

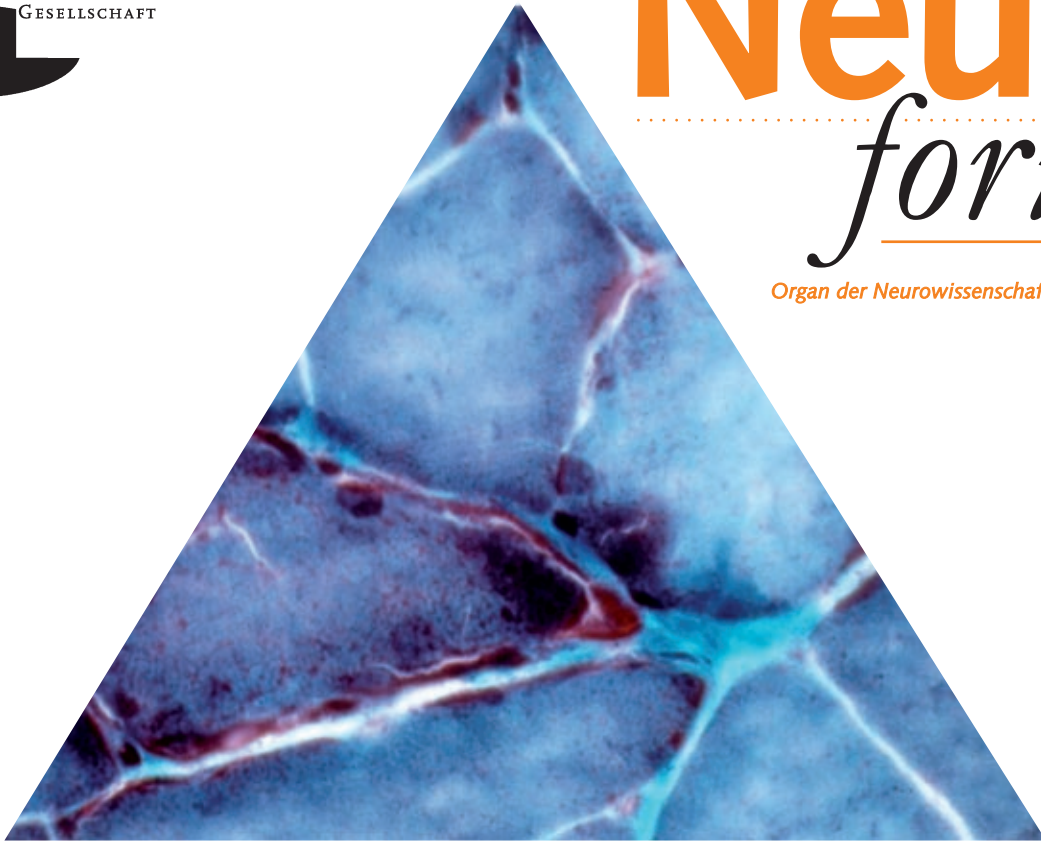
3.08

Perspektiven der Hirnforschung



Neuro forum

Organ der Neurowissenschaftlichen Gesellschaft



Cytomatrix der präsynaptischen Aktiven Zone: molekulare Organisation und Funktion

Mitochondrien: von der frühen Evolution zu den altersassoziierten Erkrankungen

M. Parkinson – Zukünftige Therapieoptionen aus der Grundlagenforschung

Call for Abstracts

Eighth Göttingen Meeting of the German Neuroscience Society

March 25–29, 2009

Plenary Speakers

- ▶ *Christian Elger (Bonn, Germany)*
Epilepsy and its models:
progress or wrong track?
(Zülch Lecture)
 - ▶ *Peter Fromherz (Munich, Germany)*
Semiconductor chips for neurophysiology
(Roger Eckert Lecture)
 - ▶ *Martin Heisenberg (Würzburg, Germany)*
The fly's self and its brain
(Ernst-Florey Lecture)
 - ▶ *Atsushi Iriki (Saitama, Japan)*
Neuroscience of primate intellectual evolution
(Otto-Creutzfeldt Lecture)
 - ▶ *Peter Jonas (Freiburg, Germany)*
Mechanisms of fast signaling in
GABAergic interneurons
 - ▶ *Nikos Logothetis (Tübingen, Germany)*
Electrical microstimulation and fMRI
 - ▶ *Peter Mombaerts (Frankfurt, Germany)*
Olfaction targeted
- ▶ *Plasticity and function of amygdala and fear-circuitry:
molecular, cellular and behavioral mechanisms*
 - ▶ *Goal-directed behavior – the neural basis of planning and choice*
 - ▶ *Restoring retinal vision*
 - ▶ *Molecular analysis of axonal and dendritic branching*

Symposia

- ▶ *The clinical importance of spreading depression in migraine and acute neuronal injury*
- ▶ *Neural computation by retinal circuits*
- ▶ *Microglia: the big player in pathology*
- ▶ *Unraveling the mechanisms of dopamine dysfunctions in neuropsychiatric disorders: from worm to (wo)men*
- ▶ *Drosophila senses: genetic dissection of neural circuitry and processing*
- ▶ *Generation of cellular diversity in the forebrain*
- ▶ *Spinal cord injury research: from bench to bedside*
- ▶ *The fine-scale structure of the cortical network: implications for its dynamics and function*
- ▶ *Neuroplasticity and neuroprotection in neurodegenerative disease: models and mechanisms*
- ▶ *Stress and cognition: from structure to function*
- ▶ *The arthropod central complex: evolutionary, developmental, genetic and functional aspects*
- ▶ *Caught in the net? – Extracellular matrix molecules in synapse formation and plasticity*
- ▶ *Animal models of psychiatric illnesses: from risk genes to the pathophysiological mechanisms*
- ▶ *Cellular mechanisms of cortical network oscillations*
- ▶ *Mechanics in the nervous system*
- ▶ *Multicellular representations of spatio-temporal perception and behaviour*
- ▶ *Evolution of peptide signalling in the nervous system*
- ▶ *Autophagic cell death: identification, pathways, and roles in neural development and disease*
- ▶ *New insights into Alzheimer's disease: modeling neurodegeneration – causes and consequences*

Abbildung: Guido Nikkhah, Freiburg

Homepage: <http://nwg-goettingen.de/2009>

Chaired by Prof. Dr. Mathias Bähr



NEUROWISSENSCHAFTLICHE
GESELLSCHAFT

Deadline: October 15, 2008

Neurowissenschaftliche
Gesellschaft e.V.
Max Delbrück Center for
Molecular Medicine
Robert Roesle Str. 10
D-13125 Berlin
Phone: +49 30 9406 3336
Fax: +49 30 9406 3819
E-Mail: gibson@mdc-berlin.de

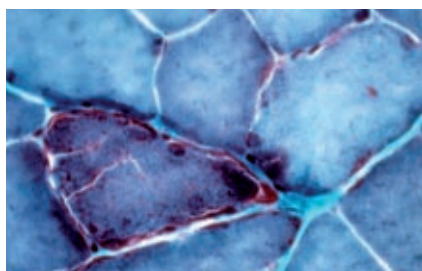
<http://nwg.glia.mdc-berlin.de>
(German Neuroscience Society)

**Registration, Abstract Submission,
and Exhibition**
Deadline for submission of poster
abstracts and early registration is
October 15, 2008. For information
on abstract submission and registration
please visit the meeting's website:
<http://www.nwg-goettingen.de/2009>

Local Organization
Prof. Dr. Mathias Bähr
Professor of Neurology
Head of the Department of Neurology
University of Göttingen Medical School
Robert-Koch-Str. 40
D-37075 Göttingen
Tel.: +49 551 396 603
Fax: +49 551 398 405
E-Mail: nwg2009@med.uni-goettingen.de

Stipends
The German Neuroscience Society provides
stipends for young qualified investigators.
The deadline for application is October 15, 2008.

