

SEPTEMBER 2007
XIII. JAHRGANG

D 13882 F
ISSN 0947-0875

3.07

Perspektiven der Hirnforschung



Neuro forum

Organ der Neurowissenschaftlichen Gesellschaft



Riechen, Schmecken, Lernen: Verhaltensneurogenetik der Drosophila-Larve

Leuchtende Proteine im Nervensystem der Maus

Na_v1.8 is essential for pain at low temperatures

Spektrum
AKADEMISCHER VERLAG

Spektrum Sachbücher

Bildungsfutter und Lesespaß in einem!

Spektrum
AKADEMISCHER VERLAG

Sachbuch

www.spektrum-verlag.de

► Simplicity ... oder: Die zehn Gesetze der Einfachheit



Neu!

1. Aufl. 2007, 120 S., geb. mit SU
€ (D) 16,- / € (A) 16,50 / sFr 25,-
ISBN 978-3-8274-1869-2

Weniger ist einfach mehr. Aber einfach ist verdammt schwer!

John Maeda
Simplicity

Ob DVD-Recorder und Digitalkamera mit verwirrend vielfältigen Funktionen oder Software mit 75-Megabyte-„Read me“-Anleitung: Zunehmend mehr Menschen rebellieren gegen eine Technologie, die ihnen zu kompliziert geworden ist. In diesem frischen kleinen Buch präsentiert uns John Maeda, Vordenker der Simplicity-Bewegung, die zehn Gesetze der Einfachheit für Wirtschaft, Technologie, Design und Alltag, mit denen sich Einfachheit und Komplexität in Einklang bringen lassen – Leitlinien, wie wir aus Weniger Mehr machen können. Maedas kompakter Führer zur Simplicity im digitalen Zeitalter verdeutlicht, wie dieses Konzept zum Eckpfeiler von Organisationen und ihren Produkten werden kann – und warum es sich als treibende Kraft für Wirtschaft und Technologie erweisen wird.

► Können Sie Ihrem Gehirn trauen?



Neu!

1. Aufl. 2007,
241 S., geb. m. SU
€ (D) 19,95 /
€ (A) 20,60 / sFr 31,-
ISBN 978-3-8274-1832-6

Cordelia Fine
Wissen Sie, was Ihr Gehirn denkt?

Ein unterhaltsames Buch über die oft ungeahnten „Machenschaften“ unseres Gehirns. Cordelia Fine fasst mit leichter Feder neuere psychologische und neurobiologische Forschungen zusammen und zeigt, wie sich unser so leistungsfähiges Denkgorgan die Welt zurechtbiegt und uns bei zahlreichen Gelegenheiten austrickst und in die Irre führt. Selbsttäuschungen, verzerrte Erinnerungen, Wunschenken, unrealistischer Optimismus, moralische Entschuldigungen und hartnäckige Vorurteile – wer will (und könnte) sich davon freimachen?

► Sind wir Menschen zum Töten veranlagt?



Neu!

1. Aufl. 2007, 285 S.,
geb. m. SU
€ (D) 24,95 /
€ (A) 25,70 / sFr 39,-
ISBN 978-3-8274-1808-1

David M. Buss
Der Mörder in uns

Viele von uns sehen in Mördern krankhafte Außenseiter oder abgebrühte Kriminelle. Doch die meisten Morde werden von ganz normalen Menschen begangen. Und der Impuls zu töten stellt keineswegs eine Abnormität dar – er ist vielmehr evolutionär im menschlichen Gehirn verankert und wartet nur auf Auslöser, die uns erstaunlich vertraut sind. Dieses fesselnde Buch ist gespickt mit fundiert recherchierten, oft erschütternden Berichten über typische Mordfälle und gewährt schockierende und erhellende Einsichten in die Untiefen der menschlichen Seele.



Neu!

1. Aufl. 2007, 304 S.,
100 Abb., geb. mit SU
€ (D) 24,95 /
€ (A) 25,70 / sFr 39,-
ISBN 978-3-8274-1946-0
Mit Beiträgen von Susan Greenfield, Eric Kandel, Manfred Spitzer, Christof Koch u. v. m. sowie einem Nachwort von Wolf Singer

► Wer ist „Ich“ – Wissen Sie es?

Andreas Sentker / Frank Wigger (Hrsg.)
Rätsel Ich – Gehirn, Gefühl, Bewusstsein

Wer ist Ich? Wie frei ist unser Wille? Haben auch Affen ein Bewusstsein? **Rätsel Ich** ist ein einzigartiges Buch mit einem einzigartigen Ansatz. Es vereint prominente Autoren der unterschiedlichsten Fachrichtungen und macht zentrale Positionen der Wissenschaft verständlich. Dabei wenden sich die Forscher an ein breites Publikum, an Menschen, die über ihr „Ich“ nachdenken und sich von der Faszination der modernen Hirnforschung anstecken lassen wollen. Den Beiträgen der Wissenschaftler sind Reportagen namhafter Autoren von ZEIT und ZEIT WISSEN zur Seite gestellt. Sie ordnen die wissenschaftlichen Positionen in das Gesamtbild ein und zeigen gesellschaftliche Zusammenhänge auf.

► Wie Computer unsere Wirklichkeit verzerren

Oliver Deussen
Bildmanipulation



Neu!

1. Aufl. 2007, 185 S.,
130 Abb., geb. mit SU
€ (D) 24,95 /
€ (A) 25,70 / sFr 39,-
ISBN 978-3-8274-1900-2

In den Printmedien sowie in Filmen und der Werbung begegnen uns täglich spektakuläre Bilder, die täuschend echt erscheinen, die man aber per Computer erzeugt hat oder nachträglich raffiniert veränderte. Wenn Sie schon immer wissen wollten, wie man so etwas macht, so liefert Ihnen das Buch viele interessante Antworten. An einer Reihe vergnüglicher Beispiele wird die Kunst der Bildmanipulation und Computergrafik erklärt. Sie werden sehen, wie leicht sich manchmal das Auge täuschen lässt und wie genau es an anderer Stelle hinsieht. Schließlich versucht das Buch auch zu erklären, warum wir auf Fotografien so intensiv reagieren und wie die verschiedensten Bilder – vom Actionfilm bis zum Symbolbild – ihre Wirkung entfalten. **Lassen Sie sich in die wunderbare Welt der digitalen Wirklichkeiten entführen!**

Sämtliche Preise verstehen sich inkl. Umsatzsteuer, zzgl. Versandkosten – Preise unter Vorbehalt.

Spektrum
AKADEMISCHER VERLAG



Zum Titelbild: Das Gehirn einer Fliegenlarve. Die kugeligen Gehirnhemisphären und das Bauchmark sind grün angefärbt (s. Artikel Gerber et al., S. 80). Der Vorderpol zeigt nach unten. © B. Michels, Universität Würzburg

Inhalt	79
--------	----

HAUPTARTIKEL

Bertram Gerber, Stephanie Wegener und Thomas Hendel Riechen, Schmecken, Lernen: Verhaltensneurogenetik der Drosophila-Larve	80
---	----

Anja Scheller und Frank Kirchhoff Leuchtende Proteine im Nervensystem der Maus	93
--	----

ARTIKEL DES QUARTALS

Katharina Zimmermann, Andreas Leffler, Alexandru Babes, Cruz Miguel Cendan, Richard W. Carr, Jin-ichi Kobayashi, Carla Nau, John N. Wood und Peter W. Reeh Sensory neuron sodium channel Na _v 1.8 is essential for pain at low temperatures	100
--	-----

NACHRICHTEN AUS DER NEUROWISSENSCHAFTLICHEN GESELLSCHAFT

6 th FENS Forum of European Neuroscience July 12 – 16, 2008, Geneva, Switzerland	103
Fakten zur Göttinger Jahrestagung der Neurowissenschaftlichen Gesellschaft	104
Embodied Minds: Das 10. Interdisziplinäre Kolleg in Günne am Möhnesee	106
Hertie-Senior-Forschungsprofessur Neurowissenschaften	107
„Jugend forscht“ – Sonderpreis der Neurowissenschaftlichen Gesellschaft 2007	108
Stipendien für deutsche Neurowissenschaftler für die Teilnahme an der Jahrestagung der israelischen Neurowissenschaftlichen Gesellschaft 2007 in Eilat, Israel	108
Vierte Ausschreibung im Programm Klinische Studien	109
Preis für Hirnforschung in der Geriatrie	109

AUSBlick	110
----------	-----

BÜCHER Neurologie pocket	110
-----------------------------	-----

IMPRESSUM	110
-----------	-----



**Vorstand der
Amtsperiode 2007/2009**

Präsident:
Prof. Dr. Mathias Bähr, Göttingen

Vizepräsident:
Prof. Dr. Sigrun Korsching, Köln

Schatzmeister:
Prof. Dr. Andreas Draguhn, Heidelberg

Generalsekretär:
Prof. Dr. Ulrich Dirnagl, Berlin

*Sektionssprecher
Computational Neuroscience:*
Prof. Dr. Ad Aertsen, Freiburg

Entwicklungsneurobiologie/Neurogenetik:
Prof. Dr. Michael Frotscher, Freiburg

Klinische Neurowissenschaften:
Prof. Dr. Hans-Peter Hartung, Düsseldorf

Kognitive Neurowissenschaften:
Prof. Dr. Niels Birbaumer, Tübingen

Molekulare Neurobiologie:
Prof. Dr. Eckart Gundelfinger, Magdeburg

Neuropharmakologie und -toxikologie:
Prof. Dr. Rainer Schwarting, Marburg

Systemneurobiologie:
Prof. Dr. Ulf Eysel, Bochum

Verhaltensneurowissenschaften
Prof. Dr. Uwe Homberg, Marburg

Zelluläre Neurobiologie:
Prof. Dr. Hanns Hatt, Bochum



Riechen, Schmecken, Lernen: Verhaltensneurogenetik der Drosophila-Larve

Bertram Gerber, Stephanie Wegener und Thomas Hendel

Zusammenfassung

Die Steuerung des Verhaltens ist die biologische Funktion des Gehirns und der zentrale Gegenstand der Neurowissenschaft. Um diese Frage anzugehen, stellen wir ein zellulär sehr einfaches Modellsystem vor. Das Riechsystem der Tauffliegenlarve (*Drosophila*) ist grundsätzlich dem der erwachsenen Fliege und dem von Säugern sehr ähnlich, sowohl was die „Logik“ der Rezeptorgenexpression angeht, als auch bezüglich der neuronalen Verschaltungen im Gehirn. Dabei kommen die Larven mit millionenfach weniger Zellen aus und können sich trotzdem in ihrer Duftumwelt zurecht finden und einfache Duftlernaufgaben bewältigen. Wir geben eine Übersicht über die Riech- und Schmecksysteme der *Drosophila*-Larve und stellen ein robustes Experiment zum verknüpfenden, assoziativen Lernen zwischen Düften und Futterbelohnung vor. Dazu werden erste Erkenntnisse über die beteiligten molekularen Vorgänge, Gehirnbereiche und Zellen dargestellt. Die Kombination aus Lernfähigkeit und zellulärer Einfachheit der Larve mit den reichhaltigen Methoden der *Drosophila*-Genetik bereichern die neurobiologische Forschung um ein vielversprechendes Modellsystem.

Abstract

Smelling, tasting, learning: behavioural neurogenetics of larval *Drosophila*
Understanding the relationship between brain and behaviour is the fundamental challenge in neuroscience. We review the molecular and cellular bases of chemosensation and chemosensory learning in larval *Drosophila*. The larval olfactory system, albeit much reduced in cell number, shares the basic 'logic' of receptor gene expression and neuronal circuitry with adult flies and mammals. Regarding learning, we review the first steps to reveal the molecular and cellular mechanisms of associative odour-taste learning. We argue that the simplicity of the larval chemosensory system, combined with the experimental accessibility on the genetic, electrophysiological, cellular and behavioural level make this system suitable for an integrated understanding of chemosensation and chemosensory learning.

Key words: olfaction, taste, learning, *Drosophila*, larva

Einleitung

Gerüche haben einen starken Einfluss auf unsere Gefühlswelt und können reichhaltige Erinnerungen wecken. Kein Wunder, dass der Geruchssinn für viele Aspekte psychosozialen Verhaltens wichtig ist. So berät er uns nicht nur bei alltäglichen Fragen wie „gehe ich oder bleibe ich“ oder „was esse ich“; bei der Partnerwahl entscheiden wir, ob wir den anderen „riechen“ können, und die starke Bindung von Eltern an ihre Nachkommen ist ohne Gerüche kaum denkbar.

Geforscht wird auf dem Feld der Geruchs- und Geschmackswahrnehmung intensiv auch an Insekten – und das nicht nur, weil sie als Schädlinge oder Krankheitsüberträger mithilfe ihrer chemischen Sinne auf Nahrungs-

und Wirtssuche gehen. Vielmehr ist die Architektur insbesondere des Riechsystems bei Insekten und Säugern bemerkenswert ähnlich, sodass sich die Arbeit mit Insekten für die Erforschung des Geruchssinns bei Säugern als lehrreich erwiesen hat.

Ein Durchbruch im Verständnis des Riechens gelang 1991: Buck und Axel entdeckten die Gene, welche die Duftrezeptoren der Säuger kodieren. In den folgenden Jahren wurden funktionell entsprechende Genfamilien beim Fadenwurm *Caenorhabditis elegans* und der Tauffliege *Drosophila melanogaster* gefunden und die Duftbahnen im zentralen Nervensystem dieser Tiere ausführlich erforscht. Diese Arbeiten bestätigten frühere Vorstellungen, dass die duftverarbeitenden Systeme von Säugern und Insekten einer gemeinsamen

Logik folgen. Interessanterweise besteht die Duftbahn der Insekten jedoch nur aus einem Bruchteil der Zellen, die wir bei Säugern finden – und bietet sich für die Erforschung des Riechens somit besonders an. Zudem eröffnen Insekten mit vollständiger Metamorphose wie *Drosophila* mit ihrem larvalen System eine noch einfachere Alternative. Wie wir zeigen werden, besitzen die Larven tatsächlich ein duftverarbeitendes System in der nahezu denkbar einfachsten Form. Die molekulare und zelluläre Organisation ist dabei den Strukturen der erwachsenen Fliege und der von Säugern sehr ähnlich- und immer noch hinreichend komplex, um Düfte zu unterscheiden und gegebenenfalls über Düfte etwas lernen zu können.

Dieser Artikel stellt zunächst die Anatomie der larvalen Duftbahn, sowie in Kurzform der Geschmacksbahnen, vor. Im zweiten Teil geht es dann um die Fähigkeit der Larven, einen Duft mit einer Futterbelohnung zu verknüpfen. Am Schluss werden wir die ersten Daten zu den molekularen und zellulären Mechanismen des Lernens bei der *Drosophila*-Larve vorstellen.

Sinnesorgane und Sinneszellen

Die Larve verfügt über drei äußere und drei innere paarige chemosensorische Organe. Außen befinden sich Dorsal-, Terminal- und Ventralorgan, während im Schlund dorsales, ventrales und posteriores Pharynxorgan zu finden sind (Abb. 1). Alle diese Strukturen dienen im Wesentlichen dem Geschmackssinn – nur das Dorsalorgan trägt sowohl Riech- als auch Geschmackssinneszellen. Die aufsteigenden Bahnen dieser Sinnesorgane verlaufen prinzipiell wie bei erwachsenen Fliegen: Auf jeder Körperseite führt die Duftbahn oberhalb des Schlundes in den Antennallobus und von dort in den Pilzkörper und das laterale Horn; erst nach diesem „Umweg“ werden die im Bauchmark liegenden motorischen Zentren angesprochen. Dagegen verläuft die Geschmacksbahn am eigentlichen Gehirn vorbei direkt in das Unterschlundganglion und folgend ins Bauchmark – was für den Geschmackssinn eine direktere Anbindung an die Reflexmotorik bedeutet.

Das Dorsalorgan besteht als gemischtes Geruchs- und Geschmacksorgan aus zwei getrennten Strukturen. Die zentrale Kuppel beherbergt die Fortsätze cholinergischer Riechsinneszellen. Diese 21 Zellen, organisiert in sieben 3er Gruppen, sind die einzigen bekannten Riechsinneszellen der Larve. Umgeben ist die Kuppel von sechs randständigen Sensillen, die (wie auch das Terminal- und Ventralorgan sowie die Pharynxorgane) ne-

ben ihrer Funktion als Geschmacksknospen vermutlich auch der Wärme-, Berührungs- und Feuchtwahrnehmung dienen.

Die drei äußeren Sinnesorgane besitzen ein jeweils eigenes Ganglion, in dem die Zellkörper der Sinneszellen liegen. Der minimalistische Aufbau der Larve deutet sich hier bereits an. So enthält das Ganglion des Dorsalorgans 36-37 Nervenzellen; die Fasern der 21 Riechsinneszellen aus diesem Ganglion sind im Antennalnerv gebündelt und innervieren den Antennallobus. Die anderen Zellkörper dieses Ganglions erstrecken ihre sensiblen Fortsätze in die Geschmacksknospen des Dorsal- bzw. Terminalorgans. Die Ganglien von Terminal- und Ventralorgan umfassen 32 bzw. 7 Sinneszellen mit sensiblen Endigungen in den jeweiligen Organen. Die dorsalen und ventralen Pharynxorgane, welche beide entlang der Mundhaken zu finden sind, enthalten 17 bzw. 16 Sinneszellen; das posteriore Pharynxorgan besteht seinerseits aus zwei Sensillen zu je drei Sinneszellen. Die aufsteigenden Bahnen der Geschmackssinneszellen erreichen dann über vier separate Nerven unterschiedliche Bereiche des Unterschlundganglions, während Bahnen direkt zum Gehirn bisher nicht beschrieben sind.

Riechen

Der grundlegende Aufbau des larvalen Geruchssystems ist dem erwachsener Fliegen und von Säugern sehr ähnlich (Abb. 2):

- i) Jede Riechsinneszelle besitzt nur einen oder zwei Typen olfaktorischer Rezeptormoleküle aus der Klasse der OR-Genfamilie; dabei kommen OR-Gene vor, die nur von der Larve, nur von erwachsenen Fliegen oder auch von beiden exprimiert werden.
- ii) Die Fortsätze der Riechsinneszellen werden in den kugelförmigen Glomeruli des Antennallobus verschaltet, entsprechend den Glomeruli im Riechkolben der Vertebraten.
- iii) Jeder Glomerulus erhält seinen Eingang von der Gesamtheit aller derjenigen Riechsinneszellen, die dasselbe OR-Gen exprimieren.
- iv) Die Glomeruli sind „horizontal“ durch lokale Interneurone miteinander verschaltet.
- v) Die Information aus dem Antennallobus wird durch Projektionsneurone zu höheren Gehirnzentren geleitet. Diese Projektionsneurone, entsprechend den Mitralzellen der Vertebraten, erhalten typischerweise ihre Signale von jeweils nur einem Glomerulus; in ihren Zielgebieten (dem piriformen Kortex bei Vertebraten bzw. dem Pilzkörper und dem lateralem Horn bei Insekten) zeigen diese Projektionsneurone eine erhebliche Divergenz, indem ein Projektionsneuron auf sehr viele Folgeneurone verschaltet.

Bei der Larve ist der Pilzkörper tatsächlich der erste Ort der Divergenz, da bis hierhin zwischen den Elementen des Schaltkreises

ein 1:1:1:1 Verhältnis vorliegt: Jedes Duftrezeptorgen wird in nur einer Riechsinneszelle exprimiert, welche in nur einen Glomerulus projiziert; dieser Glomerulus bekommt, umgekehrt, von nur dieser einen Riechsinneszelle direkten Eingang. Weiterhin verschaltet jede Riechsinneszelle in „ihrem“ Glomerulus auf nur ein Projektionsneuron, welches wiederum nur von diesem einen Glomerulus seinen Eingang erhält und das, schließlich, in aller Regel nur einen Glomerulus des Pilzkörpers innerviert. Erst in diesen Pilzkörperglomeruli findet dann Divergenz statt, indem ein Projektionsneuron auf geschätzte zwei bis sechs Pilzkörperzellen, nach ihrem Entdecker Kenyonzellen genannt, verschaltet.

Wie funktioniert solch ein System? Die Moleküle eines Duftes werden von den Duftrezeptoren auf der Oberfläche der Riechsinneszellen erkannt. Die Spezifität einer einzelnen Riechsinneszelle ist von ihrem Duftrezeptortyp abhängig und in der Regel nicht absolut, das heißt, eine Riechsinneszelle kann von verschiedenen Duftmolekülen aktiviert werden. Jedenfalls begrenzt die Zahl der jeweils einzigartigen Typen von Riechsinneszellen die Zahl möglicher Dimensionen im „Duftraum“; dieser Duftraum hat also bei der Larve 21, bei erwachsenen Fliegen, da ca. 50 Duftrezeptortypen exprimiert werden, mindestens doppelt so viele Dimensionen. Die Aktivierungsprofile verschiedener Riechsinneszellen überlappen teilweise, sodass jedes Duftmolekül eine

SCIENCE PRODUCTS GmbH
for Research and Therapy

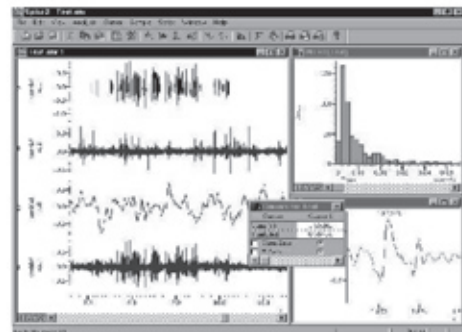
SCIENCE PRODUCTS GmbH offers the newest CED soft- and hardware



Hardware:

- The **micro 1401 mk II** with **USB 2.0**. A low-cost versatile data acquisition unit.
- The **power 1401** with **USB 2.0**. CED's latest high performance data acquisition interface. (most powerful science laboratory interface in the world).

Science Products GmbH has offered CED Data Acquisition and Analysis Systems for over 20 years, in Germany, Austria and Switzerland. The CED soft- and hardware already used in thousands of laboratories world wide for a broad range of applications.



Software:

- **Spike 2 Version 6** delivers powerful data capture and analysis, stimulus sequencing and experimental control.
- **Signal Version 3** delivers powerful sweep-based data capture and analysis, stimulus generation and control using one of the CED 1401 data acquisition peripherals.

SCIENCE PRODUCTS GmbH

Hofheimer Str. 63 · 65719 Hofheim

Tel.: 06192/901396 · Fax: 06192/901398 info@science-products.com

www.science-products.com



bestimmte Kombination der 21 Riechsinneszellen aktiviert und somit einen spezifischen Ort im Duftraum einnimmt.

Im Antennallobus entsteht nun aufgrund des Aktivierungsmusters der Riechsinneszellen und unter dem Einfluss der bereits erwähnten Interneurone ein modifiziertes Muster aktivierter Glomeruli, welches dann auf die Projektionsneurone abgebildet wird.

