichtig, effiziente Marker für die ALS zu identifizieren, um schon im frühen Stadium der Erkrankung neuroprotektive Maßnahmen einleiten zu können.

Abstract

Motoneuron Disease and Amyotrophic Lateral Sklerosis (ALS): From Molecular Analysis to Novel Clinical Therapies

Amyotrophic lateral sclerosis (ALS) is a neurodegenerative disorder characterized by selective degeneration of motoneurons in the cortex, brain stem and spinal cord. Although the molecular basis of ALS is not completely understood, research in the last years has achieved valuable insights into the underlying pathomechanisms. This is particularly valid for familial forms of ALS, which have been studied in great detail. Different models for the pathogenesis of the disease have been formulated, including the role of oxidative stress, disruptions of glutamatergic synaptic transmission, dysfunction of mitochondria and disrupted protein structure. In this report, we summarize the most relevant pathogenetic mechanisms and illustrate how these might synergistically interact during selective motoneuron degeneration. In spite of impressive progress in basic research, clinical studies did not yet identify a substantially improved therapy. More recent studies suggest that an effective therapy might result from a combination of different pharmacological substances. Novel therapies based on gene therapy and stem cells promise great potential for the future, but they are presently restricted to preclinical tests. Besides identification of novel therapies, it is important to define efficient clinical markers to achieve an efficient neuroprotection in early phases of the disease.

Key words: amyotrophic lateral sclerosis; neurodegenerative disorder; mononeurons; mutations

Einleitung und Hintergrund

Die amyotrophe Lateralsklerose ist die am weitesten verbreitete Motoneuronerkrankung bei Erwachsenen. Erste Symptome beginnen meist im Alter von 50-60 Jahren mit einem schnell fortschreitenden Krankheitsverlauf, wobei die Patienten häufig 2-5 Jahre nach der Diagnose versterben. Verschiedene klinische Subtypen der ALS unterscheiden sich durch die primäre Verteilung der Muskelschwäche und durch das Ausmaß der Schädigung von zerebralen oder spinalen Neuronen des pyramidal-motorischen Systems (Abb. 1).

Unter dem Begriff Motoneuronerkrankung werden übergreifend Erkrankungen zusammengefasst, welche mit einer Degeneration von Motoneuronen einhergehen. Im Gegensatz zur ALS sind eine Reihe von Motoneuronerkrankungen bekannt, welche ganz überwiegend mit einer Degeneration von entweder zerebralen Neuronen (z.B. spastische Spinalparalyse) oder spinalen Motoneuronen (z.B. spinale Muskelatrophie) einhergehen, und zum Teil einen deutlich früheren Krankheitsbeginn haben als die ALS.

Ein herausgehobenes Merkmal der ALS-Erkrankung ist die selektive Zerstörung von Motoneuronen im Kortex, Hirnstamm und Rückenmark, die in der Folge zu der oben genannten Muskelschwäche und motorischen Ausfällen führt. Allerdings zeigten Untersuchungen an post mortem Gewebe von Patienten, die über einen längeren Zeitraum überlebten, dass die ALStypischen, pathologischen Veränderungen grundsätzlich auch außerhalb der besonders betroffenen Motoneurongebiete auftreten können. Diese Beobachtung legt nahe, dass Motoneurone zwar besonders empfindlich gegenüber ALS-typischen Zerstörungsmechanismen sind, dass bei langanhaltendem Krankheitsverlauf aber auch Nervenzellen außerhalb des motorischen Systems zerstört werden können

In den letzten Jahren wurden eine Reihe von molekularen und zellulären Mechanismen als mögliche Ursache für die ALS-Erkrankung diskutiert. Die aktuellen Forschungsarbeiten stellen die mitochondriale Fehlfunktion, die gestörte synaptische Übertragung und einen pathologisch veränderten Proteinabbau in den Vordergrund, wobei vermutlich erst das synergistische Zusammenspiel der verschiedenartigen Mechanismen zur irreversiblen Zellschädigung führt. In dem vorliegenden Übersichtsartikel skizzieren wir dazu die wichtigsten Modellvorstellungen und diskutieren einige neuere Erkenntnisse, die eine neue Basis für zukünftige therapeutische Ansätze liefern könnten

Genetische Grundlagen

Die meisten Fälle der klassischen ALS-Erkrankungen treten sporadisch auf, d.h. ohne erkennbaren Erbgang und familiäre Häufung. Lediglich in 10% der Fälle liegt ein Mendel'scher, in den meisten Fällen autosomal-dominanter, Erbgang vor. Darüber hinaus konnten mehrere genetische Veränderungen als Risikofaktoren für ALS identifiziert werden. Im Folgenden soll schwerpunktmäßig auf 2 Gene, in welchen sich ALS-assoziierte Mutationen finden, eingegangen werden (Tabelle 1).

Von den familiären, monogenetisch vererbten ALS-Fällen werden ca. 15% durch Mutationen im Gen für Superoxid-Dismutase 1 (SOD1; ALS1) verursacht, entsprechend ca. 2% aller ALS-Fälle. Über 100 verschiedene Punktmutationen im SOD1-Gen konnten bislang identifiziert werden, welche mit autosomal-dominantem, in seltenen Fällen auch mit rezessivem Erbgang zur Motoneurondegeneration führen. Die Identifikation von SOD1 als das krankheitsrelevante Gen des Locus 21q22.1 ermöglichte die Generierung eines genetischen Tiermodells für ALS durch transgene Expression punktmutierter humaner SOD1 (mtSOD1) in Mäusen. Es hat sich seit Anfang der 90er Jahre zum bevorzugt eingesetzten Tiermodell in der ALS-Forschung entwickelt. SOD1-transgene Mäuse, von denen mittlerweile eine Reihe verschiedener Stämme mit unterschiedlichen Punktmutationen existieren, entwickeln abhängig von der Stärke der Genexpression und der verwendeten Mutation in der Regel nach wenigen Monaten eine der menschlichen ALS klinisch und histopathologisch sehr ähnliche Erkrankung. Wie bei der menschlichen Erkrankung findet eine Motoneurondegeneration (allerdings ganz vorwiegend der spinalen Neurone) statt mit daraus resultierenden Lähmungen, letztlich auch der Atemmuskulatur. Somit liegt mit dem mtSOD1-Modell ein sehr "authentisches" in vivo-Modell der Erkrankung vor.

Die physiologische Funktion von SOD1 ist relativ gut verstanden. Es handelt sich um ein ubiquitäres, im neuronalen Gewebe stark exprimiertes Enzym, welches unter physiologischen Bedingungen als Superoxid fangendes Protein eine protektive Funktion ausübt und intrazellulärem, oxidativem Stress entgegenwirkt. Jedoch weisen fast alle experimentellen Ergebnisse darauf hin, dass der molekulare Pathomechanismus nicht auf einem Verlust der physiologischen Enzymaktivität beruht ("loss-of-function theory"). Vielmehr nimmt das in der ALS mutierte SOD1-Protein offensichtlich eine qualitativ neue, toxische Eigenschaft an (toxic gain-of-function). So findet sich bei vielen SOD1-Mutationen und in den entsprechenden transgenen Maus-Stämmen eine hohe Rest-Aktivität der normalen Enzym-Funktion, welche nicht mit der klinischen Ausprägung der Krankheit korreliert. Zudem führt ein genetischer knock-out der endogenen Maus-SOD1 nicht zu einer Motoneuronerkrankung in Mäusen.

Neueste Befunde weisen zudem darauf hin, dass die Wirkung von mutierter SOD1 zwar zur Degeneration speziell von Motoneuronen führt, diese Toxizität jedoch nicht in den Motoneuronen allein vermittelt wird. Zum Beispiel führte die selektive Expression von mutierter SOD1 nur in Neuronen oder Astrozyten in transgenen Mäusen nicht zum Auftreten einer Neurodegeneration. Für die komplette Ausprägung des Phänotyps in SOD1-transgenen ALS-Mäusen ist eine Expression des mutierten Proteins sowohl in neuronalen als auch nicht-neuronalen Zellen notwendig. Dabei scheint die SOD1-Expression in Motoneuronen vor allem den Beginn der Symptomatik zu beeinflussen, während mikrogliale mutierte SOD1 einen starken Einfluss auf die Krankheitsprogression in mtSOD1 Mäusen hatte. Somit scheint mtSOD1 nicht nur innerhalb einer Zelle polytop anzugreifen, sondern es findet auch ein Zusammenspiel

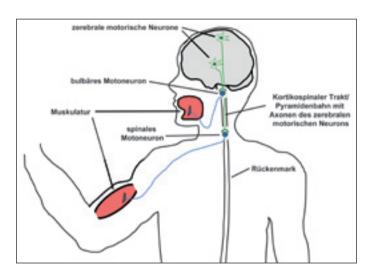


Abb. 1: Selektive Schädigung von Motoneuronen in der ALS. Die selektive Schädigung von ausgewählten Motoneuronpopulationen ist ein wichtiges Kennzeichen der ALS. Besonders geschädigt werden "obere", zerebrale Motoneurone im Motorkortex, bulbäre Motoneurone, die z.B. an der Steuerung der Zungenbewegung beteiligt sind, sowie die Alpha-Motoneurone im Rückenmark. Grün dargestellt ist der Verlauf der Pyramidenbahnen vom Motorkortex hin zum Rückenmark.





Erkrankung	Locus	Gen	Erbf.	Eigenschaften					
Erkrankungsbeginn überwiegend im Erwachsenenalter:									
ALS1	21q22.21	SOD1	AD/AR	typischer ALS Phänotyp					
ALS3	18q21	Unbekannt	AD	typischer ALS Phänotyp					
ALS6	16q12	Unbekannt	AD	schnelles Fortschreiten der					
				Erkrankung					
ALS7	20ptel	Unbekannt	AD	schnelles Fortschreiten der					
				Erkrankung					
ALS8	20q13.33	VAPB	AD	langsames Fortschreiten;					
				jedoch wie bei typischer ALS Be-					
				teiligung von zerebralen und spi-					
				nalen Neuronen gleichermaßen					
ALS-0FTD	9q21-22	Unbekannt	AD	ALS mit fronto-temporal Demenz					
ALS mit Parkinson	17q21	MAPT	AD	ALS mit Parkinson-Syndrom und					
und Demenz				Demenz					
fortschreitende,	2q13	DCTN1	AD	V.a. Beteiligung der spinalen					
geringe MND				Motorneurone; bulbäre Sympto-					
Funktionsstörung				matik, erstes Symptom häufig					
				Simmbandlähmung					
Erkrankungsbegini	n überwiegend in	n Kindes-/Jug	endalter	•					
ALS2	2q33	ALSIN	AR	ALS und PLS-Phänotyp;					
				langsame Entwicklung					
ALS4	9q34	Senataxin	AD	langsameres Fortschreiten; früher					
				Beginn, jedoch wie bei typischer					
				ALS Beteiligung von zerebralen					
				und spinalen Neuronen					
ALS5	15q15.1-	Unbekannt	AR	keine pseudobulbären Zeichen;					
	q21.1			langsames Fortschreiten					
Genveränderungen		ren für spora	dische Al	LS:					
6q12	VEGF								
22q12.1- q13.1	Neurofilament								
	schwere Kette								
MtDNA	Deletionen								
6q21.3	HFE								
14q11.2	Angiogenin								
19q13.2	ΑροΕ (ε4)								

Abkürzungen: AD, autosomal dominant; ALS, amyotrophe Lateralsklerose; ApoE; Apolipoprotein E; AR, autosomal recessiv; DCTN1, Dynactin p150 Untereinheit; FTD, fronto-temporal Demenz; HFE, haemochromatosis Gen (involviert im Eisenmetabolismus); Erbf., Erbfaktoren; MAPT, Mikrotubuli-assoziiertes Protein Tau; MND, Motorneuron Erkrankung; MtDNA, mitochondriale DNA; PLS, Primär laterale Sklerose; SOD1, Superoxid-Dismutase 1; VAPB, vesikel-assoziiertes Membranprotein; VEGF, vaskulärer Endothel-Wachstumsfaktor.

mehrerer SOD1-exprimierender Zelltypen statt, was letztlich zur Motoneurondegeneration führt. Kürzlich publizierte Befunde weisen sogar auf eine mögliche Rolle von extrazellulärer SOD1 hin. Während SOD1 ursprünglich als zytoplasmatisch lokalisiertes Protein beschrieben wurde, stellte sich heraus, dass auch eine Sekretion in den Extrazellulärraum stattfindet, welche durch die ALS-assoziierten Mutationen vermindert wird. Allerdings wird auch mutierte SOD1 zu einem geringeren Teil sekretiert. Zur Mikroglia-Aktivierung, Astrozytose und letztlich Motoneurondegeneration könnte ein verminderter Spiegel an Wild-Typ SOD1, oder auch mutierte extrazelluläre SOD1 beitragen.

Als ein weiteres Gen monogenetisch vererbter ALS konnte ALSIN (ALS2) identifiziert werden. Wie bei sporadischer und mtSOD1assoziierter ALS findet sich hier meist eine gemischte Beteiligung des ersten und zweiten Motoneurons mit langsamem Forschreiten der Erkrankung. Die ALSIN-assoziierte, autosomal rezessiv vererbte Motoneuronerkrankung beginnt jedoch bereits im Kinder- oder Jugendalter (Yang et al. 2001; Eymard-Pierre et al. 2002; Hadano et al. 2006). Bei dem ALSIN-Genprodukt handelt es sich um ein in neuralem Gewebe angereichertes 184kDa großes Protein mit drei Guanin-Nucleotid-Austausch-Dömänen (guanine-nulceotideexchange factor; GEF). GEFs sind an der Signaltransduktion durch kleine G-Proteine beteiligt. Diese wirken wie molekulare Schalter in Signaltransduktionskaskaden und spielen eine wichtige Rolle bei der Organisation des Zytoskeletts oder der Bewegung von Organellen innerhalb der Zelle. Tatsächlich findet sich ALSIN-Protein assoziiert mit Endosomen und könnte beim Recycling dieser Organellen eine Rolle spielen. Passend zum autosomalrezessiven Erbgang ALSIN-assoziierter Motoneuronerkrankungen ist das mutierte Protein sehr instabil, was vermuten lässt, dass es sich bei der Motoneuronschädigung im Gegensatz zur SOD1-assoziierten ALS-Erkrankung um eine loss-of-function Mutation handelt. Mäuse mit homozygotem Knock out des ALSIN-Genes zeigen nur milde motorische Störungen, jedoch Veränderungen im endosomalen Transport. Dadurch könnte z.B. auch der Transport für Rezeptoren von Neurotrophinen verändert sein, ein Mechanismus, durch welchen die Neurotrophin-Wirkung moduliert werden

Eine Reihe von weiteren Gen-Defekten führen zu Motoneuronerkrankungen, die nicht dem Bild der klassischen ALS mit Beteiligung sowohl von erstem als auch zweitem Motoneuron entsprechen. Es finden sich monogenetisch vererbte Motoneuronerkrankungen mit annähernd ausschließlicher Degeneration des ersten Motoneurons (z.B. spastische Spinalparalyse verursacht durch Mutationen im Gen für paraplegin) oder zweiten Motoneurons (z.B. spinale Muskelatrophie durch Mutationen im Gen für survival of motoneuron protein (SMN)). Nicht immer findet sich bei familiären Motoneuronerkrankungen eine ausschließliche Beteiligung der Motoneurone. Mutationen z.B. im Tau-Gen (auf dem Chromosom 17g21) führen zu einer Motoneuron-Erkrankung im Erwachsenenalter mit zusätzlicher Demenz und Parkinson-Syndrom mit autosomal-dominanter Vererbung (Lynch et al. 1994).

Abgesehen von den monogenetisch vererbten Motoneuronerkrankungen wurden eine Reihe von Genveränderungen entdeckt, welche Risikofaktoren für das Auftreten von ALS darstellen, z.B. im Gen für Neurofilament oder vascular endothelial growth factor (VEGF). Bestimmte homozygote Haplotypen in der Pomoterregion des VEGF-Gens, die zu einer reduzierten VEGF-Expresison führen, führen in mehreren europäischen Populationen zu einem 1,8-fach erhöhten Risiko an ALS zu erkranken, was jedoch nicht in allen Studien bestätigt werden konnte. VEGF wurde ursprünglich als angiogener Faktor

identifiziert, und hat in verschiedenen experimentellen Modellen neuroprotektive Wirkung gezeigt. Tatsächlich entwickeln transgene Mäuse mit reduzierter VEGF-Expression eine der ALS ähnliche Erkrankung, was ein zusätzlicher Hinweis auf die Notwendigkeit einer normalen VEGF-Expression für das Überleben von Motoneuronen ist.

Das bisher über die genetischen Ursachen der ALS bekannte Wissen weist auch darauf hin, dass es sich bei Motoneuronen zwar um eine besonders suszeptible Neuronpopulation handelt, Motoneuronerkrankungen jedoch auf Defekten sehr unterschiedlicher Gene beruhen können, und vermutlich eine entsprechende Heterogenität in der molekularen Pathogenese vorliegt. Dennoch zeigen sich hinsichtlich der Funktion der Gene, welche bei erblichen Krankheiten mit Motoneurondegeneration beteiligt sind, einige gemeinsame Themen; so z.B. axonaler Transport und dafür notwendige Zytoskelettfunktionen (Tau-Protein, Neurofilament, Dynactin/Dynein, Kinesin KIF5A) oder Funktion und Transport intrazellulärer Vesikel (Alsin, VAPB).

Pathogenetische Mechanismen: Störungen der glutamatergen Synapsen

Ein besonders wichtiger Mechanismus, der mit der zellulären Grundlage der ALS-Erkrankung in Verbindung gebracht wird, ist die Störung der exzitatorischen (glutamatergen) synaptischen Transmission. Hierbei gibt es zahlreiche Hinweise, dass ein erhöhter Kalziumeinstrom durch synaptisch aktivierte Glutamatrezeptorkanäle zur selektiven Schädigung von Motoneuronen beiträgt (Abb. 2). Die Bedeutung dieser glutamatvermittelten Zellschädigung ("Exzitotoxizität") wird u.a. dadurch unterstützt, dass eine pharmakologische Modifikation des Glutamatstoffwechsels durch das Medikament Riluzol bis heute die einzige neuroprotektive Therapie darstellt, die eine Verlangsamung des Krankheitsverlaufs bei ALS-Patienten bewirken kann. Erhöhte extrazelluläre Glutamatspiegel, die bei einigen Patienten nachgewiesen werden konnten, werden im Rahmen dieses Modells als eine reduzierte Glutamataufnahme durch die Gliazellen interpretiert (siehe z.B. Rothstein et al. 1995). Die molekularen Grundlagen dieses gestörten Glutamattransports sind allerdings auch bis heute nicht vollständig aufgeklärt. Diskutiert wird zum Beispiel eine oxidative Schädigung des astrozytären Glutamattransporters EAAT2 durch reaktive Sauerstoffverbindungen, aber ebenso eine gestörte Expression des zugrundeliegenden Proteinkomplexes EAAT2 (Maragakis und Rothstein, 2001). Der pathologisch veränderte Kalziumeinstrom in der ALS wird hauptsächlich über Ca2+ permeable Glutamatrezeptoren des AMPA-Rezeptortyps vermittelt, die in betroffenen Motoneuronen eine deutlich größere Stromdichte aufweisen als in ALS-resistenten Neuronen (Carriedo et al. 1996). Bemerkenswert ist auch, dass eine Aktivierung von AMPA Rezeptoren über einen kalziumabhängigen Mechanismus die Expression von Neurofilament herabsetzen und die Phosphorylierung von Neurofilamenten verändern kann, ein Prozess, der für die unten angesprochene Aggregatbildung in verwundbaren Motoneuronen relevant sein könnte (Vartiainen et al. 1999).

Oxidativer Stress

Oxidativer Stress wird ebenfalls als wichtiger Mechanismus in der Pathogenese der ALS genannt, als Amplifikator, möglicherweise aber auch als Initiator des Krankheitsprozesses (Simpson et

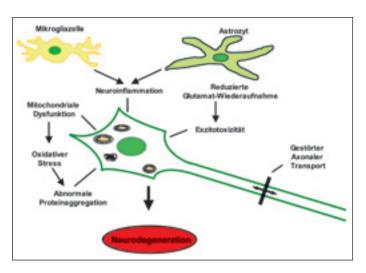


Abb. 2: Pathologische Mechanismen in der ALS. Neben der direkten Schädigung der Motoneurone deuten zahlreiche Hinweise auf die Beteiligung von Gliazellen, z.B. durch ein gestörtes Transportsystem für die Glutamataufnahme. Darüber hinaus gibt es Hinweise für die Beteiligung von oxidativem Stress, mitochondrialer Dysfunktion, gestörtem axonalen Transport, Proteinaggregation etc. Für eine genauere Beschreibung siehe Text "pathogenetische Mechanismen".



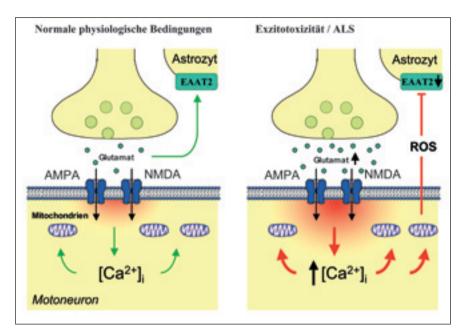


Abb. 3: Exzitatorische synaptische Übertragung in Motoneuronen unter physiologischen und pathophysiologischen Bedingungen. Unter physiologischen Bedingungen öffnet der Neurotransmitter Glutamat NMDA und AMPA Rezeptorkanäle mit hoher Kalziumleitfähigkeit und wird danach unter anderem durch gliale Glutamattransporter aus dem synaptischen Spalt entfernt. In der ALS kommt es durch Störungen in der Glutamataufnahme und der Mitochondrien zu einer verlängerten Anwesenheit des Glutamat im synaptischen Spalt. Die daraus resultierenden, pathologischen Kalziumerhöhungen belasten die mitochondriale Funktion zusätzlich und führen zur erhöhten Bildung von ROS, was wiederum die gliale Glutamataufnahme weiter beeinträchtigt.

al. 2003). Verschiedene Studien ergaben Hinweise für erhöhten oxidativen Metabolismus und die Bildung reaktiver Sauerstoffverbindungen ("reactive oxygen species", ROS) in betroffenen Motoneuronen (Abb. 3), z.B. über den Nachweis erhöhter biochemischer Marker für oxidativen Stress in post mortem Gewebe von Patienten. Auch in Neuronen des transgenen mtSOD1-Mausmodells der ALS findet man vermehrt Protein- und Lipidoxidation, sowohl im präklinischen als auch im symptomatischen Stadium. Quelle der ROS sind in erster Linie Mitochondrien. wo freie Sauerstoffradikale bei der Aktivität der Atmungskette entstehen. Daneben können ROS auch in nicht neuronalem Gewebe, z.B. Mikroglia, gebildet werden. Die Hypothese, dass oxidativer Stress wesentlich zur Pathogenese der ALS-Erkrankung beiträgt, steht ebenfalls im Einklang mit einer Vielzahl von anderen Aspekten der Motoneurondegeneration, z.B. der Hypothese der Neuroinflammation (s.u.). Darüber hinaus gibt es zahlreiche Hinweise, dass auch eine glutamatinduzierte Kalziumüberladung zu erhöhten ROS Spiegeln führt, was die enge Verknüpfung von oxidativem und exzitotoxischen Stress in Motoneuronen nachhaltig unterstreicht (Rao & Weiss, 2004). Neuere Untersuchungen zeigen zudem einen engen Zusammenhang zwischen oxidativer Modifikation von Proteinen, z.B. mutiertem SOD1, und vermehrter Aggregation (Furukawa et al. 2006), ein weiteres Indiz für das synergistische Zusammenspiel verschiedenartiger pathogener Mechanismen in der ALS.

Proteinaggregation

Ein wichtiges histopathologisches Kennzeichen der ALS sind zytoplasmische Proteinaggregate in den betroffenen Motoneuronen. Bis jetzt unbeantwortet ist jedoch die Frage, inwieweit diese Aggregate pathogenetisch eine Rolle spielen. Zum einen könnten sie harmlosen Nebenprodukte des Degenerationsprozesses darstellen, zum anderen über Sequestration von z.B. antiapoptotischen Proteinen den zellulären Stoffwechsel direkt beeinträchtigen und am Untergang der Motoneurone beteiligt sein (Bruijn et al. 2004). Die Aggregate können unterschiedliche Proteine enthalten, u.a. mutierte SOD1 in familiären Formen der ALS, Neurofilamente, Hitzeschockproteine (Hsp 70, Hsp 40) oder Ubiquitin (Strong et al. 2005). Es wird vermutet, dass eine abnormale Proteinfaltung und -Löslichkeit, z.B. im Falle der mutierten SOD1, sowie gestörte Proteindegradation für die Bildung der Aggregate verantwortlich sind. Bereits vor der Bildung von lichtmikroskopisch sichtbaren Aggregaten könnten fehlgefaltete Proteine, wie z.B. mutierte oligomerisierte SOD1, vermehrt Chaperone binden, und diese protektiven Proteine so dem Zellmetabolismus entziehen. Dabei wirken oxidative Modifikationen von Proteinen begünstigend auf die Aggregation. Schließlich kann, wie bei anderen "Aggregaterkrankungen" wie z.B. Morbus Parkinson oder Morbus Huntington nicht ausgeschlossen werden, dass es sich bei der Bildung der Aggregate um einen protektiven Mechanismus handelt, um den Zellmetabolismus vor toxischen, denaturierten Proteinen zu schützen.

Mitochondriale Defekte

Sowohl in sporadischen als auch familiären Formen der ALS scheinen Mitochondrien eine entscheidende Rolle zu spielen. Erste Hinweise gaben histopathologische Untersuchungen, die geschwollene und degenerierte Mitochondrien in Motoneuronen noch vor Beginn der klinischen Symptomatik zeigten (Wong et al. 1995; Kong und Xu, 1998). Im Verlauf wurden mitochondriale DNA Veränderungen bei ALS-Patienten nachgewiesen (Swerdlow et al. 1998; Vielhaber et al., 2000). Zudem fanden sich Hinweise für ene Aktivierung mitochondrialer Apoptose-Kaskaden, z.B. der Nachweis einer Freisetzung von Zvtochrom c oder die mitochondriale Translokation von Bax im ALS-Mausmodell. Als funktionelle Beeinträchtigungen wurden reduzierte Aktivitäten der Atmungskettenenzyme, eine Störung der Kalziumhomöostase und vermehrte Produktion freier Sauerstoffradikale gezeigt. Einige dieser Veränderungen wurden auch als Folge erhöhter glutamaterger Stimulation beschrieben. (Carriedo et al. 2000; Memzies et al. 2002). Neuere Studien rücken mitochondriale Dysfunktion insbesondere in der Pathogenese der familiären, durch mutiertes SOD1 bedingten Form der ALS in den Mittelpunkt. Im Gegensatz zu Wild-Typ SOD1 akkumuliert mtSOD1 in Mitochondrien, was zu einer Hemmung mitochondrialer Transportprozesse führen könnte, und aggregiert innerhalb der mitochondrialen Matrix. Außerdem konnten Aggregate von mtSOD1 mit dem anti-apoptotischen Protein Bcl-2 nachgewiesen werden, welche sich spezifisch in Fraktionen spinaler Mitochondrien fanden. Weiterhin konnte gezeigt werden, dass mtSOD1 direkt die Funktion der Atmungskette beeinträch-

tigt, möglicherweise über ein Hemmung der Assoziation von Komplex IV mit der mitochondrialen Membran (Mattiazzi et al. 2002; Kirkinezos et al. 2005). Als Folge der mitochondrialen Funktionsstörung besteht eine vermehrte Empfindlichkeit gegenüber glutamaterger Stimulation und metabolischer Belastung, was letzendlich das Risiko für eine selektive Motoneurondegeneration erhöht (Kaal et al. 2000).