- Please send the application including
- ▶ short CV
 - ▶ copy of the abstract
 - ▶ list of publications
 - ▶ letter of recommendation from a senior scientist
to Neurowissenschaftliche Gesellschaft e.V.



Zum Titelbild: Typische ragged red fiber (RRF, zerlumpte rote Faser), dargestellt mittels Trichrom-Gomori-Färbung in einer Muskelbiopsie (s. Beitrag Klopstock u. Bender S. 234)



**Vorstand der
Amtsperiode 2007/2009**

Präsident:
Prof. Dr. Mathias Bähr, Göttingen

Vizepräsident:
Prof. Dr. Sigrun Korsching, Köln

Schatzmeister:
Prof. Dr. Andreas Draguhn, Heidelberg

Generalsekretär:
Prof. Dr. Ulrich Dirnagl, Berlin

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

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

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

Kognitive Neurowissenschaften:
Prof. Dr. Niels Birbaumer, Tübingen

Molekulare Neurobiologie:
Prof. Dr. Eckart Gundelfinger, Magdeburg

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

Systemneurobiologie:
Prof. Dr. Ulf Eysel, Bochum

Verhaltensneurowissenschaften
Prof. Dr. Uwe Homberg, Marburg

Zelluläre Neurobiologie:
Prof. Dr. Hanns Hatt, Bochum

| | |
|--|-----|
| Inhalt | 215 |
| EDITORIAL | |
| Ein Blick zurück hilft auf dem Weg nach vorn | 216 |
| HAUPTARTIKEL | |
| Tobias Mittelstaedt, Elena Álvarez-Barón und Susanne Schoch | 217 |
| Die Cytomatrix der präsynaptischen Aktiven Zone: molekulare Organisation und Funktion | |
| Thomas Klopstock & Andreas Bender | 224 |
| Mitochondrien: von der frühen Evolution zu den altersassoziierten Erkrankungen des Menschen | |
| Vincent Ries, Candan Depboylu, Oscar Arias-Carrión, Wolfgang H. Oertel und Günter U. Höglinger | 234 |
| M. Parkinson – Zukünftige Therapieoptionen aus der Grundlagenforschung | |
| ARTIKEL DES QUARTALS | |
| Lawrence Rajendran, Anja Schneider, Georg Schlechtingen, Sebastian Weidlich, Jonas Ries, Tobias Braxmeier, Petra Schwillie, Jörg B. Schulz, Cornelia Schroeder, | 242 |
| Efficient Inhibition of the Alzheimer's Disease β -Secretase by Membrane Targeting | |
| STELLENMARKT | 241 |
| PORTRÄT | |
| History is (also) telling stories! | 244 |
| FORSCHUNGSFÖRDERUNG | |
| Das Gehirn als Ziel von entzündlichen Prozessen | 248 |
| NACHRICHTEN AUS DER NEUROWISSENSCHAFTLICHEN GESELLSCHAFT | |
| „Jugend forscht“ – Sonderpreis der Neurowissenschaftlichen Gesellschaft 2007 | 243 |
| Protokoll der Mitgliederversammlung FENS Forum 2008 | 250 |
| Stipendien für die Göttinger Jahrestagung 2009 | 247 |
| NACHRICHTEN AUS DER DFG | |
| Fünfte Ausschreibung im Programm Klinische Studien | 253 |
| Einrichtung eines neuen Schwerpunktprogramms „Integrative Analysis of Olfaction“ | 253 |
| BÜCHER | |
| Hirnforschung und Erziehung – Eine pädagogische Auseinandersetzung mit neurobiologischen Erkenntnissen | 253 |
| AUSBLICK | 254 |
| IMPRESSUM | 254 |



Ein Blick zurück hilft auf dem Weg nach vorn

In dieser Ausgabe von Neuroforum finden Sie den ersten Beitrag einer neuen Serie: biographische Interviews mit bekannten Neurowissenschaftlern aus Deutschland. Diesen Beiträgen liegen ausgiebige Interviews zugrunde, die wir über einen mehrjährigen Zeitraum vorbereitet und als Videos aufgezeichnet haben. Dieses Material wird archiviert und soll die Grundlage für eine langfristige Dokumentation der Neurowissenschaften in Deutschland werden. Wir beginnen mit Professor Georg W. Kreutzberg, Max-Planck-Direktor in Martinsried, seit 2000 im Ruhestand und von 1999 bis 2001 Präsident der Neurowissenschaftlichen Gesellschaft.

Dieses Projekt ist eine Pilotstudie, die durch die großzügige Förderung der Gemeinnützigen Hertie-Stiftung ermöglicht wurde. Bisher haben wir drei Wissenschaftler interviewt, die unterschiedliche Bereiche der Neurowissenschaften repräsentieren: Professor Gerhard Neuweiler aus München ist Zoologe, der sich mit der Echoortung der Fledermäuse auseinander gesetzt hat, Professor Johannes Dichgans aus Tübingen ist Neurologe, der eine Klinik leitete, und sich mit klinisch orientierter Forschung unter anderem zu Ataxien und zu Hirntumoren beschäftigt hat, und schließlich Professor Georg W. Kreutzberg aus München, ein Zellbiologe und Neuropathologe, der über axonalen Transport und über Mikrogliazellen

geforscht hat. Alle drei haben offiziell ihre wissenschaftliche Karriere bereits beendet, sind jedoch in vielen wissenschaftlichen und öffentlichen Bereichen aktiv und präsent. Als gefragte Referenten berühren sie in ihren Vorträgen Aspekte, die die Hirnforschung in einem größeren Zusammenhang innerhalb unserer Gesellschaft sehen. Ihre Meinung, geprägt durch viele Jahre neurowissenschaftliche Forschung und aktives Mitgestalten auch von öffentlichen Debatten, ist noch heute für politische Entscheidungen von großer Bedeutung.