Diese Zellen verschalten dann einerseits, vermutlich im lateralen Horn, auf prämotorische Zentren, die für automatisierte Verhaltensreaktionen sorgen, und andererseits auf die Kenyonzellen des Pilzkörpers. Da jede der ca. 600 Kenyonzellen durch eine zufällige Auswahl von bis zu sechs Projektionsneuronen (also in bis zu sechs Pilzkörperglomeruli) Eingang erhält, verschaltet jedes

Projektionsneuron vermutlich auf bis zu 180 Kenyonzellen. Es sind also die Pilzkörperglomeruli einerseits ein Ort der Divergenz (da Projektionsneurone Verbindungen mit mehreren Kenyonzellen unterhalten)- anderserseits aber auch ein Ort der Konvergenz (da die Kenyonzellen Signale von mehr als einem Projektionsneuron erhalten). Mithilfe der Divergenzarchitektur wird die Dimensi-

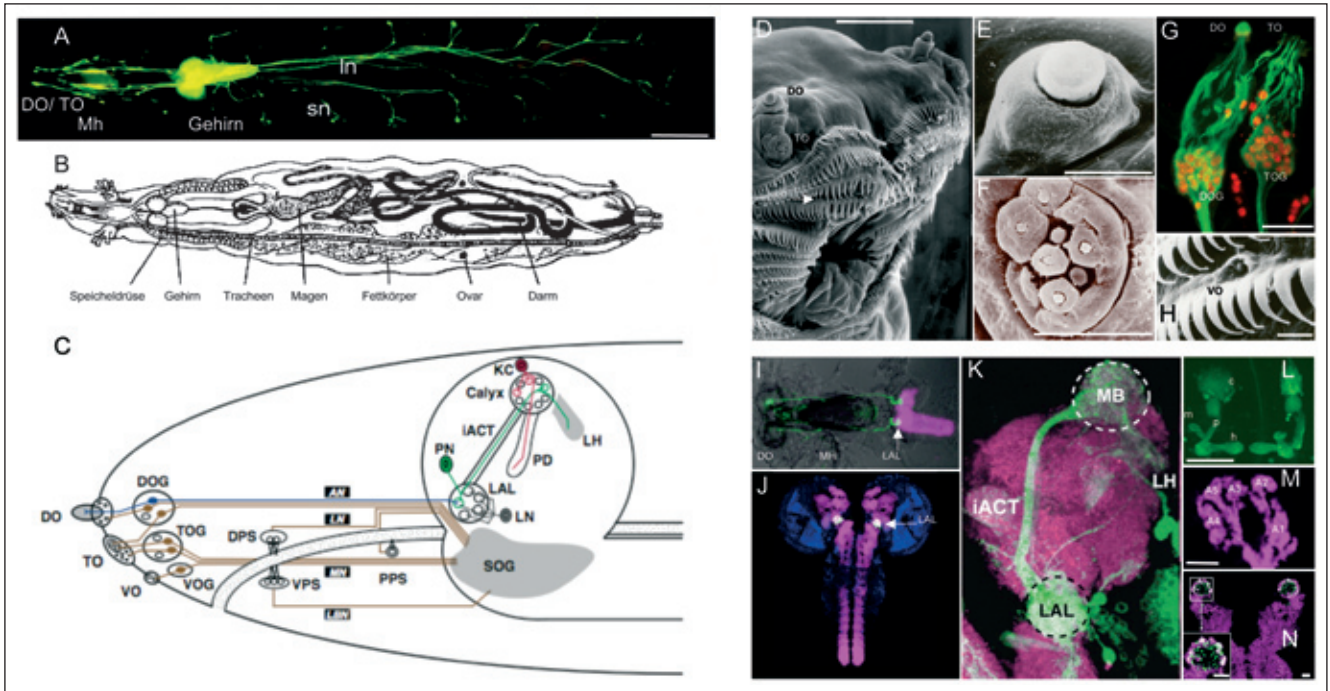


Abb. 1: Anatomie der *Drosophila*-Larve und ihres Riech- und Schmecksystems. (A) Überblick über das Nervensystem. Erkennbar sind der Komplex aus Dorsal- und Terminalorgan (DO, TO), die autofluoreszenten Mundhaken (Mh), das Gehirn mit beiden Hemisphären und dem zapfenförmigen Bauchmark, sowie Segmental- und Longitudinalnerven (sn, ln). Skala 200 µm. (B) Schematischer Überblick über die larvale Anatomie. (C) Schema der Riech- und Schmeckbahnen; der Schlund verläuft zwischen Gehirnhemisphären und Bauchmark. Das Dorsalorgan (DO) enthält Sinneszellen sowohl für das Riechen (blau) als auch für das Schmecken (braun). Das Terminalorgan (TO), das Ventralorgan (VO) sowie die dorsalen, ventralen und posterioren pharyngealen Sinnesorgane (DPS, VPS, PPS) enthalten v.a. Geschmackssinneszellen und keine Riechsinneszellen. Die Zellkörper sind in jeweils separaten Ganglien versammelt (DOG, TOG, VOG). Die Riechsinneszellen senden ihre Fortsätze über den Antennalnerv (AN) in den larvalen Antennallobus (LAL). Lokale Interneurone (LN) verbinden die Glomeruli des Antennallobus untereinander. Projektionsneurone (PN, grün) führen vom Antennallobus durch den inneren Antenna- Cerebralen- Trakt (iACT) ins laterale Horn (LH) und senden Seitenzweige in den Kalyx des Pilzkörpers. Der Pilzkörper besteht aus den sog. Kenyonzellen (KC, rot), die ihre Fortsätze durch den Pedunkulus (PD) in die Loben der Pilzkörper senden. Fortsätze verschiedener Geschmackssinneszellen (braun) ziehen durch den Antennalnerv, den Labralnerv (LN), den Maxillarnerv (MN), oder den Labialnerv (LBN) ins Unterschlundganglion (Subesophagealganglion, SOG). Die genauen Verbindungen zu Motoneuronen sind unbekannt, entstammen aber vermutlich dem Unterschlundganglion (für den Geschmackssinn) bzw. dem lateralen Horn und/ oder den Pilzkörpern (für den Riechsinn). (D) Elektronenmikroskopische Aufnahme des larvalen Kopfes. Zu sehen sind Dorsal- Terminal- und, hinter den Mundbarteln versteckt, Ventralorgan (Pfeil, siehe auch H). Skala 50 µm. (E) Elektronenmikroskopische Aufnahme des Dorsalorgans. Skala 10 µm. (F) Elektronenmikroskopische Aufnahme des Terminalorgans. Skala 20 µm. (G) Zelluläre Anatomie von Dorsal- und Terminalorgan und ihrer Ganglien. Zellkerne in rot. Skala 25 µm. (H) Elektronenmikroskopische Aufnahme des Ventralorgans. Skala 10 µm. (I) Bahnen der Riechsinneszellen aus dem Dorsalorgan, entlang der Mundhaken zum Antennallobus. (J) Ort des Antennallobus im Gehirn. (K) Bahnen der Projektionsneurone vom Antennallobus durch den iACT-Trakt zum Pilzkörper (engl. mushroom body: MB) und in das laterale Horn. (L) Pilzkörper mit Kalyx (c), Pedunkulus (p) sowie medialen und dorsalen Loben (m, d). Skala 50 µm. (M) Antennallobus mit einigen identifizierten Glomeruli (A1-A5). Skala 5 µm. (N) Ort der Pilzkörper im Gehirn. Die Vergrößerung zeigt die glomeruläre Organisation des Kalyx. Skala 10 µm. Abbildungen nach: Sun et al. (1999) (A), Demerec et al. (1972) (B), Stocker et al. (unveröffentlicht) (C), Scherer et al. (2003) (E, F), Python et al. (2002) (G, L), Fishilevich et al. (2005) (I, J), Marin et al. (2005) (K), Ramaekers et al. (2005) (M, N). Abdruck mit freundlicher Genehmigung durch: The National Academy of Sciences, USA (A), The Carnegie Institution (B), Landes Bioscience (C), Kirscha Neuser, Universität Würzburg (D), Cold Spring Harbour Laboratory Press (E, F), JohnWiley and Sons, Inc. (G, L), The Company of Biologists (H, K), Elsevier (I, J, M, N).



onalität massiv erhöht: statt durch 21 jeweils „einzigartige“ Projektionsneurone können im Pilzkörper Düfte anhand von hunderten jeweils funktionell „einzigartiger“ Kenyonzellen dargestellt werden (im Falle, dass alle Kenyonzellen durch sechs zufällig ausgewählte Projektionsneurone angesprochen werden, ist die Wahrscheinlichkeit für zwei Kenyonzellen, dieselben sechs Pilzkörperglomeruli zu innervieren, verschwindend gering). Dadurch können kleine Unterschiede im Aktivierungsmuster, die durch zwei Düfte auf Ebene der Projektionsneurone hervorgehoben werden, auf Ebene der Kenyonzellen vergrößert werden. Die Konvergenz dagegen stellt sicher, dass tatsächlich ein Muster („Duft X aktiviert Projektionsneurone 5, 13 und 19“) als Duft erkannt werden kann. Zudem ist mit einer verhältnismäßig sparsamen Aktivität des Pilzkörpers zu rechnen, da die Kenyonzellen vermutlich von jeweils mehreren Projektionsneuronen gleichzeitig angesprochen werden müssen, um aktiviert zu werden. Interessanterweise ist diese Konvergenz-Divergenzarchitektur bei erwachsenen Fliegen ausgeprägter als bei Larven; es sollte also die Unterscheidungsfähigkeit bei den Larven verhältnismäßig geringer sein. Zudem ist wegen des nahezu vollständigen Fehlens von zellulärer Redundanz entlang der larvalen Duftbahn ein schlechteres Signal-zu-Rauschen-Verhältnis zu erwarten.

Für die experimentelle Analyse ist es

bedeutsam, dass Größe und Position der einzelnen Glomeruli im Antennallobus sich kaum von Tier zu Tier unterscheiden: Riechsinneszellen, die ein bestimmtes Duftrezeptoren exprimieren, versorgen immer einen bestimmten, auch anatomisch definierten Glomerulus. Da zudem die Duftprofile der Riechsinneszellen aus elektrophysiologischen Arbeiten bekannt sind, konnte ein erster Entwurf einer „Landkarte der Düfte“ im Antennallobus erstellt werden. Da weiterhin die Pilzkörperglomeruli ähnlich gut anatomisch identifizierbar sind, ist es möglich, die einzelnen Projektionsneurone anhand ihrer ebenfalls weitgehend gleichförmigen Kombination von Eingangs- Ausgangsglomerulus (im Antennallobus bzw. im Pilzkörper) zu bestimmen, und damit Vorhersagen über die Aktivierungsmuster im Eingangsbereich des Pilzkörpers zu machen.

Über die Pilzkörperausgangsneurone ist bisher sehr wenig bekannt; vermutlich aber handelt es sich um recht wenige und wahrscheinlich prämotorische Neurone, wohl ein bis zwei Größenordnungen weniger Einheiten, als es Kenyonzellen gibt. Man kann also vermuten, dass im Pilzkörper ein sensorisches Datenformat („Welcher Duft ist das?“) in ein motorisches Format („Was tun? Weglaufen? Hinlaufen?“) umgeschrieben wird. Natürlich kann man aber nur entscheiden, ob man eine Duftquelle aufsuchen oder fliehen soll, wenn man neben der Identität des Duftes auch

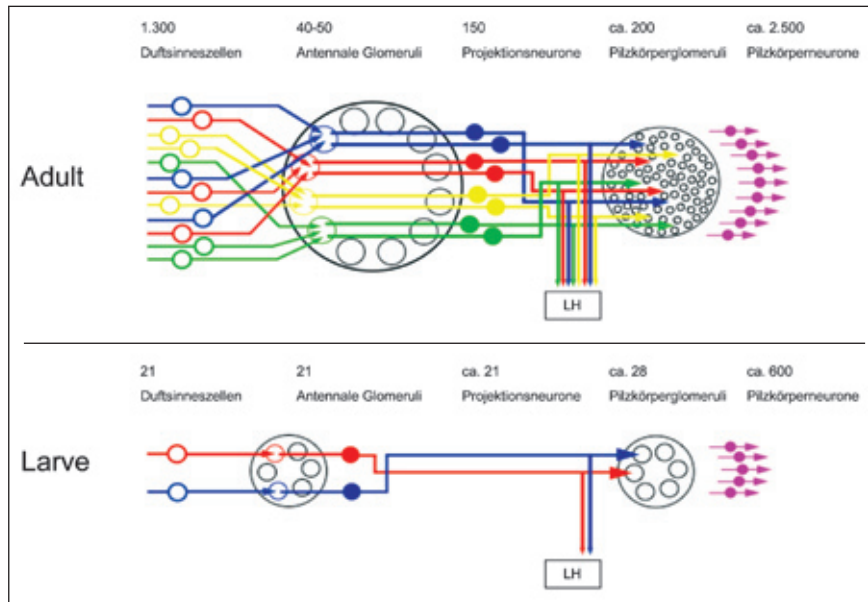
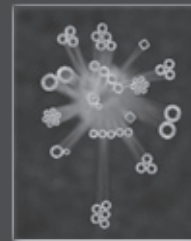


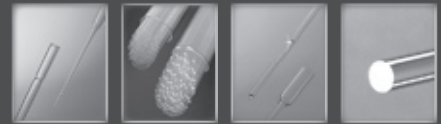
Abb. 2: Vergleich der Riechbahnen von larvalen und adulten Drosophila. Das Schaltprinzip ist sehr ähnlich, jedoch kommen die Larven weitgehend ohne zelluläre Redundanz aus, und besitzen nicht die für erwachsene Fliegen typische Divergenz-Konvergenzarchitektur. Zur Vereinfachung sind die Pilzkörperausgangsneurone, die lokalen Interneurone des Antennallobus und die Anbindung an das motorische System weggelassen.

Abbildung nach Ramaekers et al. (2005) mit freundlicher Genehmigung von Elsevier.



Glaskapillaren

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



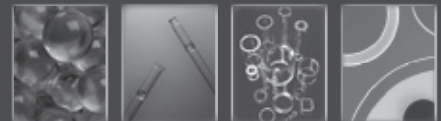
Mikropipetten

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



Füllnadeln

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



- Kapillaren & Fasern
- Rohre & Stäbe
- Füllkörper
- Pasteur- & Sonder-Pipetten
- Schaugläser & Plättchen
- Probenbehälter & NMR-Tubes
- und vieles mehr...



www.hilgenberg-gmbh.de



info@hilgenberg-gmbh.de



+49 (0) 5661 7303-0



-11



dessen „Wert“ kennt. Und wirklich sind es vermutlich die Kenyonzellen, die das gemeinsame Auftreten eines Duftes mit belohnenden oder bestrafenden Ereignissen feststellen und die Gedächtnisspuren für diese Verknüpfung beherbergen (siehe unten).

Schmecken

Larven können nicht nur riechen, sondern auch schmecken. Allerdings ist, trotz des nimmersatten Appetits der Larven, über das Geschmackssystem relativ wenig bekannt. Jedenfalls sind die Rezeptorgene für Geruch (Familie der olfaktorischen Rezeptorgene: OR) und süßen sowie bitteren Geschmack (gustatorische Rezeptorgenfamilie: GR) in ihrer Sequenz verhältnismäßig ähnlich und also in einer gemeinsamen Überfamilie zusammengefasst. Doch geht Familienmit-

süße Stoffe kaum voneinander unterscheidbar. Eine Ausnahme bildet womöglich die Trehalose, die als Blutzucker der Insekten wohl einen getrennten und spezifischen Rezeptor besitzt. Jedenfalls macht es die Aufteilung von Süß- und Bitter-Rezeptoren auf verschiedene Geschmackssinneszellen und eine gewisse Trennung ihrer Projektionsfelder im Gehirn der Larve leicht, auf beide Geschmacksklassen unterschiedlich zu reagieren, obwohl beide Klassen von Geschmackssinneszellen in demselben Geschmacksorgan vorkommen können.

Ein Rezeptorgen für Salz (ppk 11) ist im Terminalorgan der Larve exprimiert und gehört nicht zur GR-Familie, sondern ist ein Kanalprotein der ENAC-Familie. Vermutlich sind verschiedene Mitglieder der ENAC-Familie verantwortlich für die entgegengesetzten Reaktionen auf verschiedene

dass solche Geschmackssinneszellen, die durch Zucker aktivierbar sind, sich zuweilen auch durch Salz aktivieren lassen, und zwar mit einem geringen Schwellenwert. Manche bitter-sensitive Zellen lassen sich ebenfalls durch Salz aktivieren, aber nur durch beträchtlich hohe Konzentrationen. Ob diese Situation auch bei Larven anzutreffen ist und welche Konsequenzen sie ggf. für die Verarbeitung geschmacklicher Eindrücke als „gut“ oder „schlecht“ hat, muss für den Moment offen bleiben.

Klar ist jedenfalls, dass die Bahnen der verschiedenen Schmeckorgane auf getrennten Wegen das Unterschlundganglion erreichen und dort in leidlich getrennten, womöglich bereits prämotorischen Gebieten enden. Da in verschiedenen Geschmacksorganen derselbe Rezeptortyp vorkommen kann, kann also in verschiedenen Gebieten Information über denselben Geschmacksstoff verarbeitet werden. Somit könnte ein und derselbe Geschmacksstoff unterschiedliche Reaktionen hervorrufen – je nach Ort der Reizung.

Über die Verschaltung jenseits des Unterschlundganglions ist wenig bekannt. Während die unmittelbare Verhaltenssteuerung vermutlich vom Unterschlundganglion aus über das Bauchmark erfolgt, gibt es auch eine Reihe von aufsteigenden Projektionen modulatorischer Neurone ins Gehirn. Eine solche Gruppe von 20 Neuronen exprimiert das sogenannte hugin Peptid und wird anscheinend von Geschmackssinneszellen angesprochen. Diese hugin-Zellen verschalten in die Ringdrüse, in einen vorderen Gehirnbereich nahe, aber außerhalb des Pilzkörpers, in die Nähe der Schlundmuskeln und ins Bauchmark und könnten also Geschmacksinformation, endokrine Signale, „höhere“ Gehirnbereiche und prämotorische Zentren integrieren. Ob aber das Fressverhalten der Fliegenlarve ähnlich wie bei erwachsenen Fliegen tatsächlich durch diese hugin-Zellen mitorganisiert wird, ist unklar. Weiterhin erhalten vermutlich, mindestens indirekt, Dopamin- und Oktopamin-ausschüttende Neurone im Unterschlundganglion Eingänge durch Geschmackssinneszellen und vermitteln modulatorische Wirkungen ins Gehirn, unter anderem die belohnenden und bestrafenden Effekte „guter“ oder „schlechter“ Nahrung. Die genauen zellulären Identitäten dieser Neurone, ihre präsynaptischen Partner und ihre Zielgebiete werden zurzeit erforscht.

Die skizzierte Architektur der Geschmacksbahnen ähnelt der Situation bei Wirbeltieren nur in einzelnen Aspekten. Auch bei Wirbeltieren scheint aufgrund des Expressionsmusters der Rezeptorgene die

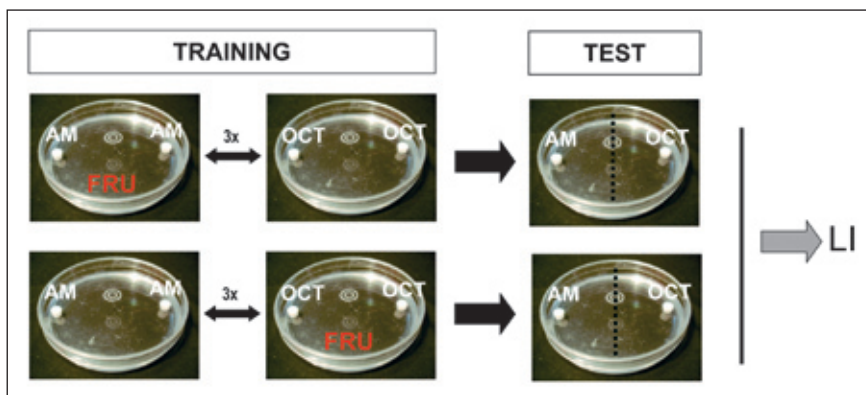


Abb. 3: Schema zum Verknüpfungslernen zwischen Duft und Futterbelohnung. Eine Gruppe von Tieren erfährt den Duft Isoamylacetat (AM) mit Zuckerbelohnung (Fruchtzucker: FRU), den Duft 1-Octanol aber auf neutraler Agarose. Eine zweite Gruppe von Tieren wird denselben Stimuli ausgesetzt, aber in der anderen Kombination: 1-Octanol wird mit Zucker assoziiert, Isoamylacetat nicht. Gibt man den Tieren nach diesem Training die Wahl zwischen beiden Düften, so suchen die Tiere der ersten Trainingsgruppe mehr die Nähe des Isoamylacetats als die Tiere der zweiten Gruppe. Dieser Verhaltensunterschied zwischen den beiden Gruppen wird als Lernindex (LI) quantifiziert. Eine ausführliche, bebilderte Versuchsanleitung findet sich unter <http://nwg.glia.mdc-berlin.de/media/ppt/gerber-Anleitung.ppt>. Die Abbildung wurde durch B. Michels, Universität Würzburg, zur Verfügung gestellt.

gliedschaft nicht konsequent mit Funktion einher: GR-Gene können in Ausnahmefällen sowohl in Geschmacks- als auch Riechsinneszellen ausgebildet sein und an der Wahrnehmung flüchtiger Stoffe beteiligt sein. Umgekehrt werden einige OR-Gene auch in Geschmacksorganen angetroffen.

Aus dem Arsenal der GR-Gene finden sich in einer Geschmackssinneszelle vermutlich entweder mehrere Süß- oder mehrere Bitter-Rezeptoren mit jeweils unterschiedlichen Spezifitäten für Zucker und die verschiedensten Bitterstoffe, nicht aber Vertreter beider Klassen. Daher scheint es, als seien verschiedene Bitterstoffe und verschiedene

Salzkonzentrationen: Niedere Salzkonzentrationen ziehen Larven an, während hohe Konzentrationen abstoßend wirken. Ist das ppk 11-Gen nicht funktionstüchtig, verhalten sich die Larven indifferent in Bezug auf niedrige Salzkonzentrationen, sind aber in der Vermeidung hoher Konzentrationen unbeeinträchtigt. Der Rezeptor, der zur Wahrnehmung hoher Salzkonzentrationen dient, ist bisher nicht eindeutig bestimmt; auch ist die Spezifität beider Klassen von Rezeptoren für verschiedene Salze weitgehend unerforscht.

Interessanterweise hat man bei erwachsenen Fliegen elektrophysiologisch gefunden,

Fähigkeit zur Unterscheidung verschiedener Sorten von süß, bitter oder salzig nur eingeschränkt möglich. Auch erreichen die Schmecknerven jeweils unterscheidbare Kerngebiete im verlängerten Rückenmark (Tractus solitarius) über separate Bahnen (Nervus trigeminus, facialis, glossopharyngeus et vagus: damit sind die Hirnnerven mit Beteiligung des Geschmackssinnes die am weitesten caudal gelegenen und gewissermaßen am wenigsten „verkopften“ aller sensorischen Hirnnerven). Dort zweigen dann einerseits Bahnen ins limbische System ab, Grundlage für die gefühlsbetonten Aspekte des Schmeckens - entsprechend den modulatorischen Geschmacksinneuronen der Insekten, die das Unterschlundganglion mit dem Gehirn verbinden. Andererseits besteht via dem Thalamus eine Verbindung in den primären gustatorischen Kortex, eine Struktur, zu der sich bei Insekten bisher keine sinnvolle Entsprechung hat angeben lassen.

Eine erste Zusammenfassung

Im Vergleich zum Riechsystem, das auf die Unterscheidung von Düften zielt, dient das Geschmackssystem der Klassifizierung. Dabei scheint es verhältnismäßig direkt um das Verhalten zu gehen, indem Geschmacksstoffe in eine Handvoll evolutionär vorbestimmte Verhaltenskategorien eingeteilt werden, beispielsweise als essbar oder nicht essbar. In der Tat sind die Geschmacksbahnen verhältnismäßig direkt an prämotorische Zentren in Unterschlundganglion und Bauchmark angebunden; insbesondere scheint, anders als entlang der Duftbahn, ein einheitliches Zentrum der Geschmacksverarbeitung zu fehlen, in dem eine umfassende Repräsentation des Geschmacks vermutet werden könnte.

Interessanterweise ist die grundlegende zelluläre und molekulare Architektur der Riechbahn bei der Fliegenlarve, bei erwachsenen Fliegen und auch bei Säugern überraschend ähnlich. Diese Ähnlichkeit ist allerdings kein Argument für einen gemeinsamen stammesgeschichtlichen Ursprung, beispielsweise sind die Genfamilien der Duftrezeptorgene von Insekten und Säugern nicht homolog. Vielmehr deuten diese Ähnlichkeiten auf allgemeine funktionelle Randbedingungen hin, denen chemosensorische Systeme, insbesondere Riechsysteme, ganz allgemein genügen müssen - wann auch immer sie sich in der Evolution, vermutlich auch im Zusammenhang mit der vielfachen Eroberung des Landes als Lebensraum, entwickeln. In diesem Sinne kann also ein Verständnis des Riechens und Schmeckens bei der Taufliedenlarve Erkenntnisse allgemeinerer Natur liefern.

Verknüpfung von Duft und Geschmack

Kann eine Larve lernen? Ist ein minimalistisches Nervensystem wie das der Larve hinreichend flexibel?

Flexibilität ist eine grundlegende Eigenschaft von Nervensystemen: Sowohl während der Entwicklung als auch beim Lernen werden die Verbindungen gleichzeitig aktiver Nervenzellen verstärkt („wire together what fires together“). Dabei sind die molekularen Mechanismen erstaunlich ähnlich - es müssen also für das Lernen keine neuen Arten der Flexibilität „erfunden“ werden. Da die Fähigkeit, aus Erfahrung klug zu werden außerdem von beträchtlichem Überlebensvorteil sein kann, haben wir die Frage der Lernfähigkeit der Larven neu aufgenommen. Angesichts der nimmersatten Natur der Larven haben wir uns auf eine einfache Verknüpfung von einem Duft mit einer Futterbelohnung konzentriert.

Das Lernexperiment

Wie kann man beweisen, dass Larven einen Duft mit einer Futterbelohnung verknüpfen können? Dazu wird ein sogenanntes reziprok-assoziatives Trainingschema verwendet: In einer Gruppe von Larven wird ein Duft A zusammen mit Zucker (+) als Belohnung geboten und folgend ein anderer Duft B mit hoch konzentriertem Salz (oder Quinin) als Bestrafung (A+/B-). Die zweite Gruppe erfährt das genau umgekehrte Training (A-/B+) (Isoamylacetat wird in der Hälfte der Fälle als Duft A bzw. B eingesetzt und entsprechend 1-Octanol als Duft B bzw. A; auch ist die Reihenfolge der Lernerfahrungen in der Hälfte der Fälle beispielsweise A+/B- und in der anderen Hälfte B-/A+). Nach einem solchen Training werden einzelne Tiere vor die Wahl zwischen den Düften A und B gestellt.