Störungen des axonalen Transports

Aufgrund der großen Axonlänge von Motoneuronen ist sowohl anterograder als auch retrograder axonaler Transport von Proteinen und Organellen besonders wichtig (Jablonka et al. 2004). So ist es nicht erstaunlich, dass Defekte im anterograden axonalen Transport von Motoneuronen eines der frühesten Merkmale in der Pathogenese von SOD1 Mäusen darstellen (Williamson und Cleveland 1999). Für den schnellen retrograden Transport spielt der Dynein-Dynactin Proteinkomplex eine zentrale Rolle. Veränderungen der Dynein-Dynactin Interaction durch z.B. Mutationen in einer Untereinheit von Dvnactin sind ebenfalls mit der Degeneration von Motoneuronen sowohl in transgenen Mäusen als auch beim Menschen assoziiert (Hafezparast et al. 2003). Interessanterweise führt eine Kreuzung von mtDynactintransgenen Tieren mit mtSOD1-Mäusen zu einer Verbesserung des axonalen Transports und erhöhten Überlebensraten, was die zentrale Bedeutung des Gleichgewichts von antero- und retrogradem Transport in Motoneuronen unterstreicht (Kieran et al. 2005).

Neuroinflammation

Studien an post mortem Hirngewebe von ALS-Patienten zeigen eine Aktivierung und Proliferation von Mikroglia in den Hirnarealen, die von der Motoneurondegeneration besonders betroffen sind. Dasselbe wurde für das SOD1-Mausmodell nachgewiesen, wobei die Veränderungen bereits vor Beginn der klinischen Symptomatik festzustellen waren (Sargsyan et al. 2005). Aktivierte Mikrogliazellen setzen bekanntermaßen Entzündungsmediatoren wie z.B. Prostaglandine und ROS frei, was wiederum eine erhöhte Glutamatfreisetzung aus Astrozyten nach sich ziehen kann (siehe oben). Erhöhte Konzentrationen von Prostaglandin E, und dem an der Bildung beteiligten Enzym Cyclooxygenase 2 (COX-2) wurden dementsprechend im Hirngewebe von ALS-Patienten und mtSOD1-Mäusen

nachgewiesen. Dadurch dass diese Substanzen in der Pathogenese der ALS eine Rolle spielen, wird auch erklärt, dass eine Hemmung von COX-2 die Ausprägung der ALS typischen Pathologie verzögern und das Überleben transgener SOD1-Mäuse verlängern kann (Drachman et al. 2002; Pompl et al. 2003). Neueste Daten legen auch nahe, daß extrazellulär sekretierte SOD1 für die entzündliche Aktivierung nichtneuronaler Zellen (mit-) verantwortlich sein könnte. Insgesamt gibt es also zahlreiche Hinweise, dass die Neuroinflammation eine Rolle bei der ALS spielt, unklar ist jedoch, ob sie ursächlich beteiligt oder eine Begleiterscheinung der fortgeschrittenen Neurodegeneration ist. Jedenfalls deuten die bisherigen Untersuchungen darauf hin, dass die Neuroinflammation über die Freisetzung von Entzündungs-Mediatoren an der Propagation der Erkrankung beteiligt sein könnte.

Die besondere Verwundbarkeit von Motoneuronen in der ALS

Ein wichtiger Teil der aktuellen Forschungsarbeit bezieht sich auf die besondere Verwundbarkeit von Motoneuronen in der ALS. Hierbei fällt auf, dass verwundbare Motoneuronen im Vergleich zu anderen Nervenzellen einige außergewöhnliche Merkmale besitzen, wie z.B. ihre besondere Größe, die hohe metabolische Aktivität, ihre Empfindlichkeit gegenüber mitochondrialen Störungen und ihre geringe Fähigkeit zum Puffern von intrazellulären Kalziumkonzentrationen (Vanselow und Keller, 2000) oder zur verstärkten Expression von protektiven Chaperonen. Darüber hinaus besitzen Motoneuronen eine hohe Dichte von Glutamatrezeptoren, wobei unter pathophysiologischen Bedingungen der vergleichsweise hohe Anteil von kalziumpermeablen AMPA Rezeptoren offensichtlich einen besonderen Risikofaktor darstellt (Shaw 2005; Van Damme et al. 2002; Carriedo et al. 2000). Motoneurone zeigen darüber hinaus eine geringe Expression der kalziumbindenden Proteine Parvalbumin und Calbindin, was einen zusätzlichen Risikofaktor bei Kalziumerhöhungen repräsentiert. Wie im zellulären Modell in Abb. 3 dargestellt, gibt es zahlreiche experimentelle Hinweise, dass bei pathophysiologischen Kalziumerhöhungen über die Aktivierung der Mitochondrien freie Sauerstoffradikale entstehen, die wiederum über ihre Inhibition der Glutamataufnahme in Gliazellen zu einer noch weiter erhöhten Glutamatkonzentration im Extrazellulärraum führen. Insgesamt fördert also diese Signalkaskade einen "Teufelskreis"

aus erhöhten Glutamatkonzentrationen, Kalziumeinstrom und oxidativem Stress, der im Zusammenspiel das Absterben der betroffenen Motoneurone initiieren oder beschleunigen könnte (Rao und Weiss 2005; v. Lewinski und Keller 2005).

Klinische Ansätze in der ALS

Seit vielen Jahren wird versucht, eine verbesserte Therapie für die ALS-Erkrankung zu entwickeln, wobei in den letzten Jahren über 20 klinische Studien durchgeführt wurden (aktuelle Übersicht bei Goodall und Morrison 2006). Trotzdem konnte bisher nur für einen Wirkstoff, Riluzol, eine signifikante Verlängerung der Überlebenszeit der ALS-Patienten nachgewiesen werden. Leider ist aber auch der klinische Nutzen von Riluzol begrenzt, da die Überlebenszeit der Patienten nur um etwa 3 Monate verlängert wird, was für die Patienten oft nicht als verzögerter Krankheitsverlauf subjektiv spürbar wird.

Viele der bisher überprüften Wirkstoffe zeigten zwar gute neuroprotektive Wirkungen im transgenen mtSOD1-Mausmodell der ALS, wobei in manchen Fällen sowohl ein verlangsamtes Fortschreiten der Erkrankung als auch eine Verlängerung der Überlebenszeit beobachtet werden konnte. Meist konnte dann aber in klinischen Studien keine Wirkung nachgewiesen werden.

In einem neuen interessanten Ansatz konnte kürzlich ein Konsortium im Rahmen des amerikanischen National Institut of Neurological Disorders and Stroke (NINDS) über 1000 bereits für andere klinische Anwendungen zugelassenen Wirkstoffe in verschiedenen in vitro und in vivo Protokollen auf neuroprotektive Wirkungen in der ALS untersuchen. Ein überraschendes Ergebnis war die Identifizierung von Antibiotika aus der Beta-Lactam-Gruppe, welche offensichtlich über eine Erhöhung der Expression des Glutamattransporters EAAT2 eine neuroprotektive Wirkung auf ALS-vulnerable Motoneuronen ausüben (Rothstein et al. 2005). Darauf aufbauend wird aktuell Ceftriaxon, ein Beta-Lactam Antibiotikum mit langer Halbwertszeit, in klinischen Studien getestet. Davon unabhängig haben Studien mit einer Kombination von Wirkstoffen, wie z.B. Minocyclin, Riluzol und Nimodipin im mtSOD1-Mausmodell sehr gute Ergebnisse gezeigt (siehe z.B. Morrison 2002; Rothstein 2003). Dies Ergebnis deutet darauf hin, dass in Zukunft am ehesten eine Kombination von Wirkstoffen zu einer verbesserten Therapie der ALS-Erkrankung beitragen könnte.

Antiglutamaterge Substanzen und mitochondriale Stabilisatoren

Der neuroprotektive Effekt von Riluzol wird im Wesentlichen seiner antiglutamatergen Wirkung zugeschrieben, wobei der genaue Wirkmechanismus in Motoneuronen nicht vollständig aufgeklärt ist. Klinische Studien mit anderen antiglutamatergen Substanzen und Kalziumantagonisten verliefen jedoch enttäuschend, wobei u.a. Topiramat, Verapamil, Lamotrigin und Dextromethorphan getestet wurden (Choudry et al. 2005). Daneben zeigten antioxidativ wirkende Substanzen wie z.B. Vitamin E, N-Acetyl-Cysteine (NAC) und Catalase ebenfalls gute Wirkungen im mtSOD1 Mausmodell, die aber in klinischen Studien am Menschen nicht bestätigt werden konnten (Goodall und Morrison 2006). Ähnliches gilt für Kreatin, das unter physiologischen Bedingungen die mitochondriale Atmungskette stabilisieren und die präsynaptische Aufnahme von Glutamat fördern sollte (Klivenyi et al. 1999). Eine Hochdosis-Behandlung mit Melatonin, das vermutlich über antioxidative Eigenschaften wirkt, zeigte ebenfalls neuroprotektive Wirkungen im mtSOD1-Mausmodell (Weishaupt et al. 2006). Nach einer ersten Sicherheitsstudie an 31 ALS-Patienten steht aktuell eine kontrollierte klinische Studie noch aus

Wachstumsfaktoren und gentherapeutische Ansätze

Berücksichtigt man die selektive Degeneration der Neuronen in der ALS, dann erscheint es attraktiv, durch den gezielten Einsatz von Wachstumsfaktoren die Regeneration der besonders geschädigten Motoneuronen anzuregen (Lai et al. 1997; Borasio et al. 1998). Vor diesem Hintergrund wurden die Wachstumsfaktoren CNTF (Ciliary Neurotrophic Factor), GDNF (Glia-cell abhängiger neuroropher Faktor) und IGF-1 (Insulin-ähnlicher Faktor) zunächst im Tierexperiment untersucht. Alle Faktoren zeigten gute Effekte in mtSOD1-Mäusen, wobei die Studien am Menschen aber ebenfalls enttäuschend verliefen. Subkutan verabreichtes IGF-1 zeigte in einer amerikanischen Studie einen signifikanten Effekt, aber dieses Ergebnis konnte in einer folgenden europäischen Studie nicht bestätigt werden (Borasio et al. 1998). Zur Zeit wird eine dritte Studie durchgeführt, wobei ein möglicher Grund für die bisher enttäuschenden Ergebnisse die schwierige Erreichbarkeit der Motoneurone für Wachstumsfaktoren sein könnte.

Gentherapeutische Behandlungen haben ein interessantes Potential in der Behandlung der ALS-Erkrankung, da sie über geeignete virale Transportsysteme gezielt auf Motoneurone ausgerichtet werden könnten (Kaspar et al. 2003; Friedrerici und Boulis 2005). Zur Zeit werden verschiedene Strategien ausprobiert, wobei zunächst die Expression von Wachstumsfaktoren und anti-apoptotische Genen im Vordergrund stehen. In diesem Fall werden virale Vektoren direkt in die beeinträchtigten Gebiete des ZNS eingebracht oder retrograd nach Injektion in den betroffenen Muskel in die Motoneuronen transportiert. Bisher durchgeführte gentherapeutische Studien unter Verwendung von Adenoviren (AAV) als Transportsytem für IGF-1 und GDNF haben in der Tat positive Effekte in mtSOD1-Mausmodellen gezeigt, und weitere Studien werden derzeit durchgeführt. Intramuskuläre Injektionen von Lentiviren als Vektor für VEGF zeigten ebenfalls positive Wirkungen im mtSOD1 Mausmodell, und die ersten Studien an Primaten werden aktuell durchgeführt. Eine alternative Strategie zur Gentherapie beruht auf dem sog. "knock-down" von Genen, wie z.B. dem mtSOD1-Gen. Tatsächlich zeigen erste Studien im mtSOD1-Modell positive Ergebnisse nach Einführung von short interference RNA (siRNA) Molekülen, die die Proteinexpression von mtSOD1 reduzieren und damit zur Protektion der Motoneuronen beitragen (Ralph et al. 2005).

Stammzelltherapien

Die Stammzelltherapie hat in letzter Zeit im Bereich der ALS-Erkrankungen erhebliche Aufmerksamkeit erlangt. Beispielsweise gab es zahlreiche Medienberichte über die Behandlung von ALS-Patienten durch fötale olfaktorische Stammzellen in China. "Erfolge" konnten aber durch seriöse wissenschaftliche Daten nicht bestätigt werden (Watts, 2005). Humane embryonale Stammzellen können zwar dazu gebracht werden, wichtige Motoneuron-Gene zu exprimieren, aber aus heutiger Sicht erscheint es noch ein langer Weg bis zu der Bestätigung, dass solche Stammzellen auch als ausdifferenzierte Motoneuronen in das zentrale oder periphere Nervensystem integrieren werden können. Ein weiterer Therapieansatz auf der Basis von Stammzellen beruht darauf. gliale Stammzellen in das Rückenmark zu integrieren, um neurotrophe oder andere Faktoren, die den Verlauf der Krankheit positiv beeinflussen, zu generieren. Obwohl also die Stammzelltherapie ein interessantes Potential für die Zukunft verspricht, sind überzeugende klinische Anwendungen bestenfalls in der langfristigen Perspektive zu erwarten.

Zusammenfassung und Ausblick

Der vorliegende Artikel illustriert die zahlreichen pathogenen Mechanismen in der ALS und zeigt auf, wie verschiedenartige Signalkaskaden bei der selektiven Zerstörung von Motoneuronen zusammenwirken. Obwohl also in den letzten Jahren bedeutende Fortschritte im Verständnis der molekularen und zellulären Prozesse erreicht werden konnten, ist die relative Bedeutung einzelner Signalwege bei der Initialisierung bzw. der Progression der ALS-Erkrankung nur unvollständig aufgeklärt. Durch die bisherige Grundlagenforschung konnten zwar einige potentiell wertvolle Wirkstoffe identifiziert werden, allerdings konnten diese Erkenntnisse bisher nicht in wirksame klinische Therapien umgesetzt werden. Ein Grund für die bisher enttäuschend verlaufenden klinischen Studien könnte sein, dass die ALS-Erkrankung auf der molekularen und zellulären Ebene durch ein synergistisches Zusammenwirken sehr unterschiedlicher Störungen verursacht wird. Vor diesem Hintergrund ist zu erwarten, dass erfolgreich Therapieansätze nicht primär auf der Stabilisierung eines einzelnen Signalwegs beruhen werden, sondern erst die Kombinationen verschiedener therapeutischer Ansätze mit unterschiedlichen molekularen Angriffspunkten eine erfolgversprechende Protektion der betroffenen Motoneuronen erreichen kann.

Literatur

Bruijn, L.I., Miller, T.M. and Cleveland, D.W. (2004): Unraveling the mechanisms involved in motor neuron degeneration in ALS. *Annu Rev Neurosci* 27, 723-749,

Gurney, M.E., Pu, H., Chiu, A.Y., Dal Canto, M.C., Polchow, C.Y., Alexander D.D., Caliendo, J., Hentati, A., Kwon, Y.W., Deng, H.-X., Chen, W., Zhai, P., Sufit, R.L., Siddique, T. (1994): Motor neuron degeneration in mice that express a human Cu, Zn superoxide dismutase. *Science* 264: 1772-1775.

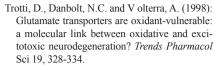
Maragakis, N.J. und Rothstein, J.D. (2001): Glutamate transporters in neurologic disease. *Arch Neurol* 58 (3), 365-370.

Rao, S.D. and Weiss, J.H. (2004): Excitotoxic and oxidative cross-talk between motor neurons and glia in ALS pathogenesis. *Trends Neurosci* 27, 17-23

Rosen, D.R. et al. (1993): Mutations in Cu/Zn superoxide dismutase gene are associated with familial amyotrophic lateral sclerosis. *Nature* 362, 59-62.

Rothstein, J.D. et al. (2005): Beta-lactam antibiotics offer neuroprotection by increasing glutamate transporter expression. *Nature* 433, 73-77.

Rowland, L.P. und Shneider, N.A. (2001): Amyotrophic lateral sclerosis. N Engl J Med 344 (22), 1688-1700



von Lewinski, F. und Keller, B.U. (2005): Ca²⁺, mitochondria and selective motoneuron vulnerability: implications for ALS. *Trends Neurosci* 28, 494-500.

Weishaupt, J.H. et al., (2006): Reduced oxidative damage in ALS by high-dose enteral melatonin treatment. *J Pineal Res*, in press.

Ausgewählte Referenzen zum Text. Bei Bedarf kann eine ausführliche Literaturliste bei den Autoren angefordert werden.

Danksagung

Die zugrunde liegende Arbeit wurde unterstützt von der DFG, dem SFB 404, dem DFG Forschungszentrum "Center of Molecular Physiology of the Brain", dem BMBF und dem Bernstein Center for Computational Neuroscience (BCCN). Darüber hinaus danken wir Frau Dr. C. Leutbecher für ihre Hilfe bei der Erstellung des Manuskripts.

Kurzbiographien

Mathias Bähr: geb. 24.1. 1960 in Mainz. Studium der Humanmedizin in Tübingen. Nach Beginn der Facharztausbildung für Neurologie in Düsseldorf bei Prof. Freund (1985-1986) DFG-Ausbildungsstipendium am MPI für Entwicklungsbiologie in Tübingen bei Prof. F. Bonhoeffer (1986-1989), unterbrochen durch ein Max-Planck-Stipendium für einen Auslandsaufenthalt an der Washington University St. Louis (Prof. R.P. Bunge und Prof. Dennis O'Leary). Ab

1989 wiss. Assistent bei Prof. Dichgans. 1993 Facharzt und Habilitation für Neurologie. Seit 1994 Oberarzt der Klinik, seit 1998 leitender Oberarzt der Neurologischen Universitätsklinik Tübingen. Seit 2001 Direktor der Abteilung Neurologie an der Universitätsklinik in Göttingen, seit 2002 stellvertretender Sprecher des DFG-Forschungszentrums, Molekularphysiologie des Gehirns (CMPB) in Göttingen.

Bernhard Keller: geb. 1.10.1957 in Hofgeismar, Kreis Kassel. Studium der Physik/ Biophysik in Göttingen und San Diego und anschließend wiss. Mitarbeiter am MPI für biophysikalische Chemie in Göttingen (Abt. Prof. E. Neher, Prof. A. Konnerth). Im Jahr 1994 Habilitation in den Fächern Biophysik und Physiologie an der Medizinischen Fakultät der Universität Göttingen und anschließend Heisenbergstipendiat der Deutschen Forschungsgemeinschaft. Seit dieser Zeit Leiter einer Forschungsgruppe am Zentrum Physiologie und Pathophysiologie der Universität Göttingen mit dem Forschungsschwerpunkt "Motoneuronerkrankungen und ALS".

Friederike von Lewinski: geb. Bergmann, geboren 1974 in Wuppertal. 1993-2000 Studium der Medizin an den Universitäten Freiburg i.Br. und Innsbruck. 2000 Dissertationsarbeit zum Dr. med. am Physiologischen Institut der Leopold-Franzens-Universität Innsbruck (Leitung Prof. Dr. Deetjen). Seit 2000 Ärztin und wissenschaftliche Mitarbeiterin der Abteilungen für klinische Neurophysiologie (Zentrum Neurologische Medizin, Prof. W. Paulus) und Neurophysiologie (Zentrum

Physiologie und Pathophysiologie, Prof. B. Keller) der Universität Göttingen. 2003 Forschungsaufenthalt an der Cornell University, Ithaca (Prof. W. W. Webb). Erwerb des PhD in Neurowissenschaften 2004.

Jochen Weishaupt: Geboren 1971. 1992-1998 Studium der Medizin in Heidelberg und Promotion im Labor von Prof. Peter H. Seeburg und Fr. Prof. Hannah Monver am Zentrum für Molekulare Biologie Heidelberg (ZMBH). Forschungsaufenthalt an der Washington University of St. Louis (Prof. D. W. Choi). 1998-1999 Praktisches Jahr an der Universität Tübingen, Harvard Medical School, Boston, und am Albert-Einstein-College, New York. 1999-2000 Arzt im Praktikum an der Neurologischen Universitätsklinik Tübingen (Direktor Prof. J. Dichgans), seit 1999 wissenschaftliche Tätigkeit in der Arbeitsgruppe von Prof. Mathias Bähr. Seit 2001 wissenschaftlicher Assistent und Facharztausbildung an der Neurologischen Universitätsklinik Göttingen (Direktor Prof. Mathias Bähr). Seit 2001 Aufbau einer eigenen wissenschaftlichen Arbeitsgruppe mit Schwerpunkt neuronaler Zelltod/neurodegenerative Erkrankungen (M. Parkinson, ALS).

Korrespondenzadresse

Prof. Dr. Bernhard U. Keller

Universität Göttingen Zentrum Physiol. u. Pathophysiologie Humboldtallee 23 37073 Göttingen

Tel.: +49 (0) 551 39 9677 Fax: +49 (0) 551 39 5923 e-mail: bkeller1@gwdg.de

Einladung zur Mitgliederversammlung auf der 7. Göttinger Tagung der Neurowissenschaftlichen Gesellschaft am 29. März – 1. April 2007

Termin: Samstag, 31. März 2007, 12.00 -13.00 Uhr

Vorläufige Tagesordnung:

- 1. Begrüßung durch den Präsidenten
- 2. Bestätigung des Protokolls der letzten Mitgliederversammlung
- 3. Bericht des Schatzmeisters

- 4. Mitteilungen
- 5. Bericht zur Göttinger Tagung
- 6. Wahl des neuen Vorstandes
- 7. Aktivitäten der Gesellschaft
- 8. Verschiedenes

Vorschläge für weitere Tagesordnungspunkte reichen Sie bitte **bis spätestens**

1. März 2007 bei der Geschäftsstelle ein.

Kontakt:

Neurowissenschaftliche Gesellschaft e.V.

Max-Delbrück-Centrum für Molekulare Medizin (MDC) Robert-Rössle-Str. 10

13092 Berlin

e-mail: gibson@mdc-berlin.de

Punktmutationen und Deletionen bei spinozerebellären Ataxien

Dagmar Nolte und Ulrich Müller

Zusammenfassung

Die autosomal dominant vererbten spinozerebellären Ataxien (SCAs) zeichnen sich neuropathologisch durch Kleinhirn- und häufig Hirnstammatrophie sowie klinisch durch Ataxie, Dysarthrie, oft in Assoziation mit weiteren neurologischen Auffälligkeiten aus. Heute (Oktober 2006) sind 27 genetisch unterschiedliche Formen von SCAs bekannt. Das Krankheitsgen wurde bei 14 Formen identifiziert. Während neun SCAs eine dynamische Mutation (meist Wiederholung des Trinukleotids CAG) zugrunde liegt, finden sich bei fünf Formen (SCA4, 5, 13, 14, 27) Punktmutationen und kleine Deletionen in den entsprechenden Krankheitsgenen. Dieser Artikel gibt einen Überblick über die molekularen Grundlagen der SCAs4, 5, 13, 14 und 27. Gemeinsam ist diesen SCAs eine starke Expression der Krankheitsgene in den Purkinje-Zellen des Kleinhirns. Weiter spielen diese Gene eine wichtige Rolle bei der Regulation des Membranpotentials und/oder der Signaltransduktion. Bei SCA13 ist ein spannungsabhängiges Kaliumkanalgen (KCNC3) mutiert und bei SCA27 ist FGF14 verändert, welches mit spannungsabhängigen Nat-Kanälen interagiert. Das bei SCA5 mutierte Gen kodiert für βIII-Spektrin, welches stabilisierend auf Membranproteine, insbesondere den Purkinje-Zell-spezifischen Glutamat-Transporter wirkt. Bei SCA14 kommt der Proteinkinase Cy eine wichtige Funktion bei der transmembranösen Signalübertragung zu. Die normale und abnormale Funktion des bei SCA4 veränderten Gens PLEKHG4 ist noch nicht bekannt.

Abstract

Point mutations and deletions in spinocerebellar ataxias.

Cerebellar and brainstem atrophy are the neuropathological hallmarks of autosomal dominant spinocerebellar ataxias (SCAs). The SCAs are clinically characterized by ataxia and dysarthria that are frequently associated with additional neurologic signs and symptoms. To date (October 2006) 27 genetically different forms of ataxia have been described. The disease gene has been identified in 14 SCAs. While nine forms are caused by dynamic mutations (frequently CAG repeat expansions) within the disease gene, point mutations and small deletions have been identified in five (SCA4, 5, 13, 14, 27). This article reviews the molecular basis of SCAs4, 5, 13, 14, and 27. In all five forms the respective disease genes are strongly expressed in cerebellar Purkinje cells. Furthermore, these genes play an important role in regulation of membrane potentials and/or signal transduction. A voltage-gated potassium channel gene (KCNC3) is mutated in SCA13; The gene coding for FGF14, a polypeptide interacting with Na+ channels, is altered in SCA27; and in SCA5 the gene coding for spectrin, a stabilizer of membrane proteins, is mutated. PRKCG which is mutated in SCA14 and codes for protein kinase Cy plays an important role in transmembrane signal transduction. The normal and abnormal function of PLEKHG4 that is altered in some cases of SCA4 is not yet known.

Key words: Spinocerebellar ataxia; SCA4; SCA5; SCA13; SCA14; SCA27 Voltage gated potassium channel; spectrin; FGF14; Protein kinase Cγ

Einleitung

Der Begriff spinozerebelläre Ataxie (spinocerebellar ataxia, SCA) bezeichnet eine klinisch und genetisch heterogene Gruppe autosomal dominant vererbter Ataxien, denen neuropathologisch Kleinhirn- und häufig Hirnstammatrophien gemeinsam sind. Klinisch finden sich außer Ataxie oft weitere neurologische Zeichen und Symptome wie

Tremor, Dystonie, Chorea, Myoklonus, Epilepsie und kognitive Störungen. Versuche, zerebelläre Ataxien basierend auf dem Phänotyp zu klassifizieren, beispielsweise durch die Beteiligung weiterer neuronaler Systeme, oder das zusätzliche Auftreten einer Retinopathie, waren wegen erheblicher klinischer Überlappungen der verschiedenen Formen nicht erfolgreich. In einem visionären Editorial betonte der Neurologe Roger Rosenberg

1990, dass bei autosomal dominant vererbten Ataxien allein eine Klassifikation basierend auf dem Genotyp erfolgreich sein kann. Mit fortwährend rasanter werdender Geschwindigkeit sind seit der genetischen Kartierung (mapping) des ersten Genlocus bei einer dominant vererbten Ataxie im Jahr 1974 (Locus im kurzen Arm von Chromosom 6 bei spinozerebellärer Ataxie 1; Yakura et al. 1974), insbesondere während der letzten 15 Jahre immer mehr Loci bei SCAs identifiziert worden. Heute, d.h. im Oktober 2006, sind 27 Loci, die mit SCA1 bis SCA8 und SCA10-SCA28 bezeichnet werden, beschrieben. Das Vorkommen einer SCA9 ist unklar. Bei 14 SCAs ist darüber hinaus das mutierte Gen bekannt.

Neun SCAs liegt die Expansion kurzer DNA-Wiederholungen, meist von Trinukleotiden mit der Basenabfolge CAG im Krankheitsgen zugrunde (s. Tabelle 1). Die Expansion der für die Aminosäure Glutamin kodierenden CAG-Tripletts führt im Genprodukt zu einer Funktionsstörung, die mit intrazellulärer Aggregatbildung des Proteins einhergeht. Solche Aggregate finden sich bei allen durch Polyglutaminexpansionen verursachten SCAs. Bei SCA6 führt die CAG-Expansion in der α1A-Untereinheit des P/Q-Kalziumkanals zu einer Störung der Kanalfunktion (Ophoff et al. 1996; Zhuchenko et al. 1997). Bei SCA12 liegt die CAG- Expansion in der nicht-translatierten 5' Region eines Gens (PPP2R2B), das für eine Untereinheit der hirnspezifischen Serin/ Threonin - Proteinphosphatase PP2A kodiert (Holmes et al. 1999). Der Mechanismus, der zur Funktionsstörung von PPP2R2B durch die Expansion führt, ist nicht bekannt. Ein Mechanismus auf Ebene der Regulation der Transkription ist jedoch nicht unwahrscheinlich. Auch die Pentanukleotid (ATTCT)-Wiederholung bei SCA10 findet sich in einer nicht-kodierenden Region, in Intron 9 des Krankheitsgens ATXN10 (Matsuura et al. 2000). Mit bis zu 4500 Wiederholungen zählt diese zu den längsten bekannten pathologischen Mikrosatellitenexpansionen. Während auch hier der molekulare Pathomechanismus nicht bekannt ist, ist eine Störung der Transkription oder des Spleißens zu diskutieren. Bei SCA8 schließlich wurde zunächst die Expansion des Trinukleotids CTG innerhalb eines Transkriptes ohne offensichtlichen Leserahmen gefunden (Koob et al. 1999). Über den molekularen Pathomechanismus konnte nur spekuliert werden. Vor wenigen Monaten wurde jedoch ein Gegenstrangtranskript entdeckt, welches in ein Polyglutamin-Peptid ohne andere flankierende Aminosäuren translatiert wird und den Pathomechanismus, z.B. durch pathologische intrazelluläre Ag-



Tab.1: SCA-Typen, die einem Expansionsmechanismus folgen

SCA	Genort1	Gen/ Genprodukt	Wiederholungs-	Anzahl der	Anzahl der Wiederholungen	
			Einheit	normal	pathologisch	
SCA1	6p23	ATXN1/Ataxin-1	CAG	6-39	40-91	
SCA2	12q24.1	ATXN2/Ataxin-2	CAG	14-30	33->200	
SCA3	14q24.3-q32.2	ATXN3/MJD-Protein1	CAG	12-47	53-86	
SCA6	19p13	CACNA1A/P/Q- Kalziumkanalα1A-UE	CAG	4-18	20-30	
SCA7	3p21.1-p12	ATXN7/Ataxin-7	CAG	7-35	37- 460	
SCA8	13q21	ATXN80S/Ataxin-80S	CTG(3'UTR)	15-50	(71)280->800	
		ATXN8/Ataxin-8	CAG	?	?	
SCA10	22q13	ATXN10/Ataxin-10	ATTCT (Intron9)	10-29	800-4500	
SCA12	5q31-q32	PPP2R2B/	CAG	7-31	55-78	
		Serin/Threonin Proteinphosphatase2A-UE	(5'-UTR)			
SCA17	6q27	TBP/ TATA-Box-Bindungsprotein	CAG	25-42	45-66	

MJD: Machado-Joseph disease, SCA: spinozerebelläre Ataxie, OS: opposite strand (Gegenstrang), UE: Untereinheit, UTR: untranslatierte Region

- 1: Angaben entsprechend NCBI Map Viewer (www.ncbi.nlm.nih.gov/mapview/)
- 2: reduzierte Penetranz möglich

gregation dieses Polyglutamins, erklären könnte (Moseley et al. 2006).