In den Gesprächen spannen wir eine großen Bogen von der Ausbildung bis hin zu den wichtigsten wissenschaftlichen Entdeckungen, hinterfragen die entscheidenden Impulse auf ihrem Weg in die Hirnforschung, gehen auf das Lehrer – Schüler Verhältnis aus beiderseitiger Sicht ein und zeichnen so einen durch Erfolg gekrönten Lebensweg auf, der unbeirrbar auch von Enttäuschungen und Fehlentscheidungen konsequent verfolgt wurde.

Wir haben drei bis vier Stunden Filmmaterial von jedem Interview. Die Aufnahmen wurden von Stephan Röder aufgezeichnet, einem professionellen Kameramann, der an der Hochschule für Film und Fernsehen Babelsberg studiert und für Film und Fernsehen gearbeitet hat. Die Interviews wurden von Professor Rosemarie Grantyn, Zellphysiologin am Institut für Neurophysiologie der

Charité Berlin, in Zusammenarbeit mit mir vorbereitet und geführt. Wir planen, das Material zu bearbeiten, und diese Filme sollen in absehbarer Zeit über die Neurowissenschaftliche Gesellschaft erhältlich sein.

Ich bin überzeugt, dass diese Interviews gerade für junge Leute am Anfang ihrer wissenschaftlichen Karriere hoch interessant und aktuell sind, zeigen sie doch, dass diese erfahrenen, senioren Wissenschaftler mit ähnlichen Fragen und Problemen konfrontiert waren wie die jungen Wissenschaftler heute. Sie sind ihren Weg gegangen, haben Entscheidungen getroffen, haben gezweifelt und sich geirrt. Am Ende blicken sie auf eine beeindruckende und sehr erfolgreiche Wissenschaftlerkarriere und ein langes Leben zurück.

Wir hoffen, dass dieses Pilotprojekt weitergeführt werden kann und haben die Vision, langfristig ein Archiv aufzubauen, in dem über die Grenzen unseres Landes hinaus bekannte deutsche Neurowissenschaftler ihre Lebensgeschichten erzählen.

Zweifellos haben uns diese alten Damen und Herren noch etwas zu sagen. Was können sie uns mitgeben auf unserem Weg heute, welche Impulse setzen? Wie gefällt Ihnen unser neues Projekt? Haben Sie Anregungen und Ideen? Dazu interessiert uns auch Ihre Meinung als Leser. Wir sind gespannt auf Ihre Kommentare.

Helmut Kettenmann
Herausgeber Neuroforum

Die Cytomatrix der präsynaptischen Aktiven Zone: molekulare Organisation und Funktion

Tobias Mittelstaedt, Elena Álvarez-Barón und Susanne Schoch

Zusammenfassung

Die Weiterleitung eines elektrischen Stimulus von einer Nervenzelle zur nächsten erfolgt an spezialisierten zellulären Schnittstellen, den Synapsen. An chemischen Synapsen erfolgt die Signalübertragung durch die Fusion synaptischer Vesikel mit der präsynaptischen Membran und die Freisetzung darin enthaltener Neurotransmitter in den synaptischen Spalt. Im Gegensatz zu anderen sekretorischen Prozessen erfolgt diese Freisetzung extrem schnell, streng kontrolliert und örtlich begrenzt, gleichzeitig jedoch dynamisch reguliert. Der spezialisierte Bereich der Präsynapse, in dem die Fusion stattfindet, heißt Aktive Zone. Ultrastrukturelle Untersuchungen haben gezeigt, dass sie exakt gegenüber dem postsynaptischen Neurotransmitterrezeptionsapparat liegt, und dass an der Plasmamembran auf beiden Seiten des synaptischen Spalts eine elektronendichte Struktur ausgebildet ist. Dieses elektronendichte Material wird an der Präsynapse als Cytomatrix an der Aktiven Zone (CAZ) oder präsynaptisches Netz bezeichnet. Bis heute wurden fünf Proteinfamilien identifiziert, deren Mitglieder spezifisch an der Aktiven Zone angereichert sind: Munc13s, RIMs, ELKS, Bassoon/Piccolo und Liprin- α . In den letzten Jahren haben die Ergebnisse genetischer, biochemischer, struktureller und physiologischer Untersuchungen erste Einblicke in die Funktion dieser Proteine und ihrer Beteiligung an der Regulation der Fusion synaptischer Vesikel, der Vermittlung verschiedener Formen synaptischer Plastizität und der strukturellen Organisation der Aktiven Zone geliefert.

Abstract

The Cytomatrix of presynaptic active zones: molecular organization and function
Neurons transmit signals to their target cells at specialized contact sites called synapses. At chemical synapses this signal propagation is mediated by the fusion of neurotransmitter-filled synaptic vesicles with the presynaptic plasma membrane and the subsequent release of transmitter into the synaptic cleft. In contrast to other fusion events in the cell the fusion of synaptic vesicles is extremely fast, highly regulated and spatially restricted but also dynamically modulated. Fusion occurs only at a specialized region of the presynaptic plasma membrane, called the active zone. Ultrastructural studies have shown that the active zone is precisely aligned with the postsynaptic reception apparatus and that the plasma membrane on both sides of the synaptic cleft is marked by an electron-dense structure. In the presynaptic terminal this electron-dense cytoskeletal matrix is referred to as the cytomatrix at the active zone (CAZ). So far five protein families whose members are highly enriched at active zones have been identified: Munc13s, RIMs, ELKS, Bassoon/Piccolo and Liprin- α . In recent years studies using genetic, biochemical, structural and electrophysiological approaches have begun to elucidate how these proteins are involved in the regulation of synaptic vesicle exocytosis, in mediating use-dependent changes during different forms of plasticity and in the structural organization of the active zone.

Key words: CAZ; presynaptic cytomatrix proteins; vesicle docking; vesikel priming.

Einleitung

Das menschliche Gehirn besteht aus mindestens 100 Milliarden Nervenzellen, die über ein komplexes Netzwerk von Kontakten miteinander verknüpft sind. Die Kommunikation zwischen zwei Nervenzellen erfolgt an speziellen Kontaktstellen, den Synap-

sen. Im Schnitt verfügt jedes Neuron über etwa 10.000 Synapsen, über die elektrische Impulse neuronaler Aktivität an Zielzellen weitergeleitet werden können. An chemischen Synapsen wird die Signalübertragung durch synaptische, mit chemischen Botenstoffen (Neurotransmittern) gefüllte Vesikel vermittelt. Nach der Fusion mit der präsynaptischen

Plasmamembran, der so genannten „Exozytose“, binden die freigesetzten Neurotransmitter an spezifische Rezeptoren und erzeugen auf diese Weise ein elektrisches Signal im nachgeschalteten, postsynaptischen Neuron (Fatt und Katz 1951). Diese Form der Informationsübertragung zeichnet sich durch ihre hohe Geschwindigkeit und Präzision aus. Die Effektivität der synaptischen Übertragung wird sowohl kurzzeitig als auch lang anhaltend in gebrauchabhängiger Weise moduliert und kann so beispielsweise schwache Signale verstärken oder auf regelmäßige starke Reize durch eine Vergrößerung der Synapse reagieren, um die vollständige Weiterleitung eintreffender Signale zu gewährleisten. Die diesen Änderungen zugrunde liegenden post- und präsynaptischen Veränderungen synaptischer Strukturen werden als ein wichtiges molekulares Korrelat der Informationsspeicherung im zentralen Nervensystem angesehen. Ein detailliertes Verständnis der molekularen Funktionsweise chemischer Synapsen ist daher von großer Bedeutung, um Einblicke in die Funktion des menschlichen Gehirns zu gewinnen.