Verknüpfendes, assoziatives Lernen liegt dann vor, wenn die Tiere nach A+/B- Training den Duft A häufiger wählen als nach A-/B+ Training. Dieser Schluss ist zwingend, da alle anderen Aspekte des Trainings, wie der Stress der experimentellen Situation, die Erfahrung mit Düften und Geschmacksstoffen, die Handhabung der Tiere und der Zeitablauf des Experiments zwischen beiden Gruppen exakt gleich sind. Also kann ein Unterschied zwischen den reziprok trainierten Gruppen nur darauf beruhen, welcher der Düfte jeweils gemeinsam mit der Belohnung erfahren worden war und welcher gemeinsam mit der Bestrafung - und genau das ist der Kern des Assoziationsvorgangs. Mit anderen Worten: In einem reziproken Trainingschema ist es gleichgültig, ob die Tiere einen der

FINE SURGICAL
INSTRUMENTS AND
ACCESSORIES
FOR RESEARCH

F · S · T
FINE SCIENCE TOOLS

WWW.FINESCIENCE.COM
IM WEIHER 12 · 69121 HEIDELBERG
TELEFON: +49 (0) 6221 / 90 50 50



beiden Düfte insgesamt bevorzugen, denn eine solche Tendenz würde sich in beiden Gruppen gleichermaßen auswirken, könnte aber keine Unterschiede zwischen reziprok trainierten Gruppen erzeugen. Trotzdem werden aus praktischen Gründen Düfte und Konzentrationen so gewählt, dass „naive“ Larven sich zwischen beiden Düften etwa gleich verteilen: Eine starke Bevorzugung eines Duftes wäre schwer durch Erfahrung zu verändern.

	Training	Test
Gruppe 1	A+ B-	A versus B
Gruppe 2	A- B+	A versus B

Konkret werden die Lernexperimente in Petrischalen durchgeführt, deren Boden mit Agarose beschichtet ist. Die Agarose kann durch Zugabe von Fructose (Fructose) zur „Belohnung“, oder durch Zugabe großer Mengen Salz (NaCl) oder Chinin (Quininhemisulfat) zur „Bestrafung“ gemacht werden (Abb. 3 präsentiert das Belohnungslernen als Beispiel). Resultat ist eine glatte, etwas glitschige Oberfläche, die neutral, süß, salzig oder bitter schmeckt, und auf der die Larven sich gut fortbewegen können. Duftstoffe werden in kleine, perforierte Teflondosen gegeben und in der Petrischale aufgestellt, sodass der Duft passiv ausdampfen kann, die Larven aber nicht direkt mit dem Duftstoff in Kontakt kommen können.

Mit diesem absichtlich einfach gehaltenen Aufbau ließ sich zeigen, dass Larven diese Trainingsaufgabe sehr wohl bewältigen können (Abb. 4): Der Lerneffekt nimmt mit der Anzahl der Trainingszyklen zu, und schon nach drei Zyklen (d.h. dreimal [A+/ B-]) ist der Lerneffekt maximal. Außerdem lernen die Larven umso besser, je höher konzentriert die Zuckerbelohnung ist. Das Gedächtnis ist für mindestens 30 min stabil, aber schon 90 min nach dem letzten Training ist kein Gedächtnis mehr nachweisbar. Schließlich wurde auch eine Gruppenversion des Experimentes entwickelt: Dabei werden Larven in Gruppen von 30 Tieren trainiert und getestet. Das führt zwar nicht zu höheren Lernwerten als die Einzeltierversion (es scheint also keinen „Herdeneffekt“ zu geben), aber zu geringerer Streuung der Daten.

Diese Experimente erfordern vom Experimentator weder besondere Geschicklichkeit noch Übung, keine außergewöhnliche technische Ausstattung und verursachen kaum Kosten. Auch deswegen ist dieser Versuch inzwischen nicht nur in das Repertoire anderer Labors aufgenommen worden, sondern hat sich auch als Schulversuch bewährt.

Eine ausführliche, bebilderte Versuchsanleitung findet sich unter <http://nwg.glia.mdc-berlin.de/media/ppt/gerber-Anleitung.ppt>.

Die Suche nach der Gedächtnisspur

Lassen sich Gedächtnisse lokalisieren? Vermutlich nicht. Aber lassen sich diejenigen Orte im Gehirn finden, an denen ein konkretes Lernereignis seine Spuren hinterlässt? Kann man, noch bescheidener, diejenigen Veränderungen im Gehirn lokalisieren, die notwendig und hinreichend für eine konkrete Verhaltensänderung sind?

Zunächst wird ein Gen gesucht, das für neuronale Plastizität notwendig und überall im Gehirn vorhanden ist. Bei erwachsenen Fliegen hat man das sogenannte rutabaga-Gen gewählt, welches für eine Typ I-Adenylatzyklase kodiert. Diese Adenylatzyklase steht im dringenden Verdacht, ein Detektor für das gleichzeitige Auftreten der zu lernenden Signale zu sein- und das nicht nur bei Fliegen, sondern vermutlich im gesamten Tierreich. Dann wird geprüft, ob rutabaga-mutante Tiere schlechter lernen können als der genetisch unveränderte „Wildtyp“. Ist das der Fall, kann man die Adenylatzyklase

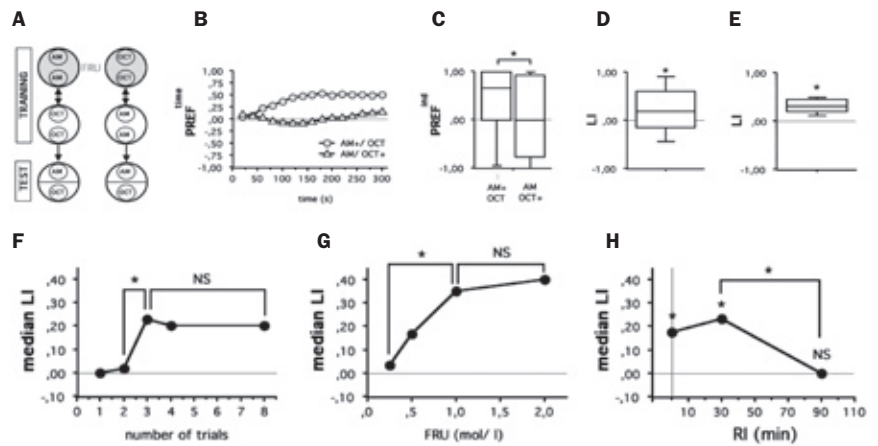


Abb. 4: Duftlernen. (A) Schema des Lernexperimentes; in diesem Fall wird sowohl mit Zuckerbelohnung (Fructose: FRU) als auch mit Bestrafung durch einen Bitterstoff (Quininhemisulfat: QUI) gearbeitet. (B) Nach dem Training werden einzelne Larven je 5 min lang beobachtet und alle 20 s ihre Position notiert. Bereits nach ca. einer Minute zeigt sich, dass die Larven, die Isoamylacetat mit der Belohnung erhalten haben, sich relativ mehr zum Isoamylacetat orientieren als die umgekehrt trainierten Tiere. Dieser Unterschied in den Duftpräferenzen zwischen den Gruppen, und nicht der absolute Wert der Präferenzen, zeigt die Assoziation des Duftes mit der Belohnung an. (C) Wertet man die Daten Tier-für-Tier aus, lässt sich ein Präferenzwert berechnen als: Anzahl der Beobachtungen auf der AM- Seite, minus Anzahl der Beobachtungen auf der OCT- Seite, dividiert durch die Gesamtzahl der Beobachtungen (Präferenzwerte von 1 spiegeln also maximale Isoamylacetatpräferenz wieder, Werte von -1 maximale Präferenz für 1-Octanol). So lässt sich zeigen, dass nach AM+/OCT Training die Präferenzwerte höher sind als nach OCT+/AM Training. (D) Um den Unterschied zwischen den Präferenzwerten, und damit den Lernerfolg, zu quantifizieren, wird ein Lernindex berechnet. Dafür werden die Tiere zu „Pärchen“ gruppiert, und die Differenz der Präferenzwerte beider Tiere ermittelt. Um eine Spanne der Lernindizes zwischen 1 (maximaler Belohnungseffekt) und -1 (maximaler Bestrafungseffekt) zu erhalten, wird diese Differenz durch zwei dividiert. (E) Eine Variante des Lernexperimentes, in der je 30 Tiere zugleich trainiert und getestet werden. Präferenzwerte werden, nach Ablauf von 3 min „Bedenkzeit“ für die Tiere, berechnet als Anzahl der Larven auf der Isoamylacetatseite minus Anzahl der Larven auf der 1-Octanolseite, dividiert durch 30. Die Lernindizes werden dann wie in (D) berechnet. Dieses Verfahren ändert nichts am Ausmaß des Lernerfolges, reduziert aber die Streuung der Präferenz- und Lernwerte (vgl. Abb 4D mit 4E). (F-H) Der Lernerfolg nimmt mit der Anzahl der Trainingsdurchgänge (F) und der Konzentration der Zuckerbelohnung (G) zu; Gedächtnisse sind bis mindestens 30 min stabil (H). Box-Whisker Plots zeigen den Median als Mittellinie, 25 % und 75 % als Box-Grenzen und 10 % und 90 % als Whisker. Es werden stets nicht-parametrische statistische Testverfahren benutzt. Stichprobengrößen liegen zwischen 40 und 100; für die Gruppenvariante deutlich niedriger (hier 15). Abbildungen entnommen aus Neuser et al. (2005), mit freundlicher Genehmigung von Elsevier.

Exkurs 1

Gal4-UAS-System: Ein genetisches Schweizermesser

Die Vielfalt der Zellformen eines Organismus beruht darauf, dass in verschiedenen Zellen verschiedene Gruppen von Genen aktiviert sind - schließlich tragen alle Körperzellen dieselbe Erbinformation. Daher müssen die Organismen über Verfahren verfügen, die Genexpression zellspezifisch zu steuern. Das kann man sich zunutze machen, um bei *Drosophila* experimentell jedes Protein in jeder gewünschten Zelle und zu jedem gewünschten Zeitpunkt herzustellen (Brand und Perrimon 1993; Phelps und Brand 1998).

Der Pfiff dieser Methode beruht darauf, dass verschiedene Organismen verschiedene Tricks zur Steuerung ihrer Erbanlagen entwickelt haben; so besitzen Wirbeltiere „Schalter“-proteine (Transkriptionsfaktoren „TF“), die an spezielle Erkennungsstellen des Erbgutes („E“) binden und so die Umsetzung benachbarter Gene in „Arbeits“-proteine auslösen. Bei Insekten und Hefen kommen je andere Transkriptionsfaktoren vor, und die entsprechenden Erkennungsstellen im Erbgut sind verschieden bzw. fehlen. Stattdessen haben sie ihre je eigenen Systeme der genetischen Steuerung entwickelt, bei der Hefe beispielsweise das Schalterprotein Gal4 und dessen Erkennungsstelle UAS; Gal4-Protein und UAS-Erkennungsstelle kommen weder bei Insekten noch bei Wirbeltieren vor.

Man kann nun bei *Drosophila* durch Mikroinjektion in die Keimbahnzellen das Gal4-Gen an einer zufälligen Stelle des Fliegenerb-guts einbauen. Da in unterschiedlichen Zellen unterschiedliche Gene abgelesen werden, kann das Gen für das Gal4-Protein in manchen Zellen der Fliege als „Trittbrettfahrer“ mit abgelesen werden - wenn es in der Nachbarschaft eines in diesen Zellen ohnehin exprimierten Gens „gelandet“ ist (E-Gal4). In den Zellen, in denen kein benachbartes Gen abgelesen wird, wird auch das Gal4-Gen nicht abgelesen. Würde das Gen für Gal4 an einer anderen Stelle eingebaut, entstünde ein anderes Muster von Gal4-exprimierenden Zellen. Die *Drosophila*-Gemeinde hat in den vergangenen Jahren tausende solcher Fliegenstämme hergestellt, die verschiedenen Muster der Gal4-Expression beschrieben und die Stämme in öffentlichen Sammlungen zugänglich gemacht. So exprimieren die Fliegenstämme mb247-Gal4 und GH146-

Gal4 das Gal4-Protein im Pilzkörper bzw. in den Projektionsneuronen.

Allerdings bleibt das Gal4-Protein zunächst ohne Effekt: In den Erbanlagen der Fliege gibt es ja keine Erkennungsstelle! Also stellt man eine weitere Fliegensorte her, in deren Erbgut man die UAS-Erkennungsstelle eingebaut hat. Entscheidend ist, dass das injizierte genetische Element nicht nur die UAS-Erkennungsstelle trägt, sondern dass man hinter die UAS-Erkennungssequenz jedes beliebige Gen X einbauen kann. Man hat dann zwei Sorten von Fliegen: die E-Gal4 Fliegen, die zwar in allen ihren Zellen das Gal4-Gen tragen, es aber nur in manchen

Zellen ablesen – insbesondere keine UAS-Erkennungssequenz tragen. Sowie die UAS-Gen-X Fliegen, die zwar in allen Zellen die UAS-Erkennungssequenz und dahinter das gewünschte Gen X tragen, aber in keiner Zelle Gal4 herstellen. Erst wenn man beide Fliegensorten kreuzt, wird das Gen X in dem durch die Expression von Gal4 vorgegebenen Muster E exprimiert. Da Gal4 die Expression des Gens X bewirkt, spricht man bezüglich der Gal4 Fliegen von „Treiberfliegen“, während man bezüglich der UAS Fliegen von „Effektorfliegen“ spricht, da die Wirkung des Gens X den experimentellen Effekt ausmacht.





Bei der Anwendung dieser Methode sind der Phantasie nur durch die möglichen Funktionen von Proteinen Grenzen gesetzt. So kann man als Gen X Markierungsproteine zur Expression bringen, um Zellen anatomisch darzustellen (z.B. das Green Fluorescent Protein); man kann Varianten dieser Proteine verwenden, die ihre Fluoreszenz in Abhängigkeit des Ca^{2+} -Spiegels oder der Membranspannung ändern, um neuronale Aktivität optisch messbar zu machen; man kann diese Zellen abtöten, indem man Proteine der Zelltodkaskade exprimiert oder das Feuern der Zellen unterbinden, indem man manipulierte Ionenkanalproteine zur Expression bringt. Man kann synaptischen Output reversibel unterbinden, indem man eine temperaturempfindliche, dominant negative Variante des Dynamin Proteins exprimiert, und man kann die Aktivität der Zellen durch Licht fernsteuern, indem man lichtgesteuerte Ionenkanalproteine verwendet. Es ist möglich, in mutanten Tieren eine intakte Kopie des mutierten Gens in einzelnen Zellgruppen zur Expression zu bringen, oder in wildtypischen Tieren dessen Funktion per RNA-Interferenz zu reduzieren.

Für alle diese Effekte hat man zusätzlich Methoden entwickelt, die Gal4-Funktion zeitlich zu steuern und um also jedes Protein in jeder genetisch definierten Zellgruppe und nur zum gewünschten Zeitpunkt zu exprimieren. Weiter kann man durch zusätzliche Verwendung eines Gal4 hemmenden Proteins (Gal80) die Effekte der Gal4-Expression räumlich begrenzen und mittels der FLP-out Methode sogar auf einzelne, individuell identifizierbare Zellen beschränken. Schließlich kann man auch gezielte Expressionsmuster erreichen, indem man aus dem Fliegenerbgut bekannte Erkennungsstellen für Fliegen-eigene Gene zur Herstellung der Gal4-Fliegen verwendet. Beispielsweise kann man die Erkennungsstelle des Drosophila-TH-Gens, das zur Dopaminsynthese gebraucht wird, vor das Gal4-Gen einbauen, sodass Gal4 dann, unabhängig vom Ort im Erbgut, an dem sich dieses TH-Gal4-Element befindet, in nur den dopaminergen Zellen hergestellt wird.

Die anatomische Beispielabbildung wurde von C. Korn und T. Saumweber, Universität Würzburg, zur Verfügung gestellt.

Weitere Erläuterungen finden Sie unter: <http://mwg.glia.mdc-berlin.de/media/ppt/gerber-Gal4.ppt>.

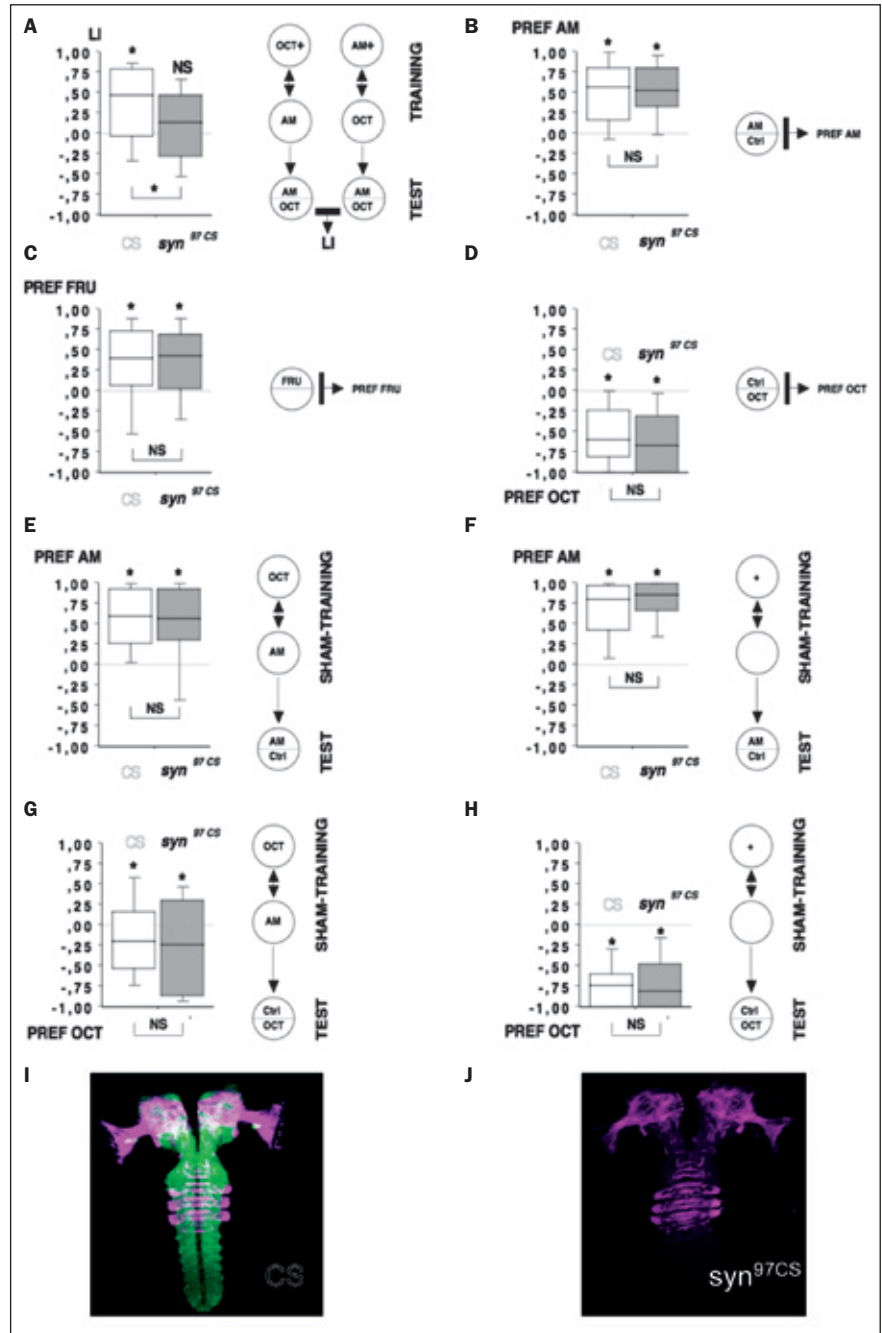


Abb. 5: Beispiel einer genetischen Analyse: Synapsin. Illustrationen neben den Graphen skizzieren die Versuchsdurchführung. (A) Der Lernerfolg der Synapsinmutante (*syn^{97CS}*; grau unterlegt) ist gegenüber Wildtyp-Larven (CS) um 50 % reduziert. (B-D) Kontrolleexperimente für das Verhalten untrainierter Larven. Reaktionen auf beide Düfte (B, D) sowie auf Zucker (C) sind durch die Mutation nicht verändert. (E-H) Kontrolleexperimente zum Einfluss der experimentellen Prozedur sowie der Duft- bzw. Belohnungsgabe („Sham-Training“, siehe Exkurs 2: ... Kontrolle ist besser). Nach Sham-Training ohne Belohnung (E & G) oder ohne Düfte (F & H) wird geprüft, ob die Tiere noch normal auf Isoamylacetat (E & F) bzw. 1-Octanol (G & H) reagieren. Mutanten verhalten sich in allen Kontrolleexperimenten wie wildtypische Larven. (I, J) Synapsin Antikörperfärbung (grün) und F-actin Färbung (magenta) von Larvengehirnen, aufgenommen mittels konfokaler Lasermikroskopie. Wildtypische Gehirne (I) zeigen Synapsin-Färbung, mutante Gehirne (J) nicht. Der Vorderpol zeigt nach oben. $P < 0.05$; NS, $P > 0.05$, $30 < n < 70$. Abbildungen nach Michels et al. (2005) (A-H), mit freundlicher Genehmigung von Cold Spring Harbour Laboratory Press (A-H), Birgit Michels, Universität Würzburg (I-J).

in einzelnen Zellgruppen wiederherstellen (siehe Exkurs 1: Gal4-UAS-System: Ein genetisches Schweizermesser) und testen, ob dann auch das Lernen wiederhergestellt ist. So lassen sich Orte finden, an denen neuronale Plastizität hinreichend für den jeweiligen Lernvorgang ist. Bei erwachsenen Fliegen stellte sich der Pilzkörper als der einzige Ort heraus, an dem eine Wiederherstellung des Duft-Bestrafungs-Lernens verlässlich möglich ist.

Darüber hinaus kann man das Gen der Wahl im umgekehrten Ansatz in den jeweiligen Zellgruppen ausschalten, beispielsweise durch RNA-Interferenz, und schauen, ob es in diesen Zellen notwendig für das Lernen ist.

Klarerweise beziehen sich solche Aussagen immer ausschließlich auf den einen untersuchten Lernvorgang (tatsächlich scheinen bei erwachsenen Fliegen unterschiedliche Orte für unterschiedliche Lernvorgänge zuständig zu sein) und nur auf diejenigen Gedächtnisspuren, an deren Zustandekommen das gewählte Gen auch wirklich beteiligt ist. Diese Beschränkungen kann man aufheben indem man, statt ein Gen an- oder abzuschalten, die Ausschüttung synaptischer Vesikel vorübergehend unterbindet. Dies wurde benutzt um – ganz unabhängig von *rutabaga* – die Lokalisierung der Duft-Bestrafungs-Gedächtnisspur zu überprüfen. Schaltet man den synaptischen Output des Pilzkörpers nur während der Trainingsphase ab, so hat das keinen Einfluss auf den Lernerfolg. Schaltet man hingegen die Eingangszellen des Pilzkörpers, die Projektionsneurone, während des Trainings ab, ist ein Lernen nicht möglich. Wenn der Output des Pilzkörpers nur während des Tests abgeschaltet ist, unterbindet eine solche Blockade die Erinnerung. Mit anderen Worten: Während des Trainings muss die Duftinformation (und natürlich auch die Information über die Bestrafung) den Pilzkörper erreichen, braucht ihn aber nicht zu verlassen; im Moment des Tests hingegen muss die im Pilzkörper angelegte Gedächtnisspur ausgelesen werden können, um das gelernte Verhalten hervorzubringen.

Wie ist die Situation bei der Larve? Für das Duft-Zucker-Lernen geben zwei jüngere Studien erste Hinweise, die allerdings beide nicht das *rutabaga*-Gen benutzen. Stattdessen verwenden Michels et al. (2005) das *Synapsin*-Gen. *Synapsin* ist ein evolutionär sehr konserviertes Phosphoprotein, das in praktisch allen präsynaptischen Endigungen im Nervensystem vorkommt. Phosphoproteine fungieren als molekulare „Schalter“: Ihre Funktion hängt davon ab, ob sie nativ vorliegen oder von Enzymen (den sogenannten Kinasen) phosphoryliert wurden. *Synapsin* bindet sowohl an das Zytoskelett als auch an die zytoplasmatische Seite von synaptischen Vesikeln. Dabei reguliert es phosphorylierungsabhängig die Balance zwischen zwei Sorten dieser Vesikel: Den unmittelbar ausschüttbaren sogenannten readily-releasable Vesikeln und den an das Zytoskelett gebundenen reserve-pool Vesikeln. Diese Reservevesikel werden nur bei erhöhten Anforderungen an die synaptische Übertragung rekrutiert, ein Vorgang, an dem *Synapsin* beteiligt ist. Mutationen im menschlichen *Synapsin I*-Gen können abnormes Verhalten und massive neurologische Schäden verursachen und führen zu epileptischen Symptomen sowie bei einigen Patienten zu Lerndefiziten und psychotischen Symptomen.

Der *Drosophila*-Mutante *syn97* fehlt ein 1.4 kilobasen großer Abschnitt des *Synapsin*-Gens. Betroffen sind die regulatorischen Abschnitte und etwa die Hälfte des ersten Exons; als Konsequenz fehlt der Mutante das *Synapsin*-Protein. Larven mit dieser Mutation zeigen reduziertes Lernvermögen (ca. 50% des Wildtyps), aber ihre Bewegungsfähigkeit sowie ihre Reaktionen auf

Düfte und die Zuckerbelohnung sind normal (siehe Abb. 5, sowie Exkurs 2: ... Kontrolle ist besser). Derzeit wird untersucht, in welchen Gehirnregionen die Wiederherstellung des intakten *Synapsins* ausreicht, um das Lernvermögen wiederherzustellen. Erste Ergebnisse legen nahe, dass auch bei der Larve der Pilzkörper ein (vermutlich der einzige) Ort ist, an dem eine solche Wiederherstellung möglich ist (B. Michels, Universität Würzburg, pers. Mit.). Auf der molekularen Ebene soll die Rolle des *Synapsins* innerhalb des präsynaptischen Netzwerkes weiter aufgeklärt werden, vor allem die Frage, welche Stellen des *Synapsin*-Proteins durch welche Kinase phosphoryliert werden. Dabei ist insbesondere der Bezug zur *rutabaga*/cAMP/PKA-Kaskade von Interesse.