Außer den o.g. "dynamischen" Mutationen (s. Tabelle 1), die auf Expansionen von kurzen Nukleotidwiederholungen zurückzuführen sind, sind auch andere Mutationstypen bei Formen von SCAs bekannt. So finden sich bei der SCA4, 5, 13, 14 und 27 Punktmutationen und kleine Deletionen in den entsprechenden Krankheitsgenen. Im Gegensatz zu den schon länger bekannten Nukleotid-Expansionen wurden die bisher fünf SCAs, denen Punktmutationen und kleine Deletionen zugrunde liegen, erst während der letzten vier Jahre entdeckt. Bei einigen der identifizierten Krankheitsgene handelt es sich um schon seit längerer Zeit bekannte und in anderem Zusammenhang analysierte Gene. Dies hat zur Folge, dass der Pathomechanismus des mutierten Genprodukts bei einigen dieser SCA-Formen relativ schnell deduziert und aufgeklärt werden konnte. Im Folgenden beschreiben wir die fünf SCA-Formen 4, 5, 13, 14 und 27, erklären die normale und gestörte Funktion der Krankheitsgene und diskutieren den molekularen Pathomechanismus bei diesen Erkrankungen.

SCA4

Der Genlocus für SCA4 wurde an einer skandinavischen (Flanigan et al. 1996) und an einer deutschen Familie dem langen Arm von Chromosom 16 (16q22.1) zugeordnet und auf 3,69 Megabasen (Mb) eingeengt. (Hellenbroich et al. 2003; Hellenbroich et al. 2005). Betroffene dieser beiden europäischen Familien leiden an progressiver Ataxie mit infaustem Verlauf, Dysarthrie sowie an einer sensorischen Neuropathie. Auch bei ja-

panischen Ataxie - Patienten, die jedoch eine rein zerebelläre Manifestation zeigten, fand sich durch Kopplungsanalysen ein Locus auf 16q22.1, der auf 1,25 Mb eingeengt werden konnte und evtl. mit dem bei Europäern kartierten SCA4-Locus identisch ist (Nagaoka et al. 2000: Hirano et al. 2004).

Mutationen am SCA4-Locus. Bei allen japanischen Familien wurde ein C zu T Austausch an Position -16 der untranslatierten Region (UTR) des Gens PLEKHG4 identifiziert. Dieses Gen kodiert für das hypothetische Protein DKFZP434I216 (Ishikawa et al. 2005) und wurde nach Entdeckung der C>T Transition in Puratrophin-1 (Purkinie Zell-Atrophie assoziiertes Protein-1) umbenannt. Insgesamt fand sich der C>T Austausch in PLEKHG4 bei Patienten aus mehr als 100 Familien (Ishikawa et al. 2005: Ohata et al. 2006), wobei viele Patienten einen gemeinsamen Haplotyp aufwiesen. Letzteres deutet auf die Entstehung der Mutation durch einen Gründereffekt (founder effect) hin. Die C>T Transition wurde in den beiden europäischen Familien nicht gefunden, ebenso wenig fand sich bisher an einer anderen Stelle des PLEKHG4 -Gens eine Mutation.

Pathogenese der SCA4. Die Auswirkungen des C zu T - Austauschs in der 5'untranslatierten Region des PLEKHG4-Gens sind bisher nicht eindeutig geklärt. Es wird vermutet, dass die Transkriptionseffizienz durch die Basensubstitution reduziert wird. Entsprechend wurden im Kleinhirn von japanischen Patienten weniger Transkripte nachgewiesen (Ishikawa et al. 2005). Ob und wie die beobachtete Aggregation von Puratrophin-1 in Purkinje-Zellen von Patienten mit dem Basenaustausch in Verbindung steht, ist nicht geklärt (Ishikawa et al. 2005).

Durch immunzytochemische Untersuchungen mit einem Anti-Polyglutamin-Antikörper wurde an Gehirnen Verstorbener der deutschen Familie eine Polyglutamin-Expansion ausgeschlossen. (Hellenbroich et al. 2006). Dieser Befund könnte darauf hindeuten, dass auch bei den europäischen Familien eine bisher nicht entdeckte Punktmutation oder eine kleine Deletion/Duplikation im PLEKHG4-Gen vorliegt, d.h. allelische Mutationen bei Betroffenen der beiden Bevölkerungsgruppen der Erkrankung zugrunde liegen. Die Möglichkeit, dass bei Europäern ein anderes Gen in der SCA4 Region mutiert ist, kann jedoch bisher nicht ausgeschlossen werden.

SCA5

SCA5 wurde ursprünglich an einem sehr großen Stammbaum, der seinen Ursprung bei den väterlichen Großeltern von A. Lincoln hat, Chromosom 11 (11q13) zugeordnet (Ranum et al. 1994; Koop et al. 1995). Die Erkrankung zeichnet sich durch Gangataxie, Dysarthrie und Augenbewegungsstörungen aus und verläuft langsam progredient. Das Erkrankungsalter ist variabel und kann zwischen 10 und 68 Jahren liegen. Patienten einer französischen (Stevanin et al. 1999) und einer deutschen (Bürk et al. 2004) Familie zeigen einen ähnlichen Phänotyp. Kopplungsanalysen in der deutschen Familie führten zu einer 6.35 Mb umfassenden Kandidatengenregion in 11q13 (Burk et al. 2004), die in Kombination mit den Daten von Koop et al. (1995) auf 5.76 Mb eingeengt wurde. Ikeda et al. (2006) gelang die weitere Reduzierung auf drei Mb. Unter den mehr als 100 Genen in dieser Region wurden schließlich kausale Mutationen im

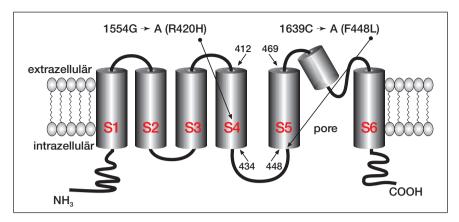


Abb. 1: Schematische Darstellung von K_v 3.3. Die in der französischen und philippinischen Familie gefundenen Mutationen sind gezeigt (modifiziert nach Waters et al. 2006)

38 Exons umfassenden SPTBN2-Gen identifiziert (Ikeda et al. 2006). SPTBN2 kodiert für βIII-Spektrin.

βIII-Spektrin. βIII-Spektrin ist ein großes aus 2390 Aminosäuren (AS) bestehendes Polypeptid, das in seiner funktionellen Form als Tetramer aus zwei α- und zwei β-Untereinheiten vorliegt. βIII-Spektrin interagiert u.a. über Aktin mit dem Zytoskelett und kommt vergesellschaftet mit dem Golgi-Apparat vor (Stankewich et al. 1998). βIII-Spektrin stabilisiert Membranproteine (Parkinson et al. 2001), u.a. den Purkinje Zell-spezifischen Glutamat-Transporter EAAT4 (Jackson et al. 2001).

Mutationen im SPTBN2-Gen. Bei den SCA5 verursachenden Mutationen handelt es sich in der amerikanischen und der französischen Familie um Deletionen von 13 bzw. fünf Aminosäuren (AS) (E532 M544del; L629 R634delinsW), die den Leserahmen des restlichen Proteins aber nicht verändern. Da beide Deletionen in der dritten von insgesamt 17 Spektrin-Domänen lokalisiert sind, wird eine Störung der α-Helix-Struktur der Spektrin-Domäne postuliert, die zu einer Konformationsänderung des Spektrin-Tetramers führt. In der deutschen Familie wurde eine Punktmutation nachgewiesen, die zum Austausch von Leucin gegen Prolin an der Position 253 (L253P) in der Aktin-Bindungsdomäne führt (Ikeda et al. 2006).

Molekulare Pathogenese der SCA5. Untersuchungen an Zellkulturen haben gezeigt, dass mutiertes βIII-Spektrin mit einer Stabilisierung des EAAT4-Transporters an der Plasmamembran interferiert. Im Zerebellum von SCA5-Patienten wurden im Vergleich mit Kontrollen reduzierte EAAT4-Spiegel nachgewiesen. Erst unter sehr stringenten Extraktionsbedingungen konnten ähnliche EAAT4-Mengen aus Kleinhirnen von Patienten und Kontrollen extrahiert werden. Dabei ist es noch unklar, ob die Mutationen

zu einer Veränderung der Löslichkeit oder der zellulären Verteilung von EAAT4 führen. Eine Reihe weiterer Experimente lassen vermuten, dass die Umverteilung von EAAT4 nicht durch die Degeneration von Purkinje-Zellen verursacht ist (Ikeda et al. 2006).

SCA₁3

Der Genlocus für spinozerebelläre Ataxie 13 (SCA13) wurde 2000 in einer großen französischen Familie mit acht Betroffenen identifiziert (Herman-Bert et al. 2000). Patienten litten unter langsam progredienter, z.T. schon im Kindesalter beginnender zerebellärer Ataxie und Dysarthrie. Außerdem fand sich moderate geistige Retardierung. Kopplungsanalysen kartierten den für diese zerebelläre Ataxie verantwortlichen Genlocus, SCA13, auf dem langen Arm von Chromosom 19 (19q13.3-q13.4). Fünf Jahre später untersuchten wir in Zusammenarbeit mit Arbeitsgruppen in den Philippinen und den USA eine philippinische Familie mit bei Betroffenen im Erwachsenenalter einsetzender zerebellärer Ataxie und Dysarthrie. jedoch ohne geistige Retardierung. Auch bei dieser Familie fand sich Kopplung mit DNA-Markern im langen Arm von Chromosom 19, in derselben Region, wo auch SCA13 lokalisiert ist (Waters et al. 2005). Durch die Identifizierung des Krankheitsgens, das für einen spannungsabhängigen Kaliumkanal (Kv3.3) kodiert, konnte gezeigt werden, dass bei beiden Familien genetisch dieselbe Erkrankung vorliegt (Waters et al. 2006).

Spannungsabhängiger Kaliumkanal $K_{\nu}3.3$. Über 40 Gene kodieren für verschiedene spannungsabhängige Kaliumkanäle. Diese Gene werden z.Zt. 12 verschiedenen Familien zugeordnet, wobei die Gene die Abkürzungen KCN plus einen weiteren Buchstaben (z.B. C, V, Q) zur Klassifizierung und die entsprechenden Proteine die

Symbole K_v1.1 bis K_v12.3 tragen (Gutman et al. 2005). Kaliumkanäle bestehen aus Tetrameren. Es können sowohl Homo- als auch Heterotetramere auftreten. Das bei SCA13 mutierte und aus fünf Exons zusammengesetzte Ionenkanalgen KCNC3 kodiert für K_v3.3, einen Kanal der Familie 3 (shaw-related). K_v3 Kanäle zeichnen sich durch hochfrequentes Feuern von Aktionspotenzialen aus. Die einzelnen Kv3 - Untereinheiten umfassen sechs Membran überspannende Domänen (S1-S6, Abbildung 1). S1-S4 sind Spannungssensoren, und die Domänen S5-S6 bilden zusammen mit einer extrazellulären Domäne (re-entrant loop) die Pore des Ionenkanals. K_v3.3 wird primär in den zerebellären Purkinje-Zellen exprimiert.

Mutationen in KCNC3 bei SCA13. Bei Patienten der französischen Familie fand sich eine Mutation, welche die Funktion des zytoplasmatischen Anteils von Domäne S5 beeinträchtigt (Abbildung 1). Dieser Abschnitt des Proteins ist für die Kopplung von Spannungsmessung (voltage sensing) und Öffnen und Schließen der Kanalpore verantwortlich. Bei Betroffenen der philippinischen Familie beeinträchtigt die Mutation Domäne S4, den entscheidenden Spannungssensor des Kanals (Waters et al. 2006). Molekulare Pathogenese. Zur Aufklärung der funktionellen Konsequenzen der beiden Mutationen wurden mutierte und Wildtyp Allele von KCNC3 in Xenopus-Oozyten exprimiert und die Kanalaktivität durch patchclamping untersucht (Waters et al. 2006). Es zeigte sich, dass die Aktivität des Kanals durch die bei der philippinischen Familie gefundene Mutation (R420K) vollkommen zum Erliegen kam. Im Gegensatz dazu führte die bei Betroffenen der französischen Familie aufgetretene Mutation (F448L) zu einer stark verlangsamten Deaktivierung des Kanals nach dessen spannungsabhängigem Öffnen (Aktivierung). Man kann annehmen, dass die F448L-Mutation zu einem schwereren Krankheitsbild führt, da sie zu einer wesentlichen Verlängerung der Zeit zwischen Aktivierung des Kanals führt, was bei einem schnell feuernden Kanal verheerende funktionelle Auswirkungen hat. Im Gegensatz dazu reduziert die R420K-Mutation die Aktivität des Kanals, die z.T. von anderen KCNC-Genen kompensiert werden kann, ohne funktionelle Konsequenzen. Dies steht durchaus im Einklang mit dem milderen Phänotyp in der philippinischen Familie.

Tiermodelle. Knock-out des $K_v3.3$ -Gens führt bei der Maus im Gegensatz zum Menschen (s.o.) zu keinem Phänotyp. Hingegen zeigen $K_v3.1/K_v3.3$ Doppel-knock-out-Mäuse verschiedene Symptome, u.a. eine

schwere Ataxie und Tremor (Espinosa et al. 2001). Diese Experimente veranschaulichen, dass zumindest bei der Maus eine vollkommene funktionelle Redundanz von $K_{\nu}3.3$ - und $K_{\nu}3.1$ -Genen besteht. Darüber hinaus machen die Experimente deutlich, dass bei der Maus erhobene Befunde nur sehr eingeschränkt auf den Menschen übertragen werden können und somit Mausmodelle nur unterstützende Aussagen zum Pathomechanismus einer Krankheit liefern können.

SCA14

Die phänotypischen Merkmale der SCA14 sind eine sehr langsam und mild verlaufende Ataxie in Kombination mit Dysarthrie und einem Blickrichtungsnystagmus. Bei einem Teil der Patienten können auch weitere Zeichen und Symptome wie Myoklonus, Dystonie, Tremor, Depressionen und kognitive Beeinträchtigungen vorliegen (Chen et al. 2005a). Das krankheitsverursachende Gen wurde auf dem langen Arm von Chromosom 19 (19q13.4) lokalisiert (Yamashita et al. 2000; Chen et al. 2003); es kodiert für die Proteinkinase Cy.

Proteinkinase Cγ(PKCγ). PKCγ zählt zur Familie der Serin/Threonin-Proteinkinasen und zeigt den typischen Aufbau aus einer aminoterminalen regulatorischen und einer carboxyterminalen katalytischen Domäne (Newton 2001). Die regulatorische Einheit setzt sich aus den funktionellen Domänen C1 und C2 zusammen (Abbildung 2). Während die C1-Domäne aus zwei Cystein-reichen Regionen (Cys1, Cys2) besteht, die mit Zink-Ionen interagieren und die Bindung von Diacylglycerol und Phorbolestern erleichtern, wird über die C2-Domäne die Kalzium-Ionen- und Phospholipid-Bindung vermittelt. Über die katalytische C3/C4-Domäne werden Substraterkennung und Phosphorylierung reguliert.

SCA14-Mutationen. In dem 18 Exons umfassenden PRKCG-Gen sind bis heute mindestens 19 Punktmutationen und eine kleine Deletion beschrieben worden (Chen et al. 2003; Yabe et al. 2003; van de Warrenburg et al. 2003; Stevanin et al. 2004; Chen et al. 2005b; Alonso et al. 2005; Fahey et al. 2005; Klebe et al. 2005; Vlak et al. 2006; Hiramoto et al. 2006; Dalski et al. 2006; Nolte et al. im Druck). Mehr als die Hälfte dieser Mutationen kommt in Exon 4 vor. Mit abnehmender Häufigkeit können auch Exons 5, 10, 18, 1 und 2 (Abbildung 2B) betroffen sein. In Exon 4 fanden sich darüber hinaus drei Positionen, an denen jeweils zwei unabhängige Mutationen (H101Y und H101Q, S119P und S119F, sowie G123R und G123E) aufgetreten sind (Chen et al. 2003; Alonso et al. 2005; Klebe et al. 2005). Diese Stellen könnten somit einen hot spot für Mutationen darstellen.

Molekulare Pathogenese. PKCγ ist stark in Purkinje-Zellen exprimiert und an Prozessen der Signalübertragung, Zelldifferenzierung und Zellproliferation beteiligt (Zeidmann et al. 1999). Sowohl die Hoch- als auch die Herunterregulation von PKCγ hat einen Einfluss auf das Verhalten von Purkinje-Zellen (zusammengefasst in Verbeek et al. 2005). Die Herunterregulation von PKCγ führt zu einer Zunahme synaptischer Verbindungen der Purkinje-Zellen. Demgegenüber hat die Heraufregulation eine Inhibition dieser Verbindungen zur Folge (Zusammenfassung in Verbeek et al. 2005).

In Zellkulturexperimenten wurde gezeigt, dass die beiden in der Cys2-Region der C1-Domäne lokalisierten Mutationen G118D und C150F die Autophosphorylierung der Kinase nicht beeinträchtigen (Verbeek et al. 2005). Jedoch fand sich in diesen Experimenten eine gesteigerte PKCy-Kinaseaktivität, obwohl die Mutationen in der regulatorischen und nicht in der katalytischen Domäne liegen. Außerdem scheinen die beiden Mutationen zu einer schnelleren Translokation der Kinase vom Zvtosol zur Plasmamembran zu führen (Verbeek et al. 2005). Experimente von Seki et al. (2005) an sieben weiteren SCA14 verursachenden PKCy-Mutationen wiesen kein verändertes Translokationsverhalten der mutierten PKCy nach. Bei Überexpression zeigten die mutierten PKCy jedoch eine verstärkte Tendenz zur Aggregatbildung im Zytoplasma. Dies war mit einem im Vergleich zur Wildtyp-Kontrolle erhöhten zytotoxischen Effekt verbunden. Man kann deshalb spekulieren, dass zytoplasmatische Aggregatbildung eine ursächliche Rolle bei der molekularen Pathogenese der SCA14 spielt.

Tiermodelle. Lange vor Bekanntwerden der kausalen Beziehung zwischen Mutationen im PRKCG-Gen und SCA14 wurde im Maus-Model gezeigt, dass die Bewegungskoordination bei PKCy-defizienten (PKCy-knock-out) - Mäusen beeinträchtigt ist. Mechanismen zum Erlernen von Bewegungsabläufen scheinen jedoch nicht eingeschränkt zu sein (Chen et al. 1995). Als Ursache der gestörten Bewegungskoordination wird eine fehlerhafte Eliminierung von mit Purkinje-Zellen vergesellschafteten überzähligen Kletterfasern (climbing fibers) diskutiert (Kano et al. 1995). Kletterfasern bilden stark exzitatorische Synapsen auf proximalen Dendriten von Purkinje-Zellen. Während der postnatalen Entwicklung wird die Verschaltung von Purkinje-Zellen mit Kletterfasern dynamisch modifiziert, bis schließlich in der adulten Maus jede Purkinje-Zelle nur durch eine Kletterfaser innerviert wird. In PKCy-defizienten Mäusen sind dagegen 41% der Purkinje-Zellen mehrfach mit Kletterfasern verschaltet. Durch den Ausfall von PKCy wird anscheinend die Regulation der Signalkaskade zum Abbau der Kletterfasern gestört (Kano et al. 1995).

Die spontan aufgetretene homozygote Rattenmutante agu (Craig et al. 2001), bei der PKCγ bis auf die aminoterminalen 280 Aminosäuren trunkiert ist, zeigt SCA-ähnliche Symptome wie einen leicht unbeholfenen Gang und Verhaltensauffälligkeiten (Payne et al. 2000). Neuropathologisch finden sich bei der agu-Ratte jedoch eher Veränderungen in den Basalganglien, wie sie für die Parkinson-Erkrankung typisch sind.

SCA27

Die SCA27 zeichnet sich klinisch durch eine langsam progrediente Gangataxie aus, die im

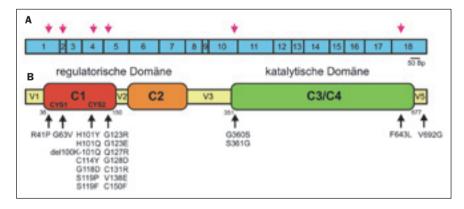


Abb. 2: Darstellung der Domänen von Proteinkinase $C\gamma$ (PKC γ) und der entsprechenden exonischen Bereiche. (A) Die 18 Exone des PRKCG-Gens. Von den Exonen 1 und 18 sind nur die codierenden Anteile gezeichnet. (B) PKC γ besteht aus den konservierten Domänen C1, C2 und C3/C4, sowie den variablen Regionen V1-V5. Bekannte Mutationen sind durch Pfeile markiert.



Spektrum Sachbücher

Bildungsfutter und Lesespaß in einem!

Bestellen können Sie

- ► telefonisch: +49 (0) 70 71 93 53 14
- per Fax: +49 (0) 62 21 912 63 38
- per mail: bestellung@elsevier.de

Bei online-Bestellungen bis zum 31.03.07 liefern wir portofrei innerhalb Deutschlands!

www.elsevier.de

Warum sehen Frauen anders als Männer?



2006, 262 S., 240 Abb., geb. € (D) 25,- / € (A) 25,70 / sFr 39,-ISBN 3-8274-1695-7 (978-3-8274-1695-7)

Thomas Ditzinger Illusionen des Sehens

Warum sind nachts alle Katzen grau und erscheinen dabei langsamer als bei Tag? Warum sehen Frauen anders als Männer? Warum ist der Himmel blau, die untergehende Sonne rot und manchmal – ganz selten – sogar grün? Warum brauchen wir zwei Augen? Wie wird der schiefe Turm von Pisa durch die richtige Farbwahl gerade? Wie kann man aus Farbe Bewegung und aus Bewegung Farbe machen? Antworten auf diese und viele andere Fragen führt dieses anschauliche Buch des Sehens vor Augen. In überraschenden Experimenten kann der Leser die Illusionen des Sehens und die erstaunlichen Seiten seiner eigenen Wahrnehmung selbst entdecken. "Thomas Ditzinger verrät Tricks und Tipps, wie man spielerisch und mit Spaß den neuesten Stand der Kognitionsforschung verstehen kann." Literatur-Report

Dawkins' Klassiker immer noch aktuell und provozierend



Richard Dawkins

Das egoistische Gen

Sind wir Marionetten unserer eigenen Gene?
Nach Richard Dawkins' vor 30 Jahren entworfener und heute noch immer provozierender These steuern und dirigieren unsere von Generation zu Generation weitergegebenen Gene uns, um sich selbst zu erhalten.
Alle biologischen Organismen dienen somit vor allem dem Überleben und der Unsterblichkeit der Erbanlagen und sind letztlich nur die "Einwegebehälter" der "egoistischen" Gene. Diese Jubiläumsausgabe enthält jeweils ein neues Vorwort von Richard Dawkins und Wolfgang Wickler.

Wie und warum entstand Sprache?



Neu!

2006, ca. 448 S., geb. m. SU € (D) 24,-/
€ (A) 24,70 / sFr 37,ISBN 3-8274-1560-8
978-3-8274-1560-8
Erscheint Nov. 2006

Wolfgang Steinig

Als die Wörter tanzen lernten

Wie und warum entstand Sprache? Warum wurden Wörter und Grammatik notwendig? Hat sich "der Aufwand gelohnt"? Wolfgang Steinig macht sich daran, diesen und zahlreichen weiteren Fragen auf den Grund zu gehen und mit einer neuen Theorie zu beantworten. Seine These: Die Entwicklung des Tanzens in der frühen Menschheitsgeschichte hängt unmittelbar mit der Evolution von Grammatik zusammen – die Wörter mussten gewissermaßen das Tanzen lernen, um ihren Siegeszug als einzigartiges und höchst variables Kommunikationsmittel anzutreten.

Informatik revolutioniert unsere Welt



2006, 368 S., 600 Abb., kart. € (D) 29,50 / € (A) 30,40 / sFr 46,– ISBN 3-8274-1635-3 (978-3-8274-1635-3)



Abenteuer Informatik

Wollten Sie nicht schon immer mal wissen, wie das Internet oder moderne Routenplaner funktionieren? Wie sicher Internet-Banking ist und warum? Wie man so viel Musik in so einen kleinen MP3-Stick packt?

In diesem Buch stehen nicht nur die Antworten, sondern Sie können diese selbst auch experimentell nachvollziehen! Und weil man in die grauen Kisten nicht gut hineinschauen kann, um ihnen zuzusehen, werden sie hier auch gar nicht verwendet: Papier und Bleistift, Spielkarten oder andere einfache Hilfsmitteln sorgen für den klaren Durchblick! Bis auf einen Stift und eine Schere sind alle notwendigen Materialien hier im Buch vorhanden – einfach loslegen und die AHA-Erlebnisse genießen...

Das Buch ist für alle da, die schon immer mal hinter die Kulissen der Wissenschaft Informatik schauen wollten!









Warum haben wir fünf Finger, Rückenschmerzen und knackende Knie?



2006, 208 S., 150 Abb., geb. m. SU € (D) 48,— / € (A) 49,40 / sFr 74,— ISBN 3-8274-1727-9 978-3-8274-1727-5

R. McNeill Alexander

Knochen!

Was uns aufrecht hält – das Buch zum menschlichen Skelett

Das menschliche Skelett ist kein unbelebtes Gerüst, sondern ein vitales Organ, das uns jeden Tag gute Dienste leistet. Die wunderbare Form unserer Knochen, ihre Anordnung im Skelett und auch ihre Entwicklung und mikroskopische Struktur werden in diesem fachkundigen und gut lesbaren Buch dem Leser auf einmalige Weise näher gebracht. Experimente zum Selbstversuch erlauben es ihm zudem, seinen eigenen Körper zu erforschen, und verhelfen zu überraschenden Einsichten. Aaron Diskins 115 Farbfotografien sind wahre Kunstwerke, welche die bestechende Ästhetik menschlicher Knochen zeigen.

Dies ist Ihr Körper!

Wissen was dahinter steckt. Elsevier.

Sämtliche Preise verstehen sich zzgl. Versandkosten (Im Inland: € 3,50 pro Lieferung) – Preise unter Vorbehalt.

jüngeren Erwachsenenalter beginnt und der als erstes Symptom häufig ein Tremor der Hände vorausgeht. Darüber hinaus können Dysarthrie, Augenbewegungsstörungen, leichte geistige Retardierung und Wesenveränderungen wie aggressive Schübe und Depressionen auftreten (van Swieten et al. 2003). Der SCA27-Locus wurde auf dem langen Arm von Chromosom 13 (13q34) lokalisiert. Bei dem mutierten Gen handelt es sich um das fünf Exons umfassende FGF14-Gen, das für den Fibroblasten Wachstumsfaktor-14 (fibroblast growth factor 14, FGF14) kodiert (van Swieten et al. 2003).