Signalübertragung und Struktur chemischen Synapsen

Trotz ihrer großen morphologischen Variabilität weisen alle chemischen Synapsen eine Reihe struktureller Gemeinsamkeiten auf. Das Hauptmerkmal einer Synapse ist die räumliche Anordnung der spezialisierten Regionen an den Plasmamembranen zweier sich kontaktierenden Zellen, die nur durch den schmalen synaptischen Spalt voneinander getrennt sind (Abbildung 1A). In der präsynaptischen Nervenendigung befinden sich synaptische Vesikel in der Nähe der Plasmamembran. Auf der gegenüberliegenden, postsynaptischen Seite findet sich eine Anhäufung spezifischer Rezeptoren und assoziierter Signaltransduktionskomplexe (Zhai und Bellen 2004).

Die Signalübertragung an chemischen Synapsen beruht auf einer Reihe distinkter Schritte, die jeweils streng reguliert sind. Der Prozess wird durch die Ankunft eines Aktionspotenzials in der Nervenendigung initiiert. Die dadurch hervorgerufenen Änderungen des Membranpotenzials führen zur Öffnung spannungsabhängiger Kalziumkanäle in der präsynaptischen Membran und zum Kalziumioneneinstrom in das präsynaptische Neuron. Die starke lokale Erhöhung der Kalziumionenkonzentration löst daraufhin die Fusion synaptischer Vesikel mit der Plasmamembran aus und führt zur Freisetzung der in den Vesikeln enthaltenen Neurotransmitter. Diese diffundieren durch den synaptischen

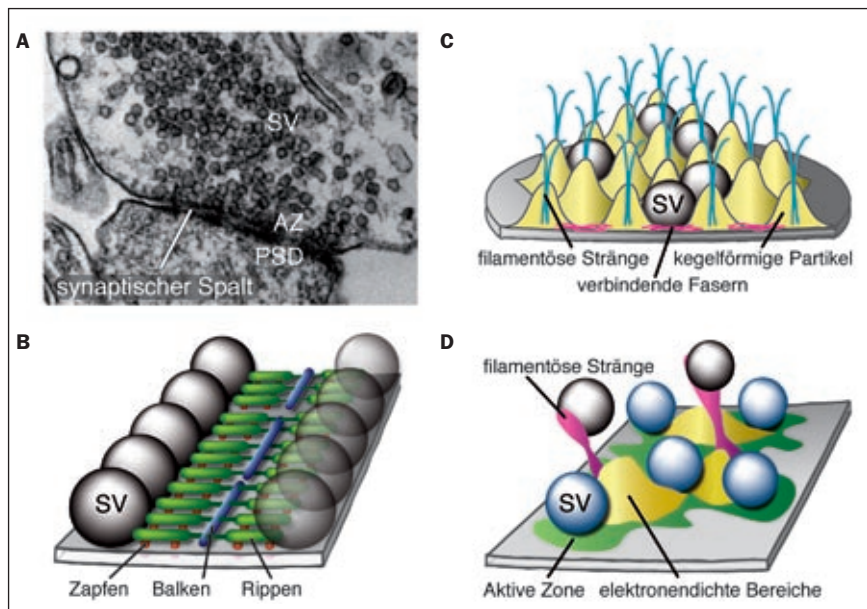


Abb. 1: (A) Elektronenmikroskopische Aufnahme eines Querschnitts durch die Synapse. Zu erkennen sind synaptische Vesikel (SV) in der präsynaptischen Nervenendigung, die zum Teil an der Aktiven Zone (AZ) angelagert sind. Gegenüber der Aktiven Zone erkennt man das elektronendichte Band der postsynaptischen Dichte (PSD). (B-D) Schemata verschiedener Modellvorstellungen der Anordnung elektronendichter Strukturen an der Aktiven Zone. (B) Rekonstruktion einer Aktiven Zone der neuromuskulären Endplatte des Frosches (Harlow et al. 2001). Synaptische Vesikel docken an der motorischen Endplatte Skelettmuskel innervierender Axone an einer Reihe von „Rippen“ an (ribs, grün), die über „Balken“ (beams, blau) miteinander verbunden und durch „Zapfen“ (pegs, rot) in der präsynaptischen Membran verankert sind. (C) Modell einer Aktiven Zone zentralnervöser Synapsen basierend auf elektronenmikroskopischen Daten von konventionell präpariertem (Aldehyd fixiertem) Gewebe (Zhai und Bellen 2004). Demnach weisen Aktive Zonen ein abgerundetes, hexagonales Raster von kegelförmigen, elektronendichten Partikeln (gelb) auf, zwischen denen sich synaptische Vesikel anlagern können. Sie stehen mit langen filamentösen Strängen (blau) mit dem präsynaptischen Zytoskelett in Verbindung, und sind durch faserartige Strukturen miteinander verbunden (pink). (D) Rekonstruktion der elektronendichten Strukturen einer hippocampalen CA1-Synapse in unfixiertem, schockgefrorenem Gewebe (Siksoo et al. 2007). Hier bilden die elektronendichten Bereiche (gelb) unregelmäßige Strukturen innerhalb der Aktiven Zone (grün), an denen synaptische Vesikel „angedockt“ sind (blau). Weitere, nicht „gedockte“ Vesikel stehen über filamentöse Stränge (pink) mit der Aktiven Zone in Verbindung. SV, synaptische Vesikel; AZ, Aktive Zone; PSD, postsynaptische Dichte.

Spalt und binden an die entsprechenden postsynaptischen Rezeptoren. Je nach Art der Transmittersubstanz und der postsynaptischen Detektionsmaschinerie wird so in der Postsynapse ein erregendes, hemmendes oder modulierendes Signal ausgelöst. Ein besonderes Merkmal dieses exozytotischen Fusionsprozesses ist, dass er nur an einem spezialisierten räumlich begrenzten Bereich der präsynaptischen Plasmamembran, der sogenannten Aktiven Zone (AZ), stattfindet. Auf der postsynaptischen Seite der Synapse liegen die Rezeptoren ebenfalls in einem definierten Bereich der Plasmamembran, der als postsynaptische Dichte (PSD) bezeichnet wird (Südhof 2004).

Die präsynaptische Aktive Zone liegt der postsynaptischen Dichte genau gegenüber.