Eine weitere Arbeit nutzt ein wiederum anderes Gen, nämlich das *foraging*-Gen. Dieses Gen ist von Interesse, weil es in natürlichen *Drosophila*-Populationen in zwei möglichen Formen vorliegt: entweder in der sogenannten *sitter*- oder der *rover*-Variante. Tiere, welche die *sitter*-Variante tragen, bleiben in Gegenwart von Futter eher am Ort, während *rover* das normale Bewegungsmuster, welches sie auch in Abwesenheit von Futter zeigen, weiterführen. Es wäre also eine Population von *sitter*-Larven eher geeignet, größere Futterquellen kontinuierlich auszubeuten, während *rover* eher in der Lage sein sollten, neue Nahrungsquellen zu erschließen. Das *for*-Gen codiert eine cGMP-abhängige Proteinkinase (PKG), wobei *sitter* geringere PKG-Spiegel aufweisen als *rover*. Die Larven beider Varianten unterscheiden sich im Duftlernen: *rover* zeigen unmittelbar nach dem Training höhere Gedächtniswerte als *sitter*. Dies korrespondiert augenscheinlich mit ihrem natürlichen Verhalten: Der schnelle Wechsel von einer futterreichen Situation in die nächste mag

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

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

SINGLE AND DUAL MANIPULATOR MODELS

DUAL MANIPULATOR
STEREOTAXIC FRAME

ADAPTORS FOR
VARIOUS SPECIES
AVAILABLE

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



Exkurs 2

... Kontrolle ist besser

Setzt man Larven Düften aus, reduziert sich mit der Zeit ihre Annäherungsreaktion. Dieser Effekt wird meist mit einer nachlassenden Empfindlichkeit der Riechsinneszellen erklärt (sensorische Adaptation). Allerdings zeigte sich jüngst, dass die Annäherungsreaktion nicht einfach verschwindet, sondern dass sie in eine Vermeidung umschlägt: Die typische Konzentrations-Reaktions-Kurve mit Annäherung bei niedrigen und Vermeidung bei hohen Konzentrationen behält ihre Form, ist aber nach vorheriger Duftexposition insgesamt nach „unten“, d.h. in Richtung Vermeidung verschoben. Es wird also das Riechsystem nicht einfach unempfindlich, sondern es ändert sich der „Wert“ des Duftes. Dieser Duftexpositionseffekt kann durchaus auch während Lernexperimenten auftreten, und muss bei der Durchführung der Experimente einerseits und bei der Interpretation von Lernschäden bei Mutanten andererseits berücksichtigt werden. Was die Versuchsdurchführung angeht, schließt das reziprok-assoziative Schema (siehe Text) es aus, Duftexpositionseffekte fälschlicherweise als Lerneffekte zu deuten. Hier soll es nun darum gehen, welche Vorsichtsmaßnahmen man bei der Analyse von „Lern“-mutanten beachten sollte (siehe Abb. 5 B-H).

Niedrige Lernraten können nämlich neben echten Lerndefiziten auch auf sensorischen Defekten beruhen. Um das zu überprüfen, werden gewöhnlich die Reaktionen experimentell naiver Tiere auf die zu verknüpfenden Stimuli verglichen (siehe Abb. 5 B-D). Für das Duft-Geschmacks-Lernen würde man zum Beispiel prüfen, ob Mutante und wildtypische Tiere im gleichen Ausmaß I) Fructose purer Agarose vorziehen sowie II) Isomylacetat bzw. III) 1-Octanol gegenüber einem leeren Duftbehälter vorziehen. Die relative Präferenz zwischen den Düften wird normalerweise nicht geprüft, weil die Konzentrationen der Düfte

so gewählt werden, dass naive Larven beide Düfte ungefähr gleich attraktiv finden. Diese Indifferenz könnte dann aber beim Wildtyp und bei der Mutante verschiedene Gründe haben: Während der Wildtyp wirklich beide Düfte gleich gut findet, mag eine Mutante vielleicht gar nichts riechen. Diesem Problem geht man aus dem Weg, indem man die Duftpräferenzen einzeln testet. Diese Sorten von Kontrollexperimenten sind in der Lernforschung üblich, und haben bei der Synapsin-Mutante keinen Unterschied zum Wildtyp gezeigt.

Allerdings lässt sich noch immer ein Einwand erheben: Der Lerndefekt der Mutante kann ja logischerweise erst nach dem Training beobachtet werden. Könnte nicht der eigentliche Defekt der Mutante darin bestehen, dass sie gegenüber dem Stress der experimentellen Prozedur empfindlicher ist, schneller den Appetit verliert oder schneller ermüdet als der Wildtyp? Könnte bei der Mutante die wiederholte Duft- bzw. Zuckere Exposition sehr viel stärker als beim Wildtyp zu sensorischer Adaptation oder zur Gewöhnung führen? Mit anderen Worten, vielleicht können die Mutanten sehr wohl völlig normal lernen, können aber, aufgrund von Ermüdung, geringer Motivation, sensorischer Adaptation, oder Gewöhnung das Gelernte im Moment des Testes nicht zeigen? Also muss man testen, ob denn bei mutanten Larven die Duftreaktionen auch im Moment des Tests noch in Ordnung sein können. Man tut das nach einem sogenannten Sham-Training (siehe Abb. 5 E-H): Die Duftpräferenzen werden getestet, nachdem die Tiere genau die gleiche Prozedur über sich ergehen lassen müssen wie im Training, nur dass entweder I) der Zucker oder II) die Düfte weggelassen werden. So kann man sehen, ob in der Mutante die Duftreaktionen nach I) trainingsartiger Prozedur einschließlich Duftgabe, bzw. II) trainingsartiger Prozedur einschließlich Zuckergabe noch normal sind. Auch in diesen Kontrollen zeigte sich kein Unterschied zwischen Synapsin Mutante und Wildtyp.

es notwendig machen, entsprechend schnell zu lernen – aber auch entsprechend schnell zu vergessen. Und tatsächlich sind schon 30 min nach dem Training die Gedächtniswerte der rover schlechter als die der sitter. Bezüglich des Pilzkörpers hat sich gezeigt, dass die anfänglich schlechten Lernwerte der sitter auf das Niveau der rover angehoben werden können, indem man in den Pilzkörpern zusätzlich PKG exprimiert – leider ist aber

nicht bekannt, ob dies auch zu schlechteren Gedächtniswerten nach 30 min führt.

Belohnen ohne Belohnung

Die Tatsache, dass Larven offenbar einen Duft mit einer Futterbelohnung verknüpfen können, und dass vermutlich der Pilzkörper der Ort der entsprechenden Gedächtnisspur ist, erscheint wegen der anatomischen Verhält-

nisse zunächst überraschend: Zwar verlaufen die Duftbahnen via dem Pilzkörper, die Geschmacksbahnen allerdings nicht. Sie laufen im Wesentlichen am eigentlichen Gehirn vorbei direkt ins Unterschlundganglion und Richtung Bauchmark und Motorik (s.o.). Es gibt also gar kein direktes Zusammentreffen der Duft- und der Geschmacksinformationen – wie aber können die Larven dann überhaupt eine Duft- Belohnungs-Verknüpfung bilden?

Dafür gibt es offensichtlich spezielle Nervenzellen. Im Unterschlundganglion teilt sich die Schmeckbahn auf, einerseits in den Ast, der folgend die Motorik ansteuert, andererseits in einen Ast der, womöglich indirekt, schließlich eine kleine Gruppe aufsteigender modulatorischer Interneurone ansteuert. Diese Interneurone, die Oktopamin oder Dopamin ausschütten, bilden sozusagen einen Kurzschluss zwischen Riech- und Schmeckbahn.

Die Funktion eines dieser Kurzschlussneurone, des oktopaminergen sogenannten Vum_{mx1} Neurons, ist bei der Biene sehr gut untersucht. Stimuliert man diese Zelle, zeigen die Bienen keine Reaktion, insbesondere zeigen sie kein Fressverhalten, was sie bei Zuckerstimulation reflexartig tun würden. Insofern ist das Vum_{mx1} Neuron kein „Zuckerneuron“. Andererseits wird Vum_{mx1} sehr wohl durch Zuckerstimulation erregt. Und wenn man dieses Neuron intrazellulär durch Strominjektion stimuliert, kurz nachdem man der Biene einen Duft präsentiert hat, lernen die Bienen über diesen Duft: Nämlich kann nach solch einem „Training“ der Duft Fressverhalten auslösen. Insofern ist das Vum_{mx1} Neuron ein „Belohnungsneuron“.

Bei erwachsenen Fliegen hat sich gezeigt, dass die oktopaminergen Neuronen für die Verknüpfung von Duft mit Belohnung notwendig sind aber nicht für den Erinnerungsvorgang und nicht für die Reflexmotorik. Auch sind diese Neurone weder für die Bildung noch für den Abruf von negativen Gedächtnissen notwendig. Negative Gedächtnisse benötigen stattdessen zu ihrer Bildung, nicht aber für ihren Abruf, die dopaminergen Zellen; diese Zellen scheinen an der Reflexmotorik nicht zwingend beteiligt zu sein.

Was die Larve angeht, wurde die Funktion der dopaminergen und oktopaminergen Neuronen mithilfe eines neuen genetischen Werkzeugs untersucht: Schroll et al. (2007) stimulierten diese Neurone per Fernsteuerung! Über das Gal4/UAS-System (siehe Exkurs 1: Gal4-UAS-System: Ein genetisches Schweizermesser) wird in den oktopaminergen Neuronen ein aus der

Grünalge Chlamydomonas gewonnenes Gen für einen lichtgesteuerten Ionenkanal (Channelrhodopsin-2) zur Expression gebracht. So kann man diese Zellen durch Anschalten des Lichts zum Feuern bringen und die Tiere gewissermaßen „virtuell“ belohnen. Tut man das während den Larven ein Duft präsentiert wird, bevorzugen die Larven anschließend diesen Duft gegenüber einem Kontrollduft, der ohne gleichzeitige Aktivierung präsentiert worden war. Wenn man umgekehrt dopaminerge Neurone gleichzeitig mit einem Duft aktiviert, gehen Larven diesem Duft später aus dem Weg. Es kann also Aktivität der oktopaminergen Zellen die Belohnung und Aktivität dopaminergener Zellen die Bestrafung ersetzen (Abb. 6).

In Anbetracht der geringen Zellzahl der Larve (je insgesamt rund dreißig oktopaminerge und dopaminerge Neurone in den Gehirnhemisphären und dem Unterschlundganglion, A. Thum, Universität Fribourg, pers. Mit.) sollte es möglich sein, diese Analysen auf Ebene einzelner, identifizierbarer Neurone weiterzuführen und herauszufinden, wie „Gut“ und „Schlecht“ in einem einfachen Nervensystem repräsentiert sind.

Ausblick

Die Riech- und Schmeckbahnen der Drosophila-Larve sind erstaunlich einfach; sie sind in mancherlei Hinsicht minimalistisch durch einzeln identifizierbare Neurone aufgebaut. Trotzdem können die Larven einfache Lernaufgaben bewältigen, beispielsweise die Verknüpfung eines Geruches mit einer Futterbelohnung. Damit kann man auf dem Hintergrund des detaillierten Wissens um die funktionelle Anatomie des Riechens und Schmeckens anhand der Larve das Lernen integrativ auf der Ebene des Verhaltens, der Zellen und Zellverbände, der Moleküle und der Gene untersuchen.

Dank der modernen Methoden der Expression von Fliegen-fremden Genen ist es möglich, buchstäblich jedes Gen, an jedem Ort und zu jeder Zeit zur Expression zu bringen. So kann man nicht nur elektrische Aktivität messen oder Zellen anatomisch darstellen, einzelne Gene oder synaptische Aktivität von Neuronen an- oder abschalten, sondern sogar einzelne, identifizierbare Neurone oder Neuronengruppen „fernsteuern“. Damit sollte es jetzt möglich sein, am Beispiel der Fliegenlarve ein komplettes Lern-Netzwerk auf Einzelzellebene zu verstehen und technisch zu rekonstruieren.

Schließlich bietet auf molekularer Ebene die Homologie der Lernmechanismen zwi-

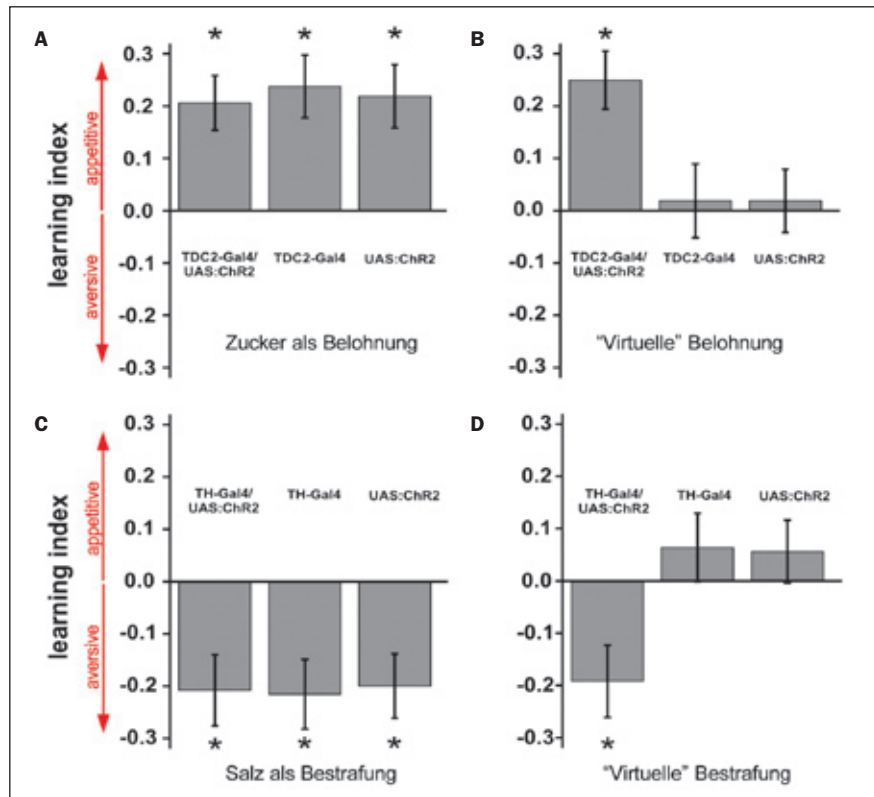


Abb. 6: „Fernsteuerung“ der Belohnung. (A, C) Nach „echtem“ Training zeigen alle Genotypen den gleichen Lernerfolg (A: Belohnungslernen mit Fructose, C: Bestrafungslernen mit hoch konzentriertem Kochsalz). (B) Lichtstimulation wirkt nur bei solchen Tieren als „virtuelle“ Belohnung, die den lichtgesteuerten Channelrhodopsin-2 Ionenkanal in ihren oktopaminergen/ tyraminergeren Neuronen tragen (TDC2-Gal4/UAS:ChR2). (D) Lichtstimulation als „virtuelle“ Bestrafung funktioniert nur bei Tieren die Channelrhodopsin-2 in ihren dopaminergen Neuronen exprimieren (TH-Gal4/ UAS:ChR2). Belohnungslernen wird in Abwesenheit von Fructose getestet, Bestrafungslernen in Anwesenheit des Kochsalzes (siehe Exkurs 3: ... und der Zukunft zugewandt). Es sind jeweils Mittelwerte und Standardfehler gezeigt. Abbildungen nach Schroll et al. (2006), mit freundlicher Genehmigung von Elsevier.

schen Insekten und Säugetieren womöglich medizinisch interessante Anknüpfungspunkte.

Literatur

- Brand, A.H. und Perrimon N. (1993): Targeted gene expression as a means of altering cell fates and generating dominant phenotypes. *Development* 118: 401-415.
- Gerber B. und Hendel T. (2006): Outcome expectations drive learned behaviour in larval Drosophila. *Proc Biol Sci* 273: 2965-2968.
- Gerber, B. und Stocker, R.F. (2007): The Drosophila larva as a model for studying chemosensation and chemosensory learning: a review. *Chem Senses* 32: 65-89.
- Heisenberg, M. und Gerber, B. (2007): Different associative learning tasks establish distinct local memory traces in the Drosophila brain. In *Learning and Memory: A comprehensive reference* J. Byrne et al. (Hrsg.). Elsevier.

- Hammer, M. und Menzel, R. (1995): Learning and memory in the honeybee. *J Neurosci* 15: 1617-1630.
- Hallem, E.A., Dahanukar, A. und Carlson, J.R. (2006): Insect odor and taste receptors. *Annu Rev Entomol* 51: 113-135.
- Hoffmann J. (2003): Anticipatory Behavioral Control. In: *Anticipatory behavior in adaptive learning systems*. M. Butz, Sigaud O. und Gerard P. (Hrsg.). Heidelberg: Springer.
- Keene, A.C. und Waddell, S. (2007): Drosophila olfactory memory: single genes to complex neural circuits. *Nat Rev Neurosci* 8: 341-354.
- Phelps, C.B. und Brand, A.H. (1998): Ectopic gene expression in Drosophila using GAL4 system. *Methods: A companion to Methods in Enzymology* 14: 367-379.
- Vosshall, L.B. und Stocker, R.F. (2007): Molecular Architecture of Smell and Taste in Drosophila. *Annu Rev Neurosci* 30: 505-533.

Eine vollständige Literaturliste kann bei den Autoren angefordert werden.



Bildnachweise

1A: Sun et al. 1999. *Proc Natl Acad Sci USA*. 96:10438-10443. 1B: Demerec und Kaufmann. 1972. *Drosophila guide*. Washington (DC): The Carnegie Institution. 1C: Stocker. 2007. In *Brain Development in Drosophila*. G Technau (Hrsg.). Austin, TX: *Eureka-Landes Bioscience*. 1E, 1F: Scherer et al. 2003. *Learn Mem*. 10:217-225. 1G, 1L: Python und Stocker. 2002. *J Comp Neurol*. 445:374-387. 1H: Gerber et al. 2004. *J Exp Biol*. 207:179-188. 1I, 1J: Fishilevich et al. 2005. *Curr Biol*. 15:2086-2096. 1K: Marin et al. 2005. *Development*. 132:725-737. 1M, 1N, 2: Ramaekers et

al. 2005. *Curr Biol*. 15:982-992. 4: Neuser et al. 2005. *Anim Behav*. 69:891-898. 5A- 5H: Michels et al. 2005. *Learn Mem*. 12:224-231. 6: Schroll et al. 2006. *Curr Biol*. 16:1741-1747.

Kurzbiografien

Bertram Gerber: Nach dem Studium der Biologie an der Freien Universität Berlin und einem Gastaufenthalt an der Ohio State University erfolgte die Promotion an der Freien Universität Berlin im Jahre 1998, betreut durch Randolph Menzel. Diese Promotion wurde mit Mitteln der Berlin-Brandenburgischen Akademie der Wissenschaften und der Studienstiftung des Deutschen Volkes gefördert und mit dem Ernst-Reuter-Preis der Freien Universität Berlin ausgezeichnet. Es folgte bis 2000 ein Aufenthalt als Assistent im Labor von Reinhard Stocker an der Universität Fribourg, Schweiz, finanziert durch ein Forschungsstipendium der Volkswagenstiftung. Während dieser Zeit wurde das hier vorgestellte Experiment zum Lernen bei Drosophila-Larven entwickelt.

Die aktuellen Arbeiten erfolgen seitdem als Gruppenleiter an der Universität Würzburg am von Martin Heisenberg geführten Lehrstuhl für Genetik und Neurobiologie, gefördert durch einen Young Investigator Award der German-Israel Foundation for Scientific Research and Development, und seitens der DFG durch Projektmittel aus SFB 554 und GK 1156, der Exzellenzinitiative des Bundes und der Länder (Graduate School Life Science, Würzburg) und, nach der Habilitation im Fach Neurobiologie und Genetik im Jahre 2005, durch ein Heisenberg-Stipendium.

Stephanie Wegener: Nach dem Abschluss als BSc in Biomedizin an der Universität Würzburg und der Thesis zum Duflernen der Drosophila-Larven erfolgte 2006 ein Gastaufenthalt am Imperial College, London. Seit dem Frühjahr 2007 nimmt Stephanie Wegener am MSc Program Biomedizin teil und fertigt z. Zt. ihre Abschlussarbeit am Lehrstuhl für Genetik und Neurobiologie an, gemeinsam betreut durch Bertram Gerber und Erich Buchner.

Thomas Hendel: studierte Biologie in Würzburg bei Bertram Gerber und Martin Heisenberg und Psychologie bei Joachim Hoffmann. Nach dem Abschluss als Diplombiologie und einem durch die Company of Biologists finanzierten Gastaufenthalt in Toronto, Canada, erfolgte 2004 ein Wechsel nach München, in die Gruppe von Dierk Reiff und Axel Borst am Max-Planck-Institut für Neurobiologie in Martinsried. Dort arbeitet Thomas Hendel z. Zt. an seiner Promotion über neuronale Mechanismen zur visuellen Bewegungsdetektion.

Korrespondenzadresse

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

Exkurs 3

... und der Zukunft zugewandt: Die Psychologie konditionierten Verhaltens

Es schien zunächst, als seien Larven nicht zu Bestrafungslernen imstande: Trainiert man allein mit Bestrafung (A-/ B bzw. A/ B-; dabei wird beispielsweise der Bitterstoff Quinin als Bestrafung [-] verwendet), findet man im Test keinerlei gelerntes Verhalten. Naive Larven zeigen aber durchaus eine starke Vermeidungsreaktion gegenüber Quinin, und außerdem unterdrückt Quinin massiv das Fressverhalten – und das will, gegeben durch den massiven Appetit der Larven, schon etwas heißen. Die naheliegende Folgerung also war, dass Quinin, obschon stark aversiv, keine „belehrende“ Wirkung im Bestrafungslernen hat. Das erwies sich als fruchtbare Fehlinterpretation.

Zur Erklärung ist ein Exkurs in die Psychologie vonnöten: Üblicherweise wird tierisches Verhalten als passiv betrachtet. Das Modell der sogenannten antizipativen Verhaltenssteuerung sagt dagegen aus, dass alles Verhalten nicht der Reize wegen, sondern um der Konsequenzen willen ausgeführt wird; mit anderen Worten, es wird das Verhalten gezeigt, welches in einer gegebenen Situation „etwas bringt“ (Hoffmann 2003). Für uns Menschen scheint uns das selbstverständlich, aber Insekten werden intuitiv oft als Reiz-Reaktionsmaschinen betrachtet. Hier liegt der Irrtum.

Wie müsste man dann das Verhalten der Larven interpretieren? Nach Training mit Zucker hat die Larve die Wahl zwischen zwei Düften. Der eine von beiden verspricht Zucker, der andere nicht. Wenn im Testmoment kein Zucker vorhanden ist, verspricht die Annäherung an den mit Zucker verknüpften Duft also Gewinn. Ist jedoch bereits Zucker vorhanden, wäre die Annäherung an diesen Duft überflüssig.

Nach einem Training mit Quinin sagt ein Duft dagegen voraus, dass dort wo der Duft herkommt Quinin ist, während der andere, neutrale Duft die Abwesenheit von Quinin verspricht. Wenn also im Testmoment Quinin vorhanden wäre, verspräche der neutrale Duft eine Verbesserung, denn man könnte dem Quinin entfliehen; wenn die Testsituation aber bereits neutral ist, gibt es ohnehin keine Möglichkeit sie weiter zu verbessern. Diese Vorhersagen erfüllen sich exakt im Experiment (Gerber und Hendel 2006). Wenn die Larven dagegen den einen Duft mit Quinin, den anderen Duft aber mit einer, gegenüber Quinin noch unangenehmeren, hohen Salzkonzentration verknüpft hatten, zeigten sie nur in Gegenwart des Salzes das gelernte Verhalten, in Gegenwart des Quinins war schließlich - bei den gegebenen Alternativen - keine weitere Verbesserung möglich.

Sowohl Belohnungen als auch Bestrafungen können also bei der Larve assoziative Gedächtnisse induzieren, aber die Umsetzung dieser Gedächtnisse ins Verhalten erfolgt nicht automatisch, sondern ist ein regulierter Vorgang: Zuerst wird, unabhängig von der Testsituation, die Gedächtnisspur durch den gelernten Duft aktiviert. Danach erfolgt ein wertender Vergleich dieser Gedächtnisspur mit der Testsituation. Nur wenn der Wert der Gedächtnisspur („So gut könntest du es haben“) höher ist als der Wert der Testsituation („So gut hast du es jetzt gerade“), verspricht das gelernte Verhalten eine Verbesserung („Die Differenz kannst du gewinnen, wenn du zum Duft läufst“) und kommt zur Ausführung. Mit anderen Worten: Es wird das Resultat des Verhaltens im Voraus berechnet – als Differenz zwischen dem Wert der Gedächtnisspur und dem Wert der momentanen Situation. In diesem Sinn scheinen also auch Fliegenlarven eine Vorstellung von den Konsequenzen eigenen Verhaltens zu haben.