FGF14. Die FGF-Proteinfamilie besteht aus mindestens 23 unterschiedlichen Polypeptiden, die in unterschiedlichem Ausmaß zueinander homolog sind. FGF14 wird weder, wie für andere FGFs typisch, von Zellen sezerniert, noch interagiert er mit FGF-Rezeptoren (Wang et al. 2000). Es sind zwei Isoformen von FGF14 bekannt (FGF14a, FGF14b), die sich am Amino-Terminus unterschieden. Die unterschiedlichen aminoterminalen Peptidsequenzen bedingen eine nukleäre Lokalisation von FGF14a und eine zytoplasmatische von FGF14b (Wang et al. 2000).

SCA27-Mutationen. Bisher sind zwei Mutationen im FGF14-Gen beschrieben. Eine Mutation führt zu einer Substitution der AS Phenylalanin durch Serin (F145S) (van Swieten et al. 2003). Für die F145S-Mutation vermutet man einen indirekten, destabilisierenden Effekt auf FGF14. Die zweite bisher bekannte Punktmutation im FGF14-Gen führt über den Verlust einer Base (c487delA) zur Verschiebung des Leserahmens und damit zu einem trunkierten Protein, dem etwa ein Drittel seiner Aminosäuren fehlt (Dalski et al. 2005).

Molekulare Pathogenese und Tiermodelle bei SCA27. FGF14 wird bei der Maus sowohl während der Embryonalentwicklung als auch im adulten Gehirn exprimiert. Höchste Spiegel finden sich in den Granulazellen des Kleinhirns, aber auch in anderen Hirnregionen (Wang et al. 2000). Dabei ist FGF14 hauptsächlich in Axonen und weniger in Zellkörpern zu finden. Aufgrund dieser Maus-Daten, sowie der in den SCA27-Familien beobachteten Verhaltensauffälligkeiten und mentalen Retardierung der Patienten werden daher Veränderungen in Differenzierung und Stabilität von neuronalen Zellpopulationen als Ursache der molekularen Pathogenese diskutiert (van Swieten et al. 2003). In Einklang mit diesen Daten zeigt auch die homozygote FGF14-Knock-out-Maus einen dem Menschen sehr ähnlichen Phänotyp mit Gangataxie und paroxysmalen hyperkinetischen Dyskinesien (Wang et al. 2002).

Kürzlich konnten Lou et al. (2005) zeigen, dass Maus-FGF14 mit mehreren spannungsabhängigen Natrium-Ionenkanal-Untereinheiten interagiert. Anscheinend werden durch die Interaktionen Stromflüsse inhibiert und Veränderungen in der Spannungsabhängigkeit der Kanal-Aktivierung bzw. Inaktivierung eingeleitet. Dabei scheint den aminoterminalen Domänen der FGF14-Isoformen eine besondere Bedeutung bei der Regulation der Natrium-Kanäle zuzukommen (Lou et al. 2005). Über die Modulation von Na-Ionenkanälen könnte somit der durch FGF14 verursachte Pathomechanismus bei SCA27 erklärt werden.

Literatur

Bird, T.D. (2006): Hereditary Ataxia Overview. Gene Reviews. www.geneclinics.org.

Chen, D.H., Brkanac, Z., Verlinde, C.L.M.J., Tan, X.J., Bylenok, L., Nochlin, D., Matsushita, M., Lipe, H., Wolff, J., Fernandez, M., Cimino, P.J., Bird, T.D. und Raskind, W.H. (2003): Missense mutations in the regulatory domain of PKC gamma: a new mechanism for dominant nonepisodic cerebellar ataxia. Am. J. of Human Genetics 72: 839-849.

Ikeda, Y., Dick, K.A., Weatherspoon, M.R., Gincel, D., Armbrust, K.R., Dalton, J.C., Stevanin, G., Durr, A., Zühlke, C., Burk, K., Clark, H.B., Brice, A., Rothstein, J.D., Schut, L.J., Day, J.W. und Ranum, L.P. (2006): Spectrin mutations cause spinocerebellar ataxia type 5. *Nature Genetics* 38: 184-190.

Ishikawa, K., Toru, S., Tsunemi, T., Li, M., Kobayashi, K., Yokota, T., Amino, T., Owada, K., Fujigasaki, H., Sakamoto, M., Tomimitsu, H., Takashima, M., Kumagai, J., Noguchi, Y., Kawashima, Y., Ohkoshi, N., Ishida, G., Gomyoda, M., Yoshida, M., Hashizume, Y., Saito, Y., Murayama, S., Yamanouchi, H., Mizutani, T., Kondo, I., Toda, T. und Mizusawa, H. (2005): An autosomal dominant cerebellar ataxia linked to chromosome 16q22.1 is associated with a single-nucleotide substitution in the 5' untranslated region of the gene encoding a protein with spectrin repeat and Rho guanine-nucleotide exchange-factor domains. *Am. J. of Human Genetics* 77: 280-296.

van Swieten, J.C., Brusse, E., de Graaf, B.M., Krieger, E., van de Graaf, R., de Koning, I., Maat-Kievit, A., Leegwater, P., Dooijes, D., Oostra, B.A. und Heutink, P. (2003): A mutation in the fibroblast growth factor 14 gene is associated with autosomal dominant cerebellar ataxia. Am. J. of Human Genetics 72: 191-199.

Waters, M.F., Minassian, N.A., Stevanin, G., Figueroa, K.P., Bannister, J.P.A., Nolte, D., Mock, A.F., Evidente, V.G.H., Fee, D.B., Müller, U., Dürr, A., Brice, A., Papazian, D.M. und Pulst, S.M. (2006): Mutations in voltage-gated potassium channel KCNC3 cause degenerative and developmental central nervous system phenotypes. *Nature Genetics* 38: 447-451. Eine vollständige Literaturliste kann von den Autoren angefordert werden.

Kurzbiographien

Dagmar Nolte: geboren 1964. Studium der Biologie in Marburg (1983-1988), Promotion 1991. Postdoc (1992-1995) am Institut für Molekularbiologie und Tumorforschung der Universität Marburg. Seit 1996 wissenschaftliche Mitarbeiterin am Institut für Humangenetik der Universität Gießen. Fortbildung zur Fachhumangenetikerin (2001). Habilitation für Molekulare Humangenetik (2004). Gegenwärtig als Hochschuldozentin am Institut für Humangenetik der Universität Gießen tätig.

Ulrich Müller: geboren 1952. 1971-1977 Studium der Humanmedizin an der Albert-Ludwigs-Universität Freiburg; 1977 Promotion zum Dr. med., Thema: "Abbauvorgänge in Geweben: biochemische Untersuchungen am involvierenden Rattenuterus". 1977-1979 Assistent am Institut für Humangenetik der Albert-Ludwigs-Universität Freiburg. 1979-1980 DFG-Auslandsstipendium am Sloan-Kettering Cancer Center in New York, 1980-1983 Institut für Humangenetik Freiburg; 1982 Habilitation für das Fach Humangenetik; 1983-1987 Heisenbergstipendium, ab 1984 Genetics Division Children's Hospital, Harvard Medical School, Boston; 1987-1992: zunächst Assistant, dann Associate Professor of Pediatrics/Genetics. Harvard Medical School, 1991 Ruf auf Lehrstuhl (C4) für Humangenetik der Justus-Liebig-Universität Gießen. 1996 Facharzt für Humangenetik. Forschungsschwerpunkte: Fragestellungen aus dem Bereich der Neurogenetik (Doparesponsive Dystonie; X-chromosomales Dystonie-Parkinson-Syndrom; Paragangliome; Kraniosynostosen; amyotrophe Lateralsklerose; spinozerebelläre Ataxien). Mitgründer und -herausgeber der Zeitschrift Neurogenetics (1997 -); editorial board: Human Genetics (1994-1998); J. Neural Transmission (1996 -); Der Neurologe und Psychiater (DNP) (2000 -); PLoS ONE (2006 -); 1994-2004 Präsident der dt. Gesellschaft für Neurogenetik.

Korrespondenzadresse

Prof. Dr. Ulrich Müller Institut für Humangenetik

Justus-Liebig-Universität Gießen Schlangenzahl 14, 35392 Gießen Tel.: +49 (0) 641 99 41600

Fax: +49 (0) 641 99 41609

e-mail: ulrich.mueller@humangenetik.med. uni-giessen.de

Vor 100 Jahren: Nobelpreis für Golgi und Ramón y Cajal

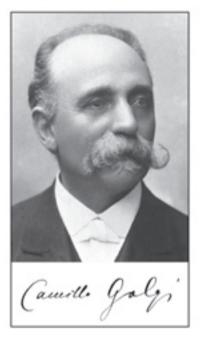
Leo Peichl und Ernst-August Seyfarth

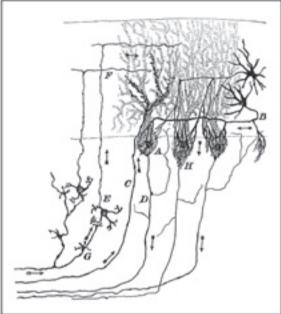
Vor 100 Jahren, am 10. Dezember 1906, erhielten der Italiener Camillo Golgi und der Spanier Santiago Ramón y Cajal in Stockholm den Nobelpreis für Physiologie oder Medizin "in Anerkennung ihrer Arbeiten zur Struktur des Nervensystems". Es war der erste Nobelpreis, der für neurowissenschaftliche Arbeiten vergeben wurde.

Camillo Golgi (1843 – 1926) entwickelte nach einer Zufallsbeobachtung 1873 die "reazione nera" (schwarze Reaktion), eine Silbersalz-Imprägnation, die heute Golgi-Färbung heißt. Er konnte damit zum ersten Neurofibrillen-Darstellung und führte damit bahnbrechende Untersuchungen an praktisch allen Teilen der Nervensysteme von Vertebraten und Invertebraten durch. Er zog aus seinen morphologischen Beobachtungen auch weit reichende funktionelle Schlüsse über die Informationsverarbeitung im Nervensystem (Abbildung 1, Mitte). Das Konzept der "dynamischen Polarität", in dem Signale von den Dendriten eines Neurons aufgenommen und über sein Axon weitergegeben werden, geht im Wesentlichen auf Ramón y Cajal zurück. Die meisten seiner Befunde und Schlussfolgerungen haben

Nervensystem aus einem Kontinuum zusammengewachsener Zellelemente besteht – einem feinen Netzgeflecht oder "Retikulum". Es ist eine Ironie der Geschichte, dass Ramón y Cajal und viele andere Neuronisten ihre stärksten Belege für die Neuronenlehre mit der Golgi-Färbung gewannen, während der eigentliche Erfinder der Färbung sich nie davon überzeugen ließ.

Als Ramón y Cajal und Golgi den Nobelpreis erhielten, waren beide anerkannte Persönlichkeiten ihres Fachs und hatten bedeutende histologische Schulen begründet. In Stockholm trafen sie sich zum ersten Mal persönlich, und man könnte vermuten, dass die Begegnung von Wohlwollen und vielleicht sogar wissenschaftlicher Annäherung geprägt war. Nichts dergleichen! In seinem öffentlichen Nobelvortrag am 11. Dezember zog Golgi polemisch über die Neuronenlehre her und konstatierte ihren Niedergang. Ramón







Portraits und Autographen von Camillo Golgi und Santiago Ramón y Cajal; Portraits © The Nobel Foundation. Mitte: Diese schematische Zeichnung von Ramón y Cajal zeigt Golgi-gefärbte Neurone und ihre funktionellen Verbindungen im Cerebellum. Pfeile geben die postulierte Richtung des Signalflusses an. Purkinje-Zellen (A) mit Axon (D), Sternzellen (B) mit Axon und axonalen Endigungen (H), Kletterfasern (C), Körnerzellen (E) mit Axon (F), Moosfaser (G); aus Ramón y Cajals Croonian Lecture (1894).

Mal individuelle Nervenzellen vollständig darstellen und erhielt Bilder von vorher nicht gekannter Klarheit. Dies eröffnete eine neue und bis heute fruchtbare Ära der Neuroanatomie. Golgi publizierte wichtige Arbeiten zum Feinbau des Nervensystems. Weitere Entdeckungen des großen Anatomen sind die nach ihm benannten Mechanorezeptoren und der Golgi-Apparat nahe beim Zellkern.

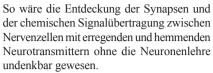
Santiago Ramón y Cajal (1852-1934) entwickelte die Golgi-Färbung weiter, perfektionierte andere Färbungen wie etwa die

bis in die Gegenwart Bestand; für viele ist er der größte Neuroanatom aller Zeiten.

Am bekanntesten ist Ramón y Cajal wohl als Mitbegründer und vehementer Verfechter der Ende des 19. Jahrhunderts entstandenen Neuronenlehre. Diese besagt, dass das Nervensystem aus morphologisch und funktionell unabhängigen, individuellen Einheiten aufgebaut ist – den Nervenzellen oder Neuronen. Golgi hingegen blieb zeitlebens im Lager der "Retikularisten". Sie vertraten die bis dahin vorherrschende Hypothese, dass das

y Cajal konterte in seinem Vortrag am 12. Dezember betont sachlich; er konnte die Fakten für sich sprechen lassen. In seinen Lebenserinnerungen urteilt Ramón y Cajal über Golgi: "Einer der am meisten eingebildeten und sich selbst beweihräuchernden begabten Männer, die ich je gekannt habe."

Die Neuronenlehre setzte sich in den ersten Dekaden des 20. Jahrhunderts durch, wurde seither weiter entwickelt und modifiziert und ist bis heute die Grundlage unseres Verständnisses des Nervensystems.



Dies führt uns zu weiteren runden Jahrestagen von Nobelpreisverleihungen an Neurowissenschaftler. Vor 70 Jahren (1936) erhielten Sir Henry H. Dale (1875-1968) und Otto Loewi (1873-1961) den Preis für ihre Entdeckungen zur chemischen Neurotransmission. Vor 25 Jahren (1981) erhielten den Preis David H. Hubel (geb. 1926) und Torsten N. Wiesel (geb. 1924) für ihre Erkenntnisse zur Informationsverarbeitung im visuellen System, sowie Roger W. Sperry (1913-1994) für seine Arbeiten über die funktionelle Spezialisierung der Großhirn-Hemisphären.

Literatur

http://nobelprize.org [Website der Nobel-Stiftung mit den Biographien und Nobel-Vorträgen aller Preisträger]

Golgi, C. (2001): On the fine structure of the pes Hippocampi major (with plates XIII-XXIII). Brain Res. Bulletin 54: 461-483. [Kommentierte Übersetzung des 1883 erschienenen Artikels durch M. Bentivoglio und L. W. Swanson; eindrucksvolle Farbtafeln]

Llinas, R. (2003): The contribution of Santiago Ramón y Cajal to functional neuroscience. *Nature Neurosci.* 4: 77-80.

Peichl, L. und Seyfarth, E.-A. (1997): Der Streit um das Neuron. *Biologie in unserer Zeit* 27: 24.33

Ramón y Cajal, S. (1894): The Croonian Lecture – La fine structure des centres nerveux. *Proc. R. Soc. Lond.* 55: 444-468. [Frei zugänglich über http://www.jstor.org]

Ramón y Cajal, S. (1937): Recollections of my life (Translated by E. H. Craigie). Memoirs of the American Philosophical Society 8. Nachdruck (1989) durch MIT Press, Cambridge (Mass.).

Shepherd, G.M. (1991): Foundations of the neuron doctrine. New York: Oxford University Press.

Korrespondenzadressen

Leo Peichl

Max-Planck-Institut für Hirnforschung Deutschordenstr. 46

D-60528 Frankfurt/Main Tel.: + 49 (0) 69 96769 348 Fax: + 49 (0) 69 96769 206

e-mail: peichl@mpih-frankfurt.mpg.de

Ernst-August Seyfarth

Institut für Zellbiologie & Neurowissenschaft, J.W. Goethe-Universität, Biologie-Campus Siesmayerstr. 70, D-60054 Frankfurt/Main

Tel.: + 49 (0) 69 798 24704 Fax: + 49 (0) 69 798 24750

e-mail: seyfarth@zoology.uni-frankfurt.de

ARTIKEL DES QUARTALS

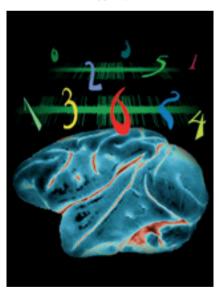
Vorgestellt von Andreas Kleinschmidt, INSERM U562, Service Hospitalier Frédéric Joliot CEA, 4, place du Général Leclerc, Orsay, Frankreich

Temporal and spatial enumeration processes in the primate parietal cortex

Andreas Nieder, Ilka Diester und OanaTudusciuc

Erschienen in Science. 2006, September 8; 313(5792):1431-5

Mathematik ist einer der Eckpunkte der Schulbildung. Ähnlich wie Sprache kann man Mathematik als eine spezifisch menschliche kognitive Leistung auffassen und Zahlensymbole und andere abstrakte Konventionen als ein Kulturprodukt, über das Tiere nicht verfügen. Zahlen sind jedoch auch in unser Sprachlexikon eingetragen, und psychophysische, neuropsychologische und – mittels funktioneller Bildgebung – neurophysiologische Ergebnisse weisen auf erhebliche Überlappungen zwischen den



Hirnprozessen von Rechnen und Sprachverarbeitung hin. Außer von Sprache hängt Rechnen weiterhin von Aufmerksamkeit und Kurzzeit- wie auch Langzeitgedächtnis ab. Aber ist mathematisches Denken wirklich nur ein zusammengesetzter Prozess oder gibt es Elemente, die einer spezifischen und eigenständigen kognitiven Domäne entspringen?

Um Kinder in unsere Zahlenkultur einzuführen, lässt man sie zunächst sprachliche und dann visuelle Symbole mit der konkreten Anzahl von Objekten assoziieren. Mit anderen Worten: Kinder lernen zählen. Was aber schon vorher besteht, ist ein Verständnis für Anzahlen. Und dieses Vorverständnis lässt sich nicht nur ontogenetisch an Kleinkindern, sondern auch phylogenetisch z.B. bei nicht-menschlichen Primaten zeigen. Und es lässt sich sogar transkulturell bei Naturvölkern zeigen, die kein differenziertes und präzises Symbolwerk von Zahlen entwickelt haben. Diese Befunde aus Verhaltensstudien belegen eindrucksvoll, dass es vorsprachliche und vorkulturelle Prozesse mathematischen Denkens gibt. Was sind die neuronalen Grundlagen dieser Fähigkeit?

Ausnahmsweise haben in diesem Bereich funktionelle Bildgebungsstudien am menschlichen Gehirn eine Vorreiterrolle gehabt und gezeigt, dass die Aktivität in bestimmten Regionen des Parietallappens mit der Kodierung numerischer Größe zusammenhängt. Diese Regionen - ebenso wie Bereiche des Frontallappens – steigern ihre Durchblutung, während der Proband rechnet. Dies passiert selbst dann noch, wenn kein präzises Rechnen mehr gefragt ist, sondern nur noch rasches Abschätzen und Größenvergleich. Und es passiert, sowohl wenn Zahlen visuell als auch wenn sie auditorisch dargeboten werden. Dieselbe kleine parietale Region reagiert ebenfalls auf konkrete Anzahlen, d.h. z.B. die Anzahl von Punkten in einem Bild, und nicht nur auf Zahlensymbole oder -wörter. Während die Befunde funktioneller Bildgebung bereits ein Jahrhundert zurückreichende neuropsychologische Beobachtungen erklären können, helfen sie jedoch nicht weiter, die genauen neuronalen Kodierungsvorgänge

zu verstehen. Durch die Lokalisierung von Kandidatenregionen haben diese Studien jedoch den Weg gebahnt für diesbezüglich informativere Einzelzellableitungen an nicht-menschlichen Primaten aus der Arbeitsgruppe von Andreas Nieder vom Hertie-Institut für klinische Hirnforschung in Tübingen.

Von eher anekdotischen früheren Berichten anderer Arbeitsgruppen abgesehen beginnt die Vorgeschichte dieser Befunde, als Andreas Nieder 2002 zusammen mit Earl Miller und David Freedman am MIT erstmals zweifelsfrei die Kodierung von unterschiedlichen Anzahlen in der Aktivität einzelner Neurone im Frontallappen in der Zeitschrift Science mitteilte. Die Affen wurden in einer sog. delayed-match-to-sample Aufgabe trainiert. Dabei wird zunächst ein Musterbild mit einer bestimmten Anzahl von Punkten gezeigt und dann eine Sekunde später ein Testbild mit entweder gleicher oder verschiedener Anzahl von Punkten. Die Affen mussten dann mitteilen, ob die Anzahl in den beiden Bildern sich entsprach. Die Affen lernten, unabhängig von Größe, Form und räumlicher Anordnung der Punkte, also invariant deren Anzahl zu erfassen, und zwar umso genauer, je größer der numerische Abstand zwischen den Anzahlen im Muster- und Testbild war und je kleiner die zu vergleichenden Anzahlen waren.

Diese Charakteristika der Verhaltensdaten sind sehr ähnlich denen menschlicher Probanden und ein Indiz dafür, dass die Affen die Aufgabe mithilfe ähnlicher Kodierungsprinzipien numerischer Größe lösten. Als Korrelat dessen fanden Nieder und seine Kollegen, dass eine Vielzahl der untersuchten Neurone maximal auf eine bestimmte Anzahl antworteten und weniger auf numerisch benachbarte Anzahlen. War z.B. die Anzahl ,3' mit der höchsten Entladungsfrequenz eines Neurons verbunden, so fielen die Antworten auf ,2' und ,4' signifikant schwächer aus, aber immer noch stärker als auf ,1' oder ,5'. Aber wie vertrugen sich diese Befunde mit den Bildgebungsstudien beim Menschen, die auf eine parietale Repräsentation numerischer Größe hingedeutet hatten?

Wiederum mit Earl Miller berichtete Andreas Nieder 2004 in den Proceedings der National Academy of Sciences der U.S.A, dass sich auch in einer umschriebenen Region des intraparietalen Sulcus von Affen Neurone mit ähnlichen Antworteigenschaften nachweisen ließen und diese früher auf numerische Größe antworteten als die korrespondierenden frontalen Neurone. Um das Arbeitsgedächtnisparadigma erfolgreich zu bewältigen, musste also anscheinend eine



Andreas Nieder

Kodierung der numerischen Größe in mehreren, weit auseinander liegenden Hirnarealen vorgehalten werden. Funktionell verlangt ein delayed-match-to-sample ja nicht nur die Anzahl von Punkten in einem Bild sensorisch zu erfassen, sondern auch diese in einer persistierenden Form verfügbar zu halten, um sie dann mit einer anderen Anzahl zu vergleichen. Die erste wichtige Voraussetzung für die Bewältigung der Aufgabe ist demnach, eine später in sehr ähnlicher Form hinzutretende weitere Anzahl nicht einfach der ersten dazuzuschlagen, sondern sie separat zu kodieren.

In den früheren Experimenten von Andreas Nieder konnte zeitlicher Abstand diese getrennte Kodierung ermöglichen. Die erste Anzahl war sofort komplett sensorisch verfügbar, und die zweite ebenso. aber zu einem späteren Zeitpunkt. In einem ökologisch validen Kontext hingegen ist es zwar möglich, dass man zeitgleich die volle Information über eine relevante Anzahl erhält, z.B. über die Zahl der Positionen im Raum mit interessierenden Objekten. Es ist jedoch ebenso gut denkbar, dass Objekte nacheinander erscheinen, die Bestimmung ihrer Anzahl eine Integration über die Zeit statt über den Raum verlangt. Und eben hier liegt das Dilemma, dem sich die jüngste Arbeit von Andreas Nieder zusammen mit seinen Kolleginnen Ilka Diester und Oana Tudusciuc zuwendet.

Man stelle sich einfach vor, was passiert, wenn man sich beim Zählen nicht an eine bestimmte Konvention hält, wie z.B. reine Integration über den Raum oder Akkumulation über die Zeit. Das Ergebnis liegt auf der Hand – man verzählt sich, ein Fehler, den man sich, sei es bei der Futtersuche oder sei es beim Abschätzen von Feinden, schlicht nicht erlauben kann. In ihrer kürzlich erschienenen Arbeit hat die Arbeitsgruppe von Andreas Nieder nun gezeigt, wie das Gehirn zählt und wie es dabei der Kodierung von Anzahl im Raum und in der

Zeit gerecht wird. Um das Ergebnis ihrer eleganten Experimente vorwegzunehmen: durch Arbeitsteilung, ein bewährtes Prinzip, für das im Gehirn ausreichende Ressourcen bereit stehen.

Auch diesmal wurden Affen zunächst für das o.a. Arbeitsgedächtnisparadigma trainiert, bei dem sie jeweils simultan präsentierte Anzahlen erfassen mussten. Dann wurde ihnen das sequentielle Paradigma beigebracht, bei dem sie die Anzahl nacheinander dargebotener Reize ermitteln mussten. In beiden Fällen wurden als Testreize simultane Anzahlen dargeboten, also Bilder mit einem bis mehreren Punkten. Insofern war das sequentielle Paradigma schwieriger, weil es neben der Ermittlung der Anzahl in der Mustersequenz dann zum Vergleich auch noch einen Formatwechsel in der Darbietung der Anzahl zur Voraussetzung hatte. Dementsprechend erreichten die Affen in dem sequentiellen Paradigma



Ilka Diester

nicht ganz so gute Verhaltensleistungen wie in dem simultanen. Zahlreiche Kontrollbedingungen stellten allerdings sicher, dass in dem sequentiellen Paradigma keine anderen sensorischen Parameter als Anzahl für die Lösung der Aufgabe benutzt wurden. Und als eindrucksvollster Beweis für die Akkumulation und Abstrahierung einer Anzahl aus eine zeitlichen Sequenz konnten Andreas Nieder und seine Kollegen zeigen, dass die untrainierte Sequenz der Anzahl ,3' trotz der Verwendung simultaner Testreize auf Anhieb von den Affen von den trainierten benachbarten Anzahlen ,2' und ,4' diskriminiert wurde.

Bei den anschließenden Einzelzellableitungen im intraparietalen Sulcus zeigten sich drei nur wenig überlappende Populationen von Zellen. Die einen waren für Anzahl in der simultanen Darbietung empfindlich, die anderen für die in der sequentiellen und die dritten für die Kodierung von Anzahl in der Warteperiode vor der Darbietung des Testrei-

zes. Für die letztgenannte Population war es meist unerheblich, ob die Anzahl vorher in sequentieller oder simultaner Form dargeboten worden war. Diese Neurone leisten damit also ein Abstrahierung vom Format, die eine einmal ermittelte Anzahl für den anstehenden Vergleich bereithält. Die für sequentielle Darbietung empfindlichen Neurone zeigten einen ähnlichen Aktivitäts-Gradienten in ihren Antworten auf die bevorzugten und die davon weiter entfernten Anzahlen wie er sich auch bei den Neuronen fand, die Anzahl bei simultaner Darbietung kodierten. Eine Besonderheit bei den sequentiell zählenden Neuronen war jedoch, dass sich diese Antworteigenschaften auch gut in den Pausen zwischen den einzelnen Elementen einer Mustersequenz nachweisen ließen, als ob diese Neurone die Anzahl kumulativ ermitteln. Dementsprechend fielen die Antworten dieser Neurone auch in den Durchgängen wieder ab, wo die Mustersequenz zu einer höheren Anzahl als der von diesem Neuron bevorzugten fortgesetzt wurde.