In elektronenmikroskopischen Aufnahmen sind auf beiden Seiten der Synapse elektronendichte Strukturen an der Zellmembran zu erkennen (Abbildung 1A). In exzitatorischen Synapsen, in denen der vorrangige Neurotransmitter Glutamat ist, ist diese Verdickung auf der postsynaptischen Seite besonders ausgeprägt. Sie setzt sich aus den verschiedenen Rezeptoren für Glutamat, assoziierten Signalproteinen und Komponenten des Zytoskeletts zusammen und wird durch eine Vielzahl von Gerüst- und Adapterproteinen zusammengehalten und organisiert (Sheng und Hoogenraad 2007). Dieser Komplex aus hunderten einzelner Proteine kann seine Struktur und Zusammensetzung während der Entwicklung und in Reaktion auf synaptische Aktivität dynamisch verändern. Die

präsynaptische Membranverdickung enthält spannungsabhängige Kalziumionenkanäle, Komponenten der Vesikelfusionsmaschinerie, Signal- und Gerüstproteine sowie Elemente des Zytoskeletts. Sie wird als präsynaptisches Netz oder Cytomatrix an der Aktiven Zone (CAZ) bezeichnet. In den letzten Jahren wurde eine Vielzahl von Proteinen identifiziert, die in der CAZ lokalisiert und an der Vesikelfusion beteiligt sind. Die meisten dieser Proteine und Proteinkomplexe sind jedoch nicht ausschließlich in der Synapse, sondern auch in anderen Zellkompartimenten zu finden. Besonderes Interesse gilt daher den Proteinen, die speziell an der Aktiven Zone angereichert und an der Regulation des Fusionsprozesses beteiligt sind, da diese die außergewöhnlichen spezifischen Funktionen der Aktiven Zone vermitteln könnten (Fejtova und Gundelfinger 2006; Schoch und Gundelfinger 2006).

Die präsynaptische Aktive Zone

Die zum Teil sehr hohe Geschwindigkeit des Verbrauchs und der darauf folgenden Neubildung synaptischer Vesikel in der Synapse machen sowohl eine präzise Kontrolle der zugrunde liegenden molekularen Prozesse als auch eine hohe Organisation der präsynaptischen Nervenendigung erforderlich. Dieser Zyklus synaptischer Vesikel kann in mehrere Schritte unterteilt werden. Zunächst lagern sich die Vesikel spezifisch an der Aktiven Zone der Plasmamembran an (docken). Dort untergehen sie einen Reifungsprozess (priming), der sie fusionsbereit macht. Dies ermöglicht die unmittelbare Fusion mit der Plasmamembran und Ausschüttung der enthaltenen Transmittersubstanzen nach Einfluss von Ca^{2+} . Anschließend werden Teile der präsynaptischen Membran, in denen sich auch die membranständigen Proteine der ehemaligen Vesikel befinden, wieder internalisiert. Diese durch endozytotische Prozesse entstandenen, recycelten Vesikel werden erneut mit Transmitter befüllt und in den Kreislauf zurückgeführt. Damit der Zyklus reibungslos abläuft, muss unter anderem sichergestellt sein, dass (a) synaptische Vesikel spezifisch an der Aktiven Zone andocken, (b) sich die fusionsbereiten synaptischen Vesikel in enger Nachbarschaft zu den spannungsabhängigen Kalziumkanälen befinden und (c) unter Bedingungen hoher synaptischer Aktivität ein ausreichender Nachschub an synaptischen Vesikeln gewährleistet ist. Des Weiteren muss die Aktive Zone in der Lage sein, ihre Zusammensetzung, Organisation und Funktion dynamisch auf Änderungen in der Stärke der synaptischen Aktivität anzupassen und dadurch Informationen über die Intensität empfangener Signale durch Veränderungen

ROTA-ROD + PHYSIOCAGE



Seit über 30 Jahren zählen **Panlab**-Produkte zu den richtungsweisen-Technologien in der Verhaltensforschung. Innovative Produktentwicklungen in enger Zusammenarbeit mit dem Anwender, die Verwendung hochwertiger Materialien und ein vorbildlicher Applikationsservice sind seit jeher die Grundlage für das unternehmerische Selbstverständnis. Last but not least: **Panlab**-Produkte bieten immer ein gutes Preis-Leistungsverhältnis.

Panlab Rota-Rod

Das Standard-Produkt für die Verhaltensforschung:

- Für Ratten oder Mäuse
- Mikroprozessor gesteuert
- Konstante Geschwindigkeit oder steigendes Tempo
- Sedacom Datenerfassungssoftware enthalten

Panlab Physiocage

Ein komplexes, modulares System mit vielfältigen anwendungsspezifischen Erweiterungs- und Kombinationsmöglichkeiten:

- O₂/CO₂-Messung
- Food & Drink
- Activity
- Rearing
- METABOLISM 2.0 Software

Hugo Sachs Elektronik – Harvard Apparatus GmbH
Grünstrasse 1 | D-79232 March-Hugstetten | Germany
Tel (+49)(0)76 65-92 00-0 | Fax 076 65-92 00-90
Email sales@hugo-sachs.de

www.hugo-sachs.de

der Effektivität synaptischer Weiterleitung speichern zu können. Ein Verständnis der Ultrastruktur und Zusammensetzung der Aktiven Zone ist daher von großer Bedeutung.

Eine elegante Studie, in der die neuromuskuläre Nervenendigung des Froschs mittels tomografischer Elektronenmikroskopie untersucht wurde, zeigte die Aktive Zone als eine regelmäßige Anordnung, in der synaptische Vesikel mit spannungsabhängigen Kalziumkanälen durch sogenannte Zapfen (pegs), Rippen (ribs) und Balken (beams) verbunden waren (Abbildung 1B; Harlow et al 2001). Elektronenmikroskopische Untersuchungen an Vertebraten zeigten die präsynaptische Aktive Zone in fixiertem Gewebe ursprünglich als eine regelmäßige Anordnung von elektronendichten kegelförmigen Partikeln, die ca. 50 nm in das Zytoplasma hineinragen und von deren Spitzen aus filamentöse Stränge weit in die Nervenendigung hineinreichen (Abbildung 1C; Zhai und Bellen 2004). Diese Kegel sind durch ein Netzwerk aus zytoskeletalen Fasern vernetzt. Die synaptischen Vesikel sind meist in der Nähe der kegelförmigen Verdickungen lokalisiert. Um Artefakte durch die Fixierung des Gewebes zu verringern, wurde in neueren Untersuchungen das Gewebe ohne Fixierung unter hohem Druck eingefroren. In Synapsen

der CA1-Region des Hippocampus der Ratte konnte die oben beschriebene regelmäßige Anordnung kegelförmiger Partikel mit dieser Methode nicht bestätigt werden. Vielmehr waren die elektronendichten Verdickungen unregelmäßig über die Fläche der Aktiven Zone verteilt (Siksoo et al. 2007). Synaptische Vesikel wurden jedoch auch mit dieser Methode in unmittelbarer Nachbarschaft zu den kegelförmigen Partikeln gefunden (Abbildung 1D).