Leuchtende Proteine im Nervensystem der Maus

Anja Scheller und Frank Kirchoff

Zusammenfassung

Transgene Mauslinien mit zelltypspezifischer Expression fluoreszenter Proteine (FPs) im Nervensystem sind zu einem der wichtigsten Routine-Instrumente neurobiologischer Grundlagenforschung geworden. Gut charakterisierte regulatorische Genelemente steuern die FP-Expression in Neuronen, Astrozyten, Oligodendrozyten und Mikroglia. Darüber hinaus wurden genkodierte Bio-Sensoren und -Modulatoren entwickelt, die sowohl die Beobachtung intrazellulärer Signalwege *in vivo* erlauben, als auch die direkte Manipulation neuronaler Schaltkreise durch lokale Lichtreize.

Abstract

Fluorescent proteins in the nervous system of the mouse.

Transgenic mouse lines with cell type-specific expression of fluorescent proteins (FPs) in the nervous system became an important instrument of neurobiological research. Well characterized regulatory DNA elements control the expression of FPs in neurons, astrocytes, oligodendrocytes and microglia. In addition, genetically encoded bio-sensors and -modulators have been developed which not only allow the observation of intracellular signalling cascades, but also the direct manipulation of neuronal circuits by locally applied light pulses.

Key words: fluorescent proteins; GFP; channelrhodopsin; transgenic mouse; biosensor

Einleitung

Aus der modernen Neurobiologie sind gentechnisch veränderte Organismen mit einer Expression diverser fluoreszenter Proteine (FPs) nicht mehr wegzudenken. An dieser Stelle wollen wir einen Überblick über weit verbreitete bzw. interessante transgene Mauslinien mit FP-Expression im Nervensystem und ihre Einsatzgebiete anhand von Beispielen geben. Eine kurze Einführung in die drei unterschiedlichen Ansätze zur Herstellung genmodifizierter Mausmodelle ist im Exkurs beschrieben.

Der größte Vorteil der FPs ist ihre intrinsische Fluoreszenz, die es ermöglicht, ihre Expression nicht invasiv einfach durch Betrachten der Präparate mit geeigneten Lichtquellen zu untersuchen. Keine aufwendigen Färbetechniken werden benötigt. Die erste selektive Expression eines FP in Hirnzellen transgener Mäuse gelang Albee Messing und seinen Kollegen 1997. Sie ließen mit Hilfe einer Variante des grünen FP (hGFP-S65T) unter Kontrolle des humanen GFAP-Promotors (*glial fibrillary acidic protein*, saures Gliafaserprotein) den häufigsten Gliazelltyp des Gehirns, die Astroglia erstmalig aufleuchten (Zhuo et al. 1997).

Seither wurden zahlreiche transgene Mauslinien zur Markierung aller Zelltypen des zentralen und peripheren Nervensystems hergestellt. Am häufigsten werden FPs immer noch als Reporter zytosolisch exprimiert. Dies ermöglicht die Analyse der vollständigen Zellstruktur, im fixierten wie auch im lebenden Gewebe. Zunehmend spielt aber die Markierung von ausgewählten Proteinen wie z.B. Transmitterrezeptoren oder intrazellulären Signalproteinen mit FPs eine große Rolle. Varianten der FPs können selbst als Indikatoren von Signalkaskaden oder zur Modulation von Zelleigenschaften eingesetzt werden.

Analyse neuronaler Plastizität und Degeneration *in vivo*

Zur transgenen Expression von FPs in Neuronen hat das von Pico Caroni charakterisierte Thy1.2-Minigen die breiteste Anwendung gefunden (Caroni 1997). Dieses reduzierte Gen des murinen Thy1-Proteins zeichnet sich durch ein exklusiv neuronales Verteilungsmuster aus. Gleichzeitig ist der Thy1.2-Promotor aber sehr empfindlich gegenüber dem genomischen Integrationsort. Guoping Feng im Labor von Joshua Sanes und Jeff Lichtman machte sich diese Eigenschaft zunutze und

bot im Jahr 2000 einen ganzen Katalog mit transgenen Mäusen an, in denen verschiedene, überlappende und nicht überlappende Subpopulationen mehrheitlich exzitatorischer Neurone durch Expression von FPs mit verschiedenen spektralen Eigenschaften (ECFP, cyan; EGFP, green; EYFP, yellow und DsRed, red) unterschieden werden konnten (Feng et al. 2000). Die EXFPs (enhanced XFPs) stellen die hellsten und am meisten verwendeten FPs dar. Für eine komplette Übersicht über die Vielfalt der FPs sei auf den ausgezeichneten Übersichtsartikel von Atsushi Miyawaki verwiesen (Miyawaki 2005). Inzwischen sind diese Mäuse auf der ganzen Welt verteilt und werden in einer Plethora neurobiologischer Fragestellungen eingesetzt. Die Gruppen von Wenbiao Gan und Karel Svoboda nutzen z.B. diese Mäuse, um sich die entwicklungs- und erfahrungsabhängige Plastizität der Dendriten mit ihren Spines bei Projektionsneuronen der Hirnrinde über viele Monate hinweg anzuschauen (Grutzendler et al. 2002; Trachtenberg et al. 2002). Martin Kerschensteiner und Thomas Misgeld hingegen beobachten die Degeneration einzelner Axone im Rückenmark (Misgeld et al. 2007b; Kerschensteiner et al. 2005).

Fluoreszente Mäuse und die Entwicklung, Heterogenität und Dynamik der Astroglia

Die Verwendung transgener Mäuse mit Astrozyten-spezifischer FP-Expression spielt aufgrund der deutlich vereinfachten Zellidentifizierung für die Beantwortung zahlreicher Fragen der Astrozyten-Biologie eine große Rolle. Am weitesten verbreitet sind neben der bereits oben erwähnten GFAP-GFP-S65T-Mauslinie (Zhuo et al. 1997) Linien, die EGFP – ein noch helleres FP – exprimieren (Nolte et al. 2001). Diese Mauslinien werden insbesondere für elektrophysiologische und bildgebende Untersuchungen an akut isolierten Hirnschnitten, einzelnen Zellen oder auch *in vivo* eingesetzt. Sie spielten eine maßgebliche Rolle bei der Identifizierung der radialen Glia als neuronale Vorläuferzellen (Malatesta et al. 2003), der Identifizierung von NMDA-Rezeptoren auf Astrozyten (Schipke et al. 2001; Lalo et al. 2006) und der Untersuchung von viskoelastischen Eigenschaften (Lu et al. 2006). Aufgrund eines unterschiedlichen EGFP-Expressionsgrades konnten in der GFAP-EGFP-transgenen Maus erstmalig astrogliale Subpopulationen identifiziert werden. Im frisch isolierten Hippokampus-Schnitt findet man in hell fluoreszenten Astrozyten ausschließlich Glutamatttransporter, während hingegen funktionelle AMPA-Rezeptoren in einer Astroglia-Population mit niedriger

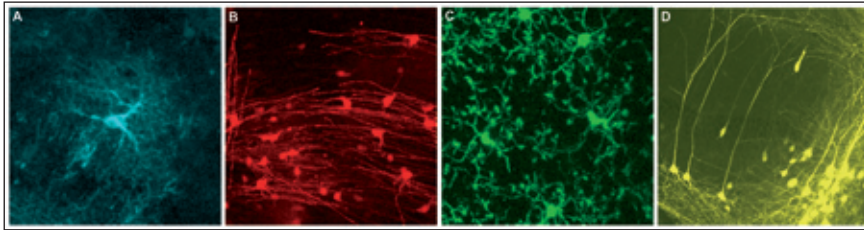


Abb. 1: Cytosolische Expression fluoreszenter Proteine unter Kontrolle neuraler Promotoren. (A) GFAP-Promotor-abhängige Expression des cyan-fluoreszenten ECFP in Astrozyten des Hirnparenchyms. (B) DsRed-exprimierende Oligodendrozyten in der weißen Substanz des Hirnstammes. (C) Grünfluoreszente Mikroglia patrouillieren ihre direkte zelluläre Nachbarschaft. (D) In Thy1-EYFP-Mauslinien sind immer nur Subpopulationen von Nervenzellen wie hier im Hippokampus durch ihre FP-Expression markiert.

Fluoreszenz vorkommen (Matthias et al. 2003). Die „hellen“ Astrozyten sind morphologisch stark verzweigt, die „dunklen“ Zellen hingegen haben lange Fortsätze mit deutlich weniger Ästen. Diese Zellen können auch das gliale Proteoglykan NG2 exprimieren und erfahren selbst synaptische Eingänge (Jabs et al. 2005). Eine ähnliche astrogliale Heterogenität wurde auch im Hirnstamm gefunden (Grass et al. 2004). Die GFAP-EGFP-Mäuse dienen häufig zur morphologischen Untersuchung von Neuron-Astroglia-Interaktionen *in situ*. Ein Teil der astroglialen Lamellipodien und Filopodien weisen eine hohe spontane Motilität an aktiven Synapsen auf (Hirrlinger et al. 2004), während sich bei Fortsätzen mit

Kontakt zu neuronalen Zellkörpern keine Bewegungen dokumentieren ließ.

Neben dem GFAP-Promotor wurden inzwischen weitere Astrozyten-spezifische Promotoren eingesetzt, um eine selektive Expression fluoreszenter Proteine zu erreichen. Hierzu zählt der S100 β -Promotor (Vives et al. 2003). Interessanterweise zeigen diese Mauslinien zum Teil auch eine Expression in einzelnen Gruppen von Oligodendrozyten und Nervenzellen. Noch ganz neu sind BAC-transgene Mäuse, die unter Verwendung der Glutamattransporter GLAST und GLT-1 hergestellt wurden. Analysen dieser Mäuse bestätigen, dass der häufig als Astroglia-spezifisch bezeichnete

Glutamattransporters GLAST auch in Oligodendrozyten exprimiert werden kann.

Fluoreszente Mäuse und die Entwicklung, Heterogenität und Sensibilität der Oligodendrozyten

Oligodendrozyten sind die Myelin bildenden Gliazellen des zentralen Nervensystems. Neuere Arbeiten zeigen, dass sie nicht nur eine unumstrittene Rolle bei der elektrischen Isolation der Axone voneinander spielen und die Kaliumhomöostase regulieren, darüber hinaus scheinen sie maßgeblich die Gesundheit der Neurone zu beeinflussen (Lappe-Siefke et al. 2003). Für die Entwicklung von Mäusen mit der zelltypspezifischen Expression der FPs wurden bisher diverse Promotoren oligodendroglialer Gene verwendet. Die beiden wichtigsten sind der Proteolipid-Protein- (PLP)-Promotor sowie der CNP (*cyclic 3',5' nucleotide phosphohydrolase*)-Promotor. Während die erste PLP-transgene Maus mit fluoreszenten Oligodendrozyten sich zwar für FACS-Anreicherung von Oligodendrozyten und auch für elektrophysiologische Untersuchungen eignete, vermittelte das verwendete S65T-GFP nur eine relativ geringe Fluoreszenz (Fuss et al. 2000). Deutlich hellere Oligodendrozyten können jedoch in der PLP-EGFP-Maus untersucht werden (Mallon et al. 2002). In der Tat

Exkurs

Drei Wege zur Herstellung genetisch veränderter Mäuse mit fluoreszenter Protein-Expression

Den einfachsten Weg eine transgene Maus mit FP-Expression herzustellen, stellt die nicht-homologe Rekombination dar. Ein DNA-Fragment, das sich aus dem gewünschten Promotor (wenige kb eines zur zelltypspezifischen Expression nötigen Genabschnittes) und dem Gen des gewünschten FPs zusammensetzt (das Transgen-Konstrukt), wird in dem männlichen Vorkern einer befruchteten Eizelle injiziert. Das Transgen inkorporiert durch nicht-homologe Rekombination zufällig in das Mausgenom. Nach Injektion werden die so behandelten Oozyten in pseudoschwangeren Muttertieren ausgetragen. Eine einfache PCR-Analyse der genomischen DNA der geworfenen Mäuse zeigt die erfolgreiche Insertion in einem Foundertier an. Die Nachbarregionen des inserierten Transgens können einen großen Einfluss auf die erfolgreiche Expression des Proteins haben. Zahlreiche Founder-

tiere müssen auf ihr Expressionsmuster hin untersucht werden. Häufig beobachtet man daher, dass für integrationsensible Promotoren zahlreiche Linien mit stark variablem Expressionsmuster erhalten werden.

BAC (bacterial artificial chromosome)-transgene Tiere werden ähnlich hergestellt. Der Unterschied liegt im verwendeten DNA-Abschnitt zur Expressionsregulation des Transgens. Ein BAC enthält meistens ein komplettes Gen (bis zu 100 kb) und nicht nur wenige kb einer Promotorregion. Durch die Größe wird eine stärkere Unabhängigkeit vom genomischen Insertionsort erreicht. Das Exon mit dem Startcodon wird dann durch die gewünschte FP-Sequenz ersetzt. BAC-transgene Tiere zeichnen sich im Allgemeinen durch ein dem natürlichen Gen weitestgehend ähnliches Expressionsmuster aus. Ebenso wie bei den einfachen transgenen Mäusen das Transgen-Konstrukt mehrfach (häufig

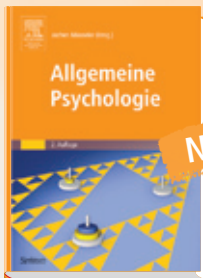
hintereinander) in das Genom inseriert ist, so kann auch das BAC-Konstrukt mehrfach integriert sein. Auf diese Weise wird ein hoher Expressionsgrad erreicht.

Der dritte Weg zur Herstellung einer genetisch veränderten Maus ist die homologe Rekombination. Ein entsprechend konstruierter Vektor rekombiniert mit einer einzigartigen Sequenz des gewünschten Zielgens und ersetzt die Wildtypsequenz (*knockin*). Vorteil dieses Ansatzes liegt zum einen an der vollständigen Übereinstimmung des Expressionsmusters des gewünschten Proteins mit dem gewählten Gen; zum anderen müssen auch nicht mehrere transgene Mauslinien wie oben beschrieben auf Expression hin untersucht werden. Der Nachteil ist häufig der niedrige Expressionsgrad des Reporterproteins (z.B. wenn das Wildtyp-Gen nur wenig exprimiert wird, wie einige Transkriptionsfaktoren oder Transmitterrezeptoren). Auch können nur heterozygote Tiere untersucht werden, da das Ersetzen der Wildtyp-Sequenz durch das Reportergen in homozygoten Tieren eine vollständige Deletion des Wildtyp-Gens ergibt.

Neue Lehrbücher Psychologie – Neurowissenschaften

www.spektrum-verlag.de

► Allgemeine Psychologie – eine moderne Einführung



Neu!

2. Aufl. 2007, 1.000 S., 286 Abb., geb.
€ (D) 54,95 / € (A) 56,50 / sFr 85,-
ISBN 978-3-8274-1780-0
Erscheint Okt. 2007

Jochen Müsseler

Allgemeine Psychologie

Jochen Müsseler hat ein Lehrbuch herausgegeben, das ergänzend zum Prüfungstoff moderne Sichtweisen einbezieht, die spannend sind und für die psychologische Praxis und Forschungspraxis Gewicht haben. In sechs Kapiteln zu

- Wahrnehmung, Aufmerksamkeit und Bewusstsein

- Motivation, Volition und Emotion

- Lernen und Gedächtnis

- Sprachproduktion und -verstehen

- Denken und Problemlösen

- Handlungsplanung und -ausführung

kommen insbesondere die aktuellen Forschungsfragen zur Bewusstseinsthematik, zur Künstlichen Intelligenz mit ihren neuen kognitiven Modellen sowie Exekutiv-Funktionen und der Wahrnehmungs-Handlungs-Zusammenhang zur Sprache, dargestellt von Spezialisten.

Dozentenstimmen zur 1. Auflage

„Endlich gibt es wieder eine umfassende Einführung in die Allgemeine Psychologie in deutscher Sprache. Sie ist aktuell, kompakt und erfreulich lesbar abgefasst.“

Prof. Dr. H. Hecht, Universität Mainz

„Ein Buch, das für den deutschen Sprachraum schon lange überfällig war!“

Prof. Dr. Frank Rösler, Universität Marburg

Marburg

„Fantastisch! Einfach nur fantastisch!“

Prof. Dr. Dr. Onur Güntürkün, Universität Bochum

► Goldsteins Lehrbuchklassiker jetzt in Neuauflage



Neu!

7. Aufl. 2007, 522 S.,
490 Abb., geb.
€ (D) 54,95 /
€ (A) 56,50 / sFr 85,-
ISBN 978-3-8274-1766-4
Erscheint Okt. 2007

Bruce E. Goldstein

Wahrnehmungspsychologie

In 16 Kapiteln beantwortet Goldsteins Lehrbuchklassiker u. a. die folgenden Fragen: Was ist Wahrnehmung? Was sind die neuronalen Mechanismen der Wahrnehmung? Inwieweit arbeitet das Gehirn ähnlich wie ein Computer? Wie wird das Netzhautbild verarbeitet? Wie nehmen wir Farbe wahr? Wie erkennen wir Objekte? Wie nehmen wir Tiefe und Größe von Objekten wahr? Wie erkennen wir Bewegung? Wie funktioniert unser Gehör? Wie nehmen wir Klänge und Lautstärken wahr? Wie erkennen und verstehen wir Sprache? Wie funktionieren unsere Sinne?

► Wie das Gehirn das Verhalten steuert



Früher € 52,50
Jetzt € 39,95!

2003, 496 S., 216 Abb., geb.
Früher € (D) 52,50,
jetzt € (D) 39,95 /
€ (A) 41,10 / sFr 62,-
ISBN 978-3-8274-0248-6

M. Pritzel / M. Brand / H. Markowitsch

Gehirn und Verhalten

Dieses Lehrbuch der Physiologischen Psychologie ist mit Blick auf die faszinierenden Prozesse in Körper und Hirn geschrieben, die unser Verhalten steuern. Beschrieben werden in fünf großen Abschnitten: die anatomischen und physiologischen Grundlagen, die Sinnessysteme und die Motorik, die Regulationsfunktionen von Gehirn und Körper wie Schlaf und Sexualität zusammen mit Hormon- und Immunsystem, höhere Funktionen des Bewusstseins, Funktionsstörungen bei neurologischen Erkrankungen, psychischen Störungen oder Sucht.



Neu!

6. Aufl. 2007, 606 S.,
200 Abb., geb.
€ (D) 44,95 /
€ (A) 46,30 / sFr 69,-
ISBN 978-3-8274-1743-5

► Komplett überarbeitet und auf dem neuesten Stand!

John R. Anderson

Kognitive Psychologie

Deutsche Ausgabe herausgegeben von Joachim Funke

John R. Anderson hat in der aktuellen Auflage seines Lehrbuchklassikers die modernen Erkenntnisse der Gehirnforschung und der Kognitionswissenschaft zusammengeführt und aufgezeigt, wie sich Prozesse der Wahrnehmung und Verarbeitung von Reizinformation mit Gedächtnisprozessen verknüpfen, die ihrerseits die Grundlage geistiger Fähigkeiten wie Sprache, Schlussfolgern, Problemlösen und Fähigkeitserwerb bilden. In den 13 Kapiteln ist der Prüfungstoff kompakt und übersichtlich gegliedert, anschaulich illustriert und durch Merksätze zu jedem Themenabschnitt einprägsam zusammengefasst. Ideal zur Prüfungsvorbereitung!



► Systemische Psychologie – eine gut verständliche Einführung

Guido Strunk / Günter Schiepek

Systemische Psychologie

Systemische Psychologie ist eine systematische und verständliche Einführung in die Theorien komplexer Systeme – die sich insbesondere durch Selbstorganisation strukturieren und selbst steuern können. Das Verständnis selbstorganisierender Prozesse liefert nicht nur eine spannende theoretische Perspektive, um das komplexe menschliche Verhalten, Wahrnehmen, Denken und Fühlen zu verstehen, sondern es bietet auch methodische Ansätze, um Interaktionsprozesse zwischen Menschen zu beschreiben und zu analysieren.

„Das Buch von Strunk und Schiepek unterscheidet sich insofern von anderen Publikationen zu diesem Themengebiet, als es die schmale Gratwanderung zwischen Lesbarkeit und Verständlichkeit sowie wissenschaftlichem Anspruch optimal bewältigt.“

systeme

Sämtliche Preise verstehen sich inkl. Umsatzsteuer, zzgl. Versandkosten – Preise unter Vorbehalt.

Spektrum
AKADEMISCHER VERLAG



ist in dieser Maus die Fluoreszenzintensität so hoch, dass man auch Zellen mit relativ schwacher Fluoreszenz noch gut erkennen kann. Ähnlich wie in der GFAP-EGFP-Maus zwei verschiedene astrogliale Zellpopulationen nachgewiesen wurden, können in der PLP-EGFP-Maus mehrere oligodendrogliale Zellpopulationen im sich entwickelnden Neokortex unterschieden werden: reife Oligodendrozyten und potenzielle Vorläuferzellen. In einer weiteren Mauslinie wird das rote fluoreszente Protein DsRed durch den PLP-Promotor reguliert. Diese Maus eignet sich besonders, um mithilfe grün fluoreszenter Kalzium-Indikatoren *in situ* oligodendrogliale Kalziumänderungen zu untersuchen (Hirrlinger et al. 2005).

Transgene Mäuse, in denen der CNP-Promotor die Expression von EGFP kontrolliert, zeichnen sich nicht nur durch die Markierung von besonders vielen jungen Oligodendrozyten aus, gut sind auch die myelinisierenden Fortsätze erkennbar (Belachew et al. 2001; Yuan et al. 2002). Aufgrund dieser Eigenschaft konnten im optischen Nerv der Maus strukturelle Veränderungen der Oligodendroglia während einer Ischämie analysiert werden (Salter und Fern 2005).

In vivo-Beobachtungen der Dynamik in Mikroglia

Zwei verschiedene Mauslinien werden derzeit verwendet, um fluoreszente Mikroglia-Zellen

im zentralen Nervensystem zu analysieren. Während die Iba1 (*ionized calcium binding adapter molecule 1*)-EGFP-Maus (Hirasawa et al. 2005) eine klassische transgene Maus ist, so stellt die CX3CR1-EGFP-Maus eine Knockin-Variante dar (Jung et al. 2000). Homozygote Mäuse dieser Linie sind defizient für CX3CR1, dem Rezeptor für das von Neuronen sezernierte Chemokin Fraktalkin. Mithilfe der Zwei-Photonen-Laserscannmikroskopie (2P-LSM) konnte an dieser Maus erstmalig zum einen die enorme Ruhe-Motilität *in vivo* und zum anderen die schnellen Reaktionen der Mikroglia auf minimale nekrotische Läsionen des Hirnparenchyms oder der Blutgefäße gezeigt werden (Nimmerjahn et al. 2005; Davalos et al. 2005). Mikrogliazellen orten und untersuchen permanent ihre benachbarte Umgebung mit ihren Fortsätzen und sind so in der Lage, sofort auf Verletzungen zu reagieren. Unverzüglich nach einer Schädigung der Blut-Hirn-Schranke schalten sie ihrerseits von der reinen Überwachung des Nachbargewebes auf Einwandern in das Verletzungsgebiet um.

Transgene Expression fluoreszenter Proteine in Zellorganellen des ZNS

Für die Neurobiologie sind zwei Zellorganellen von besonderer Bedeutung: zum einen die Mitochondrien als Kraftwerke von Neuronen oder Gliazellen und zum anderen synaptische Terminalen, die Orte der Neurotransmitter-Ausschüttung.

Thomas Mischak und Martin Kerschensteiner haben sogenannte MitoMäuse hergestellt, in denen cyan- bzw. gelb-fluoreszente Proteine selektiv mittels einer Zielsequenz der mitochondrialen Cytochrom-C-Oxidase (*cox8*) in Mitochondrien exprimiert sind. Die Expression wird gesteuert durch den Thy1- bzw. den NSE (Neuron-spezifische Enolase 2, *Eno2*)-Promotor (Mischak et al. 2007a). Sie konnten in akuten Nerv-Muskel-Explantaten beobachten, dass sich die Anzahl der transportierten Mitochondrien in großen und kleinen motorischen Axonen nicht unterscheidet. Vorher wurde vermutet, dass der Mitochondrientransport eine Funktion des Axondurchmessers sei. Diese Resultate deuten daraufhin, dass der Umsatz in kleinen Motorneuronen höher sein muss als in größeren Neuronen. Es wurde auch gezeigt, dass der anterograde Transport deutlich häufiger stattfindet als der retrograde. Daraus folgt, dass die Mitochondrien entweder während des anterograden Transports oder aber in den Synapsen teilweise abgebaut werden müssen. Diese Beobachtung weist den Synapsen wichtige metabolische Funktion zu.