Zusammengefasst bestechen an diesen Befunden der Arbeitsgruppe von Andreas Nieder nicht nur die Eleganz des experimentellen Ansatzes und die Spezifität der Antworten einzelner Neurone fernab der streng organisierten primären Hirnareale. Jeder Student der Neurowissenschaft sieht sich heute unweigerlich dem Konzept zweier "Ströme" sensorischer Verarbeitung ausgesetzt. In dem ventralen oder temporalen Strom sehen viele das 'was' der Sinneswahrnehmung, also die Frage nach Objektkategorisierung und -identifizierung, die enge Zusammenhänge mit episodischen Gedächtnisfunktionen hat. In dem dorsalen oder parietalen Strom sehen viele das 'wo' der Sinneswahrnehmung, also die Orientierung im Raum, was enge Bezüge zur Aufmerksamkeitssteuerung, aber auch zu Handlungsintentionen hat. Aus dem letztgenannten Grund wurde deshalb auch vorgeschlagen, hier von einem "wie' zu sprechen. Die Befunde aus Tübingen erinnern uns, dass es wahrscheinlich angemessener ist, bei den parietalen Funktionen an ,wo', ,wann' und ,wie viel' zu denken. So haben sich außer den hier dargestellten Ergebnissen für Anzahl - und damit eine diskretisierte und nicht-kontinuierliche Größe - auch Belege für die Kodierung kontinuierlicher Größen in ähnlichen parietalen Regionen gezeigt wie denen, die auf numerische Größe antworten. Und weiterhin zeigen uns die Befunde aus Tübingen, dass es in diesen Bereichen eine neuronale Architektur zu geben scheint, die sowohl der Notwendigkeit von Formatspezifität für die Wahrnehmung als auch von Formatunabhängigkeit für Handlung gerecht wird. Es könnte sein, dass Andreas



Oana Tudusciuc

Nieder und seine Kollegen hier nicht nur den neuronalen Grundlagen mathematischer Leistungen, sondern sogar generischen Prinzipien des abstrakten Denkens auf der Spur sind. Wir dürfen gespannt sein.

Kurzbiographien

Ilka Diester:1998-2003 Biologie-Studium an der Humboldt-Universität zu Berlin; 2003 Diplomarbeit am Max-Planck-Zentrum Berlin und der Witswatersrand University in Johannesburg, Südafrika, über Gen-Kartierung. Seit 2003 Doktorandin bei Andreas Nieder am Hertie-Institut für klinische Hirnforschung, Abt. Kognitive Neurologie, Universität Tübingen; Promotion über die Kodierung numerischer Formate im Assoziationskortex von nicht-humanen Primaten.

Andreas Nieder: 1989-1995 Studium der Biologie an der Technischen Universität München; Diplomarbeit bei Georg M. Klump über das auditorische Vorderhirn von Staren. 1995-1999 Dissertation in der Zoologie bei Herman Wagner an der RWTH Aachen über Mechanismen des Tiefensehens im visuellen Vorderhirn von Schleiereulen. Von 2000-2003 Postdoktorand bei Earl K. Miller am Massachusetts Institute of Technology, Cambridge, USA; dort Beginn der Arbeiten über die Kodierung numerischer Information. Seit 2003 Leiter der DFG-Nachwuchsgruppe "Primaten NeuroCognition" im Rahmen des SFB 550 am Hertie-Institut für klinische Hirnforschung, Abteilung Kognitive Neurologie, Universität Tübingen. Den Arbeitsschwerpunkt bilden neuronale Mechanismen numerischer Kategorien und Konzepte bei nicht-humanen Primaten.

Oana Tudusciuc: 1996-2002 Medizin-Studium an der Grigore T. Popa Universität Iasi, Rumänien. 2000-2002 Medizinische Doktorarbeit bei Conf. Dr. Cristina Rusu über Diagnosealgorithmen für Nierenagenesie

Syndrome. Seit 2003 Doktorandin bei Andreas Nieder am Hertie-Institut für klinische Hirnforschung, Abt. Kognitive Neurologie, Universität Tübingen; Promotion über die Kodierung diskreter und kontinuierlicher Ouantitäten im Primatenkortex.

Korrespondenzadresse

Dr. Andreas Nieder

Primate NeuroCognition Laboratory Hertie-Institute for Clinical Brain Research Dept. of Cognitive Neurology University of Tuebingen Otfried-Müller-Str. 27 72076 Tuebingen, Germany

Tel. (office): +49 (0)7071-29-87602 Tel.(lab): +49 (0)7071-29-81930 Fax: +49 (0)7071-29-5724

 $e\hbox{-}mail: and reas. nieder @uni-tuebingen. de$

Ein neues nationales Schwerpunktprogramm der Deutschen Forschungsgemeinschaft (DFG)



Nikotin: Molekulare und Physiologische Mechanismen im Zentralen Nervensystem

Georg Winterer

Zusammenfassung

Der Senat der Deutschen Forschungsgemeinschaft (DFG) hat 2005 die Einrichtung des nationalen Schwerpunktprogramms "Nikotin: Molekulare und physiologische Mechanismen im zentralen Nervensystem" (SPP1226) beschlossen. Als Laufzeit sind sechs Jahre vorgesehen. Mittlerweile wurden von 50 zur Förderung eingereichten Teilprojekte insgesamt 16 durch ein internationales Expertengremium im "Peer-Review" Verfahren für eine Förderung – in Höhe von 5 Millionen für die erste Förderperiode von drei Jahren - ausgewählt. Das Schwerpunktprogramm beinhaltet grundlagenwissenschaftliche sowie klinische Projekte (Translational Neuroscience). Tier- und Zellmodelle sind dabei ebenso relevant wie genetische Untersuchungen zur Identifikation erblicher Risikofaktoren, Projekte zur Erstellung und Ergänzung einer großen Multi-Zenter-Datenbank mit standardisierter Datenerhebung in der Allgemeinbevölkerung und in relevanten Patientengruppen, statistische Projekte zur Methodenentwicklung für die Handhabung komplexer Daten aus der Biomedizin und zu Krankheitsverläufen sowie Studien zur Bildgebung und Physiologie (Endophänotypisierung). Durch eine entsprechende Kombination von Forschungsansätzen soll dabei ein zentrales Ziel des Schwerpunktprogramms, nämlich die genetische und klinische Heterogenität der Nikotinabhängigkeit zu verstehen, erreicht werden.

Ziel und Zweck des Forschungsprogramms

Ein Drittel aller Erwachsenen weltweit sind Raucher (World Health Organization 1997) und im Jahr 2000 verursachte Rauchen etwa 2.5 Millionen Todesfälle in den Industrienationen (19% der Mortalität bei Erwachsenen) (Ezzati und Lopez 2003). Ein besseres Verständnis der zentralnervösen Effekte von Nikotin ist daher aus medizinischer und gesundheitspolitischer Sicht sehr zu wünschen. Das DFG-Schwerpunktprogramm möchte diesem Ziel durch ein Netz aus Grundlagenforschung und klinischer Forschung näher kommen

Im biopsychologischen Modell der Nikotinabhängigkeit wird davon ausgegangen, dass die hochgradig abhängigkeitserzeugende Wirkung von Nikotin zu einem beträchtlichen Anteil in der neurobiologischen Disopsition zur Abhängigkeitsentwicklung verankert ist. Dabei liegt die Vorstellung zugrunde, dass Nikotinabhängigkeit als komplexe, polygene Störung in Wechselwirkung mit Umweltfaktoren zu begreifen ist. So legen Zwillings- und Adoptionsstudien nahe, dass die Erblichkeit

für Nikotinabhängigkeit im Bereich von 59% bei Männern und 46% bei Frauen liegt (Li et al. 2003; Vink et al. 2005). Von Bedeutung ist auch, dass die Nikotinabhängigkeit kein einheitliches Phänomen darstellt, sondern dass verschiedene Raucher aus unterschiedlichen Gründen Nikotinmissbrauch betreiben (Heterogenität der Erkrankung). Beispielsweise fanden Konkordanzanalysen unter Verwendung verschiedener Maße zur Erfassung der Nikotinabhängigkeit (Konsumfrequenz/Menge, Fagerström - Test der Nikotinabhängigkeit, diagnostische Kriterien der Nikotinabhängigkeit etc.), dass die unterschiedlichen Maße teilweise voneinander unabhängige Aspekte der Nikotinabhängigkeit erfassen (Moolchan et al. 2002; Hughes et al. 2004; Furberg et al. 2005). Alkoholkonsum, bestimmte Life Style - und Umweltfaktoren, Persönlichkeitsmerkmale wie z.B. Abhängigkeit von belohnenden Verstärkern und schließlich psychiatrische Störungen (Dual Diagnosis: z.B. Depression, Aufmerksamkeitsstörung, Schizophrenie) sind teilweise unabhängig voneinander mit Nikotinabhängigkeit korreliert (z.B. Hertling et al. 2005; Whalen et al. 2002; Rukstalis et al. 2005). Einige der letzt genannten Faktoren können sich außerdem während der Abstinenz verändern (z.B. Gewichtszunahme, Appetit, depressive Stimmung, erhöhte Stressanfälligkeit, kognitive Defizite, Schlafstörungen etc.), was wiederum einen Rückfall provozieren kann. In vorangegangenen genetischen Studien der Nikotinabhängigkeit, wurde diese Heterogenität der Nikotinabhängigkeit üblicherweise nicht berücksichtigt. Dies mag ein Grund dafür sein, dass bislang kein Gen konsistent mit Nikotinabhängigkeit assoziiert werden konnte (Mangel an statistischer Power).

In dem gerade begonnen Schwerpunktprogramm der DFG wird die Heterogenität der Nikotinabhängigkeit sowohl in den grundlagenwissenschaftlichen als auch klinischen Forschungsprojekten berücksichtigt werden. Beispielsweise geschieht dies in den klinischen Studien unter Verwendung der so genannten Endophänotypsierungsstrategie (Winterer et al. 2005) (Abbildung 1). Bei diesem Forschungsansatz werden nicht nur Gene von (abhängigen) Rauchern und Nichtrauchern verglichen, sondern auch nikotinabhängigkeitsbezogene neurobiologische Phänotypen wie z.B. Craving, kognitive Veränderungen, stressbezogene hormonelle Veränderungen etc. (sekundäre Endpunkte). Unter anderem wird durch die Anwendung dieser Forschungsstrategie erwartet, dass ein besseres Verständnis der neurobiologischen Mechanismen einschließlich der Beteiligung einzelner Gene (sowie deren Interaktion mit Umweltfaktoren) der Nikotinabhängigkeit resultiert. In diesem Zusammenhang ist es dabei von besonderer Bedeutung, dass komplementär zu und in enger Abstimmung mit den klinischen Studien experimentelle, grundlagenwissenschaftliche Studien durchgeführt werden (Translational Neuroscience) (Abbildung 2). Zwar liegt während der ersten Förderperiode das Schwergewicht auf klinischen Forschungsprojekten, es ist aber beabsichtigt, dass während der zweiten Förderperiode grundlagenwissenschaftliche Untersuchungen erheblich stärker berücksichtigt werden. Dabei sollen auf der Basis der in den klinischen Studien gewonnen Erkenntnisse zu den zentralen neurobiologischen Systemmechanismen der Nikotinabhängigkeit, die beteiligten Gene identifiziert und näher charakterisiert werden bzw. diese z.B. in transgenen Zell- bzw. Tiermodellen experimentell auf ihre Funktionseigenschaften überprüft werden.

Es werden folgende Themenbereiche bearbeitet werden:

 Molekulargenetische Mechanismen der Nikotinabhängigkeit, auch mit Berücksichtigung von Gen-Umwelt-Interaktion.

- Klinische Charakterisierung (Phänotypisierung) großer Multi-Zenter-Stichproben aus der Allgemeinbevölkerung und von neuropsychiatrischen Patienten mit Berücksichtigung von Veränderungen während des Entzugs und Bestimmung von Risikofaktoren für den Rückfall.
- 3. Funktionelle Analysen der physiologischen Effekte von Nikotin und Nikotinentzug im Gehirn durch Bildgebung und endokrinologische Studien.

Im Einzelnen wurden folgende Projekte in das Schwerpunktprogramm aufgenommen:

Koordinationsprojekt:

Nikotin: Molekulare und physiologische Effekte im zentralen Nervensystem

Prof. Dr. med. Georg Winterer, Klinik und Poliklinik für Psychiatrie und Psychotherapie, Heinrich-Heine-Universität Düsseldorf

Grundlagenwissenschaftliche Forschungsprojekte:

Identifizierung funktioneller nAChR Varianten und ihre Rolle bei Nikotinabhängigkeit, Schizophrenie und Epilepsie

Prof. Dr. Ortrud Steinlein, Institut für Humangenetik, Klinikum der Ludwig-Maximillians-Universität München

Prof. Dr. Daniel Bertrand, Department des Neurosciences fondamentales, Université de Genève

Nikotin, synaptische Plastizität und Abhängigkeit: Molekulare Mechanismen der Nikotin-induzierten funktionellen Aufregulation des nACh Rezeptors alpha4beta2

Priv.-Doz. Dr. Karl-Heinz Braunewell, Neurowissenschaftliches Forschungszentrum, Charité-Universitätsmedizin Berlin

Die Rolle des Cannabinoid-Rezeptors CB1 in der Nikotinabhängigkeit

Prof. Dr. Beat Lutz, Institut für Physiologische Chemie und Pathobiochemie, Johannes Gutenberg-Universität Mainz

Klinische Forschungsprojekte:

Genetik der Nikotinabhängigkeit: Klinische und neurobiologische Phänotypen in einer multizentrischen Fall-Kontrollstudie

Prof. Dr. med. Georg Winterer, Klinik und Poliklinik für Psychiatrie und Psychotherapie, Heinrich-Heine-Universität Düsseldorf

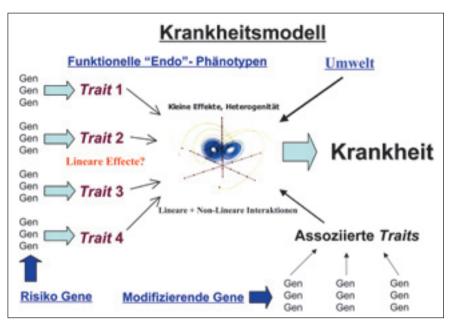


Abb.1: Schematische Illustration der Komplexität der Molekulargenetik neuropsychiatrischer Erkrankungen. Risikogene interagieren mit modifizierenden Genen (z.B. Geschlecht determinierenden Genen), Umweltfaktoren und zufälligem "Rauschen". Das Zusammenspiel ergibt auf der Systemebene Funktionsstörungen im Zentralen Nervensystem (Endophänotypen) und schlussendlich Störungen im Verhalten (z.B. Nikotinabhängigkeit). Bei genetischen Untersuchungen bietet es sich an, Endophänotypen zu untersuchen weil:

1) Endophänotypen näher am biologischen Substrat (Gene) sind, wodurch aufgrund der höheren Sensitivität und Spezifität die statistische Power genetischer Untersuchungen erhöht werden kann, 2) ein besseres neurobiologisches Verständnis der genetischen Effekte resultiert und 3) die Modellierung im transgenen Tiermodell erleichtert werden kann.

Prof. Dr. Thomas Wienker, Institut für Medizinische Biometrie, Informatik und Epidemiologie, Rheinische Friedrich-Wilhelms-Universität Bonn

Prof. Dr. Falk Kiefer, Zentralinstitut für Seelische Gesundheit

Priv.-Doz. Dr. Michael Wagner, Klinik und

Poliklinik für Psychiatrie und Psychotherapie, Rheinische Friedrich-Wilhelms-Universität Bonn

Prof. Dr. Ger Gründer, Klinik für Psychiatrie und Psychotherapie, Rheinisch-Westfälische Technische Hochschule Aachen

Priv.-Doz. Dr. med. Jürgen Gallinat, Klinik

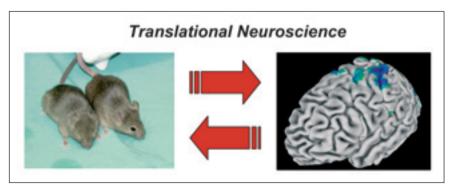


Abb. 2: Der Vorteil der so genannten Translational Neuroscience ist wechselseitig: Die biomedizinische Grundlagenwissenschaft kann dem klinischen Forscher wertvolle Hinweise dafür liefern, welche molekularen bzw. physiologischen Mechanismen und deren genetische Determinierung bei einer bestimmten Störung (z.B. Nikotinabhängigkeit) von Bedeutung sein könnte. Umgekehrt erlaubt aber auch die Verwendung von transgenen Tier- oder Zellmodellen die experimentelle (beim Menschen kaum mögliche) Überprüfung (Validierung), ob z.B. ein zuvor in klinischen Untersuchungen gefundenes Risikogen tatsächlich für eine bestimmte Störung (z.B. Nikotinabhängigkeit) von (funktioneller) Relevanz ist.

und Poliklinik für Psychiatrie und Psychotherapie, Charité – Universitätsmedizin Berlin

Prof. Dr. med. Anil Batra, Klinik und Poliklinik für Psychiatrie und Psychotherapie, Eberhard-Karls-Universität Tübingen

Assoziierte Zentren:

Dr. habil. Thomas Sander/Prof. Dr. Peter Nürnberg, Cologne Center for Genomics
(CCG), Universität zu Köln

Dr. Norbert Thürauf, Psychiatrische und Psychotherapeutische Klinik, Friedrich-Alexander-Universität Nürnberg-Erlangen

Dr. Stefan Cohrs/Priv.-Doz. Dr. Rodenbeck, Klinik und Poliklinik für Psychsomatik und Psychotherapie, Georg-August-Universität Göttingen

Analyse neuer Kandidatengene der Nikotinabhängigkeit anhand einer Genomweiten Assoziationsstudie

Priv.-Doz. Dr. med. Norbert Dahmen, Klinik und Poliklinik für Psychiatrie und Psychotherapie, Johannes Gutenberg-Universität Mainz

Prof. Dr. med. Georg Winterer, Klinik und Poliklinik für Psychiatrie und Psychotherapie, Heinrich-Heine-Universität Düsseldorf

Dr. Dan Rujescu, Klinik für Psychiatrie und Psychotherapie, Klinikum der Ludwig-Maximillians-Universität München

Prof. Dr. Andreas Gal, Institut für Humangenetik, Zentrum für Frauen-, Kinder- und Jugendmedizin, Universitätsklinikum Hamburg-Eppendorf

Prof. Dr. Heinz-Erich Wichmann, Forschungszentrum für Umwelt und Gesundheit (GSF), Institut für Entwicklungsgenetik, Oberschleißheim

Genetische Faktoren und Gen-Umwelt-Wechselwirkungen permanenter Abstinenz bei stark abhängigen Rauchern: Retrospektive Kohortenanalysen von 1.553 stark abhängigen Rauchern

Prof. Dr. Hermann Brenner, Deutsches Krebsforschungsinstitut Heidelberg, Abt. für Klinische Epidemiologie und Alternsforschung

Aufmerksamkeitsnetzwerk, Nikotinabhängigkeit und nACh alpha4beta2 Rezeptor Genotyp bei Gesunden und schizophrenen Patienten

Prof. Dr. med. Georg Winterer, Institut für Medizin, Helmholtz Forschungszentrum Jü-

lich/Klinik und Poliklinik für Psychiatrie und Psychotherapie, Heinrich-Heine-Universität Düsseldorf

Prof. Dr. med. Gereon Fink, Institut für Medizin, Helmholtz Forschungszentrum Jülich/Neurologische Klinik der Universität zu Köln

Dopamin Metabolismus bei Nikotinabhängigkeit: [18F]FDOPA-PET und fMRT Studien bei rauchenden und entgifteten Personen

Prof. Dr. med. Gerhard Gründer, Klinik für Psychiatrie und Psychotherapie, Rheinisch-Westfälische Technische Hochschule Aachen

Prof. Dr. Udalrich Büll, Klinik für Nuklearmedizin, Rheinisch-Westfälische Technische Hochschule Aachen

Prof. Dr. med. Thilo Kircher, Klinik für Psychiatrie und Psychotherapie, Rheinisch-Westfälische Technische Hochschule Aachen

Dr. Dirk Leube, Klinik für Psychosomatik und Psychotherapeutische Medizin, Rheinisch-Westfälische Technische Hochschule Aachen

Dr. med. Ingo Vernaleken, Klinik für Psychiatrie und Psychotherapie, Rheinisch-Westfälische Technische Hochschule Aachen

Effekte von Geschlecht und Nikotinabhängigkeit auf die Funktion der Amygdala (Mandelkern) beim Menschen während sozialer Interaktion

Dr. Rene Hurlemann, Klinik und Poliklinik für Psychiatrie und Psychotherapie, Rheinische Friedrich-Wilhelms-Universität Bonn

Risiko-Prädiktion der Nikotinabhängigkeit auf der Basis der Untersuchung individueller Grenzen kortikaler Neuroplastizität beim Menschen

Dr. Michael Nitsche, Abt. für klinische Neurophysiologie, Georg-August-Universität Göttingen

Dr. Nicolas Lang, Abt. für klinische Neurophysiologie, Georg-August-Universität Göttingen

Prof. Dr. Walter Paulus, Abt. für klinische Neurophysiologie, Georg-August-Universität Göttingen

Beendigung des Nikotinmissbrauchs und Entzugserscheinungen: Veränderungen neuroendokrinologischer und polysomnographischer Parameter als Rückfallprädiktoren **Prof. Dr. Dieter Riemann**, Abt. für Psychiatrie und Psychotherapie, Universitätsklinikum Freiburg

*Priv.-Doz. Dr. Andrea Rodenbeck, Klinik und Pol*iklinik für Psychosomatik und Psychotherapie, Georg-August-Universität Göttingen

Dr. med. Stefan Cohrs, Klinik und Poliklinik für Psychosomatik und Psychotherapie, Georg-August-Universität Göttingen

Prof. Dr. med. Stefan Andreas, Fachklinik für Lungenerkrankungen, Immenhausen

Nikotineffekte auf emotionale und motivationale Verarbeitung

Dr. Michael Smolka, Zentralinstitut für Seelische Gesundheit Mannheim **Dr. Alexander Diehl**, Zentralinstitut für Seelische Gesundheit Mannheim

Ein stereospezifisches chemosensorisches Modell zur Analyse der Nikotinwahrnehmung und sensorisch induziertem "Craving"

Dr. Norbert Thürauf, Psychiatrische und Psychotherapeutische Klinik, Friedrich-Alexander-Universität Erlangen-Nürnberg **Prof. Dr. Stefan Bleich**, Psychiatrische und Psychotherapeutische Klinik, Friedrich-Alexander-Universität Erlangen-Nürnberg **Dr. Thilo Hammen**, Radiologisches Institut, Friedrich-Alexander-Universität Erlangen-Nürnberg

Prof. Dr. Johannes Kornhuber, Psychiatrische und Psychotherapeutische Klinik, Friedrich-Alexander-Universität Erlangen-Nürnberg

Nikotineffekte auf Endophänotypen der Schizophrenie

Priv.-Doz. Dr. Michael Wagner, Klinik und Poliklinik für Psychiatrie und Psychotherapie, Friedrich-Wilhelms-Universität Bonn Dr. Christian Schütz, Klinik und Poliklinik für Psychiatrie und Psychotherapie, Friedrich-Wilhelms-Universität Bonn

Nikotineffekte auf soziale Kognition und sozialen Stress bei Schizophrenie

Priv.-Doz. Dr. Wolfgang Wölwer, Klinik und Poliklinik für Psychiatrie und Psychotherapie, Heinrich-Heine-Universität Düsseldorf

Prof. Dr. med. Georg Winterer, Institut für Medizin, Helmholtz Forschungszentrum Jülich/Klinik und Poliklinik für Psychiatrie und Psychotherapie, Heinrich-Heine-Universität Düsseldorf

Neuroforum 4/06

272

Weitere Informationen zum DFG-Schwerpunktprogramm finden Sie auf der Website www.nicotine-research.com.

Literatur

Ezzati, M. und Lopez, A.D. (2003): Estimates of global mortality attributable to smoking in 2000. *Lancet* 362: 847--852.

Furberg, H., Sullivan, P.F., Maes, H., Prescott, C.A., Lerman, C., Bulik, C. und Kendler, K.S. (2005): The types of regular cigarette smokers: A latent class analysis. *Nicotine Tobacco Research* 7: 351-60.

Hertling, I., Ramskogler, K., Dvorak, A., Klingler, A., Saletu-Zyhlarz, G., Schoberberger, R., Walter, H., Kunze, M. und Lesch, O.M. (2005): Craving and other characteristics of the comorbidity of alcohol and nicotine dependence. *European Psychiatry* 20: 442-450.

Hughes, J.R., Oliveto, A.H., Riggs, R., Kenny, M., Liguori, A., Pillitteri, J.L. und MacLaughlin, M.A. (2004): Concordance of different measures of nicotine dependence: two pilot studies. Addictive Behavior 29: 1527-1539.

Li, M.D., Cheng, R., Ma, J.Z. und Swan, G.E. (2003): A meta-analysis of estimated genetic and environmental effects on smoking behavior in male and female adult twins. *Addiction* 98: 23-31

Moolchan, E.T., Radzius, A., Epstein, D.H., Uhl, G., Gorelick, D.A., Cadet, J.L. und Henningfield, J.E. (2002): The Fagerstrom Test for Nicotine Dependence and the Diagnostic Interview Schedule: do they diagnose the same smokers? *Addictive Behavior* 27: 101-113.

Rukstalis, M., Jepson, C., Patterson, F. und Lerman, C. (2005): Increases in hyperactive-impulsive symptoms predict relapse among smokers in nicotine replacement therapy. *Journal of Substance Abuse and Treatment* 28: 297-304.

Vink, J.M., Willemsen, G. und Boomsma, D.I. (2005): Heritability of smoking initiation and nicotine dependence. *Behavior Genetics* 35: 397-406.

Whalen, C.K., Jamner, L.D., Henker, B., Delfino, R.J. und Lozano, J.M. (2002): The ADHD spectrum and everyday life: experience sampling of adolescent moods, activities, smoking, and drinking. Child Development 73: 209-227.

Winterer, G., Hariri, A.R., Goldman, D. und Weinberger, D.R. (2005): Neuroimaging and human genetics. *International Reviews of Neurobiology* 67: 325-383.

Korrespondenzadresse

Univ.-Prof. Dr. med. Georg Winterer

Koordinator des Schwerpunktprogramms Klinik und Poliklinik für Psychiatrie und Psychotherapie

Heinrich-Heine-Universität

Bergische Landstr. 2, D-40629 Düsseldorf

Tel.: + 49 (0) 211 922 3495 Fax: + 49 (0) 211 922 3498

e-mail: georg.winterer@uni-duesseldorf.de www.nicotine-research.com

Sonderforschungsbereich 665

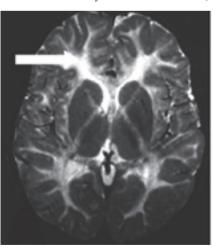
Entwicklungsstörungen im Nervensystem

Constance Scharff

Seit Juli 2005 fördert die Deutsche Forschungsgemeinschaft (DFG) den Sonderforschungsbereich 665 "Developmental Disturbances in the Nervous System", der von der Charité aus geleitet wird. 15 Forscherteams aus der Einrichtung "Charité – Universitätsmedizin Berlin", die die Medizin der Freien Universität (FU) und der Humboldt-Universität (HU) umfasst, sowie aus dem Max-Delbrück-Zentrum für Molekulare Medizin (MDC) und dem Institut für Biologie der FU forschen zusammen nach Wegen, Entwicklungsstörungen des Nervensystem aufzuklären.

Forschungsziele und wissenschaftliches Konzept des SFB 665

Langfristiges Ziel des SFB 665 ist es, Kausalzusammenhänge zwischen Mutationen und neurologischen Phänotypen aufzuklären und dadurch eine Basis für zukünftige Verbesserungen therapeutischer Strategien zu schaffen. Der SFB 665 stellt sich diesen Herausforderungen, indem er Grundlagenforscher und Kliniker zusammenbringt, die die Entwicklung des Nervensystems an Tiermodellen erforschen, die Funktionen des Nervensystems auf zellulärer,



biochemischer oder physiologischer Ebene untersuchen und die genetischen Ursachen von Entwicklungsstörungen bei Patienten identifizieren.

Nervenzellen, die das dorsale Horn des Rückenmarks bilden, exprimieren den Transkriptionsfaktor Lbx1 und entstehen in der Maus zwischen dem zwölften und vierzehnten Tag der Embryonalentwicklung. Sie werden als Klasse-B-Neurone bezeichnet. Zwei Subtypen dieser Neurone (dILA und dILB) entstehen in einem Salzund-Pfeffer-Muster. Die dILA-Neurone exprimieren Gene, die für Nervenzellen mit hemmender Funktion typisch sind, während dILB-Nervenzellen einen exzitatorischen Charakter annehmen.