In den letzten Jahren wurde eine Vielzahl von Proteinen identifiziert, die mit der Cytomatrix an der Aktiven Zone assoziiert sind. Die meisten dieser Proteine finden sich jedoch auch in anderen Kompartimenten der Zelle und sind nicht spezifisch an der präsynaptischen Aktiven Zone lokalisiert. Bis jetzt sind nur fünf Proteinfamilien bekannt und funktionell untersucht, die speziell an der CAZ angereichert sind: UNC13/Munc13, RIMs (Rab3-interacting molecule), Bassoon und Piccolo/Akzonin, ELKS/Bruchpilot und Liprin- α (Schoch und Gundelfinger 2006). Durch direkte Protein-Protein-Interaktionen bilden diese Proteine zusammen mit vielen weiteren Bindungspartnern, die nicht spezifisch an der Synapse lokalisiert sind und zum Teil an weniger spezifischen Fusionsprozessen

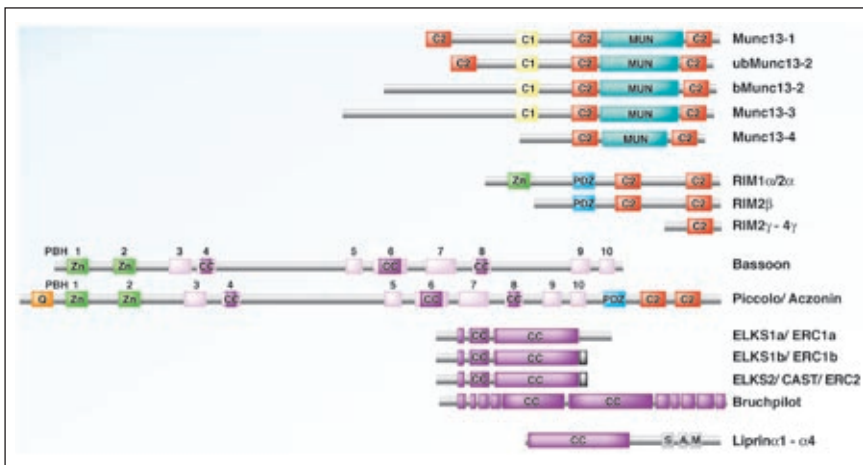


Abb. 2: Proteindomänenstruktur der CAZ-angereicherten Proteinfamilien. Farblich hervorgehoben wurden konservierte und funktionelle Bereiche. Munc13-Proteine enthalten zwei bzw. drei C2-Domänen und eine Diacylglycerol bindende C1-Domäne, und weisen einen Bereich hoher Homologie, die MUN-Domäne, am C-Terminus auf. RIMs setzten sich aus einer Zinkfinger- (Zn), einer PDZ- und zwei C2-Domänen zusammen. ELKS-Proteine bestehen aus mehreren Doppelwendel (coiled coil/CC)-Domänen und einem isoform-spezifischen C-Termini. Der C-Terminus des Drosophila ELKS-Homologs Bruchpilot weist keine Ähnlichkeit zu anderen CAZ-spezifischen Proteinen auf. Die beiden Multidomänenproteine Piccolo und Bassoon weisen zehn Homologieregionen (PBH1-10) auf, darunter zwei Zinkfingerdomänen und drei Doppelwendel (CC)-Domänen. Des Weiteren finden sich am N-Terminus von Piccolo eine prolinreiche Sequenz (Q), am C-Terminus eine PDZ- und zwei C2-Domänen. Die Struktur der Liprin- α -Proteine ist zwischen den Familienmitgliedern konserviert und weist neben einem Doppelwendel (CC)-Bereich drei SAM-Domänen auf. U, Munc-Homologie-Domäne; Zn, Zinkfingerdomäne; PDZ, PDZ Proteinbindedomäne; CC, Doppelwendeldomäne; SAM, SAM Interaktionsdomänen (Sterile- α -Motiv)

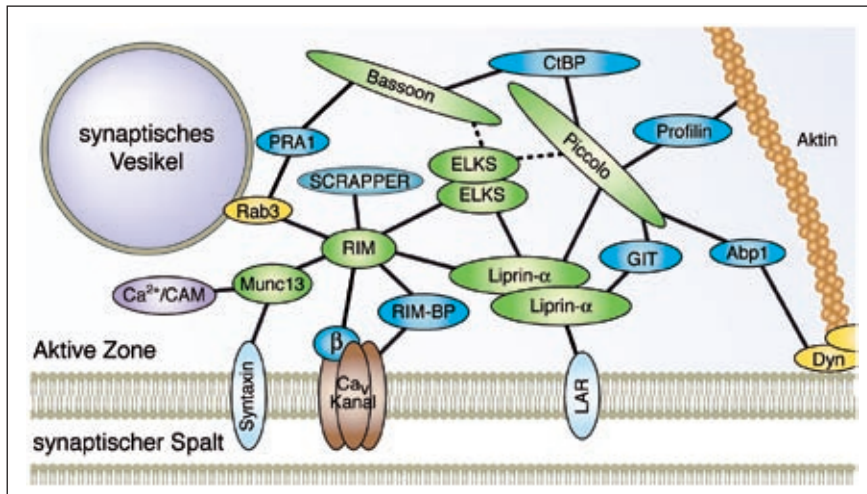


Abb. 3: Netzwerk der Interaktionen spezifischer synaptischer Proteine an der Aktiven Zone. Durchgezogene Striche zeigen direkte Interaktionen der beiden Proteine an, gepunktete Linien schließen eine simultane Bindung mehrerer Proteine an der entsprechenden Stelle aus. $\text{Ca}^{2+}/\text{CAM}$, $\text{Ca}^{2+}/\text{Calmodulin}$; β -Untereinheit des Kalziumkanals; Dyn, Dynamin.

in anderen Bereichen der Zelle beteiligt sind, ein Netzwerk an der Aktiven Zone (Abbildung 3). Funktionelle Studien in neuronalen Primärzellen und die Analyse von transgenen Mäusen haben gezeigt, dass die CAZ-angereicherten Proteine eine wichtige Rolle bei der Regulation der Fusion synaptischer Vesikel spielen. Des Weiteren sind sie an Modifikationen der Freisetzungseffektivität beteiligt, die manchen Formen der kurz- und langfristigen Modulation synaptischer Plastizität (synaptic plasticity) zugrunde liegen.

Die Cytomatrix an der Aktiven Zone

Bei den CAZ-angereicherten Proteinen handelt es sich um große Proteine, die jeweils aus einer Vielzahl von Protein-Protein-Interaktionsdomänen zusammengesetzt sind (Abbildung 2). In den letzten Jahren wurden durch Studien in verschiedensten Tierstämmen, vom Fadenwurm *Caenorhabditis elegans* (Nematoda) über die Fruchtfliege *Drosophila melanogaster* (Insecta) bis hin zu Säugetieren neue Erkenntnisse darüber gewonnen, an welchen Prozessen der präsynaptischen Aktiven Zone die einzelnen Proteinfamilien beteiligt sind.