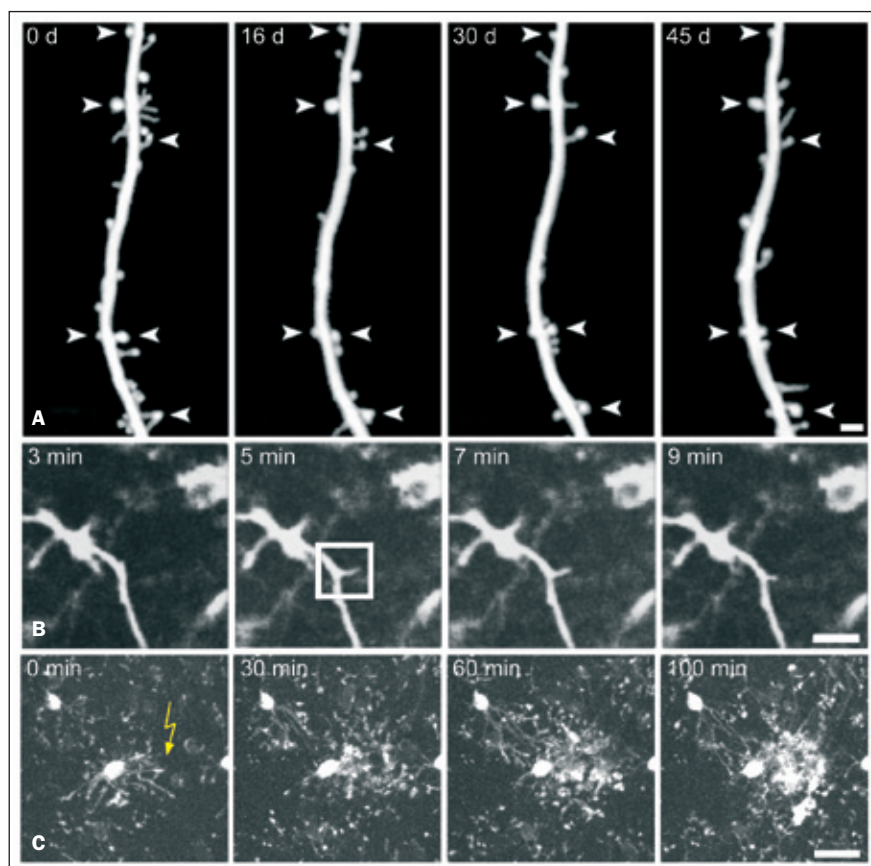


Abb. 2: Plastizität und Motilität neuraler Zellen *in vivo*.

(A) In der Hirnrinde transgener Thy1-EYFP-Mäuse kann über viele Tage hinweg Dynamik der Spines beobachtet werden. Zwischen der ersten Abbildung (direkt nach der Implantation des Glasfensters in die Schädeldecke) und der letzten Abbildung liegen 45 Tage. Mit den Pfeilen sind Spines markiert, die in allen Abbildungen vorliegen. Maßstab 2 μ m.

(B) Astrozyten zeigen ähnliche Bewegungen an ihren Fortsätzen wie Neurone. Innerhalb von Minuten kann in transgenen Mäusen der Auswuchs wie auch die Rückbildung eines Spine ähnlichen Filopodiums beobachtet werden (weißes Quadrat). Maßstab 5 μ m.

(C) Mikrogliazellen zeigen im Vergleich zu Neuronen und Astrozyten eine deutlich erhöhte Motilität. Diese Bewegungen können durch das Setzen einer Laserläsion (Zeitpunkt 0, gelber Pfeil) gesteigert werden. In wenigen Minuten bewegen sich die Fortsätze der Mikroglia auf die Verletzung zu. Maßstab 20 μ m. Abbildung modifiziert nach Xu et al. 2007; Hirrlinger et al. 2004; Nimmerjahn et al. 2005.

Zukünftige Arbeiten müssen zeigen, welche Konsequenzen dieser Befund für Erkrankungsmodelle haben kann.

Die selektive Markierung von synaptischen Terminalen gelang durch einen selektiven Knockin eines Fusionsproteins zwischen dem Synapsenprotein Munc13-1 und EYFP in den *munc13-1*-Locus (Kalla et al. 2006). Das volle Potenzial dieser genmodifizierten Mäuse in Bezug auf die möglichen Anwendungen können bisher nur abgeschätzt werden. Die fluoreszenten Terminalen können z.B. per FACS sortiert werden und für Proteomik-Ansätze verwendet werden. In Neuronenkulturen dieser Mäuse gelang bereits die Dynamik des Munc13-1-EYFP-Fusionsproteins, das sich wie Wildtyp-Munc13-1 verhält, aufzuzeigen. Die Möglichkeit der direkten Beobachtung in lebenden Präparaten wie akut isolierte Hirnschnitte wird ein weiteres zukünftiges Betätigungsfeld sein.

Verwendung genetisch kodierter Kalziumindikatoren für *in vivo*-Untersuchungen

Kalzium-Konzentrationsänderungen stellen einen der wichtigsten intrazellulären Signalwege dar. In den vergangenen Jahren gelang die Herstellung zweier Klassen fluoreszenter Kalziumindikatorproteine (FCIPs), die auch den Einsatz in transgenen Tieren erlauben. Prinzipiell basieren FCIPs auf der Veränderung des Fluoreszenzenenergietransfers von dem Donor-Protein CFP auf das Akzeptor-Protein YFP nach Bindung an eine geeignete Proteindomäne zwischen den beiden FPs. Während für die ersten FCIPs die Ca^{2+} -Bindungsregion des Calmodulins verwendet wurde (Cameleons, Nagai et al. 2004), besitzen neuere FCIP-Varianten eine ähnliche Region aus dem Muskelprotein Troponin C (Heim et al. 2007). Gerade letztere sind für Analysen im Nervensystem besonders geeignet, da Troponin C ausschließlich im Muskel exprimiert wird und nicht mit neuronalen Calmodulin-bindenden Proteinen wechselwirkt.

FCIPs sind wie herkömmliche fluoreszente Proteine genetisch kodiert und können gewebe- und zelltypspezifisch exprimiert werden. CerTn-C-L15 ist ein Ca^{2+} -Biosensor, der auf Troponin C basiert und die CFP-Variante Cerulean als Donor sowie die YFP-Variante Citrine als Akzeptor nutzt (Heim et al. 2007). Die Gruppe um Oliver Griesbeck verwendete die Thy-1-Kassette, um das Protein neuronal in transgenen Mäusen zu exprimieren. Sie erhielten 17 Mauslinien mit verschiedenen Expressionsmustern. Mithilfe dieser Mäuse können sekundenschnelle Kalziumsignale in so winzigen Strukturen wie Spines aufgelöst werden.

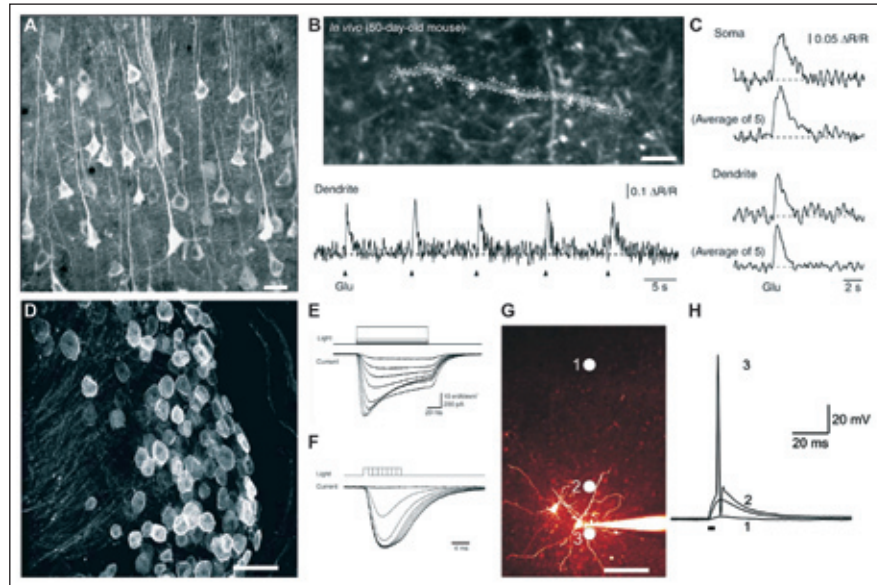


Abb. 3: Transgene Expression fluoreszenter Bio-Sensoren und -Modulatoren
(A – C): Kalzium-Imaging in transgenen Mäusen mit Expression eines Troponin-C-basierten CFP/YFP-Biosensors. (A) 2-Photonen-Anregung in akut isolierten Schnitten zeigt eine starke Expression des CerTn-L15 in Neuronen in den Schichten 2 und 3 der Hirnrinde. Maßstab 20 µm. (B) *In vivo*-Messungen der Kalzium-Änderungen in Spines. Das gemessene Gebiet ist mit den gestrichelten Linien angezeigt. Deutliche Kalzium-Transienten können durch kurze, iontophoretische Glutamatapplikationen (40 ms) induziert werden. Maßstab 5 µm. (C) Individuelle und gemittelte Kalzium-Transienten können simultan im Soma (obere Spuren) und im Dendriten eines Neurons gemessen werden. (D – H): Lichtstimulation in Channelrhodopsin 2-transgenen Mäusen. (D) Die Abbildung zeigt eine starke Chop-2-EYFP-Expression in Neuronen der Hinterwurzelganglien. Maßstab 50 µm. (E) Belichtung transgener Zellen führt zu lichtinduzierten Strömen in Chop-2-positiven Neuronen des Kortex. Die Amplitude der lichtinduzierten Ströme (untere Kurven) ist positiv abhängig von der Intensität des Lichtes. (F) Lichtinduzierte Ströme variieren mit der Dauer der Belichtung. (G)/(H) Lichtstimulation wurde an drei verschiedenen Punkten an einem während der Patch clamp-Analyse mit Alexa 594 gefüllten Neuron gemessen. Nur die Stimulation im Soma (Punkt 3) führt zu einem messbaren Aktionspotenzial. Maßstab 100 µm. Abbildung modifiziert nach Wang et al. 2007; Heim et al. 2007.

Manipulation transgener Mäuse durch licht-aktivierbare Ionenkanäle

Eine vollständig neue Kategorie lichtsensibler Proteine wurde von Georg Nagel, Ernst Bamberg und Kollegen entdeckt. Bei der Charakterisierung von Rhodopsinen aus Grünalgen erkannten sie, dass zwei dieser Proteine durch Lichtpulse aktivierbare Ionenkanäle waren, die sie Channelrhodopsine nannten (Nagai et al. 2003). Während Channelrhodopsin-1 ein Protonenkanal ist, so ist Channelrhodopsin-2 (Chop-2) ein nicht selektiver Kationenkanal. Karl Deisseroth und Ed Boyden ließen Chop-2-EYFP-Fusionsproteine funktionell in primären Neuronen exprimieren. Kurze Lichtblitze von Millisekunden-Dauer konnten Aktionspotenziale in ihnen auslösen (Boyden et al. 2005). Kürzlich präsentierte Guoping Feng, der auch die ersten Thy1-FP-Mäuse herge-

stellt hatte, sieben verschiedene transgene Mauslinien mit neuronaler Chop-2-EYFP-Expression. Durch Lichtpulsreihen mit einer Frequenz von bis zu 30 Hertz können *in vivo* Nervenzellen zum schnellen repetitiven Feuern gebracht werden. Variieren der Amplitude und Frequenz dieser Lichtpulse erlaubt eine sehr genaue Kontrolle der neuronalen Aktionspotenzialrate. In ersten Experimenten konnten Details der Verschaltung zwischen dem piriformen Kortex und den Mitral-Zellen im Bulbus Olfactorius aufgeklärt werden (Arenkiel et al. 2007). Die Aufklärung weiterer Schaltkreise der Hirnrinde *in vivo* wird sicher folgen.

Ausblick

Gerade einmal vor zehn Jahren wurde die erste transgene Mauslinie mit FP-Expression im Nervensystem beschrieben. Seither sind

**Tab.: Mauslinien mit spezifischer Expression fluoreszenter Proteine im Nervensystem**

Promotor/ Gen	fluoreszentes Protein	Transgen- Typ	Haupt-Expressionsmuster	Referenz
<i>Zytosolische Expression</i>				
Thy1.2	CFP, GFP, RFP, YFP	transgen	neuronal	Feng et al. 2000
Thy1.2	EYFP, HcRed	transgen	neuronal	Hirrlinger et al. 2005
GFAP	S65T-GFP	transgen	astroglial	Zhuo et al. 1997
GFAP	EGFP	transgen	astroglial, NG2-glia	Nolte et al. 2001
GFAP	EGFP, AmCyan, mRFP1, ECFP	transgen	astroglial	Hirrlinger et al. 2005
GLAST	DsRed	BAC	astroglial, gering oligodendroglial	Regan et al. 2007
GLT-1	EGFP	BAC	astroglial	Regan et al. 2007
PLP	EGFP	transgen	oligodendroglial, NG2-glia	Mallon et al. 2002
PLP	S65T-GFP	transgen	oligodendroglial	Fuss et al. 2000
PLP	DsRed	transgen	oligodendroglial	Hirrlinger et al. 2005
CNP	EGFP	transgen	oligodendroglial, NG2-glia	Yuan et al. 2002
NG2	DsRed	BAC	NG2-glia	Wigley et al. 2007
CX3CR1	EGFP	knockin	microglial	Jung et al. 2000
Iba1	EGFP	transgen	microglial	Hirasawa et al. 2005
<i>Expression in Zellorganellen</i>				
Thy1.2	mitoCFP	transgen	Mitochondrien, neuronal	Misgeld et al. 2007a
NSE	mitoYFP	transgen	Mitochondrien, neuronal	Misgeld et al. 2007a
Munc13-1	EYFP	knockin	synaptische Terminalen	Kalla et al. 2006
<i>Bio-Sensoren und -Modulatoren</i>				
Thy1.2	CerTnC-L15	transgen	neuronal	Heim et al. 2007
Thy1.2	Chop-2-EYFP	transgen	neuronal	Arenkiel et al. 2007

Dutzende neuer Linien hinzugekommen. Nahezu täglich werden die Ergebnisse neuer Fluoreszenzmikroskopischer Untersuchungen dieser Mäuse publiziert. Inzwischen werden nicht nur mit hoher räumlicher und zeitlicher Auflösung die Bildung synaptischer Kontakte und Signale aufgezeichnet, es können sogar gezielt Neurone durch Lichtpulse im Gehirn angeregt oder gehemmt werden. Neue fluoreszente Proteine mit perfekt geschneiderten Eigenschaften, die Weiterentwicklung der bildgebenden Verfahren und gezielte Herstellung entsprechender transgener Mausmodelle werden weiterhin die Aufklärung der Wirkungsweise des Gehirns beschleunigen.

Literatur

Arenkiel, B.R., Peca, J., Davison, I.G., Feliciano, C., Deisseroth, K., Augustine, G.J., Ehlers, M.D. und Feng, G. (2007): *In vivo* light-induced activation of neural circuitry in transgenic mice expressing channelrhodopsin-2. *J Neurosci* 54: 205-218.

Feng, G., Mellor, R.H., Bernstein, M., Keller-Peck, C., Nguyen, Q.T., Wallace, M., Nerbonne, J.M., Lichtman, J.W. und Sanes, J.R. (2000): Imaging neuronal subsets in transgenic mice expressing

multiple spectral variants of GFP. *J Neurosci* 28: 41-51.

Heim, N., Garaschuk, O., Friedrich, M.W., Mank, M., Milos, R.I., Kovalchuk, Y., Konnerth, A. und Griesbeck, O. (2007): Improved calcium imaging in transgenic mice expressing a troponin C-based biosensor. *Nat Methods* 4: 127-129.

Jung, S., Aliberti, J., Graemmel, P., Sunshine, M.J., Kreutzberg, G.W., Sher, A. und Littman, D.R. (2000): Analysis of fractalkine receptor CX(3)CR1 function by targeted deletion and green fluorescent protein reporter gene insertion. *Mol Cell Biol* 20: 4106-4114.

Miyawaki, A. (2005): Innovations in the imaging of brain functions using fluorescent proteins. *J Neurosci* 48: 189-199.

Nimmerjahn, A., Kirchhoff, F. und Helmchen, F. (2005): Resting microglial cells are highly dynamic surveillants of brain parenchyma in vivo. *Science* 308: 1314-1318.

Nolte, C., Matyash, M., Pivneva, T., Schipke, C.G., Ohlemeyer, C., Hanisch, U.K., Kirchhoff, F. und Kettenmann, H. (2001): GFAP promoter-controlled EGFP-expressing transgenic mice: a tool to visualize astrocytes and astrogliosis in living brain tissue. *Glia* 33: 72-86.

Zhuo, L., Sun, B., Zhang, C.L., Fine, A., Chiu, S.Y. und Messing, A. (1997): Live astrocytes visualized by green fluorescent protein in transgenic mice. *Dev Biol* 187: 36-42.

Eine vollständige Literaturliste kann bei den Autoren angefordert werden.

Kurzbiografien

Anja Scheller: geb. 1979, 1999-2004 Studium der Biochemie an der Freien Universität Berlin; 2004 Diplomarbeit „Herstellung und Charakterisierung transgener Mauslinien mit rot-fluoreszenter Proteinexpression im zentralen Nervensystem als Modelle der Neuron-Glia-Interaktion“; seit 2004 Doktorandin am MPI für experimentelle Medizin in der Forschungsgruppe von PD Dr. Frank Kirchhoff.

PD Dr. rer.nat. Frank Kirchhoff: geb. 1960, 1981-1985 Studium der Biochemie an der Universität Hannover, 1990 Promotion an der Universität Heidelberg, 1991 bis 1994 Universität Heidelberg (Institut für Neurobiologie), 1995-1999 Max-Delbrück-Centrum für molekulare Medizin (Zelluläre Neurowissenschaften), 1997 Habilitation an der Freien Universität, seit 2000 Forschungsgruppenleiter (Glial Physiology and Imaging) am Max-Planck-Institut für experimentelle Medizin, Abteilung Neurogenetik.

Korrespondenzadresse

PD Dr. rer. nat. Frank Kirchhoff
Neurogenetik
Max-Planck-Institut für
experimentelle Medizin
Hermann-Rein-Str. 3
37075 Göttingen
Tel.: + 49 (0) 551 3899 770
Fax: + 49 (0) 551 3899 758
E-Mail: kirchhoff@em.mpg.de

Fehlende Mitgliederadressen

Von folgenden Mitgliedern fehlt uns die korrekte Anschrift:

Dressel, Diana (vormals: Kaiserslautern)
Kasper, Dr. Ekkehard (vormals: Freiburg)
Köglspurger, Thomas (vormals: Freiburg)
Neumann, Dr. Nicola (vormals: Greifswald)
Rillich, Jan (vormals: Leipzig)
Werner, Sandra Yvonne (vormals: Bonn)
Zur Nieden, Robin (vormals: Kaiserslautern)

Für Hinweise sind wir dankbar.

Call for Symposia

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

Deadline for submission of a symposium proposal:

January 31, 2008

Eighth Göttingen Meeting of the German Neuroscience Society

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



March 25–29, 2009

Programme Committee:

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

Local Organizer:

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

Organization:

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

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

ARTIKEL DES QUARTALS

Vorgestellt von Peter Grafe, Ludwig-Maximilians-Universität München, Institut für Physiologie – Physiologische Genomik, Schillerstr. 46, 80336 München

Sensory neuron sodium channel $Na_v1.8$ is essential for pain at low temperatures

Katharina Zimmermann, Andreas Leffler, Alexandru Babes, Cruz Miguel Cendan, Richard W. Carr, Jin-ichi Kobayashi, Carla Nau, John N. Wood und Peter W. Reeh

Erschienen in Nature 2007 June 14, 447: 855-858

„Mit steifgefrorenen Fingern einen Knoten im Schnürsenkel zu lösen ist schwierig. Das Gefühl fehlt und Nerven wie Muskeln verrichten ihren Dienst nur widerwillig. Weh tun die eiskalten Finger trotzdem - umso mehr, wenn man sie noch einklemmt. So unangenehm das ist, es schützt uns vor unbemerkter Erfrierung.“ Mit dieser uns vertrauten Situation beschreiben die Autoren ihr Forschungsthema. Jetzt haben sie eine neurobiologische Bedingung des Kälteschmerzes entdeckt.

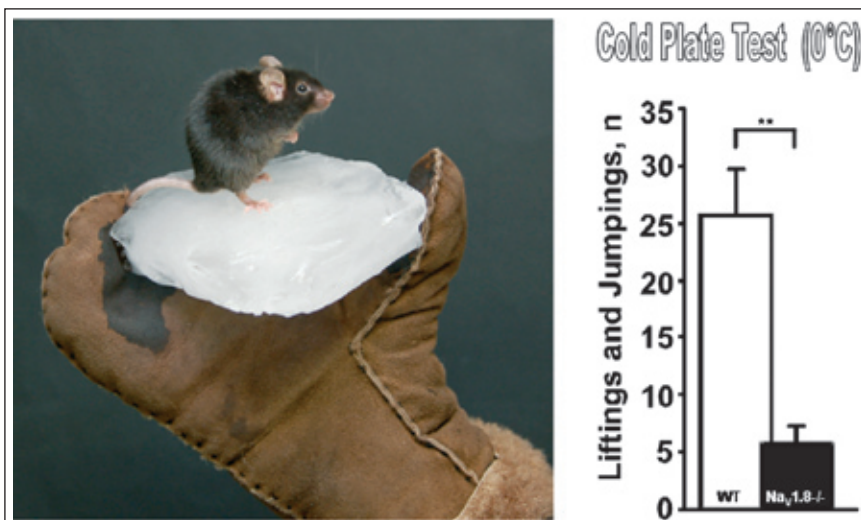
Das Aktionspotenzial ist ein bioelektrisches Phänomen von erregbaren Zellmembranen. Ein typisches Kennzeichen dieses Signals, nämlich eine Änderung des Membranpotenzials um etwa 100 mV in nur 1 Millisekunde, wird durch das Öffnen von spannungsgesteu-

erten, Na^+ -permeablen Ionenkanalproteinen (Na_v) verursacht. Zurzeit kennen wir mindestens neun verschiedene Arten von Nav ($Na_v1.1$ - $Na_v1.9$), die organspezifisch zur Erregbarkeit von unterschiedlichen Zellarten beitragen. Mutationen in den Genen für Nav konnten identifiziert werden und haben das Verständnis von Erregbarkeitsstörungen der Skelettmuskulatur ($Na_v1.4$), der Herzmuskulatur ($Na_v1.5$) und des Zentralnervensystems ($Na_v1.1$, $Na_v1.2$) entscheidend verbessert.

In den Untersuchungen von Zimmermann et al. geht es um die Funktion von Nav1.8, einem der spannungsgesteuerten, Na^+ -permeablen Ionenkanalproteine in nozizeptiven (d.h. an der Schmerzempfindung beteiligten) Nervenzellen des peripheren Nervensystems.

Beobachtungen in den letzten Jahren haben ergeben, dass in peripheren nozizeptiven Neuronen verschiedene Arten von Nav exprimiert werden. Dazu gehören $Na_v1.3$, $Na_v1.7$, $Na_v1.8$ und $Na_v1.9$. Die Frage nach der spezifischen Funktion dieser Proteine bei den verschiedenen Arten von Schmerz ist ein wichtiges Forschungsthema. Damit verbunden ist die Hoffnung, dass die selektive pharmakologische Blockade einer Unterart von Nav die Unterdrückung von unerwünschten Schmerzformen ermöglicht, während z.B. die notwendigen nützlichen Schmerzreize für Schutzreaktionen unbeeinflusst bleiben. Sehr wichtige Erkenntnisse ergaben sich dabei in jüngster Zeit durch Untersuchungen von familiär gehäuft auftretenden pathologischen Schmerzformen. Bei vielen Patienten waren Mutationen im Gen für Nav1.7 nachweisbar. Diese Beobachtung war aber für Schmerzforscher eine unerwartete Überraschung. Für viele Jahre wurde nämlich dem Ionenkanalprotein $Na_v1.8$ eine entscheidende Funktion in peripheren nozizeptiven Nervenzellen zugesprochen. Diese Annahme war insbesondere deshalb naheliegend, weil $Na_v1.8$ -Proteine nur in nozizeptiven Nervenzellen des peripheren Nervensystems und nicht in anderen Neuronen des peripheren oder zentralen Nervensystems gefunden wurden. Die Untersuchungen von Zimmermann et al. haben nun erstmalig die spezifische Funktion von $Na_v1.8$ für nozizeptive Neurone aufgezeigt. Entscheidend für diese Entdeckung war die besondere experimentelle Untersuchungsbedingung: Wie funktionieren periphere nozizeptive Neurone bei sehr tiefen Temperaturen? Wie wird der Kälteschmerzreiz in Nervenfasern fortgeleitet?

In einer ersten Serie von Experimenten wurden in einem isolierten Haut-Nervenpräparat der Ratte und der Maus einzelne unmyelinisierte Nervenfasern gesucht, die durch Kälte und mechanische Reize erregt werden. Dann wurden diese Nervenfasern auch durch elektrische Reizpulse in der Haut stimuliert und die Wirkung von Tetrodotoxin (TTX) auf die Bildung von Aktionspotenzialen in den Nervenendigungen getestet. $Na_v1.8$ -Kanalproteine sind, im Unterschied zu anderen Nav, nicht durch TTX funktionell blockierbar. In der Gegenwart von TTX waren die Fasern zunächst nicht mehr erregbar, bei Abkühlung unter $25 \pm 2^\circ C$ konnten jedoch in vielen unmyelinisierten Nervenfasern wieder Aktionspotenziale durch stärkere Kälte, mechanische Reize und durch elektrische Stimulation ausgelöst werden. Dies bedeutet also, dass $Na_v1.8$ -Ionenkanalproteine bei diesen Bedingungen zur Bildung von Aktionspotenzialen in spezifischen Nervenendigungen und zu deren Fortleitung beitragen.