Kooperierende Institutionen

Um molekulare und zelluläre Grundlagen von Entwicklungsstörungen in Tiermodellen einerseits und die Charakterisierung von Entwicklungsstörungen des menschlichen Gehirns andererseits in einen Verständniszusammenhang zu bringen, müssen Grundlagenforscher und Kliniker eng zusammenarbeiten. Die enge Vernetzung der am SFB 665 beteiligten

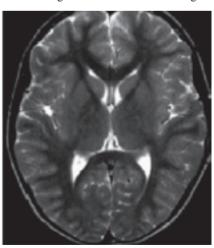


Abb.1: Kernspintomographiebilder des Gehirns eines Patienten mit gestörter Ausbildung der weißen Hirnsubstanz (oben) sowie eines gesunden Kindes (rechte Seite). Die im Bild weiß erscheinenden Bereiche im Gehirn des Patienten weisen auf einen Mangel an weißer Hirnsubstanz hin (siehe Pfeil).

klinischen Forscherteams mit den neurobiologischen und entwicklungsbiologischen Forschungslabors am MDC, der FU und der Charité sowie deren komplementäre methodologische Expertise und Ressourcen sind hierfür Voraussetzung. Ein wesentlicher Beitrag zum erfolgreichen Transfer von Informationen zwischen Klinik und Tiermodellforschung wird durch regelmäßige gemeinsame Seminare geleistet. Außerdem wurde innerhalb des SFB 665 ein Komitee für effizienten Transfer zwischen klinischer und grundlagenwissenschaftlicher Information gegründet, um den gezielten Austausch der beteiligten Experten durchgehend zu gewährleisten.

Kurzübersicht über die Teilprojekte

Gemeinsames Ziel aller Teilprojekte ist es, die Lücke zwischen Forschungsstrategien der entwicklungsbiologisch ausgerichteten Neurowissenschaften und ihrer klinischen Relevanz zu schließen. Explizit sollen besonders Mechanismen der Fehlsteuerung Gegenstand der Gesamtinitiative sein.

Zellstrukturen für die Funktion des heranreifenden Nervensystems spielen.

Teilprojekt A1

Rückenmark und Hirnstamm sind wichtige Stationen des zentralen Nervensystems für die Verarbeitung und Weiterleitung sensorischer Informationen. Der Hirnstamm ist außerdem maßgeblich an der zentralen Regulation von Herz-Kreislauf- und Atemfunktion beteiligt. Hauptziel des Projekts ist es, die Rolle entwicklungsbiologisch wichtiger Transkriptionsfaktoren (Lbx1, Gsh1/2, Gbx1/2, MafA and C) zu bestimmen, die zur Steuerung der Spezifizierung, Differenzierung und zum Aufbau spezifischer Verschaltung von sensorischen Interneuronen im Rückenmark und Hirnstamm beitragen.

Teilprojekt A2

MikroRNAs sind kleine, endogene RNA-Moleküle, die inhibitorisch auf die mRNA-Translation wirken. Untersuchungen an

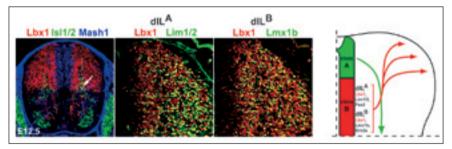


Abb. 2: Musterbildung im Rückenmark (von Müller, T. et al. (2002) Neuron 34:551-62, mit freundlicher Genehmigung vom Elsevier Verlag)

Nervenzellen, die das dorsale Horn des Rückenmarks bilden, exprimieren den Transkriptionsfaktor Lbx1 und entstehen in der Maus zwischen dem zwölften und vierzehnten Tag der Embryonalentwicklung. Sie werden als Klasse-B-Neurone bezeichnet. Zwei Subtypen dieser Neurone (dlL^a und dlL^b) entstehen in einem Salz-und-Pfeffer-Muster. Die dlL^a-Neurone exprimieren Gene, die für Nervenzellen mit hemmender Funktion typisch sind, während dlL^b-Nervenzellen einen exzitatorischen Charakter annehmen.

Die Initiative ist nach zwei grundsätzlichen Themen der Entwicklungsneurowissenschaft organisiert: der Musterbildung (Abbildung 2) und Spezifizierung von Zellen des zentralen und peripheren Nervensystems einerseits (Projektbereich A) und der Schichtenbildung und Verschaltung von Nervenzellen andererseits (Projektbereich B). In Teilprojekten im Bereich A wird die Bedeutung von Steuerungsmolekülen und Signalwegen für das Zellschicksal während des Heranreifens des Nervensystems untersucht. In Teilprojekten im Bereich B wird erforscht, wie neuronale Netzwerke gebildet werden und welche Rolle die Ausbildung von

Modellorganismen haben gezeigt, dass mikroRNAs in fundamentale Entwicklungsvorgänge wie Proliferation, Apoptose und Zelldifferenzierung eingreifen. Das Projekt analysiert die Rolle von mikroRNA-Genen während der Hirnentwicklung.

Teilprojekt A3

Die Koordination komplexer Bewegungen hängt von einer normalen Entwicklung der Basalganglien ab, zu denen Globus pallidus und Striatum gehören. Kürzlich wurden Patienten mit einer heterozygoten NKX2.1-Genmutation identifiziert, die eine komplexe Choreoathetose ähnliche Bewe-

gungsstörung aufweisen. Um die Bedeutung des Nkx2.1-Gens für die Regulation der Motorik untersuchen zu können, werden Mäuse mit einer gezielten Inaktivierung des Nkx2.1-Gens im Pallidum sowie in kortikalen Interneuronen entwickelt.

Teilprojekt A4

Gesangslernen bei Vögeln weist Gemeinsamkeiten mit dem menschlichen Spracherwerb auf, die von der Verhaltensebene bis hin zur neuronalen Verarbeitung reichen. Gesangslernen wird daher als Modell für komplexes akustisches Kommunikationslernen genutzt, das nicht nur für die Grundlagenforschung bedeutsam ist, sondern auch Einsichten in klinische Krankheitsbilder wie z.B. Sprachstörungen verspricht. Das Gen FoxP2, welches bei Patienten mit schweren Sprachstörungen in defekter Form vorliegt, ist das erste und bislang einzige Gen, das direkt in Verbindung mit Sprechen und Sprache gebracht werden konnte. Am Modell des Zebrafinken wird untersucht, ob FoxP2 für die Entwicklung der für das akustische Kommunikationslernen verantwortlichen Basalganglien-Schaltkreise im Gehirn notwendig ist, und ob FoxP2 eine Rolle während des eigentlichen Lernprozesses spielt.

Teilprojekt A5

Das Signalprotein Sonic hedgehog (Shh) spielt eine Schlüsselrolle bei der embryonalen Musterbildung des Neuralrohrs. Mutationen von Shh oder Genen, die für Proteine der Shh-Signaltransduktionskaskade kodieren, verursachen beim Menschen eine Vielzahl von genetischen Syndromen, u. a. Holoprosencephalie (Abbildung 3), und treten in verschiedenen Tumoren auf. In diesem Projekt wird untersucht, wie die Aktivierung und Transkription von Shh molekular reguliert wird.

Teilprojekt A6

Daten zahlreicher Untersuchungen lassen vermuten, dass mitochondriale Gene, die oft als "Haushaltsgene" abgetan werden, eine wichtige Rolle beim Neuronenwachstum und bei der Gehirnentwicklung spielen. Eine Dysfunktion mitochondrialer Gene kann zu definierten Hirnentwicklungsdefekten wie Pachygyrie, Heterotopie und Polymikrogyrie und bis zur Fehlbildung ganzer Hirnstrukturen führen. Kinder mit Mutationen im NDUFV1-Gen leiden oft am Leigh-Syndrom mit schwerer

Epilepsie und Entwicklungsverzögerung (Abbildung 4). Durch eine gehirnspezifische Inaktivierung des Ndufvl-Gens des mitochondrialen Atmungskettenkomplexes I werden im Tiermodell die Auswirkungen einer Fehlfunktion der Mitochondrien auf die Hirnentwicklung untersucht.

Teilprojekt A7

Die Schilddrüsenhormone spielen bei der Entwicklung des Gehirns und des peripheren Nervensystems eine wichtige Rolle. Mutationen im Schilddrüsenhormontransporter Monocarboxylat-Transporter 8 (MCT8) führen zu schwachem Muskeltonus und Fehlen motorischer oder kognitiver Entwicklung. Bei Patienten mit defektem MCT8-abhängigem Schilddrüsenhormontransport fehlt die Wirkung des mütterlichen Schilddrüsenhormons schon während der frühen Embryonalentwicklung. Im Teilprojekt A7 werden mit Mausmutanten, die das fehlerhafte MCT8-Gen tragen, die frühen Effekte der Schilddrüsenhormone auf die Entwicklung des Nervensystems histologisch und molekular untersucht.

Teilprojekt B1

Das Gen Neuregulin-1 kodiert einen Wachstumsfaktor der EGF-Familie, der Proliferation, Migration und Differenzierung regulieren kann. Diese drei Prozesse erfüllen wichtige, unterschiedliche Funktionen während der Embryonalentwicklung, und verschiedene Krankheiten sind mit Veränderungen des Neuregulin-1/ErbB-Signals verknüpft. Es wird in vivo untersucht, welche zellulären Antworten von definierten Neuregulin-1/ErbB-induzierten intrazellulären Signalen ausgelöst werden, und welche Neuregulin-1-Isoformen und ErbB-Rezeptoren an bestimmten Entwicklungsprozessen beteiligt sind. Das besondere Interesse gilt den Effekten der Mutationen auf die Entwicklung und Funktion von myelinisierender und nicht-myelinisierender Glia im peripheren Nervensystem.

Teilprojekt B2

Zum besseren Verständnis der Entstehung von Verzweigungen an Dendriten und Axonen untersuchen wir die Mechanismen der cGMP-vermittelten Signaltransduktion während der neuralen Entwicklung. Frühere Untersuchungen haben gezeigt, dass die cGMP-abhängige Kinase I (cGKI) für die Bildung von Verzweigungen der

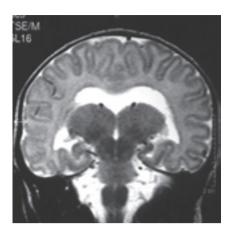


Abb.3: Bei Patienten mit Holoprosencephalie, die durch SHH-Mutationen verursacht wird, sind die frontalen kortikalen Hemisphären fusioniert, siehe Pfeil (mit freundlicher Genehmigung von Dr. I. Scheer, Pädiatrische Radiologie).

sensorischen Axone in der dorsalen Eintrittszone (DREZ) des Rückenmarks von funktioneller Bedeutung ist. Mit Hilfe biochemischer Untersuchungen, In-vitro-Versuchssystemen sowie der Analyse genetischer Mausmodelle sollen weitere Komponenten der cGMP-vermittelten Signalübertragung identifiziert werden, die in Neuronen an der Bildung von Verzweigungen beteiligt sind.

Teilprojekt B3

In diesem Projekt wird eine neue Gruppe von Genen, genannt PRGs (plasticity-related genes), untersucht, die bei der kortikalen Schichtenbildung und Verschaltung eine Rolle spielen (Abbildung 5). PRGs sind neuronenspezifische Komponenten des Lysophosphatsäure (LPA)-Signaltransduktionsweges. PRG-1 und 2 können den LPA-Signalweg während der Entwicklung des Nervensystems spezifisch modulieren.

Die Untersuchungen schließen die genaue Beschreibung von axonalem Wachstum, Zellmigration und Synaptogenese bei Einzelzell- und Schnittkulturen mittels Live-Imaging-Methoden ein. Der hohe Grad an Sequenzhomologie bei Vertebraten sowie das exklusiv neuronenspezifische Expressionsmuster von PRGs deuten auf eine mögliche Rolle bei Entwicklungsstörungen des menschlichen Nervensystems hin.

Teilprojekt B5

Sensorischer und allgemeiner Hörverlust treten auf, wenn sensorische Haarzellen

oder Nerven, mit denen sie in Verbindung stehen, geschädigt werden. Mutationen in Genen, die Ionenkanäle kodieren, stehen mit Taubheit in Verbindung. Der Beitrag der verschiedenen Ionenkanäle zur normalen Hörfunktion ist jedoch trotz des Wissens um ihren Expressionsort und ihrer funktionellen Eigenschaften vorerst unklar. Dieses Projekt untersucht die Rolle des Pkd2-Gens, eines in den auditorischen Spiralganglien stark exprimierten Kalziumionenkanals, im Kontext normaler Hörfunktion. Ziel ist es, den Beitrag dieser Ionenkanäle zur Funktion des zentralen Hörsystems in ein übergreifendes Modell des Hörapparates zu integrieren.

Teilprojekt B6

In dieser Studie wird die Rolle zweier unkonventioneller Myosinproteine für die Entwicklung sensorischer Neurone beim Erwerb der Mechanotransduktion durch Spinalganglien untersucht. Mutationen in den Genen Myo7a und Myo6, die für diese beiden Proteine kodieren, führen zu Hörstörungen bei Mensch und Maus. Die Proteine werden zudem für die Adaption des sensorischen Transduktionsprozesses in den Mechanorezeptoren der Haut benötigt. Unsere Arbeitshypothese ist, dass - vergleichbar mit den sensorischen Haarzellen des Ohres - der Aufbau mechanotransduktorischer Komplexe in sensorischen Ganglienzellen durch die Aktivität

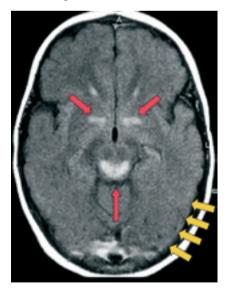


Abb. 4: Kernspintomographie des Gehirns eines Kindes mit Leigh-Syndrom, einer Entwicklungsstörung der Hirnrinde (gelbe Pfeile), die zusätzlich durch Abbau von Hirnsubstanz in den Basalganglien und im Hirnstamm (rote Pfeile) gekennzeichnet ist.

unkonventioneller Myosin-Motor-Proteine geschieht. Es werden neuartige elektrophysiologische Methoden angewendet, um den genauen zeitlichen Ablauf des Erwerbs mechanosensitiver Kanäle durch sensorische Neurone während der Mausentwicklung zu bestimmen. Parallel dazu wird die ausführliche Patientendatei der Klinik für Audiologie und Phoniatrie an der Charité genutzt, um Kinder und junge Erwachsene mit syndromaler und nichtsyndromaler Hörstörung zu identifizieren und genetische Auffälligkeiten analog zur Maus zu untersuchen.

Teilprojekt B7

Mutationen im GJA12-Gen, das für das Gap Junction Protein alpha 12 kodiert, sind mit der autosomal rezessiven Pelizaeus-Merzbacher-ähnlichen Erkrankung (PMLD), einer schweren hypomyelinisierenden Störung des Zentralnervensystems, assoziiert. Es wird der Einfluss von GJA12 auf den Myelinisierungsprozess und die Kommunikation zwischen Oligodendrozyten und Astrozyten untersucht. In beiden Systemen wird das Ausmaß der interzellulären Paarung erfasst. Klinisch werden weitere Patienten mit PMLD charakterisiert.

Teilprojekt B8

Fieberkrämpfe gehören zu den am häufigsten auftretenden Krampfanfällen und betreffen ca. 5% aller Kleinkinder. Die Auswirkung dieser Anfälle auf die Entwicklung der hippokampalen Formation und ihre Bedeutung für die Ausbildung einen späteren Temporallappenepilepsie (TLE) sind wenig verstanden. In diesem Projekt wird im Tiermodell untersucht, welche Veränderungen in den Eigenschaften bestimmter Rezeptoren in hippokampalen Pyramidenneuronen und/oder Interneuronen nach einem Fieberkrampf auftreten. Weitere Experimente sollen klären, ob Fieberkrämpfe die funktionelle Entwicklung der Kommunikation zwischen bestimmten hippokampalen Nervenzellen beeinträchtigen.

Zentralprojekt Z1

Zellkultur oder *in-vitro*-Experimente können nur beschränkt zur Identifikation einer Genfunktion im Gesamtorganismus herangezogen werden. Gezielte Mutagenese durch homologe Rekombination und die embryonale Stammzelltechnologie ermöglichen es, Gene in der Maus gezielt zu verändern und ihre Funktion in diesem

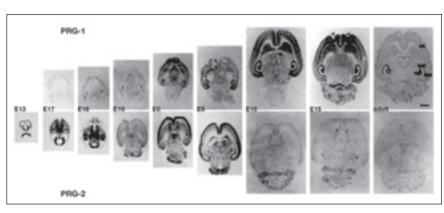


Abb. 5: Schichtenbildung im Kortex: Inverse Expressionsprofile von PRG 1 und PRG 2 während der Entwicklung des Gehirns (Ratte). PRG 1 zeigt sich (als dunkel markierte Bereiche) erst kurz vor der Geburt in der Hirnrinde, wohingegen PRG 2 schon sehr früh in der Embryonalentwicklung auftaucht. Diese inversen Expressionsprofile deuten auf spezifische Funktionen im Rahmen von Entwicklungsvorgängen im Gehirn hin.

Modellorganismus *in vivo* zu bestimmen. Um die Anwendung der aufwändigen Technologie für alle Interessenten zu ermöglichen und die Ausführung genetischer Tierexperimente zu optimieren, bietet das Zentralprojekt zur Herstellung genetisch veränderter Tiere folgende Serviceleistungen:

- Beratung und technische Hilfe bei der Herstellung von targeting-Vektoren
- Einschleusen der Vektoren in embryonale Stammzellen (ES) mittels Elektoporation, Selektion von ES-Zellkolonien und
 technische Hilfe bei der Identifizierung
 von ES-Zellen, die den Vektor mittels
 homologer Rekombination in ihr Genom
 eingebaut haben
- Beratung und technische Hilfe bei der Genotypisierung und Phänotypisierung von mutanten Mausstämmen.

Vorstand/Sprecher:

Prof. Dr. Robert Nitsch

Charité - Universitätsmedizin Berlin, Centrum für Anatomie, Institut für Zell- und Neurobiologie

Stellvertretende Sprecherinnen:

Prof. Dr. Carmen Birchmeier
Max-Delbrück-Centrum für Molekulare
Medizin Berlin-Buch, Entwicklungsbiologie/Signaltransduktion in Nerven und
Muskelzellen

Prof. Dr. Annette Grüters-Kieslich Charité-Universitätsmedizin Berlin, Klinik für Allgemeine Pädiatrie

Koordinatorin:

*Prof. Constance Scharff, Ph.D.*Freie Universität Berlin, Institut für Biologie, Verhaltensbiologie

Korrespondenzadresse

Prof. Dr. med. Robert Nitsch

Centrum für Anatomie Institut für Zell- und Neurobiologie Schumannstraße 20-21 10098 Berlin

Tel.: (030) 450 528 002 Fax: (030) 450 528 902

e-mail: robert.nitsch@charite.de www.charite.de/sfb665/

Fehlende Mitgliederadressen

Von folgenden Mitgliedern fehlt uns die korrekte Anschrift:

Eckert, Dr. Anne (vormals: Frankfurt) Gaida, Dr. Wolfram (vormals: Ingelheim) Geiger, Dr. Kathrin (vormals: Frankfurt/ Main)

Jaeger, Dr. Gunther (vormals: Köln) Koroll, Michael (vormals: Berlin) Kunz, PD Dr. Dieter (vormals: Basel) Maskri, Lyntha (vormals: Bochum) Schlack, Anja (vormals: Bochum) Schmitz, Dr. Frank (vormals: Homburg) Zappe, Anne-Catherin (vormals: Stuttgart)

Für Hinweise sind wir dankbar.

Der European Brain Council: eine Stimme der Neurowissenschaften in Brüssel

Manfred Westphal

Vor 4 Jahren hat sich in Brüssel der European Brain Council (EBC) formiert. Als Gründungsmitglieder fanden sich damals die European Federation of Neurosurgical Societies (EFNS), die European Association of Neurosurgical Societies (EANS), die European Federation of Neurological Associations (EFNA), die Federation of European Neuroscience Societies (FENS), das European College of Neuropharmacology (ECNP) und GAMIAN (Global Alliance for Mental Illness Advocacy Networks-Europe) zusammen mit Vertretern der Industrie als so genannte Gründungsmitglieder unter der Führung von Jes Olesen (EFNS, Kopenhagen) zusammen. Bemerkenswert ist die sehr simple Agenda dieser Gruppierung: Sie will bewirken, dass durch verstärkte Forschung in den klinischen und theoretischen Neurowissenschaften die Versorgung der Bürger Europas mit Erkrankungen des Nervensystems verbessert wird. Eine besondere Glaubwürdigkeit erhält diese Vereinigung dadurch, dass die Patientenorganisationen stark vertreten sind, denn EFNA stellt mit Mary Baker nicht nur die Vizepräsidentin, sondern repräsentiert sehr viele krankheitsbezogene Gruppen, so die Parkinsonvereinigungen, Multiple Sklerose-Verbände, die Migraine Association und ähnliche Organisationen. Korrespondierend sind die DANA Alliance for the Brain und eine Liaison zur WHO angeschlossen. Die Mitgliedsgesellschaften des EBC entsenden Vertreter in das "Board" und in einer jährlichen Vollversammlung werden die Boardmitglieder bestätigt und die Funktionäre gewählt sowie neue Mitglieder zugelassen, so im September 2006 EAP, die European Association of Psychiatrists. Die Industrie entsendet dabei zwei Vertreter, die von einer Versammlung der Industriepartner für jeweils zwei Jahre gewählt werden. Dabei wird die Pharmaindustrie und die Implantatindustrie vertreten, es ist aber offen, ob zukünftig alternativ auch Medizintechnik oder Krankenkassen vertreten sein werden. Vollmitglieder haben Stimmrecht.

Zielsetzung des EBC

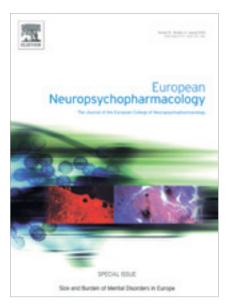
Der EBC zielt darauf, in Brüssel in Zusammenarbeit mit dem EU-Parlament und insbesondere der Kommission, hier dem Direktorat Forschung (DG-Research) den Boden dafür zu bereiten, dass dem Mittelzufluss für die Forschung an Erkrankungen des Nervensystems zunehmend mehr Priorität eingeräumt wird. Dabei geht es sowohl um die Bedeutung der Grundlagenforschung als auch Versorgungsforschung bei chronisch progredianten neurodegenerativen Erkrankungen, also die Integration aller Aspekte der Gesundheitsbelastung durch Erkrankungen des Nervensystems.

Arbeitsweise des EBC

In regelmäßigen Sitzungen des Boards werden Projekte entworfen, die in der Regel auf die sozioökonomische Bedeutung der Erkrankungen des Nervensystems abzielen. Die Sitzungen werden vorbereitet vom Sekretariat, das von Evelyn Sipido von der EFNS aus Florenz als so genannter "Liason Officer" gestaltet wird und von einem Geschäftsführer, derzeit Ian Regan, der ein ehemaliger Ressortleiter bei Ely-Lilly gewesen ist, jetzt freiberuflich arbeitet und ursprünglich als Industrievertreter im Board war. Wichtig für die Arbeit ist die direkte Interaktion mit den EU-Parlamentariern und der Kommission, die bei mehreren Gelegenheiten schon stattgefunden hat. Je nach ihren Beziehungen zur Industrie oder unabhängigen Geldgebern versuchen alle Boardmitglieder zusätzlich zu den Jahresbeiträgen der Fachgesellschaften Mittel für das EBC-Budget einzuwerben. Zukünftig soll mit eigenen Veranstaltungen der Mittelzufluss gesichert werden, zum Beispiel dem "Annual EBC Forum".

Bisherige Projekte und Förderung

Prototypisch für die Arbeitsweise des EBC sind zunächst drei Projekte. Durch Bemühungen von Jes Olesen, dem Präsidenten des EBC wurde ein unabhängig zu verwendendes Stipendium (unrestricted grant) von Lundbeck Inc. eingeworben, mit dem die sozioökonomische Belastung durch Erkrankungen des Nervensystems in Europa erfasst werden sollte. Dazu wurden krankheitsspezifische Gruppen von Epidemiologen gebildet, die die notwendigen Daten erhoben haben, die dann von dem Hauptkontraktor dieses Projektes, Stockholm Health Economics (SHE), in ent-



sprechende Modelle eingespeist wurden. Das Ergebnis ist als Sonderheft des European Journal of Neurology Anfang 2005 erschienen (1). Hauptergebnis ist, dass die jährlichen direkten und indirekten Kosten durch Erkrankungen des Nervensystems sich für Europa auf 380 Mrd. Euro belaufen. Dabei spielen die psychiatrischen Erkrankungen wie Depression, Angsterkrankungen und bipolare Störungen die weitaus größte Rolle. Die Veröffentlichung dieses Berichtes wurde offiziell formal in das Europäische Parlament verlegt und erfolgte durch das EBC-Board anlässlich eines Arbeitsessens mit den EU-Parlamentariern, an die das Sonderheft verteilt wurde. Die gleichzeitig in Kurzvorträgen zusammengefassten Ergebnisse und die sich daraus ergebenden Notwendigkeiten für verstärkte Forschungsförderung und Verbesserung der Versorgungsstrukturen war den anwesenden Parlamentariern zwanglos ersichtlich. Diese Veranstaltung allein hat wahrscheinlich schon dazu geführt, dass "Brain Diseases/Brain Research" für das 7. Rahmenforschungsprogramm (7FWP) deutlich im Sinne einer eigenen Förderungskategorie höher priorisiert wurde.

Parallel zu dieser Erhebung hat sich der EBC damit befasst, ein europäisches Rahmenprogramm für die Forschungsförderung der europäischen Neurowissenschaften zusammenzustellen. Für 40 große Themenkomplexe wurden jeweils durch die Vertreter der Fachgesellschaften Autoren der jeweiligen Spezialisierung benannt, die unter Einbeziehung eines Patientenvertreters und gegebenenfalls auch eines Vertreters der Industrie Themenkomplexe zusammenstellen sollten, wobei die Redaktionsleitung sowohl bei Grundlagenwissenschaftlern oder Klinikern liegen konnte. Diese haben Grundrisse entworfen, die im Sinne des Bench to Bedside Konzepts

aufzeigen, wo die bisherigen Ergebnisse und Stärken der europäischen Forschung liegen, was in Zukunft gemacht werden muss und wie es erreicht werden kann. Diese so genannte Consensus Document For Brain Research in Europe ist dann als ein Sonderheft des Journal for Neurology, Neurosurgery and Psychiatry erschienen (2). Auch dieses Heft wurde anlässlich seiner Veröffentlichung bei einem offiziellen Empfang im Europaparlament einer Gruppe von Parlamentariern übergeben, die sich als spezielle Interessengruppe unter der Führung von dem britischen EMP John Bowies formiert hatte. Diese Übergabe hat sich ebenfalls als sehr erfolgreich erwiesen und hoffentlich nachhaltig das Interesse und Bewusstsein für die Bedeutung der Forschung an Erkrankungen des Nervensystems implantiert.

Basierend auf einer ersten Fassung dieses Consensus Documents fand Ende 2005 auf Einladung der Kommission eine Sitzung im Forschungsdirektorat in der Sektion biomedizinische Wissenschaften in Brüssel statt, wozu zusätzlich zum Board des EBC auch eine internationale Gruppe renommierter Neurowissenschaftler auf Auswahl der Kommission eingeladen war. Hier wurden erste Grundzüge für die ..Neuro"-Förderung für das 7FWP skizziert, wobei sich daraus eine ständige Einrichtung ergeben soll. Die Kommission selbst wünscht diesen Sachverstand, um möglichst sinnvolle Projekte auszuschreiben und gibt dabei offen zu, dass sie auf diese Beratung angewiesen ist, insbesondere weil Forschungsprogramme unterstützt werden sollen, die auch schlussendlich in einer besseren Gesundheitsversorgung münden sollen.

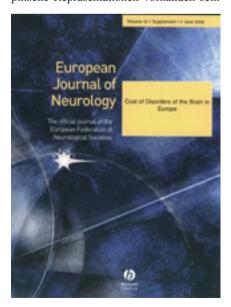
Der EBC hat selbst auch die Möglichkeit, EU-Projektgelder zu beantragen, und in einem solchen Rahmen wird das RABRE Projekt gefördert. Es handelt sich dabei um eine EU-weite Erhebung bzgl. der Research Allocation to Brain Research in Europe, deren Projektleitung bei Jes Olesen liegt, der für die einzelnen EU-Mitgliedsländer Projektleiter beauftragt hat, diese Daten zusammenzutragen. Daraus wären regionale Defizite zu erkennen und möglicherweise auch interessante Korrelationen zu Aufwendungen und wissenschaftlichem Output.