UNC13/Munc13. Die UNC13/Munc13-Proteinfamilie gehört zu den am detailliertesten charakterisierten Komponenten der CAZ. UNC13 wurde in einer Studie mit der Selektion nach Nematoden der Art *Caenorhabditis elegans* mit unkoordinierten Bewegungen (UNCoordinated movement) identifiziert (Maruyama und Brenner 1991). In Säugern finden sich vier Munc13-Gene (Munc13-1 bis -4). Die Domänenstruktur der Munc13-Proteine unterscheidet sich nur im N-Terminus voneinander. Dort weisen

Munc13-1 und ubMunc13-2, eine ubiquitär exprimierte Munc13-2-Variante dieser ansonsten gehirnspezifischen Proteinfamilie, eine Bindestelle für $\text{Ca}^{2+}/\text{Calmodulin}$ und für die ebenfalls CAZ-angereicherten αRIM -Proteine auf. In ihrer zentralen und C-terminalen Region enthalten alle Munc13-Proteine eine C1-Domäne, die mit dem sekundären Botenstoff Diacylglycerol (DAG) interagiert, sowie zwei sogenannte C2-Domänen und einen Bereich hoher Homologie zwischen allen Munc13-Proteinen, die MUN-Domäne (Koch et al. 2000). Munc13 ist essenziell für den Reifungsprozess synaptischer Vesikel zu einem fusionsbereiten Zustand (dem Priming). Dies konnte in Munc13-defizienten Fadenwürmern, Fruchtfliegen und Mäusen gezeigt werden (Brose et al. 2000). Diese sogenannte Priming-Aktivität von Munc13 wird durch den C-Terminus des Proteins, der die MUN- und eine C2-Domäne beinhaltet, vermittelt (Stevens et al. 2005). Elektronenmikroskopische Untersuchungen an Munc13-Nullmutanten des Nematoden *C. elegans* zeigten, dass sich in Abwesenheit von Munc13 weniger synaptische Vesikel unmittelbar an der Aktiven Zone befinden (Weimer et al. 2006). Dies deutet darauf hin, dass die membrankontaktierenden synaptischen Vesikel das morphologische Korrelat fusionsbereiter Vesikel darstellen. Die Munc13-Isoformen spielen weiterhin eine Rolle bei der Regulation der kurzfristigen präsynaptischen Plastizität. Interessanterweise unterscheiden sich Munc13-1 und ubMunc13-2 jedoch in dieser Hinsicht: Während Synapsen, die nur Munc13-1 enthalten, auf eine Serie von Aktionspotenzialen mit einer kurzzeitigen Abschwächung ihrer Aktivität (Kurzzeitdepression) reagierten, zeigten

Synapsen mit ubMunc13-2 eine Verstärkung (Rosenmund et al. 2002). Hierbei ist die Interaktion mit $\text{Ca}^{2+}/\text{Calmodulin}$ essenziell für die Funktion von Munc13 in der Ausprägung der kurzfristigen synaptischen Plastizität (Junge et al. 2004). Die Generierung transgener Knock-In-Mäuse, die ein Fusionsprotein aus Munc13-1 und dem fluoreszierenden Protein EYFP exprimieren, ermöglichte zum ersten Mal Untersuchungen bezüglich der Dynamik eines CAZ-angereicherten Proteins (Kalla et al. 2006). Messungen an individuellen Synapsen ergaben, dass selbst an der Aktiven Zone gebundenes Munc13-1-EYFP schnell und kontinuierlich aus der Aktiven Zone verschwindet und wieder eingebaut wird. Diese Beobachtungen verdeutlichen, dass es sich bei der präsynaptischen Aktiven Zone um eine hoch dynamische Struktur handelt.

RIM. RIMs bilden eine Familie von Gerüstproteinen, die durch ihre Bindung zu dem kleinen neuronalen Vesikelprotein Rab3 entdeckt wurden (Rab Interacting Molecule, Wang et al. 1997). Während Nematoden nur ein RIM-Gen enthalten (UNC10), weisen Wirbeltiere vier Gene auf. RIM1 und RIM2 codieren für große Proteine mit einer Vielzahl struktureller Domänen: eine N-terminale Zinkfinger-Domäne, eine zentrale PDZ-Domäne, ein kurzes prolinreiches Motiv und zwei C-terminale C2-Domänen. RIM3 und RIM4 hingegen bestehen nur aus kurzen individuellen N-terminalen Sequenzen und einer C2-Domäne. Durch die Nutzung verschiedener Promotoren im RIM2-Gen kommt es zur Generierung dreier Varianten des Proteins, von denen nur die RIM2 α -Form alle Proteindomänen enthält (Wang et al. 2000). RIMs interagieren mit einer Vielzahl synaptischer Proteine, wie z.B. den CAZ-angereicherten Proteinen Munc13, ELKS und Liprin- α , den β -Untereinheiten der spannungsabhängigen Kalziumkanäle und RIM-Bindungsproteinen (RIM-BPs) (Schoch und Gundelfinger 2006; Kiyonaka et al. 2007). Durch diese Interaktionen stellen RIMs ein Bindeglied zwischen synaptischen Vesikeln, den Komponenten der Cytomatrix an der Aktiven Zone und Kalziumkanälen dar (Abbildung 3). Elektronenmikroskopische Untersuchungen an *C. elegans* bekräftigen die Interaktion von RIM mit Proteinen der Aktiven Zone. Zum einen konnte gezeigt werden, dass UNC10/RIM in der Nähe der elektronendichten Projektionen der Aktiven Zone lokalisiert ist, des Weiteren ist in UNC10/RIM defizienten Tieren die Zahl der an der Membran lokalisierten synaptischen Vesikel in der Nähe dieser Strukturen sogar reduziert (Weimer et al. 2006). Mäuse, die defizient für RIM1 α sind, weisen einen schwächeren Phänotyp auf. Allerdings ist die Menge an Munc13-1 in den Gehirnen der Mäuse um