Die $Na_v1.8$ -Maus friert offensichtlich auf der kalten Eisplatte, zeigt aber nicht das Kälteschmerzverhalten ihrer „wildtype“-Artgenossen im Cold Plate Test (Säulendiagramm). Der TTX-resistente Natriumkanal Nav1.8 kann auch bei Kälte noch Aktionspotenziale generieren, wenn andere spannungsgesteuerte Natriumkanäle blockieren.

Diese besondere Bedeutung von $\text{Na}_v1.8$ für die Erregbarkeit von Nervenzellen bei niedrigen Temperaturen wird auch durch sorgfältige vergleichende Untersuchungen der elektrophysiologischen Eigenschaften von $\text{Na}_v1.7$ und $\text{Na}_v1.8$ deutlich. Diese Studien erfolgten sowohl an einzelnen Hinterwurzelganglienzellen als auch an Modellzellen mit künstlich exprimierten Kanälen. Insbesondere konnte als wichtigster Unterschied zwischen beiden Arten von Ionenkanälen beobachtet werden, dass Kälte keinen Einfluss auf die langsame Inaktivierung von $\text{Na}_v1.8$, wohl aber von $\text{Na}_v1.7$ hat. Der Begriff „langsame Inaktivierung“ beschreibt das langsame Abnehmen von aktivierbaren Na_v -Ionenkanälen bei Membrandepolarisationen von mehreren Sekunden. Es ist deshalb plausibel, dass eine langdauernde Depolarisation der Nervenendigung in der Kälte zu einer Inaktivierung von TTX-sensitiven Na^+ -Kanälen (z.B. $\text{Na}_v1.7$) führt, während $\text{Na}_v1.8$ -Kanalproteine weiterhin für die Bildung von Aktionspotenzialen zur Verfügung stehen.

Die entscheidenden Hinweise zur funktionellen Bedeutung von $\text{Na}_v1.8$ erhielten die Autoren dann durch Beobachtungen von Mäusen, in denen dieses Protein nicht mehr exprimiert wird ($\text{Na}_v1.8^{-/-}$ -Mäuse):

- In Hinterwurzelganglienzellen dieser Tiere konnten Aktionspotenziale bei 30 °C, aber nicht bei 10 °C ausgelöst werden.
- Es war keine Erregbarkeit der nozizeptiven Nervenendigungen durch starke mechanische Reizung während Kälte bei Mäusen ohne $\text{Na}_v1.8$ -Kanalproteine zu beobachten.
- Die Wirkung von schmerzhafter Kälte, gesteigert durch Menthol, das die unmyelinisierten Fasern sensibilisiert, war in den $\text{Na}_v1.8^{-/-}$ -Mäusen deutlich abgeschwächt.
- Sehr eindrucksvoll war das Verhalten der $\text{Na}_v1.8^{-/-}$ -Mäuse bei Testung auf einer Kälteplatte. Normalerweise führt der dabei ausgelöste Kälteschmerz dazu, dass die Mäuse die Pfoten anheben oder sogar hochspringen. Dieses Verhalten war ohne das $\text{Na}_v1.8$ -Kanalprotein nicht zu beobachten (siehe Abbildung). Trotz der fehlenden Schmerzempfindung scheinen die Mäuse aber zu frieren, denn sie sträuben das Fell und kauern sich zusammen.

Zusammengefasst zeigen uns die in der Arbeit von Zimmermann et al. beschriebenen Befunde, dass eines der Proteine aus der Gruppe von spannungsabhängigen Natriumkanälen (Na_v) sich von den anderen in einer spezifischen Funktion unterscheidet. Die in der Einleitung genannten Vorgänge können damit erklärt werden. Viele der Na_v -Proteine werden durch Kälte inaktiviert und führen zu einer Funktionsminderung. Im Gegensatz dazu ist der

spannungsabhängige Natriumkanal $\text{Na}_v1.8$ aber auch bei Kälte noch funktionsfähig. Aus diesem Wissen ergeben sich auch neue therapeutische Ansätze. Die spezifische medikamentöse Blockade von $\text{Na}_v1.8$ könnte z.B. die „Kälteallodynie“ beheben, eine schmerzhafte Überempfindlichkeit, die manche Erkrankungen peripherer Nerven begleitet.

Kurzbiografien

Katharina Zimmermann: 1996-2002 Medizinstudium in Erlangen. Auslandsstudienjahr an der Nagoya University, Nagoya, Japan und an der McGill-University in Montreal, Kanada. Bis 2003 Graduiertenstipendium und Doktorarbeit am Institut für Physiologie und Pathophysiologie der Universität Erlangen; Dissertation über die Wirkung von Purinen, Protonen, Nichtsteroidalen Antiphlogistika und Triptanen auf die CGRP-Freisetzung in der Dura Mater, ausgezeichnet mit dem Promotionspreis der Staedtler-Stiftung 2004. 2003 Ärztin im Praktikum in der Klinik für Anästhesiologie der Universität Erlangen. 2004-2005 Postdoktorandin am Institut für



Katharina Zimmermann

Physiologie und Pathophysiologie bei Peter Reeh und Clemens Forster. Arbeiten über die Funktionen von TRP-, Na^+ - und K^+ -Kanälen in der thermischen und nozizeptiven Transduktion und in der Erregbarkeit von Nervenendigungen sowie über die cerebrale Aktivierung durch Muskelkater beim Menschen. Seit 2006 Postdoktorandin bei David Clapham im Department of Neurobiology der Harvard Medical School in Boston, gefördert von der Deutschen Forschungsgemeinschaft.

Peter Reeh: 1968-1975 Studium generale und Medizinstudium in Hamburg und Erlangen. Bis 1979 Graduiertenstipendium



Peter W. Reeh

und Doktorarbeit am Institut für Physiologie und Biokybernetik, Universität Erlangen; Dissertation über Zahnschmerz evozierte kortikale Potenziale beim Menschen. 1979-1982 Postdoktorand bei Michael Illert und Gerrit ten Bruggencate am Physiologischen Institut der LMU München; Arbeiten über Ia-Konvergenzmuster an zervikalen Motoneuronen und über Elektroakupunktur. 1982 bei Klaus Schaffler, „contract research lab“ in München; Entwicklung eines Tiermodells der diabetischen Neuropathie. 1982-1987 Hochschulassistent am Physiologischen Institut der Universität Heidelberg bei Hermann Handwerker, Arbeiten über inflammatorische Sensibilisierung primärer nozizeptiver Affenzen und Entwicklung/Validierung einer isolierten Haut-Nervenpräparation; dort 1986 Habilitation im Fach Physiologie. Seit 1987 Professor für Physiologie an der Universität Erlangen und Leiter der Arbeitsgruppe für Primäre Nozizeptive Neurone im Institut für Physiologie und Pathophysiologie, dort 1992-2004 Projektleiter im SFB353 (Schmerz-Pathobiologie), Arbeiten über Chemo- und H^+ -Sensibilität, GPCR und Signaltransduktion, Neuropeptidsekretion und Genexpression, sensorische Transduktion und TRP-Kanäle, sowie über K^+ - und Na^+ -Kanäle, die Sensibilität und Erregbarkeit von Nervenendigungen bestimmen.

Korrespondenzadresse

Prof. Dr. Peter W. Reeh
 Universität Erlangen-Nürnberg
 Institut für Physiologie und
 Exp. Pathophysiologie
 Universitätsstraße 17, 91054 Erlangen
 Tel.: + 49 (0) 9131 852 2228
 Fax: + 49 (0) 9131 852 2497
 E-Mail: reeh@physiologie1.uni-erlangen.de

6th FENS
FORUM OF
EUROPEAN
NEUROSCIENCE

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

**A must in Europe for
neuroscientists all over
the world.**

Full details of the programme and
instructions for registration and abstract
submission can be obtained from
<http://forum.fens.org/2008>.

Deadline for early registration and
abstract submission: January 31, 2008.

The website for abstract submission
opens on December 1, 2007.



6th FENS Forum of European Neuroscience

July 12 – 16, 2008, Geneva, Switzerland



Preliminary Scientific Programme of the FENS Forum 2008

PLENARY LECTURES

David Attwell, London, UK
Elena Cattaneo, Milan, Italy
Barry Dickson, Vienna, Austria
Barry Everitt, Cambridge, UK
Magdalena Götz, Munich, Germany
Riitta Hari, Helsinki, Finland
Thomas M. Jessell, New York, USA
Bert Sakmann, Heidelberg/Munich, Germany
Daniel Schacter, Cambridge MA, USA

SYMPOSIA

DEVELOPMENT

- Cell adhesion molecules: from neural recognition to connectivity.
- Emerging functions of neuronal migration during brain development.
- Endocannabinoids in the developing brain.
- GABA and adult neurogenesis: from cell fate to synaptic plasticity.
- Genetic control of neuronal circuit assembly.
- Mitochondrial transport and its emerging impact on synaptic transmission and neurodegeneration.
- Molecular mechanisms of synaptic formation and function: insight for cognitive dysfunction.

SYNAPTIC TRANSMISSION AND EXCITABILITY

- Actin dynamics in synaptic transmission.
- G protein coupled inwardly rectifying K⁺ channels: from structure to function.
- Glia-mediated synaptic plasticity.
- Glycogen synthase kinase 3 (GSK3) in synaptic plasticity, memory and disease.
- Metabotropic glutamate receptor plasticity: roles in normal and abnormal brain function.
- Metaplasticity - from molecules to behaviour.
- Molecular probes and switches for functional analysis of receptors, ionic channels and synaptic networks.
- Neuronal network oscillations in health and disease.

- Nicotinic receptor signaling in the brain: from molecules to cognition.
- Presynaptic terminals: structural constraints and molecular dynamics.
- Recent advances in neurotrophin signaling at central synapses.
- Regulation of neurotransmission by cytoskeletal dynamics.
- Structure, dynamics and *in vivo* functions of neurotransmitter transporters.
- Subunit-specific NMDA receptor regulation.

SENSORY SYSTEMS

- Imaging development and plasticity in the visual cortex: from synapses to functional networks.
- Molecular mechanisms of whisker-to-barrel system development.
- Neuronal information processing in *Drosophila*: genetics meets physiology.
- Neuronal network architecture and graphical processing in the neocortex.
- New TRP channels in mammalian thermosensation.
- Pain: mechanisms and persistent symptoms.
- Spontaneous activity in cortical networks.

MOTOR SYSTEMS

- Cerebellar network function: new imaging and modeling approaches.
- Computational and neural mechanisms for the control of goal directed movement in primates.
- Modulation and metaplasticity of motor control networks.

AUTONOMIC, LIMBIC AND OTHER SYSTEMS

- Stress-protective effects of brain oxytocin: from animal to human studies.

COGNITION AND BEHAVIOUR

- Entorhinal grid cells, navigation and memory.
- Epigenetic regulation of cognitive function and behaviour.
- Localizing memory traces – concepts, methods and organisms.
- Molecular, cellular and circuit contributions to cognitive decline in normal aging.

- Multiple hippocampi in one? Memory and beyond along the septo-temporal axis.
- Neuronal circuits of fear extinction.
- Sleep, off-line reactivation and memory consolidation.
- Social brains: how we perceive and understand intentions and feelings in other people.
- The neurobiology of choice and decision-making.
- Tracing mental images in the brain.
- Translation regulation subserving memory and synaptic plasticity consolidation.
- Wiring the developing brain: genes and activity in songbirds.
- Zebrafish: a new model organism for behavioural neuroscience.

NEUROLOGICAL AND PSYCHIATRIC CONDITIONS

- Adaptive changes within the mammalian nervous system and functional recovery following injuries.
- Antigen drainage out of the brain: a new role for microglia?
- Compartmental degeneration in Motor Neuron Disease: where does the end begin?
- Gene transfer for neurodegenerative diseases.
- Molecular mechanisms in Parkinson's disease and other synucleinopathies.
- Neurogenesis and gliogenesis in brain repair.
- New insights into cortico-amygdala interactions: implications for disorders of emotion.
- Novel molecular mechanisms mediating cocaine addiction and its behavioural effects.
- Role of sodium channels in idiopathic and chronic focal epilepsies.
- Stress: a neural disconnection syndrome, towards new molecular targets.
- Synapse recycling, memory impairment and Alzheimer's disease.

WORKSHOPS

1. Investigating dendritic membrane potential with voltage sensitive dyes.
2. Integrated open-source solutions for data acquisition, management and dynamic analysis of cell structures in the nervous system.
3. Pre-clinical evaluation of stem cell therapy in stroke.
4. Emerging high-resolution *in vivo* technologies.



SPECIAL LECTURES

EBBS Lecture

Angela Friederici, Leipzig, Germany)

Hertie Foundation Lecture

Paul Greengard, New York, USA)

Human Frontier Science Program lecture

Nobutaka Hirokawa, Tokyo, Japan

Reemtsma Foundation – Zuelch Lecture

John P. Donoghue, Providence, USA

**Academia Europaea
(Physiology & Medicine)**

Alexei Verkhratsky, Manchester, United Kingdom

Max Cowan Lecture

James Fawcett, Cambridge, United Kingdom

Kemali Prize Lecture

Massimo Scanziani, La Jolla, USA

Fondation IPSEN Neuronal Plasticity awarding lectures

**GlaxoSmithKline
Neural Stem Cell FENS Research Award**

**Boehringer Ingelheim
FENS Research Award**

FENS EJN Awards

SPECIAL EVENTS

- NEURON-CELL-Press Symposium
- EDAB BAW Reception /Social program
- EU-driven funding opportunities in brain research
- NENS Symposium
- EDAB symposium-Music and the Brain:

Perception to Emotion Swiss Academy of Medical Sciences - Théodore Ott Prize 2008 Award Ceremony

- FENS/European Brain Council symposium

Breaking news in neuroscience

- Blue Brain Project Phase I: The neocortical column model.
- Neuroscience and Human Culture - supported by the Evens Foundation
- FENS/IBRO Alumni Symposium

POSTERS

Full details of the programme and instructions for registration and abstract submission can be obtained from <http://forum.fens.org/2008>

Fakten zur Göttinger Jahrestagung der Neurowissenschaftlichen Gesellschaft, 29. März – 1. April 2007



Mathias Bähr

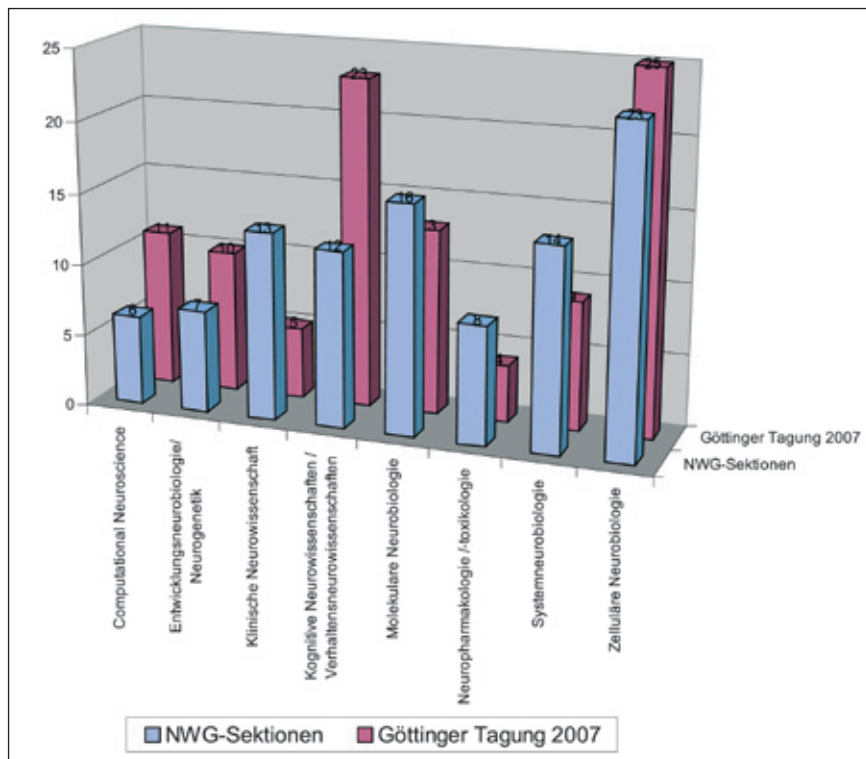


Abb. 1: Unterschiedliche Gewichtung der Interessen bei Tagungsteilnehmern und NWG-Mitgliedern

Die 7. Göttinger Jahrestagung der Neurowissenschaftlichen Gesellschaft fand vom 29. März bis 1. April 2007 zum zweiten Mal unter der lokalen Tagungsorganisation durch Frau Professor Krieglstein statt. Sie konnte den Teilnehmerrekord von vor zwei Jahren sogar noch überbieten: insgesamt wurden rund 1.746 Anmeldungen (inklusive Aussteller) registriert, davon 677 Studenten. Die Göttinger Tagung ist mittlerweile zu einer europaweit bekannten, internationalen Tagung mit Teilnehmern aus immerhin 29 Nationen geworden, auch wenn nach wie vor 80 % der Teilnehmer aus Deutschland kommen. Persönlich, im Namen des Vorstandes und der Mitglieder der Neurowissenschaftlichen Gesellschaft sowie aller weiteren Tagungsteilnehmern danke ich Frau Professor Krieglstein und ihrem routiniertem Team ganz herzlich für die hervorragende Organisation und wissenschaftsfördernde Atmosphäre der Tagung.

Der Anteil der NWG Mitglieder bei den Teilnehmern war mit nur 360 Mitgliedern bei einer Steigerung der Teilnehmerzahl um ca. 150 Wissenschaftler prozentual noch geringer als in der Vergangenheit. Dies zeigt, dass sowohl die Tagung als auch die NWG noch ein erhebliches Wachstumspotenzial haben. Hier sind alle Mitglieder aufgefordert, aktiv

für die Tagung zu werben. Außerdem wird deutlich, dass die Neurowissenschaftliche Gesellschaft mit ihrem Tagungsprogramm über die Reihen ihrer Mitglieder hinaus eine breite Akzeptanz bei den Neurowissenschaftlern in Deutschland findet und sich als ‚die‘ neurowissenschaftliche Tagung in Deutschland etabliert hat.

Interessant ist auch der Vergleich der Gewichtung der einzelnen Fachgebiete (Sektionen) innerhalb der Gesellschaft mit der Verteilung der Tagungsteilnehmer auf die Fachgebiete. Jeder Teilnehmer musste bei der Registrierung angeben, welchem Fachgebiet er sich zugehörig fühlt. Hier zeigt sich die größte Diskrepanz zwischen Sektionsstärke in der NWG und den Forschungsinteressen der Teilnehmer in den klinischen Neurowissenschaften und bei den kognitiven Neurowissenschaften/Verhaltensneurowissenschaften.

Da dieser Trend schon bei der letzten Tagung erkennbar war, bestand eine wichtige Neuerung der Tagung darin, eine neue, nach dem klinischen Neurologen und Neurowissenschaftler Klaus Zülch benannte Lecture, einzuführen. Diese ‚Zülch-Lecture‘ wird von der Gertrud-Reemtsma-Stiftung gesponsert, die auch den Zülch-Preis für hervorragende translationale Forschung in der Neurologie auslobt. Ziel dieser Lecture ist es, durch renommierte Redner Beispiele für erfolgreiche translationale Forschung in den Neurowissenschaften aufzuzeigen und damit mehr junge Mediziner, die in den Bereichen Neurologie und Psychiatrie tätig sind, für die Neurobiologentagung zu begeistern.

Herr Prof. Lassmann war der erste Redner der Zülch-Lecture und konnte in seinem hervorragenden Vortrag mit dem Thema „Success and Failure of Translational Research: Example of Multiple Sclerosis“ sehr deutlich die Möglichkeiten aber auch Grenzen der translationalen Forschung im Bereich der Neuroimmunologie beschreiben.

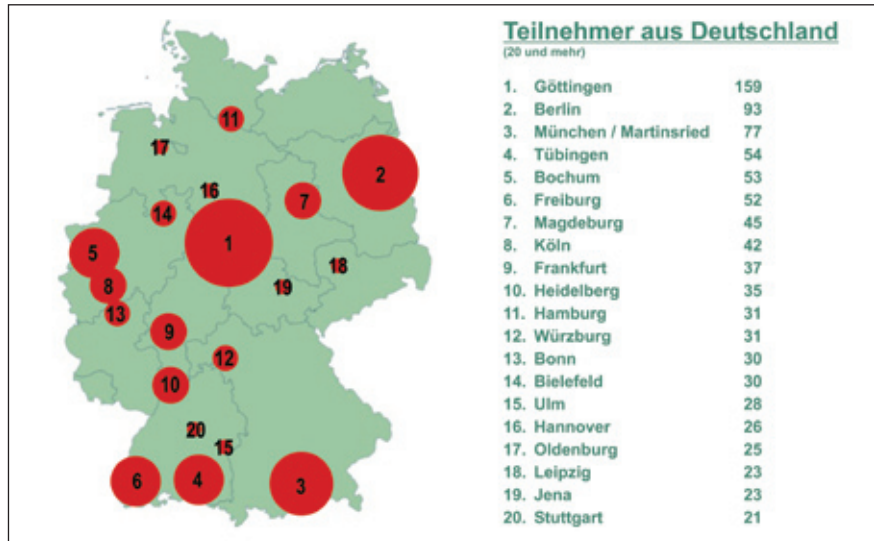


Abb. 2: Teilnehmerstatistik der Tagung bezogen auf die deutschen neurowissenschaftlichen Standorte

In Abbildung 2 wird erkennbar, dass – wie schon in den Vorjahren – die meisten Teilnehmer aus Göttingen kommen. Allerdings hat sich mittlerweile Berlin auf Platz 2 vorgekämpft. Andere Orte, die früher höhere Präsenzen gezeigt haben, sind in diesem



internen Ranking etwas zurückgefallen. Dies mag zum Teil an den in Symposien und Plenarvorträgen gewählten Themen liegen. Allerdings sind die Schwankungen hier so

gering, dass man keine dauerhaften Trends daraus ableiten möchte.

Nichtsdestotrotz bleibt es unser Ziel, noch mehr Mitglieder aus der Gesellschaft und auch von anderen Fachgesellschaften für diese hervorragende Tagung zu begeistern. Der Vorstand hofft, dass die Mitglieder auch für die nächste Tagung wieder so viele hochkarätige Symposien- und Redner-Vorschläge einreichen wie in diesem Jahr, denn dies ist sicher der beste Weg um die genannten Ziele zu erreichen.

Korrespondenzadresse

Prof. Dr. Mathias Bähr
Universitätsmedizin Göttingen
Direktor der Abteilung Neurologie
Robert-Koch-Str. 40, 37075 Göttingen
Tel.: + 49 (0) 551 396 603
Fax: + 49 (0) 551 398 405
E-Mail: mbaehr@gwdg.de

Neueintritte

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

- Baum, Eileen (Jena)
- Bergner, Caroline (Tübingen)
- Biermann-Ruben, Dr. Katja (Düsseldorf)
- Blaesse, Dr. Peter (Helsinki)
- Bonnas, Christel (Berlin)
- Brosda, Jan (Bremen)
- Buntebart, Elise (Berlin)
- Buschmann, Dr. Jens-Uwe Frank (Bochum)

- Chirasani, Sridhar R. (Berlin)
- Clement, Dr. Angela B. (Mainz)
- Dehmelt, Florian Alexander (Paris)
- Dittmer, Sonja (Düsseldorf)
- Duesterhus, Denise (Bielefeld)
- Ecker, Alexander (Tübingen)
- El-Meligi, Dr. Samir (Bochum)
- Evert, Dr. Bernd (Bonn)
- Folta, Dr. Kristian (Göttingen)
- Funk, Nico (Marburg)
- Gerdjikov, PhD Todor (Tübingen)
- Gottschalk, Prof. Dr. Alexander (Frankfurt)
- Guck, Dr. Jochen (Cambridge)
- Gummert, Maike (Göttingen)

- Hienz, Beate (Heidelberg)
- Ho, Sai Pong (Köln)
- Hoang, Ha Thi (Berlin)
- Isbrandt, Dr. Dirk (Hamburg)
- Iwe, Maria (Dresden)
- Jaeger, Philipp (Stanford)
- Janitzky, Kathrin (Magdeburg)
- Jeganathan, Sadasivam (Hamburg)
- Kalisch, Dr. Raffael (Hamburg)
- Kaping, Daniel (Göttingen)
- Kasties, Nils (Heidelberg)
- Kaul, Dr. Rahul Alexander (Martinsried)
- Kindler, Dr. Stefan (Hamburg)
- Klatt, Niklas (Freiburg)



Embodied Minds: Das 10. Interdisziplinäre Kolleg in Günne am Möhnesee

Von Kirsten Bergmann und Marcus Blümel

Zum 10. Mal fand dieses Jahr in Günne am Möhnesee das interdisziplinäre Kolleg (IK) statt. Die Frühjahrsschule für junge Nachwuchswissenschaftler integriert Forschung aus den Bereichen Technik, Natur- und Geisteswissenschaften. Unter dem Thema „Embodied Minds“ fanden innerhalb von acht Tagen 26 Kurse statt, insgesamt 104 Stunden Unterricht. Die diesjährigen Programmgestalter, Ansgar Büschges (Universität zu Köln) und Stefan Kopp (Universität Bielefeld) stellten ein ansprechendes Kursprogramm zusammen, das von künstlicher Intelligenz bis zur Embodied Cognition und Communication reichte - und noch darüber hinaus. Anspruch und Professionalität der Veranstaltung unterstreicht auch das 661 Seiten umfassende Kursbuch, welches die Teilnehmer bei der Ankunft erhielten.