Ein wesentliches Zukunftsprojekt wird das Annual EBC Forum sein, das wahrscheinlich das erste Mal im Februar 2008 in Brüssel stattfinden wird. Dabei soll jeweils eine Krankheit im Zentrum stehen, beginnend mit Parkinson. Ausgehend von einer durch SHE präsentierten Analyse der sozioökonomischen Bedeutung einer Erkrankung wird durch ausgewiesene Experten dargestellt, welche Forschungsergebnisse, schwerpunktmäßig aus Europa, das Verständnis und das Management der Erkrankung verändert haben. Dann folgen

die Patienten mit einer Analyse der noch bestehenden Probleme und offenen Fragen, aus denen sich wiederum die Darstellung aktueller und zukünftiger integrierter Forschungsprojekte wieder durch ausgewiesene Grundlagenwissenschaftler ergibt. Teil des Forums ist auch eine Art Festvorlesung durch entweder einen sehr prominenten Patienten oder Angehörigen, oder einen besonders ausgewiesenen Wissenschaftler. Zielgruppe der begrenzten Zuhörerschaft sollen wieder Politiker, Gesundheitsökonomen, große Arbeitgeber der Industrie, die Sozialversicherungsträger, Pharmaindustrie und die Trendanalysten jeglicher Beratungsindustrie sein. Sollte das Format tragen, könnte hier ein besonderes Forum der Verknüpfung zwischen Wissenschaft, Gesundheitsversorgung, Patienten und Politik zum Wohle der Förderung der Erforschung der Erkrankungen des Nervensystems geschaffen werden.

Interaktion mit den EU-Mitgliedsländern

Das Modell des EBC scheint für einige Mitgliedsländer der EU attraktiv zu sein und so werden derzeit in einigen Ländern nationale BCs gegründet. Der EBC zielt aber in keiner Weise darauf ab, irgendwann ein Dachverband nationaler BCs zu werden, man könnte aber durchaus aus den Erfahrungen der anderen lernen und aus den nationalen BCs Ideen auf die Europäische Ebene tragen oder umgekehrt die nationalen BCs bitten, für länderspezifische Projekte, zum Beispiel den RABRE-Part für Deutschland entsprechende Experten für Arbeitsgruppen zu benennen. Ansonsten wird es so sein, dass auf Grund der natürlichen Fluktuation der Personen im EBC-Board beständig wechselnde geographische Repräsentationen vorhanden sein



werden, der EBC also niemals eine nationale Interessengruppe werden kann.

Deutschland und der EBC

Aus dem bisher Gesagten ergibt sich nach Ansicht des Verfassers eine Aufforderung, auch in Deutschland dahingehend aktiv zu werden. dass auf die Stärkung der klinischen und experimentellen Neurowissenschaften hingewirkt wird. Es ist dabei aber wahrscheinlich in der deutschen Situation nicht sinnvoll, einen deutschen BC zu gründen. Es gibt in Deutschland bereits zu viele Vereine und Verbände, und die Überzahl lässt sich an den angestrebten Auflösungen des Vereins zur Erforschung des Gehirns und des Gesamtverbandes deutscher Nervenärzte ablesen. Es sollte in Deutschland ernsthaft darüber nachgedacht werden, aus der neurowissenschaftlichen Gesellschaft heraus, in der sich ja auch klinische Neurowissenschaften wieder finden, eine Plattform zu finden, von der aus man mit der Politik interagieren kann. Es gibt diesbezüglich noch die Arbeitsgemeinschaft klinische Neurowissenschaften, die hier einbezogen werden kann. Von überragender Bedeutung wird es sein, die Patienten einzubinden, das hat die Arbeit des EBC gezeigt. Wenn es gelingt analog zum EBC, in der deutschen Politik die Notwendigkeit die Neurowissenschaften zu unterstützen zu betonen und auch die für Europa tätigen deutschen Politiker auf die Arbeit des EBC in Brüssel vorzubereiten, kann das nur allen nützen.

Weitere Informationen zum EBC sind zu finden unter www.europeanbraincouncil.org.

Literatur

Andlin-Sobocki, P., Jönsson, B., Wittchen, H.U. und Olesen, J. (Guest Editors) (2005): Cost of Disorders of the Brain in Europe. European Journal of Neurology, 12: Suppl. 1, June 2005

Olesen, J., Baker, M.G., Freund, T., Di Luca, M., Mendlewicz, J., Ragan, I., und Westphal, M. (2006): Consensus document on European brain research. J Neurol Neurosurg Psychiatry, Suppl. 1: 1-49.

Wittchen, H.-U., Jönsson, B. und Olesen, J. (Guest Editors) (2005): Size and Burden of Mental Disorders in Europe. Journal for the European College of Neuropsychopharmacology, 15, Number 4, August 2005

Korrespondenzadresse

Prof. Dr. Manfred Westphal

Universitäts-Krankenhaus Eppendorf Neurochirurgische Klinik und Poliklinik Martinistr. 52, D-20246 Hamburg Tel.: + 49 (0) 40 42803 3750 e-mail: westphal@uke.uni-hamburg.de

Bericht Forum 2006 – FENS Forum in Wien bricht Rekorde

Alois Saria

Das FENS Forum in Wien wurde erfolgreich durchgeführt und hat auch mehrere Rekorde gebrochen. Die Zahl der wissenschaftlichen Teilnehmer betrug 4.848 validierte Teilnehmer (d.h. vorregistrierte Teilnehmer plus Neuregistrierungen on-site abzüglich der "no-shows"), 33 Teilnehmer des EU-Marie-Curie-Programms "Neurotrain", die nicht in die Datenbank eingetragen wurden und 340 Aussteller, also insgesamt 5.221 Teilnehmer.

Wien hat damit das bisher größte Forum in Paris 2002 mit 4.833 validierten wissenschaftlichen Teilnehmern – von Brighton 2000 liegen nur Schätzungen vor – übertroffen. Ebenso sind die Zahl der Studenten (1.953 bzw. ca. 40% der Teilnehmer gegenüber 1.689 bzw. ca. 35% in Paris) und die Zahl der teilnehmenden Länder (64 gegenüber 51 in Lissabon) ein neuer Rekord. Zu diesem schönen Erfolg hat sicher die hervorragende Zusammenarbeit zwischen den gastgebenden



Bemerkenswert ist auch die Zunahme an Teilnehmern aus fast allen europäischen Nationen außer Frankreich und Großbritannien sowie die überdurchschnittliche Zunahme an Teilnehmern aus asiatischen Ländern. Dies deutet auf einen zunehmenden Bekanntheitsgrad der FENS auch außerhalb Europas und/oder die Attraktivität und Erreichbarkeit des Veranstaltungsortes hin.

Die Länderverteilung der Teilnehmer ist in Abb. 1 dargestellt.



Zufriedenheitsgrad der Teilnehmer betrifft. Insgesamt wurde ein sehr hoher Zufriedenheitsgrad erreicht. Die Frage, ob das Forum in Wien die persönlichen Erwartungen erfüllt hätte, beantworteten nur 1,5% mit nein (siehe Abb.2).

Besonders zufrieden waren die Teilnehmer mit der Infrastruktur des Veranstaltungsortes und der Vor-Ort-Betreuung der Teilnehmer, was auf die hervorragende Arbeit der Organisationsleitung von Christiane Riedl, unserer LOC-Sekretärin, und der des Austria Centers (Andrea Schütz) sowie die Leitung der Registratur durch die Wiener Medizinische Akademie (Jerome Del Picchia und Romana König) zurückzuführen ist. Kritik gab es im Bereich des Programms, teilweise als Folge des Nicht-Einhaltens von Redezeiten der Sprecher und daraus resultierender Über-



lappungen des Programms. Die Organisation betreffend wurde das Catering als teilweise nicht ausreichend effizient oder, besonders von Studenten, als zu teuer bezeichnet (rund 30% waren weniger zufrieden oder nicht zufrieden).

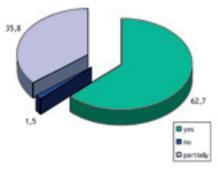


Abb.2: Ergebnis der Evaluierung in Bezug auf das Erfüllen persönlicher Erwartungen

Teilnehmerverteilung nach Ländern mit Studentenanteil (30 Länder mit mehr als 20 Teilnehmern, insgesamt 64 Länder vertreten)



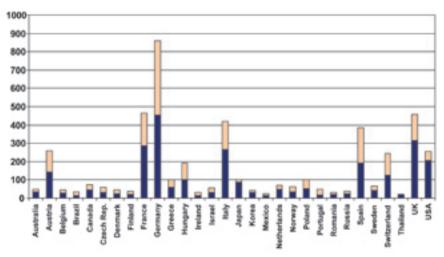


Abb. 1: Verteilung der Teilnehmer nach Ländern, aufgeschlüsselt in Studenten und andere

Gesellschaften aus Österreich (259 Teilnehmer) und Deutschland (859 Teilnehmer) entscheidend beigetragen. Auch das Social Program (die FENS Night in der Krieau mit über 5.000 Teilnehmern und die Student Night mit rund 1.500 Studenten im Wiener Rathaus) wurde enthusiastisch angenommen.

Eine detaillierte Evaluierung (Auswertung von über 1000 ausgefüllten Fragebögen) brachte wichtige Aufschlüsse über die verschiedenen Aspekte der Organisation, des Veranstaltungsortes und des wissenschaftlichen Programms, sowohl was die Bedeutung für die Teilnehmer als auch den

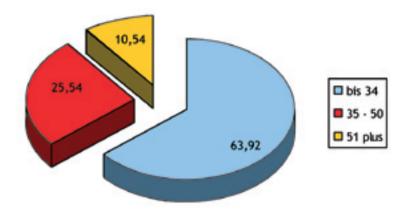


Abb. 3: Altersverteilung der Teilnehmer

Aus den demografischen Daten ergibt sich ein sehr hoher Anteil an jungen Teilnehmern (64% der Teilnehmer waren jünger als 35, siehe Abb. 3). Der Anteil der Studenten aus Deutschland (24,3% aller Studenten) war überdurchschnittlich hoch. Der Frauenanteil betrug 53,8%. Diese Zahlen sprechen auch für die besondere Bedeutung der Poster Sessions, auf die großer Wert gelegt wurde, um den insgesamt 3.289 Posterpräsentationen entsprechenden Raum und Platz für ausreichende Beachtung zur Verfügung zu stellen. Anderseits zeigen

diese Zahlen auch, dass in Zukunft noch Maßnahmen entwickelt werden müssen, um die Attraktivität des FENS Forums für "Senior Scientists" zu erhöhen.

Die detaillierten Ergebnisse der Evaluierung werden in die Planung zukünftiger FENS Foren einfließen und damit auch zur Kostenoptimierung beitragen.

Die kommerzielle Ausstellung wurde von 107 Unternehmen auf rund 1000 m² Nettofläche gestaltet. Das Feedback der Aussteller war sehr positiv, sicherlich unterstützt durch die Positionierung der Aussteller im Zentralbereich der Posterhallen und durch die hervorragende und professionelle Betreuung der Aussteller durch Kris Herlitz, der seine ganze jahrelange Erfahrung aus der Ausstellungsleitung des SfN Meetings in den USA einbringen konnte.

Insgesamt darf ich daher festhalten, dass die Veranstaltung einen äußerst positiven Eindruck auch auf internationaler Ebene hinterlassen hat, und ich bedanke mich noch einmal für die Zusammenarbeit innerhalb der NWG und der ANA und für die zahlreiche aktive Beteiligung des Großteils der Mitglieder beider Gesellschaften.

Innsbruck, 12. Oktober 2006

Korrespondenzadresse

Prof. Dr. Alois Saria

Präsident des lokalen Organisationskomitees, FENS Forum Wien 2006 Medizinische Universität Innsbruck Univ.-Klinik für Psychiatrie/ Neurochem. Labor Anichstr. 35, 6020 Innsbruck/Austria Tel.: + 43 512 504 23715

Fax: + 43 512 504 23716 e-mail: alois.saria@uibk.ac.at

Neurowissenschaften in der gymnasialen Oberstufe 2007– Lehrerfortbildung der Neurowissenschaftlichen Gesellschaft

Auch im Jahr 2006 bietet die Neurowissenschaftliche Gesellschaft e.V. in Zusammenarbeit mit dem Verband Deutscher Biologen wieder bundesweit kostenlose Fortbildungsveranstaltungen für Lehrer der gymnasialen Oberstufe an. Interessierte Lehrer sind herzlich zur Teilnahme eingeladen.

Das Programm konnte mit der freundlichen Unterstützung der Gemeinnützigen Hertie-Stiftung verwirklicht werden.

> 17. Januar 2007, Berlin Sucht und Gehirn

Kontakt: PD Dr. Petra Skiebe-Corette Tel.: 030.8385 4905/Fax: 030.8385 5455 e-mail: skiebe@neurobiologie.fu-berlin.de

≥ 28. Februar 2007, Münster Stechen – Ziehen – Bohren: Zur Neurobiologie des Schmerzes

Kontakt: Dr. Katharina Krueger Tel.: 0251.835 8118 oder 835 8136 (Labor) Fax: 0251.835 5551

e-mail: katharina.krueger@uni-muenster.

▷ 6. März 2007, Düsseldorf Wege ins Gehirn – Techniken der funktionalen Bildgebung

Kontakt: Dr. Bettina Pollok Tel.: 0211.8111 6716 Fax: 0211.811 9032

e-mail: bettina.pollok@uni-duesseldorf.de

Gemeinnützige **Hertie-Stiftung**





▶ 14. März 2007, Bochum Moderne Aspekte der Neurobiologie der Schizophrenie

Kontakt: Prof. Dr. Georg Juckel Tel.: 0234.507 7251

e-mail: Seza.Oezguerdal@wkp-lwl.org

> 14. März 2007, Kevelaer Neurobiologie des Lernens – Einblicke in die Funktionsweisen des menschlichen Gehirns

Kontakt: Dr. Susanne Wiersma Tel.: 02832.101 440 oder 101 401 (Sekretariat)

e-mail: s.wiersma@marienhospital-kevelaer de

laer.de



4. Magdeburger Tag der Erziehung: Aus der Hirnforschung in die Schulpraxis!

Kontakt: Dr. Michael Gruss

Tel.: 0391.626 3521 Fax: 0391.626 3618

e-mail: gruss@ifn-magdeburg.de

> 23. März 2007, Heidelberg Signalmoleküle des Nervensystems: neue Techniken und Ergebnisse der molekularen und zellulären Neurobiologie

Kontakt: Prof. Dr. Andreas Draguhn

Tel.: 06221.544 056 Fax: 06221.546 364

e-mail: andreas.draguhn@physiologie.uni-

heidelberg.de

Kontakt: Prof. Dr. Jochen Oehler

Tel.: 0351.458 4450 Fax: 0351.458 5350

e-mail: jochen.oehler@mailbox.tu-dresden. de, Sabine.Einert@mailbox.tu-dresden.de

Mai 2007, Freiburg Fortschritte in den Neurowissenschaften

Kontakt: Dr. Simone Cardoso de Oliveira

Tel: 0761.203 9575 Fax: 0761.203 9559

e-mail: cardoso@bccn.uni-freiburg.de

▶ 29. Mai 2007, Aachen Grundlegende Neurobiologie

Kontakt: Prof. Dr. Hermann Wagner

Tel.: 0241.802 4835 Fax: 0241.802 2133

e-mail: wagner@bio2.rwth-aachen.de

≥ 26. Oktober 2007, Berlin Vom Verhalten zum Molekül

Kontakt: Prof. Dr. Randolf Menzel

Tel.: 030.8385 3930 Fax: 030.8385 5455

e-mail: menzel@neurobiologie.fu-berlin.de

□ 30. November 2007, Göttingen Verhaltensbeobachtungen und elektrophysiologische Messungen an schwachelektrischen Fischen

Kontakt: Dr. Anne-Sophie Koch

Tel.: 0551.391 2873 Fax: 0551.391 2951

e-mail: askoch@xlab-goettingen.de

Kursprogramm 2007

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

▶ 18. - 19. Dezember 2006 Einführung in Bau und Funktion des Primaten-Gehirns

Ort der Veranstaltung: Universität Tübingen, Anatomisches Institut, Österbergstr. 3, 72074 Tübingen

Anmeldeschluss: 15. November 2006 Themen: Makroskopische und mikroskopische Anatomie der Gehirne von Maus, Schaf und Mensch. Studium und Präparation von fixierten Gehirnen in situ und "in tabula";

Studium von plastinierten Schnittserien, Hirnstamm- und Faserpräparaten.

Organisation und Anmeldung: Prof. Dr. H.-J. Wagner, Tel.: 07071-297 3019; Fax: 07071-294 014, e-mail: hjwagner@anatu.uni-tuebingen.de, Dr. M. Ott, Tel.: 07071-297 3026; Fax: 07071-294 014, e-mail: ott@anatu.uni-tuebingen.de

> 21. - 23. Februar 2007

Transkranielle Magnet- und Gleichstromstimulation (TMS/tDCS)

Ort der Veranstaltung: Abteilung Klinische Neurophysiologie, Universität Göttingen, Robert-Koch-Straße 40, 37075 Göttingen **Anmeldung**: ab Januar 2007

Themen: Theoretische Grundlagen und praktische Anwendungen nicht-invasiver Hirnstimulation am Menschen: (repetitive)

transkranielle Magnetstimulation und transkranielle Gleichstromstimulation.

Organisation und Anmeldung: Dr. Nicolas Lang, Tel.: 0551-398 457, e-mail: nlang@gwdg.de

> 26. - 30. März 2007

Neurobiological Practical Course - Hearing

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

Anmeldeschluss: 12. Januar 2007

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. (Homepage: www.uni-tuebingen.de/cochlea)

Organisation: Prof. Dr. A.W. Gummer Anmeldung: Anne Seeger, Universitäts-HNO-Klinik, Sektion Physiologische Akustik und Kommunikation, Elfriede-Aulhorn-Str. 5, 72076 Tübingen; Tel.: 07071-298 8191; Fax: 07071-294 174; e-mail: anthony.gummer@uni-tuebingen.de

> 23. - 24. April 2007

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



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

Anmeldeschluss: 28. Februar 2007

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

Organisation und Anmeldung: Gabriela Seidel-Hart, Neurologische Klinik, Charité; Tel.: 030-4505 60122; Fax: 030-4505 60942; e-mail: gabriela.seidel@charite.de

> 23. - 25. Mai 2007

Organotypische Hirnschnittkulturen als Plattformtechnologie für die Neurowissenschaften

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

Anmeldeschluss: 7. Mai 2007

Themen: Praktische Arbeiten und theoretisches Wissen zur Herstellung von organotypischen Hirnschnittkulturen (Hippocampus/Ratte) für die Verwendung von experimentellen Transplantationsarbeiten oder translationellen Anwendung in den Neurowissenschaften. (Homepage: www.epilepsie-register.de)

Organisation und Anmeldung: Prof. Dr. I. Blümcke, Lehrstuhl für Neuropathologie, Universität Erlangen-Nürnberg, Krankenhausstr. 8-10, 91054 Erlangen, Tel.: 09131-852 6031; Fax: 09131-852 6033, e-mail: bluemcke@neuropatho.med.unierlangen.de

> 5. - 7. Juni 2007

Immunhistochemie in der Neurobiologie

Ort der Veranstaltung: Paul-Flechsig-Institut für Hirnforschung, Universität Leipzig, Jahnallee 59, 04109 Leipzig Anmeldeschluss: 15. Mai 2007

Themen: Immunfluoreszenz-Mehrfachmarkierungen neuronaler, glialer und vaskulärer Marker im Rattenhirn, Darstellung von Neurogenese-Markern, Neuronentypisierung durch simultane Detektion von Neurotransmittern und ihren Transportern, Neuropeptiden, Kalzium bindenden Proteinen und Neurotrophin-Rezeptoren, Immunperoxidase-Doppelmarkierungen, Digoxigenin markierte Primärantikörper für die Immunhistochemie. Kombination immun- und lektinhistochemischer Verfahren, in vivo-Markierung cholinerger Nervenzellen, Präparation und Applikation fluorochromierter Primärantikörper, Analyse der Schnittpräparate mit Fluoreszenzmikroskopie und konfokaler Laserscanningmikroskopie

Organisation und Anmeldung: PD Dr. Wolfgang Härtig, Paul-Flechsig-Institut für Hirnforschung, Universität Leipzig, Jahnallee 59, 04109 Leipzig, Tel.: 0341-972 5772; Fax: 0341-972 5749, e-mail: hartig@medizin.uni-leipzig.de

> 25. - 27. Juni 2007

Methoden der Mutationsdetektion Ort der Veranstaltung: Institut für Neuropathologie, Universitätsklinikum Düsseldorf, Moorenstr. 5, 40225 Düsseldorf Anmeldeschluss: 31. Mai 2007

Themen: Theoretische Einführung in verschiedene Methoden der Mutationsdetektion (SSCP/Heteroduplex, TGGE, DHPLC); Durchführung von Mutationsanalysen: DNA-Extraktion, PCR, SSCP/Heteroduplex-Analyse, Sequenzierung, Datenanalyse. (Homepage: www.uniklinik-duesseldorf.de/neuropathologie)

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

≥17. - 21. September 2007 Brain Proteomics: 2D-Gelelektrophorese und Massenspektrometrie

Ort der Veranstaltung: Universität Kaiserslautern, Abteilung Tierphysiologie, Erwin-Schrödinger-Str. 13, 67663 Kaiserslautern

Anmeldeschluss: 15. Juni 2007

Themen: Präfraktionierung von komplexen Proteinproben, 2D-Gelelektrophorese von Proteingemischen, Gelfärbemethoden: Silber, Coomassie, Fluoreszenz, Probenvorbereitung für die Massenspektrometrie, MALDI-Massenspektrometrie: Peptidmassenfingerprint-Analyse, ESI-Massenspektrometrie: Peptidsequenzierung

Organisation und Anmeldung: Dr. Michael Becker, Tel.: 0631-205 5002/5003, Fax: 0631-205 4684, e-mail: mibecker@rhrk. uni-kl.de

> 24. - 28. September 2007 Neurale Genexpression

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

Anmeldeschluss: 1. April 2007

Themen: Zelltransfektion, RNAi und Überexpression, RT-PCR; Real-Time-PCR, in situ-Hybridisierung. (Homepage: www. neurologie.uni-duesseldorf.de/priv-mueller/index.html)

Organisation und Anmeldung: Dr. Frank Bosse, E-Mail: bosse@uni-duesseldorf.de, Dr. Patrick Küry, Prof. Dr. H. W. Müller, Tel.: 0211-811 7822; Fax: 0211-811 8411

September/Oktober 2007 Psychophysische Methoden und Matlab Programmierung

(genauer Termin siehe Webseite)

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

Anmeldeschluss: 1. August 2007

Themen: Erlernen weit verbreiteter psy-

chophysischer Methoden mit dem Ziel, konkrete Forschungsprojekte durchführen zu können. Psychometrische Funktionen, Signalentdeckungstheorie, Bildverarbeitung, Fouriertransformation, Monitor-Kalibrierung, Gammakorrektur. Grundlegende Einführung in die Programmierung mit Matlab und die Stimulusgenerierung mit der Psychophysics Toolbox; keine vorherigen Programmierkenntnisse erforderlich; ausführliche, praktische Programmierübungen. (Homepage: www.allpsych. uni-giessen.de/vf/WS-2007-blockkursmethoden-visuelle-psychophysik/)

Organisation und Anmeldung: Dr. Volker Franz, Justus-Liebig-Universität, FB 06/Allg. Psychologie, Otto-Behaghel-Str. 10F, 35394 Gießen, e-mail: volker. franz@psychol.uni-giessen.de

> 1. - 5. Oktober 2007 Analysis and Models in Neurophysio-

Ort der Veranstaltung: Albrecht-Ludwigs-Universität Freiburg, Institut für Biologie I, Hauptstr. 1, 79104 Freiburg Anmeldeschluss: 30. Juni 2007

Themen: Neuron models and point processes, systems and signals, spike train statistics and correlation measures, local field potentials and synaptic plasticity. Lectures, and exercises in Mathematica and Matlab. (Homepage: www.brainworks. uni-freiburg.de/teaching/nwg-course/)

Organisation und Anmeldung: PD Dr. Grün, e-mail: nwg-course@biologie.uni-freiburg.de

Kontaktadressen

Für die neurowissenschaftlichen Graduiertenkollegs

Prof. Dr. Guido Reifenberger

Universität Düsseldorf Institut für Neuropathologie

Moorenstr. 5 40225 Düsseldorf

Tel.: + 49 (0) 211 8118 660 Fax: + 49 (0) 211 817 804

e-mail: reifenberger@med.uni-duesseldorf.de www.uni-duesseldorf.de/Neuro-Kolleg/NeuroGRKs/main.htm

Neurowissenschaftliche Gesellschaft e.V.

Max-Delbrück-Centrum für Molekulare Medizin (MDC) Berlin-Buch Robert-Rössle-Str. 10

13092 Berlin

Tel.: + 49 (0) 30 940 63336 Fax: + 49 (0) 30 940 63819 e-mail: gibson@mdc-berlin.de nwg.glia.mdc-berlin.de

Hirnforschung in Deutschland 1849 bis 1974 – Briefe zur Entwicklung von Psychiatrie und Neurowissenschaften sowie zum Einfluss des politischen Umfeldes auf Wissenschaftler

Besprochen von Georg W. Kreutzberg, MPI für Neurobiologie, Am Klopferspitz 18, 82152 Martinsried

Es ist zu berichten über eine epochale archivarische Leistung, nämlich die Sammlung von Briefwechseln deutscher Hirnforscher, Psychiater und Neurologen, Psychologen und Philosophen zwischen 1849 und 1974. Wir verdanken dieses Werk nicht einem professionellen Archivar, sondern einem von uns: Prof. Jürgen Peiffer, Neuropathologe und langjähriger Direktor des Hirnforschungsinstituts der Universität Tübingen. Im Untertitel erläutert er ..Briefe zur Entwicklung von Psychiatrie und Neurowissenschaften sowie zum Einfluss des politischen Umfeldes auf Wissenschaftler". Er setzt damit auch den Akzent des zeitgeschichtlichen Zusammenhangs, zu dem Peiffer schon wichtige Beiträge geliefert hat.

In der Einleitung werden die Methodik des Unterfangens, seine Zielsetzung, die Kriterien der Bearbeitung und der Kommentierung sowie die Adressaten dargelegt. Teil II geht der Dokumentation der Briefe (Teil III) voraus und ist im Kern eine Analyse der dramatischen Entwicklung der Hirnforschung von der Mitte des 19. Jahrhunderts bis in die Zeit der heutigen Neurowissenschaften. Hier werden die prägenden Theorien der Neuroanatomie, die Konzepte der Lokalisationslehre, der Histopathologie, der Neurogenetik u.a. exemplarisch dargestellt. Hier ist auch die Biologie des Nervensystems, wie sie durch die vergleichende Anatomie und Entwicklungsgeschichte erarbeitet wurde, berücksichtigt. Ebenso findet die vergleichende Psychologie und die Beziehungen zur Psychiatrie und Philosophie Beachtung.

Im Rückblick auf die historischen Ereignisse des 20. Jahrhunderts ist es auch bemerkenswert, dass der Autor den "Einflüssen des politischen Umfeldes auf Wissenschaftler" ein eigenes Kapitel widmet, das sich mit

großer Sach- und Detailkenntnis um Objektivität bemüht.

Der größte Teil des Buches, ca. 50 Seiten, ist der Dokumentation des Briefbestandes gewidmet. Hier wird einerseits eine komplette Regesten-Tabelle aufgelistet, um dann ergänzt zu werden von einer Auswahl vollständiger Abschriften wichtiger Originalbriefe z.B. von Emil du Bois-Reymond, Franz Nissl, Ludwig Echinger, Emil Kraepelin, Max Bielschowsky, Gustav Retzius, Max Nonne, Karl Jaspers.

Briefe haben ihren eigenen Charme und zeigen uns die großen Geister der Wissenschaft in einem anderen Licht als die nüchterne Synopsis der Geschichtswissenschaften. Die persönlichen Tugenden, die zur Wissenschaft so notwendig sind, erscheinen vor unseren Augen: Mut, Geduld, Glück, Wissensdurst und Intuition.

Mit einem Anhang, der die Kurzbiographien der in den Brief genannten Personen aufzeichnet, komplettiert der Autor sein Werk auf perfekte Weise. An dieser Arbeit wird jeder seine Freude haben, der sich über diese Epoche der deutschen Hirnforschung und darüber hinaus ihrer internationalen und zeitgeschichtlichen Vernetzung informieren will.

Jürgen Peiffer (Hrsg.)