In den ersten Tagen fanden Grundkurse aus den Bereichen künstliche Intelligenz, Neurobiologie, Kognitionswissenschaft und Neuroinformatik statt. Darauf folgten Methoden- und Spezialkurse, die sich mit verschiedenen Details rund um den Fokus der „Embodied Minds“ auseinandersetzen. Die Bandbreite reichte hier von der Konstruktion humanoider Roboter bis zur Rolle unseres Körpers bei der Entscheidungsfindung.

Leonardo Fogassi (Universität Parma), der Entdecker der Spiegelneurone, berichtete ausführlich über die Eigenschaften und Aufgaben dieses Systems. Maggie Shiffrar (Rutgers University) gab eine Einführung

in verkörperte visuelle Perzeption, und Thomas Metzinger (J. - Gutenberg - Universität Mainz) hielt einen Kurs zu Körper und Geist in der Philosophie. Ein weiteres Highlight war der Kurs von Hod Lipson (Cornell University) über den Einsatz von evolutionären Methoden in der Robotik. Mit zahlreichen inspirierenden Fragen und anschaulichen Beispielen war dieser Kurs der am meisten besuchte dieses IKs.

Im Anschluss an das Kursprogramm fanden an drei Tagen Abendvorträge statt. Den

Anfang machte Olaf Blanke mit Berichten über „Out-Of-Body“-Erfahrungen (das Gefühl des Verlassens und Betrachtens des eigenen Körpers von außen). Nach seinem Vortrag entwickelte das Thema schnell ein Eigenleben und schwebte fortan unablässig durch Seminarräume und Flure des Heinrich-Lübke-Hauses. Auch Peter Brugger (Universitätsspital Zürich) griff es in seinem Kurs zur kognitiven Neurologie von

Verkörperung auf und bot den Teilnehmern Möglichkeiten, an eigenem Leib Phänomene wie die „Rubber Hand“-Illusion zu erleben. Weitere Abendvorträge hielten Ipke Wachsmuth (Universität Bielefeld) über „Embodied Communication“ und Josep Call (MPI für Evolutionäre Anthropologie Leipzig), der mit seinem Vortrag über Kooperation unter Primaten schon einen Vorgeschmack auf das nächste IK-Fokusthema gab. Zusätzlich fanden zwei Postersessions mit insgesamt 32 Postern statt, die das Themenspektrum noch erweiterten. Eine gute

Gelegenheit für die 213 Teilnehmer aus 16 Ländern, internationale Interdisziplinarität mit Leben zu füllen.



Ein wichtiger Bestandteil jedes IKs ist nicht zuletzt das abendliche Freizeitprogramm. Teilnehmern und Dozenten stand eine Vielzahl von Möglichkeiten offen, sich über den wissenschaftlichen Diskurs hinaus kennen zu lernen. Sportliche Aktivitäten wie Wasserball oder Tischtennis fanden genauso ihre Anhänger wie spontanes Musizieren.

Wir freuen uns schon jetzt darauf, diese Atmosphäre auch auf dem IK 2008 wieder zu erleben, welches vom 7. bis 14. März 2008 stattfinden wird - dann mit dem Thema „Kooperation“. Verantwortlich für das Programm der IK 2008 sind Josep Call und Ipke Wachsmuth. Nähere Information gibt es bald unter www.ik2008.de.

Programmgestalter

Ipke Wachsmuth
Universität Bielefeld,
ipke@techfak.uni-bielefeld.de

Josep Call
MPI für Evolutionäre
Anthropologie Leipzig
call@eva.mpg.de

Korrespondenzadresse

Christine Harms
c/o Fraunhofer Gesellschaft
Schloss Biringhoven
53754 Sankt Augustin
Tel.: + 49 (0) 2241 14 2473
Fax: + 49 (0) 2241 14 2472
E-Mail: Christine.Harms@izb.fraunhofer.de
www.ik2008.de

Hertie-Senior-Forschungsprofessur Neurowissenschaften

Mit der Hertie-Senior-Forschungsprofessur Neurowissenschaften will die Hertie-Stiftung ein neues und ergänzendes Modell einer Stiftungsprofessur einführen. Dabei hat die Stiftung mit diesem neuen Typ einer Stiftungsprofessur das vorrangige Ziel, das oft sehr große Forschungspotenzial, das ältere Wissenschaftler darstellen, zu erhalten, zu fördern und bekannt zu machen. So soll die Seniorprofessur auch als Auszeichnung für langjährige Spitzenleistungen von erfahrenen Neurowissenschaftlern verstanden werden.

Der Kandidat für die Hertie-Seniorprofessur wird in einem Ausschreibungsverfahren bestimmt. Bewerbungen um die Senior-Forschungsprofessur 2008 können bis zum 1. Oktober 2007 schriftlich an die Gemeinnützige Hertie-Stiftung gesandt werden. Bewerben können sich alle an Universitäten beschäftigte Professoren mit einem Lebensalter von mindestens 59 Jahren, die im Bereich der Neurowissenschaften forschen.

Im zweiten Schritt werden von der Hertie-Stiftung in Absprache mit dem ausgewählten Kandidaten die Verhandlungen mit der Universität auf Realisierung der Stiftungsprofessur und ihrer Ausstattung geführt. Dies beinhaltet u.a. die Verpflichtung der Universität zur vorgezogenen Nachfolgeberufung und zur Bereitstellung der Stellenhülle für die Professur. Die endgültige Entscheidung über die Vergabe der Hertie-Seniorprofessur trifft der Vorstand

der Hertie-Stiftung nach Abschluss der Verhandlungen mit der Universität und dem Kandidaten.

Zur Info: www.ghst.de/index.php?c=34&sid=&cms_det=715

ZEN – Zusatzförderung für emeritierte und pensionierte Neurowissenschaftler

Immer häufiger bemühen sich Professorinnen und Professoren auch für die Zeit nach ihrer Pensionierung bei den Universitäten um einen Arbeitsplatz, der eine weitere Forschung zulässt. In einer Reihe von Fällen scheiterten diese Versuche an eher kleineren Problemen. So benötigen pensionierte Wissenschaftlerinnen und Wissenschaftler zwar kein Geld für Ihren Lebensunterhalt und können ihre Forschung erfolgreich über Drittmiteleinwerbungen mit Geräten und Personal finanzieren; doch gibt es zum Beispiel für die Überlassung von Laborflächen oder der Inanspruchnahme von Infrastruktur bislang keine Antragsmöglichkeit in Deutschland.

Zur konsequenten Weiterführung des Gedankens, dass emeritierte und pensionierte Professorinnen und Professoren weiterhin erfolgreich Wissenschaft betreiben können, schreiben wir in diesem Jahr erstmals die ZEN - Zusatzförderung für emeritierte und pensionierte Neurowissenschaftler - aus. Wir möchten damit exzellenten Neurowissenschaftlerinnen und Neurowissenschaftlern die Möglichkeit geben, Gelder zur Sicherung

Gemeinnützige
Hertie-Stiftung



oder zum Aufbau ihres Senior-Forscherarbeitsplatzes zu beantragen. Ziel ist es, Bereiche abzudecken, für die zurzeit keine Antragsmöglichkeiten bei anderen Drittmittelgebern bestehen, wie zum Beispiel Miete für Laborräume oder Kosten für die Inanspruchnahme von Infrastruktur.

Antragsberechtigt für diese Zusatzförderung ist grundsätzlich jede Neurowissenschaftlerin und jeder Neurowissenschaftler in der Bundesrepublik Deutschland, die oder der pensioniert ist oder kurz vor der Pensionierung steht. Ausschlaggebendes Kriterium einer Förderung ist neben der wissenschaftlichen Eignung der Person die für das Fortführen der Forschungstätigkeit essenzielle Notwendigkeit der Unterstützung.

Nach einer externen Begutachtung der Anträge durch einen Fachwissenschaftler entscheidet die Gemeinnützige Hertie-Stiftung über die Bewilligung einer ZEN.

Weitere Informationen:

www.ghst.de/index.php?c=34&sid=&cms_det=894

Bewerbungen und Rückfragen sind jederzeit an folgende Adresse zu richten:

Gemeinnützige Hertie-Stiftung

Dr. Katja Naie

Grüneburgweg 105, 60323 Frankfurt

Tel.: + 49 (0) 69 660756 156

E-Mail: NaieK@ghst.de

Fortsetzung Neueintritte:

Kleineidam, Dr. Christoph J. (Würzburg)
Kohl, Johannes (Magdeburg)
Krabbe, Sabine (Marburg)
Krause, Dr. Guido (Düsseldorf)
Laer, Dr. Leonhard (München)
Lingner, Sandra (Bremen)
Lorenz, Sören (Bielefeld)
Luna Tortós, Carlos Vinicio (Hannover)
Masseck, Olivia Andrea (Bochum)
Melzer, Herr Nima (Erlangen)
Müller, Thorsten (Bonn)
Mueller, Lorenz (Rostock)
Peixota Araújo, Julieta (Bonn)
Petow, Dr. Stefanie (Celle)
Prilloff, Sylvia (Magdeburg)
Qurbani, Faridduddin (Ostfildern)
Reyes-Puerta, Vicente (Bochum)

Richter, Johann Sebastian (Göttingen)
Rost, Benjamin (Berlin)
Saevarsson, Styrmir (Freiburg)
Sanchez Ruiz, Domingo (Dresden)
Sandner, Beatrice (Regensburg)
Schaefermeier, Philipp (Berlin)
Scheller, Anja (Göttingen)
Scheppach, Christian (Würzburg)
Schmidt, Saskia (Bochum)
Schmidtke, Daniel (Hannover)
Schoene, Cornelia (Magdeburg)
Schwabe, Tina (Nottingham)
Segerling, Christina Charlotte (Bochum)
Seidenbecher, PD Dr. Constanze (Magdeburg)
Sieber, Matthias (Jena)
Spielmann-Emden, Eckhard (Göttingen)
Stadelmann-Nessler, Dr. Christine (Göttingen)

Staufner, Christian Maximilian (Dresden)
Steindel, Frauke (Mainz)
Stienen, Dr. Michael H. (München)
Thomas, Nadja (Kaiserslautern)
Tribl, Dr. Florian (Bochum)
Vogt, Miriam Annika (Mannheim)
Vollmar, Imke (Berlin)
Walter, Josephine (Jena)
Wegener, Nico (Bremen)
Werckenthin, Achim (Marburg)
Werdelmann, Friederike (Langenhagen)
Winter, Sabrina (Hannover)
Winter, Ulf (Freiburg)
Zeck, Dr. Günther (Martinsried)

Der Mitgliedsstand zum 31. Juli 2007 beträgt 1.804 Mitglieder.



„Jugend forscht“ – Sonderpreis der Neurowissenschaftlichen Gesellschaft 2007



Die Neurowissenschaftliche Gesellschaft vergibt jährlich einen mit 500 € dotierten Sonderpreis für ein neurowissenschaftliches Projekt im Rahmen des Bundeswettbewerbs „Jugend forscht“. Die Preisträger werden zudem zur Göttinger Tagung eingeladen und erhalten für 1 Jahr ein freies Abonnement für *Neuroforum*.



Die Preisträgerin 2007 ist die 20-jährige Kristin Völk aus Rödental. Sie erhält den Preis für ihr Projekt „Lernfähiger Roboter - Auf Schritt und Tritt – der Weg zum selbstlernenden humanoiden Roboter“.

Die Vorstellung, einen künstlichen Menschen zu schaffen, geistert bereits seit Jahrhunderten durch das menschliche Denken. Auch Kristin Völk erlag dieser Faszination. Sie konstruierte ihren eigenen menschenähnlichen Roboter mithilfe eines CAD-Programms (Computer-aided-design) und fertigte die Komponenten selbst auf einer CNC-Fräse. Während der Roboter zu Beginn noch über Schritttabellen lief, gelang es der jungen Technikerin, ihm durch zusätzliche Sensorik ein flexibleres Gehen beizubringen. Zur Datenerfassung entwickelte sie eine Platine und übertrug die menschliche Fähigkeit des Lernens

mithilfe des künstlichen Lernverfahrens ‚Reinforcement learning‘ auf den Roboter. Dieser benutzt nun Arme und Beine und hält sein Gleichgewicht – beinahe wie ein Mensch.



Stipendien für deutsche Neurowissenschaftler für die Teilnahme an der Jahrestagung der israelischen Neurowissenschaftlichen Gesellschaft 2007 in Eilat, Israel



Bundesministerium für Bildung und Forschung

Das deutsche Bundesministerium für Bildung und Forschung (BMBF) und das israelische Ministerium für Wissenschaft, Kultur und Sport (MOST) schreiben Reisestipendien aus für junge qualifizierte deutsche Neurowissenschaftler für die Teilnahme an der Jahrestagung der israelischen Neurowissenschaftlichen Gesellschaft, die vom 25.-27. November 2007 in Eilat, Israel, stattfinden wird. Das Stipendium bis zu einer maximalen Höhe von 2.000 Euro kann für Reisekosten, Unterkunft und Registrierungsgebühr verwendet werden.

Bewerben können sich herausragende junge deutsche Neurowissenschaftler, die als Doktoranden oder Postdocs am Anfang ihrer Karriere stehen und nicht älter als 35 Jahre sind.

Ein deutsch-israelisches Komitee entscheidet über die Auswahl der Bewerbungen und wird den Ministerien die ausgewählten jungen Wissenschaftler zur Förderung empfehlen. Es werden max. 20 Stipendien vergeben.

Bewerbung

Folgende Unterlagen sollen an Mrs. Nurit Topaz (Adresse s. unten) geschickt werden:

- kurzer Lebenslauf
- Registrierungsbestätigung

- Abstract des eigenen eingereichten Beitrages
- Publikationsliste
- Empfehlungsschreiben eines arrivierten Wissenschaftlers

Bewerbungsschluss ist der 5. Oktober 2007.

Kontakt

Dr. Marianne Kordel-Bödigher
DLR, Projektträger des BMBF
Heinrich-Konen-Straße 1
53227 Bonn
Tel.: + 49 (0) 228 3821 137
Fax: + 49 (0) 228 3821 257
E-Mail: marianne.kordel@DLR.de

Weiterführende Informationen

<http://isfn.org.il>

Vierte Ausschreibung im Programm Klinische Studien



Das Bundesministerium für Bildung und Forschung (BMBF) und die Deutsche Forschungsgemeinschaft (DFG) rufen zum vierten Mal zur Antragstellung in dem gemeinsamen Förderprogramm „Klinische Studien“ auf. Nach den erfolgreichen vorhergehenden Ausschreibungen stellen das BMBF und die DFG für 2007 und 2008 jeweils zehn Millionen Euro pro Jahr für weitere klinische Studien bereit. Das Programm hat das Ziel, die patientenorientierte klinische Forschung in Deutschland systematisch zu verbessern. Hierzu soll an den deutschen Universitätskliniken das Know-how für die Planung und Durchführung solcher Studien weiter dem internationalen Standard angeglichen und in der Breite etabliert werden.

Mithilfe des Förderprogramms sollen klinische Studien finanziert werden, die von der Wissenschaft ausgehen und nicht den ökonomischen Interessen von Pharmaherstellern im Rahmen von Zulassungsprüfungen neuer Medikamente entspringen. Dabei werden in einem abgestimmten Verfahren vom BMBF interventionelle Studien zu pharmakologischen Therapieverfahren, Metaanalysen sowie systematische Übersichten (Reviews) von klinischen Studien gefördert. Die DFG stellt vorrangig Mittel bereit für interventionelle klinische Studien zur nicht-pharmakologischen Therapie, Diagnosestudien der Phasen II und III sowie Prognosestudien und

kontrollierte Studien zur Sekundärprävention, sofern sie eine Intervention vorsehen. Geschlechts- und altersgruppenspezifische Aspekte sollen bei allen Studien angemessen berücksichtigt werden.

Antragsskizzen in elektronischer Form und in Papierform sind bis zum 7. November 2007 je nach den oben skizzierten Schwerpunkten beim BMBF beziehungsweise bei der DFG einzureichen.

Weiterführende Informationen

www.gesundheitsforschung-bmbf.de
www.dfg.de/klinische_studien

Erste Ausschreibung für deutsch-indische Kooperationsprojekte

Aufgrund ihres bilateralen Abkommens rufen die Deutsche Forschungsgemeinschaft (DFG) und das indische Department of Science and Technology (DST) erstmals zur Antragstellung bilateraler Forschungsprojekte auf. Entsprechende Anträge sollen künftig jeweils zwei Mal im Jahr zu festen Terminen eingereicht werden. Dies soll eine zeitliche Übereinstimmung bei der Begutachtung ermöglichen.

Abgabetermine sind jeweils der 15. März und der 15. September.

Die Ausschreibung und die festen Abgabetermine betreffen nur Projekte, die gemeinsam von DFG und DST finanziert werden sollen. Anträge hierzu sollen inhaltsgleich in englischer Sprache beim DST und bei der DFG eingereicht werden.

Die Ausschreibung ist über die Websites der DFG und des DST zugänglich:

http://www.dfg.de/internationales/download/dfg_dst_call_for_proposals_0705.pdf
http://dst.gov.in/whats_new/whats_new07/proposal-into-german.pdf

Anträge, die nur von der DFG gefördert werden, können auch weiterhin jederzeit eingereicht werden.

Ansprechpartner bei der DFG

Dr. Harald Leisch

Gruppe Internationale Zusammenarbeit,
Tel. +49 228 885-2494

E-Mail: harald.leisch@dfg.de

Ansprechpartner beim DST

Raj Kumar Sharma

International Division,

Tel. +91 11 26590244

E-Mail: sharma_rk@nic.in

Preis für Hirnforschung in der Geriatrie

Zum dreizehnten Mal vergibt die Universität Witten/Herdecke den Preis für Hirnforschung in der Geriatrie. Der Preis ist von der Firma Merz Pharmaceuticals GmbH in Frankfurt am Main mit 10.000 Euro gestiftet worden und wird kalenderjährlich vergeben.

Mit diesem Preis sollen herausragende Arbeiten aus den Bereichen der Medizin, Naturwissenschaften, Pharmakologie, Soziologie, Psychologie und Pflege ausgezeichnet werden, die im Bereich der anwendungsbezogenen Forschung und umgesetzten Grundlagenforschung einen wesentlichen Beitrag zur besseren Diagnos-

tik, Therapie, Versorgung und Betreuung von geriatrischen Patienten mit Hirnerkrankungen geleistet haben. Es werden nur Arbeiten ausgezeichnet, die - unabhängig von der Nationalität des Einsenders - in deutscher Sprache eingereicht werden und aus dem deutschsprachigen Bereich stammen. Die Bewerbungsunterlagen für die Preisvergabe sollten bis zum 30. September 2007 in einfacher Ausfertigung unter einem Kennwort eingereicht werden. Der Name der/des Verfasser/s und die Adresse/n sind in einem verschlossenen, mit dem gleichen Kennwort versehenen Umschlag beizufügen.

Die eingereichten Arbeiten werden von einer wissenschaftlichen Jury beurteilt. Der Rechtsweg ist ausgeschlossen.

Zur Info

http://www.merz.de/unternehmen/merz_pharmaceuticals/forschungspreise/

Die Unterlagen sind an folgende Adresse zu richten:

Lehrstuhl für Geriatrie
der Universität Witten/Herdecke
Herrn Prof. Dr. med. I. Fügen
Ärztlicher Direktor der
Geriatrischen Kliniken St. Antonius
Carnaper Straße 60
42283 Wuppertal



Ausblick

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

Drosophila-Antenne bietet Einblicke in grundlegende Mechanismen des Hörens
M. Göpfert

Unterschiede im zellulären Bau der Hirnrinde
Katrin Amunts, Karl Zilles

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

Nikotin
Georg Winterer

Impressum

Herausgeber:

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

Redaktion:

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

Redaktionsanschrift:

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

Redaktionsgremium:

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

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

Geschäftsführer:
Dr. Ulrich Vest

Anzeigen:

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

Satz und Layout:

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

Druck und Auslieferung,
Stürtz GmbH, Würzburg

Abo-Service:

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

Titelgestaltung: Eta Friedrich, Berlin

Erscheinungsweise viermal im Jahr.

Neuroforum ist das Publikationsorgan der
Neurowissenschaftlichen Gesellschaft.

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

Neurologie pocket

Besprochen von Dr. med. M. Sydowitz, Klinik
für Neurochirurgie, Charité-Universitäts-
medizin Berlin, Campus Virchow-Klinikum,
Augustenburger Platz 1, 13353 Berlin

„Neurologie pocket“ ist als täglicher Be-
gleiter im klinischen Alltag am Krankenbett
konzipiert. Die Autoren haben dabei das ehr-
geizige Ziel, ein so komplexes Fach wie die
Neurologie facettenreich und mit Diagnostik/
Klinik/Differentialdiagnose/Thera-
pie in Form eines Kompendiums im
„Mikro“-Format abzubilden. Dies
ist ohne jeden Zweifel schwierig. Auf den ersten
Blick ist es für den Rezensierenden,
der kein Brillen-
träger und weit von der Pensionierung ent-
fernt ist, schwer gewesen, sich auf die doch
sehr kleine Schrift einzustellen. Im Bereich
der Abbildungen ist sie zum Teil nicht mehr
zu entziffern. Nach einem Einlesen hatte
man sich dann aber doch gut adaptiert. Die
Informationsmenge auf den angebotenen 484
Seiten ist überwältigend. Hier überrascht der
dann doch knapp ausfallende Index, um sich
in der Menge zurechtzufinden. Das Buch ist
in drei Kapitel gegliedert, beginnend mit
der klinischen Diagnostik, neurologischen
Erkrankungen und abschließend neuropsy-
chiatrischen Krankheitsbildern und Arznei-
mitteln. Die einzelnen Kapitel selbst sind
dann untergliedert, die Krankheitsbilder
schließen sich einander an. Die neuroradi-
ologische Diagnostik wirkt dabei insgesamt
unterrepräsentiert. All diese aufgeführten klei-
nen Schwächen sind komplett aufgehoben,
wenn man den bei Amazon gelisteten Preis
von 14,80 € berücksichtigt. Dies macht das
Buch sicher fast konkurrenzlos. Für den Be-
trag eines ausgedehnten Menssaessens erhält
man einen Begleiter für die Kitteltasche, der
einen beruhigt über die Station und in den
Vordergrunddienst gehen lässt.



**K. Kessler, F. Trostorf, R. Ilg, A. Ruß,
S. v. Stuckrad-Barre**
Neurologie pocket
Börm Bruckmeier Verlag Grünwald, 2007
Brosch., 512 S., ISBN 978-3-89862-253-0
EUR 14,80

Beitrittserklärung:

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

Eintrag in das Mitgliederverzeichnis:

Name _____

Vorname _____

Titel _____

Dienstadresse

Universität/Institut/Firma _____

Straße _____

PLZ, Ort _____

Tel./Fax/eMail _____

Privatadresse

Straße _____

PLZ, Ort _____

Tel./Fax _____

Datum/Unterschrift des neuen Mitglieds

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

Datum/Unterschrift

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

Datum/Unterschrift

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

D-13092 Berlin

Ich optiere für folgende 2 Sektionen:

(bitte ankreuzen)

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

Ich bin Student

(Bescheinigung anbei)

ja nein

Jahresbeitrag:

(bitte ankreuzen)

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

Überweisung:

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

Einzug über VISA-Kreditkarte:

Einzug über EUROcard:

Kartenummer _____

Exp.Date _____

Betrag _____

Name _____

Unterschrift _____

BANKEINZUGSERMÄCHTIGUNG

Ich ermächtige die Neurowissenschaftliche Gesellschaft e.V. von meinem

Konto Nr. _____

bei der Bank _____

BLZ _____

einmal jährlich den Mitgliedsbeitrag in Höhe von € _____ einzuziehen

Ort, Datum _____

Unterschrift _____

Kontoinhaber _____

Anschrift _____

Sophisticated Life Science Research Instrumentation

Stereotaxic Systems



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

Drinking & Feeding



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

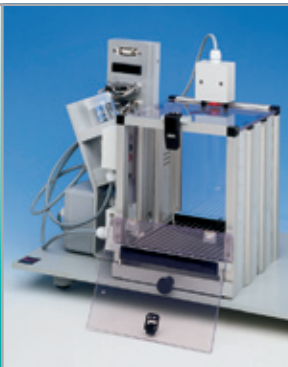
LabMaster



NEW

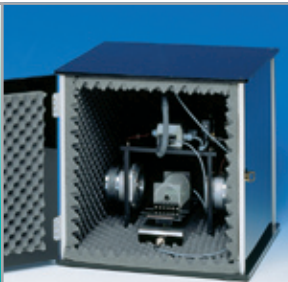
- Open circuit calorimetry system
- Quantifies energy expenditure & respiratory quotient RER
- Measures food & fluid intake
- Outputs total, ambulatory & fine movements as well as rearing

Operant Behavior



- 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!

Startle Response



- Acoustic, tactile & fear-potentiated 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:

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