Hirnforschung in Deutschland 1849 bis 1974 Springer Verlag Heidelberg, Berlin, New York, Tokio 2004 Hardcover, 1.196 S., 11 farb. Abb. ISBN 3-540-40690-5 EUR 119,00

MRT des Zentralnervensystems

Besprochen von PD Dr. Stephan A. Brandt und PD Dr. Randolf Klingebiel, Neurologische Klinik, Abteilung Neuroradiologie, Charité - Universitätsmedizin Berlin, Charitéplatz 1, 10117 Berlin

Die Neurologie und die Neuroradiologie haben von enormen methodischen Fortschritten profitiert, die es erlauben, immer differenziertere klinische und wissenschaftliche Fragestellungen zu beantworten. Das stellt sich vor allem durch die Entwicklung der Magnetresonanztomographie dar, die, wie Klaus Sator in seinem Geleitwort beschreibt, in ihrer Anfangsphase eher durch Schwächen als durch Stärken gekennzeichnet war. Inzwischen ist das MRT des zentralen Nervensystems aus dem

klinischen Alltag und der Forschung nicht mehr wegzudenken.

Die Autorenliste liest sich wie das "Who is Who?" der deutschen Neuroradiologie und garantiert geballte neuroradiologische Kompetenz. Das ist sicher die herausragende Stärke dieses Buches.

Bei der Durchsicht des Buches stehen dann zwei Fragen im Vordergrund: An wen wendet sich das Buch (Zielgruppe) und, damit verbunden, welcher Bestimmung soll es dienen (Lehrbuch oder Nachschlagewerk)?

Diese Fragen lassen sich tatsächlich auch nach der Lektüre nicht eindeutig beantworten. Darin offenbart sich die konzeptionelle Schwäche des Werkes, das für ein Nachschlagewerk im Textteil zu ausführlich geraten ist, dem im Online-Zeitalter überholten Lehrbuchkonzept aber durch eine kompakte Gliederung und Hervorhebungen ("Tipps und Tricks") zu entkommen versucht. Darüber hinaus ist in der Zeit der konkurrierenden, aber eben häufig auch supplementären Schnittbildverfahren MRT und (Mehrschicht-) CT ein monomodales Buch immer mit dem Nachteil behaftet, alternative Verfahren nicht hinreichend zu würdigen. Dieses fällt hier besonders im Bereich der nicht-invasiven Kopf-/Halsangiographie auf, in der die Mehrschicht-CT-Angiographie (CTA) mittlerweile eine herausragende Stellung einnimmt, ohne

Ausblick

Folgende Beiträge werden für die nächsten Ausgaben von **Neuro**forum vorbereitet:

Motoneuronerkrankungen und die amyotrophe Lateralsklerose (ALS): von der molekularen Analyse der Ursachen zu neuen therapeutischen Ansätzen

Jochen H. Weishaupt, Friederike von Lewinski, Mathias Bähr und Bernhard U. Keller Autosomal dominante zerebelläre Ataxien (ADCAs): Bewegungsstörungen mit einem heterogenen genetischen Hintergrund Dagmar Nolte und Ulrich Müller

TGF-beta1 und die Regulation adulter Neurogenese

Ludwig Aigner

Impressum

Herausgeber:

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

Redaktion:

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

Redaktionsanschrift:

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

Redaktionsgremium:

Matthias Bähr, Göttingen Niels Birbaumer, Tübingen Andreas Draguhn, Heidelberg Ulf Eysel, Bochum Michael Frotscher, Freiburg Hans-Peter Hartung, Düsseldorf Klaus-Peter Hoffmann, Bochum Arthur Konnerth, München Sigismund Huck, Wien Sigrun Korsching, Köln Georg W. Kreutzberg, Martinsried Hans Werner Müller, Düsseldorf Wolfgang H. Oertel, Marburg Uwe Homberg, 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 Slevogtstr. 3-5, 69126 Heidelberg Tel./Fax: 06221/9126-300/-370 http://www.elsevier.de

Geschäftsführer:

Angelika Lex, Peter Backx

Anzeigen:

top-ad Bernd Beutel Hammelbächerstr. 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.: 030/264921-30, Fax: 030/264921-11

Druck und Auslieferung,

Stürtz GmbH, Würzburg

Abo-Service:

Elsevier GmbH
Barbara Dressler, Katharina Ernst
Löbdergraben 14a, 07743 Jena
Tel.: 03641/626444, Fax: 03641/626443
e-mail: b.dressler@elsevier.com

Titelgestaltung: Eta Friedrich, Berlin

Erscheinungsweise viermal im Jahr. **Neuro** forum ist das Publikationsorgan der

Neurowissenschaftlichen Gesellschaft.

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

dass diesem hier durch ein einziges CTA-Bild, z.B. im Vergleich zur KM-gestützten MRA, entsprochen wird.

Natürlich ist das Verfassen eines Lehrbuches über die neuroradiologische Bildgebung mit der besonderen Anforderung an das Bildmaterial verbunden, sowohl bezüglich Bild- und Druckqualität als auch hinsichtlich der Bildbeschriftung (Legende) und Befundkennzeichnung. Auch hier zeigt das Werk zwei Gesichter; umfangreiches, enzyklopädisches Bildmaterial (z.B. zu Stoffwechselerkrankungen), aktuelle Techniken (Parametermap der Multivoxel-Spektroskopie, Perfusionsbildung, Traktographie) und hervorragende Bildqualität (z.B. Bilder zur axonalen Schädigung beim Trauma) wechseln sich ab mit uneindeutig beschrifteten Abbildungen (z.B. M. Wilson) und unbefriedigender Bild/Druckqualität.

Insbesondere der Anatomieteil ist hier unerwartet enttäuschend, u.a. auf Grund des schlechten Tl-Kontrastes (warum keine Inversion-Recovery Sequenz?) und viel zu klein geratener Abbildungen für die zu erläuternden Strukturen (i.e. Hirnnerven). Aber auch das weitgehende Fehlen von Bildmarkierungen bei teilweise recht kurz geratenen Bildlegenden in den anderen Kapiteln, die es dem nicht-neuroradiologischen Leser erleichtern könnten, den pathologischen Befund rasch zu lokalisieren, stellen ein Manko dar

Bei den recht ausführlichen Beschreibungen zur Epidemiologie, Klinik, Therapie und Pathogenese und Pathophysiologie der einzelnen Krankheitsbilder würde man sich eine ausführlichere Referenzierung wünschen. Positiv wiederum fällt auf, dass die differentialdiagnostischen Erwägungen recht vollständig gehalten sind und sowohl inhaltlich als auch vom Bildmaterial eine wirklich umfassende Themenabdeckung geleistet worden ist.

Insgesamt entsteht der Eindruck, dass das volle Potential und die herausragende Fachkompetenz der Editoren und Autoren vom Verlag aufgrund der o.a. konzeptionellen Schwächen noch nicht in vollem Umfang zum Tragen gebracht werden konnte. Eine klarere Fokussierung und weitere Detailarbeit werden diesem Buch, das im deutschsprachigen Raum schon jetzt ohne Konkurrenz ist, eine noch bessere Perzeption ermöglichen.

Michael Forsting und Olaf Jansen (Hrsg.)

MRT des Zentralnervensystems Georg Thieme Verlag, 2005 600 S. (geb.), 1218 Abb. ISBN 10-3131372419 EUR 199,95, CHF 316,00

Index 2005-2006

Hauptartikel

- Sekundäre Immundefizienz nach ZNS-Verletzung: Charakteristika, Pathophysiologie und klinische Bedeutung (J. M. Schwab, K. Prass & Andreas Meisel) 1/05, 5-13
- Intraoperative Mikroelektrodenableitungen in den Basalganglien des Menschen (C. K. E. Moll, A. Struppler & A. K. Engel) 1/05, 14-24
- Genetische Defekte der Myelinbildung: Molekulare Pathogenese der Charcot-Marie-Tooth Neuropathie (CMT1A) (G. Meyer zu Hörste & M. W. Sereda) 1/05, 25-30
- Der Thalamus: Tor zum Bewusstsein und Rhythmusgenerator im Gehirn (H. C. Pape, S. G. Meuth, T. Seidenbecher, T. Munsch & T. Budde) 2/05, 44-54
- Gliazellen im Gehirn: Neue Eigenschaften und neue Funktionen (G. Seifert & C. Steinhäuser) 2/05, 55-60
- Muskarinische Azetylcholinrezeptoren und die neuronalen Mechanismen kognitiver Leistungen (C. Alzheimer & J. Wess) 2/05, 61-66
- Mit dem inneren Auge sehen Wie hängen Wahrnehmung und Vorstellung zusammen (F. W. Mast) 3/05
- Neurodegeneration im Rahmen chronisch entzündlicher ZNS-Erkrankungen: Mechanismen und Ansätze für neuroprotektive Therapien (R. Diem, M. B. Sättler & M. Bähr) 3/05, 88-94
- Molekulare Ursachen der Parkinson Krankheit (J. B. Schulz) 4/05, 112-119
- Stammzellbasierte Rekonstruktion des dopaminergen Projektionssystems: Von der Molekularbiologie zur klinischen Anwendung beim Morbus Parkinson (G. Nikkhah) 4/05, 120-126
- Mesiale Temporallappenepilepsie: Morphologische und neurochemische Plastizität des Hippocampus (G. Sperk) 1/06, 144-151
- Vitamin A im Gehirn: Die Bedeutung der Retinsäure-Signaltransduktion für das adulte Nervensystem (J. Mey) 1/06, 152-159
- Die inferentielle Natur der Wahrnehmung: Die Bedeutung des Reafferenzprinzips für das Bewegungssehen (A. Lindner, T. Haarmeier & P. Thier) 1/06, 160-165
- Aktivitätsmuster im Gehirn: Unterschiede und Gemeinsamkeiten beim Verstehen von Erst- und Zweitsprache (J. L. Mueller, S.- A. Rüschemeyer & A. D. Friederici), 2/06, 176-184
- Stimulationsverfahren zur Behandlung von Depressionen (M. Bajbouj, A. Luborzewski & I. Heuser), 2/06, 184-189
- Neuromelanin, ein Pigment mit unbekannter Funktion (F. Tribl, P. Riederer, K. L. Double & M. Gerlach) 2/06, 190-196
- Kortikale Mechanismen des Farbensehens (T. Hansen & K. R. Gegenfurtner) 2/06, 197-202
- Adulte Neurogenese im Hippocampus (J. Bischofberger & Ch. Schmidt-Hieber) 3/06, 212-221
- Mechanismen und Bedeutung der oxidativen Glutamattoxizität (J. Lewerenz & A. Methner) 3/06, 222-226

- Metabolische Regulation und neuronale Aktivität: Wie Hunger mobil macht (D. Wicher) 3/06, 228-234
- Neuroendokrine Kontrolle des Energiestoffwechsels (E. Rother, B. F. Belgardt & J. C. Brüning) 3/06, 234-239
- Motoneuronerkrankungen und die amyotrophe Lateralsklerose (ALS): von der molekularen Analyse der Ursachen zu neuen therapeutischen Ansätzen (J. H. Weishaupt, F. von Lewinski, M. Bähr & B. U. Keller 4/06, 252-259
- Punktmutationen und Deletionen bei spinozerebellären Ataxien (D. Nolte & U. Müller) 4/06, 260-265

Artikel des Ouartals

- Ciliary photoreceptors with a vertebrate-type opsin in an invertebrate brain (D. Arendt, K. Tessmar-Raible, H. Snyman, A. W. Dorresteijn & J. Wittbrodt) vorgestellt von H. Reichert, 1/05, 31-33
- Reward-related fMRI activation of dopaminergic midbrain is associated with enhanced hippocampus-dependent long-term memory formation (B. C. Wittmann, B. H. Schott, S. Guderian, J. U. Frey, H.- J. Heinze und E. Düzel) vorgestellt von U. Lindenberger und M. Werkle-Bergner 2/05, 67-69
- Resting microglial cells are highly dynamic surveillants of brain parenchyma *in vivo* (A. Nimmerjahn, F. Kirchhoff und F. Helmchen) vorgestellt von G. W. Kreutzberg 2/05, 95-96
- Distinct kinetic changes in neurotransmitter release after SNARE protein cleavage (T. Sakaba, A. Stein, R. Jahn und E. Neher) vorgestellt von J. Rettig 4/05, 128-129
- Shift of activity from attention to motor-related brain areas during visual learning (S. Pollmann und M. Maertens) vorgestellt von B. Hommel 1/06 166-167
- Rapid developmental switch in the mechanisms driving early cortical columnar networks (E. Dupont, I. L. Hanganu, W. Kilb, S. Hirsch und H. J. Luhmann) vorgestellt von A. Draguhn 2/06, 203-205
- The ant odometer: stepping on stilts and stumps (M. Wittlinger, R. Wehner und H. Wolf) vorgestellt von B. Ronacher 3/06, 240-241
- Temporal and spatial enumeration processes in the primate parietal cortex (A. Nieder, I. Diester & O. Tudusciuc) vorgestellt von A. Kleinschmidt 4/06. 267-269

Historischer Artikel

Vor 100 Jahren: Nobelpreis für Golgi und Ramón y Cajal (L. Peichl & E.-A. Seyfarth) 4/06, 266

Kommentar

Stammzellbasierte Therapieansätze bei der Parkinson Krankheit (W. H. Oertel) 4/05, 127-128

Nachrufe

- Volker Bigl (1942-2005), (von A. Reichenbach & T. Arendt) *3/05*, *96-97*
- Ernst Winkelmann(1931-2005), (von M. Frotscher) 3/05, 97

- Harald Backus (1958-2005), (von J. W. Deitmer) 4/05, 134
- Detlev Ploog (1920-2005), (von F. Holsboer) 1/06, 168
- Karl Hermann Andres (1929-2005), (von K.- P. Hoffmann & M. U. G. v. Düring) *1/06*, *170*

Forschungsförderung/ Institutsvorstellung

- Bernstein-Zentren für Computational Neuroscience
 Perspektiven einer neuartigen Förderung des
 BMBF im Bereich der Lebenswissenschaften (
 C. Buchholz) 1/05, 34-35
- Interdisziplinäre Ansätze in den zellulären Neurowissenschaften (GRK Leipzig) (A. Reichenbach) 1/05, 36-37
- Lehre und Forschung am Zentrum für Neurowissenschaften Zürich (W. Knecht) 2/05, 69-71
- Das Hertie-Exzellenzprogramm Neurowissenschaften Ein Modellprojekt der Hertie-Stiftung im Problemfeld der Befristung von wissenschaftlichen Arbeitsverhältnissen (M. Madeja & B. Lorentz) 3/05, 99-100
- Kompetenznetz Parkinson (K. Eggert, H. Baas, G. Deuschl, R. Dodel, S. Franke, T. Gasser, T. Klockgether, H. Reichmann, C. Trenkwalder, U. Wuellner & W. H. Oertel) 4/05, 130-133
- Das Kompetenznetz Demenzen Durch vernetzte Forschung besser erkennen, behandeln, helfen (E. Weimer) 3/06, 242
- Graduiertenkolleg 1258: Der Einfluss von Entzündung auf die Funktion des Nervensystems (H. Kettenmann und F.Zipp) 3/06, 243
- Ein neues nationales Schwerpunktprogramm der Deutschen Forschungsgemeinschaft (DFG): Nikotin – Molekulare und Physiologische Mechanismen im Zentralen Nervensystem (G. Winterer) 3/06, 270-273
- Sonderforschungsbereich 665: Entwicklungsstörungen im Nervensystem (C. Scharff) 4/06, 273-276

Forschungspolitik

Der European Brain Council : eine Stimme der Neurowissenschaften in Brüssel (M. Westphal) 4/06, 277-278

Buchrezensionen

- OECD (Hrsg.): Wie funktioniert das Gehirn (besprochen von M. Gibson) 1/05, 41-42
- A. G. Osborn (Hrsg.), S. I. Blaser, K. L. Salzman: Poket Radiologist Gehirn – Die 100 Top-Diagnosen (besprochen von C. Zimmer) 2/05, 77-78
- L. Jäncke: Methoden der Bildgebung in der Psychologie und den kognitiven Neurowissenschaften (besprochen von N. Birbaumer) 3/05, 109-110
- M. Schmidbauer: Der gitterlose K\u00e4fig Wie das Gehirn die Realit\u00e4t erschafft (besprochen von A. Hoffmann) 4/05, 141-142
- C. Müller: Abschied vom Irrenhaus Aufsätze zur Psychiatriegeschicht (besprochen von G. W. Kreutzberg) 1/06, 173-174
- I. McEwan: Saturday (besprochen von K. von Eckardstein) 2/06, 209-210

- A. Schnider: Verhaltensneurologie Die neurologische Seite der Neuropsychologie (besprochen von A. Hoffmann) 3/06, 248-249
- R. M. Schmidt & F. A. Hoffmann: Multiple Sklerose (besprochen von H. Pellkofer) 3/06, 249-250
- J. Peiffer (Hrsg.): Hirnforschung in Deutschland 1849 bis 1974 – Briefe zur Entwicklung von Psychiatrie und Neurowissenschaften sowie zum Einfluss des politischen Umfeldes auf Wissenschaftler (besprochen von G. W. Kreutzberg) 4/06, 283
- M. Forsting & O. Jansen (Hrsg.): MRT des Zentralnervensystems (Zentralnervensystems (besprochen von S. A. Brandt und R. Klingebiel) 4/06, 283-284

Autoren

Alzheimer, Christian 2/05, 61-66 Arendt, Detlef 1/05,31-33 Arendt, Thomas 3/05, 96-97 Baas, Horst 4/05, 130-133 Bähr, Mathias 3/05, 88-94, 4/06, 252-259 Bajbouj, Malek 2/06 184-189 Belgardt, Bengt F. 3/06, 234-239 Birbaumer, Niels 3/05, 109-110 Bischofberger, Josef 3/06, 212-221 Brandt, Stephan A. 4/06, 285-286 Brüning, Jens C. 3/06, 234-239 Buchholz, Christiane 1/05, 34-35 Budde, Thomas 2/05, 44-54 Deitmer, Joachim W. 4/05, 134 Deuschl, Günther 4/05, 130-133 Diem, Ricarda 3/05, 88-94 Dodel, Richard 4/05, 130-133 Dorresteijn, A.W. 1/05,31-33 Double, Kay L. 2/06, 190-196 Draguhn, Andreas 2/06, 203-205 Düring, Monika U. G. v. 1/06, 170 Eggert, Karla 4/05, 130-133 Engel, Andreas K. 1/05, 14-24 Franke, Sonja 4/05, 130-133 Friederici, Angela D. 2/06, 176-184 Frotscher, Michael 3/05, 97 Gasser, Thomas 4/05, 130-133 Gegenfurtner, Karl R. 2/06, 197-202 Gerlach, Manfred 2/06, 190-196 Gibson, Meino 1/05, 41-42 Haarmeier, Thomas 1/06, 160-165 Hansen, Thorsten 2/06, 197-202 Heuser, Isabella 2/0, 184-189 Hoffmann, Anja 3/06, 248-249; 4/05, 141-142 Hoffmann, Klaus-Peter 1/06, 170 Holsboer, Florian, 1/06, 168 Hommel, Bernhard 1/06, 166-167 Hörste, Gerd Meyer zu 1/05, 25-30 Keller, Bernhard, U. 4/06, 252-259 Kettenmann, Helmut 3/06, 243 Kleinschmidt, Andreas 4/06, 267-269 Klingebiel, Randolf, 4/06, 285-286 Klockgether, Thomas 4/05, 130-133 Knecht, Wolfgang 2/05, 69-71 Kreutzberg, Georg W. 1/06, 173-174; 2/05, 95-96, 4/06, 285 Lewerenz, Jan 3/06, 222-226 Lewinski, Friederike von 4/06, 252-259 Lindenberger, Ulmann 2/05, 67-69 Lindner, Axel 1/06, 160-165 Lorentz, Bernhard 3/05, 99-100 Luborzewski, Alexander 2/06, 184-189 Madeja, Michael 3/05, 99-100 Mast, Fred W. 3/05, 80-87 Meisel Andreas 1/05, 5-13 Methner, Axel 3/06, 222-226 Meuth, Sven G. 2/05, 44-54 Mey, Jörg 1/06, 152-159

Moll; Christian K.E. 1/05, 14-24 Mueller, Jutta L. 2/0, 176-184 Müller Ülrich 4/06, 260-265 Munsch, Thomas 2/05, 44-54 Nikkhah, Guido 4/05, 120-126 Nolte Dagmar 4/06, 260-265 Oertel, Wolfgang H. 4/05, 130-133; 4/05, 127-128 Pape, Hans-Christian 2/05, 44-54 Peichl, Leo 4/06, 266 Pellkofer, Hannah 3/06, 249-250 Prass, Konstantin 1/05, 5-13 Reichenbach, Andreas 1/05, 36-37; 3/05, 96-97 Reichert, Heinrich 1/05, 31-33 Reichmann, Heinz 4/05, 130-133 Rettig, Jens 4/05, 128-129 Riederer, Peter 2/06, 190-196 Ronacher, Bernhard 3/06, 240-241 Rother, Eva 3/06, 234-239 Rüschemeyer, Shirly-Ann 2/06, 176-184 Sättler, Muriel B. 3/05, 88-94 Scharff, Constance 4/06, 273-376 Schmidt-Hieber, Christoph 3/06, 212-221 Schulz, Jörg B. 4/05, 112-119 Schwab, Jan M. 1/05, 5–13 Seidenbecher, Thomas 2/05, 44-54 Seifert, Gerald 2/05, 55-60 Sereda, Michael W. 1/05, 25-30 Seyfarth, Ernst-August 4/06, 266 Snyman, Heidi 1/05,31-33 Sperk, Günther 1/06, 144-151 Steinhäuser, Christian 2/05, 55-60 Struppler, Albrecht 1/05, 14-24 Tessmar-Raible, Kristin 1/05,31-33 Thier, Peter 1/06, 160-165 Trenkwalder, Claudia 4/05, 130-133 Tribl, Florian 2/06, 190-196 Weishaupt, Jochen H. 4/06, 252-259 Werkle-Bergner, Markus 2/05, 67-69 Wess, Jürgen 2/05, 61-66 Westphal, Manfred 4/06, 277-278 Wicher, Dieter 3/06, 228-234 Winterer, Georg 3/06, 270-273 Wittbrodt, Jochen 1/05,31-33 Wuellner, Ullrich 4/05, 130-133 Zimmer, Claus 2/05, 77-78 Zipp, Frauke

Key words

absence epilepsy 2/05, 44-54 acetylcholine 2/05, 61-66 adipokinetic hormone receptor 3/06, 228-234 adult neurogenesis 3/06, 212-221 ALS 4/06, 252-259 Ammon's horn sclerosis 1/06, 144-151 amyotrophic lateral sclerosis 4/06, 252-259 animal models of epilepsy 1/06, 144-151 animal models of PD 4/05, 120-12 antidepressant stimulation techniques 2/06, 184anti-progesterone therapy 1/05, 25-30 Area 17 3/05, 80-87 axonal sprouting 1/06, 144-151 basal ganglia 1/05, 14-24 cerebellum 1/06, 160-165 Charcot-Marie-Tooth neuropathy 1/05, 25-30 CNS-injury 1/05, 5 - 13 color vision 2/06, 197-202 DBS 2/06, 184-189 dentate gyrus 1/06, 144-151 Dopaminergic neurons 4/05, 112-119 dopaminergic progenitor cells 4/05, 120-12 dorsal unpaired median neuron 3/06, 228-234 EAAT 3/06, 222-226 ECT 2/06, 184-189 energy homeostasis 3/06, 234-239 epilepsy 2/05, 55-60

epileptogenesis 1/06, 144-151 ERP 2/06. 176-184 extra striate cortex 2/06, 197-202 eye movements 3/05, 80-87 FGF14 4/06, 260-265 fMRI 2/06, 176-184 genetic program 2/06, 190-196 glial cell 2/05, 55-60 glutamat 3/06, 222-226 glutathion 3/06, 222-226 hippocampus 2/05, 61-66; 3/06, 212-221 hypothalamus 3/06, 234-239 immune deficiency 1/05, 5-13 Infection 1/05, 5-13 insulin 3/06, 234-239 ion channels 2/05, 55-60 language 2/06, 176-184 learning and memory 2/05, 61-66 leptin 3/06, 234-239 locomotor activity 3/06, 228-234 long-term potentiation 2/05, 61-66 major depression 2/06, 184-189 mental imagery 3/05, 80-87 microelectrode recording 1/05, 14-24 motoneurons 4/06, 252-259 movement of the eyes 1/06, 160-165 MST 2/06, 184-189 multisensory integration 3/05, 80-87 muscarinic receptors 2/05, 61-66 mutation 4/06, 252-259 myelin proteins 1/05, 25-30 neural transplantation 4/05, 120-12 neurochemical plasticity 1/06, 144-151 neurodegenerative disorder 4/06. 252-259 neuroimmunology 1/05, 5-13 neuromelanin 2/06, 190-196 neuron glia signalling 2/05, 55-60 neuronavigation 1/05, 14-24 nigrostriatal pathway 4/05, 120-12 oscillations 1/05, 14-24 oxidative stress 3/06, 222-226 Parkinson disease 4/05, 112-119; 4/05, 127-128; 4/05, 130-133; 2/06, 190-196 percept of motion 1/06, 160-165 Periplaneta americana 3/06, 228-234 PMP22 1/05, 25-30 Protein kinase Cγ 4/06, 260-265 proteomics 2/06, 190-196 reafference principle 1/06, 160-165 receptors 2/05, 55-60 regeneration 1/06, 152-159 retinoic acid 1/06, 152-159 rhythmogenesis 2/05, 44-54 rTMS 2/06, 184-189 SCA13 4/06, 260-265 SCA14 4/06, 260-265 SCA27 4/06, 260-265 SCA4 4/06, 260-265 SCA5 4/06, 260-265 sensorimotor behaviour 4/05, 120-126 spatial learning 1/06, 152-159 Spectrin 4/06, 260-265 spinocerebellar ataxia 4/06, 260-265 stem cell therapy 4/05, 127-128 striate cortex 2/06, 197-202 substantia nigra 4/05, 112-119 synaptic plasticity 2/05, 61-66; 1/06, 152-159; 3/06, 212-221 synaptic transmission 3/06, 212-221 synchrony 1/05, 14-24 thalamus 2/05, 44-54 transgenic disease models 1/05, 25-30 TRP channel 3/06, 228-234 vision 3/05, 80-87 VNS 2/06, 184-189 Voltage gated potassium channel 4/06, 260-265 wake-sleep cycle 2/05, 44-54 xCT 3/06, 222-226

→ Call for Symposia



July 12-16, 2008 Geneva | Switzerland Palexpo

Organized by the Federation of European Neuroscience Societies | FENS http://www.fens.org
Hosted by the Swiss Society for Neuroscience | SSN http://www.swissneuroscience.ch

A must in Europe for neuroscientists all over the world.

Deadline for Submission of Symposia: February 28, 2007

The Forum Program Committee will establish the scientific programme of the FENS Forum 2008 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/2008

or by mail: fensforum@bordeaux.inserm.fr





Sophisticated Life Science Research Instrumentation



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



- High-resolution food & liquid consumption data
- For all home cage sizes
- Custom configuration with up to 4 sensors per cage
- Detailed graphical & numerical evaluation



Open circuit calorimetry system

- Quantifies energy expenditure & respiratory quotient RER
- Measures food & fluid intake
- Outputs total, ambulatory & fine movements as well as rearing



- Modular Skinner boxes for all standard trials incl. FR, VR, PR, FI, VI, DRH and DRL
- 5-hole-boxes for rats & mice (5-choice serial reaction time task)
- Create your own schedules with the unique program composer!



- Acoustic, tactile & fearpotentiated startle
- User-defined trial sequences
- Complex PPI designs
- Outputs response latency& amplitude and more...

Please contact us for other products and details.

USA/Canada/Mexico:

LabMaster

TSE Systems, Inc. 784 S. Poseyville Road

Midland, Michigan 48640/USA
Phone: 1-989-698-3067
Fax: 1-989-698-3068

Toll-free Phone: 1-866-466-8873 (USA/Canada) Toll-free Fax: 1-866-467-8873 (USA/Canada)

Worldwide:

TSE Systems GmbH Siemensstr. 21

61352 Bad Homburg/Germany Phone: +49-(0)6172-789-0 Fax: +49-(0)6172-789-500

E-Mail: info@TSE-Systems.com Internet: www.TSE-Systems.com