60-70% reduziert und Munc13-1 wird nicht richtig an der präsynaptischen Aktiven Zone angereichert (Schoch et al. 2002). Die beobachtete Reduktion an Munc13-1 in der Synapse korreliert mit einer Abnahme der Anzahl fusionsbereiter synaptischer Vesikel (Calakos et al. 2004). RIM1 α -Nullmutanten zeigen weiterhin Defizite in präsynaptischen Formen kurz- und langfristiger synaptischer Plastizität (Castillo et al. 2002; Schoch et al. 2002). Eine systematische Verhaltensanalyse der RIM1 α defizienten Mäuse ergab weiterhin, dass das Protein bei bestimmten Lernprozessen von Bedeutung ist (Powell et al. 2004). Während weder RIM1 α - noch RIM2 α -Nullmutanten letal sind, sterben Mäuse, denen beide α RIM-Isoformen fehlen direkt nach der Geburt (Schoch et al. 2006). Diese Tiere weisen weiterhin mehrere Merkmale auf, die oft als Konsequenz von Defekten in der synaptischen Transmission gefunden werden, wie z.B. eine Vergrößerung des Brustkorbs und eine Komprimierung der Wirbelsäule, sowie eine Zunahme der Verzweigung präsynaptischer Motorneurone und der Anzahl an unregelmäßig verteilten motorischen Synapsen an Muskelfasern. Synapsen ohne α RIMs können noch Neurotransmitter freisetzen, jedoch ist die durch den Einstrom von Kalziumionen induzierte Vesikelfusion stark reduziert (Abbildung 4). Eine kürzlich veröffentlichte Studie identifizierte RIM1 als ein Zielprotein der E3 Ubiquitin-Ligase SCRAPPER, die an die präsynaptische Membran gebunden ist und dort spezifische Proteine der Präsynapse ubiquitiniert. Das Polyubiquitinsignal führt zu einer Degradation der Zielproteine in den Proteasomen der Synapse. Dieser kontinuierliche Abbau präsynaptischer Proteine, die in erforderlichem Maße ersetzt werden, begünstigt die hohe Dynamik der Aktiven Zone, einer Voraussetzung für die synaptische Plastizität (Yao et al. 2007).

ELKS/CAST/ERC/Bruchpilot. Die Proteine der ELKS-Familie wurden sowohl als Komponente des unlöslichen prä- und post-synaptischen Komplexes als auch als Bindungspartner für RIMs identifiziert (Ohtsuka et al. 2002; Wang et al. 2002) und nach ihrem hohen Gehalt an den Aminosäuren Glutamat (E), Leuzin (L), Lysin (K) und Serin (S) benannt (Synonyme: CAST, ERC, Rab6-interacting protein). Während Invertebraten nur ein ELKS-Gen enthalten, wurden im Wirbeltiergenom zwei ELKS-Gene entdeckt, die jedoch sehr homolog sind. Interessanterweise werden durch alternatives Spleißen des C-Terminus von ELKS1 zwei unterschiedliche ELKS1-Varianten generiert: ELKS1a (ERC1a), das nur außerhalb des Gehirns vorkommt, sowie ELKS1b, das ebenso wie ELKS2 (CAST) ausschließlich in Neuronen exprimiert wird (Abbildung 2). Neben mehreren aneinander gereihten Doppelwendel (coiled-coil)-Domänen, über die ELKS mit α -Liprinen und jeweils entweder Piccolo oder Bassoon interagieren kann, enthalten die beiden neuronal exprimierten Proteine ein spezifisches C-terminales PDZ-Interaktionsmotiv, das die Bindung an RIMs und das synaptische Protein Syntenin-1 vermittelt (Schoch und Gundelfinger 2006). ELKS-Proteine stellen durch ihre direkten Wechselwirkungen mit den anderen CAZ-angereicherten Proteinen ebenso wie RIM eine zentrale Komponente dieses Proteinnetzwerkes dar. Interessanterweise unterscheidet sich das ELKS-Homolog in *Drosophila*, Bruchpilot, in seiner Struktur von den Wirbeltier-ELKS-Proteinen: Die N-terminalen 480 Aminosäuren weisen eine bis zu 67%ige Homologie zu Maus und *C. elegans* ELKS auf. Hingegen konnten in diesen Organismen keine homologen Sequenzen zu den verbleibenden 1260 Aminosäuren gefunden werden, die geringe Ähnlichkeit zu zytoskeletalen Proteinen zeigen (Abbildung 2). Fruchtfliegen, in denen die Menge an Bruchpilot durch RNA-Interferenz vermindert wurde, weisen morphologische und funktionelle Defekte auf, die in einem Phänotyp mit stark eingeschränkten Flugvermögen resultieren (Wagh

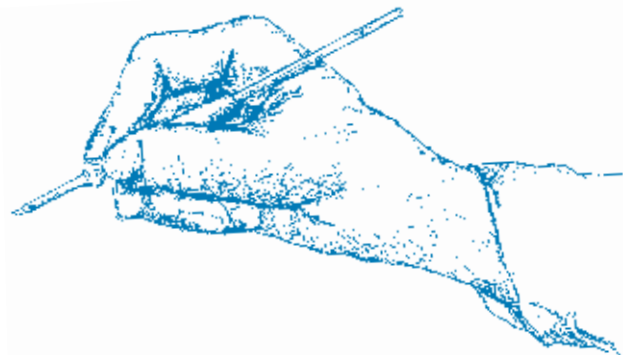
et al. 2006). Die Deletion eines großen Teils des Bruchpilotgens bewirkt, dass die Entwicklung der Tiere nach dem Durchlaufen des Larvenstadiums stockt, und keine Verpuppung eingeleitet wird. An den Aktiven Zonen der neuromuskulären Nervenendigung führt die Unterdrückung der Bruchpilot-expression zu einem Ausbleiben der charakteristischen elektronendichten Verdickungen (T-bars) und damit einhergehend zu einer Reduktion der Dichte der Kalziumkanäle. Weiterhin lässt sich eine Verminderung der aktionspotenzialinduzierten Neurotransmitterfreisetzung und Veränderungen in der kurzzeitigen synaptischen Plastizität beobachten (Kittel et al. 2006). Diese Ergebnisse deuten daraufhin, dass Bruchpilot entscheidend an den molekularen Prozessen beteiligt ist, die die Kopplung zwischen synaptischen Vesikeln und Kalziumkanälen gewährleisten, und damit eine wichtige Rolle für die Organisation und Funktion der Aktiven Zone spielt. Ob es sich hierbei um eine generelle Funktion der ELKS-Proteine handelt, ist noch nicht geklärt, da ELKS-defiziente *C. elegans* keine funktionelle Störungen aufweisen (Deken et al. 2005) und bisher noch keine Untersuchungen an ELKS-defizienten Mäusen veröffentlicht wurden.

Piccolo und Bassoon. Bassoon und Piccolo/Akzonin sind im Gegensatz zu den übrigen CAZ-angereicherten Proteinen nicht evolutionär konserviert und nur in Vertebraten zu finden. Die beiden Proteine sind extrem groß (420 und 530 kDa) und bestehen aus einer Vielzahl verschiedener Protein-Protein-Interaktionsdomänen (Schoch und Gundelfinger 2006). Bassoon und Piccolo weisen zehn Regionen hoher Sequenzhomologie auf (Piccolo Bassoon Homologie Domänen, PBH), u.a. zwei N-terminale Zinkfinger und mehrere Doppelwendel Domänen (coiled coil). Des Weiteren verfügt Piccolo an seinem C-Terminus über eine PDZ- und zwei C2-Domänen, die eine

F · S · T®

FINE SCIENCE TOOLS

FINE SCIENCE TOOLS GMBH
IM WEIHER 12
D-69121 HEIDELBERG, GERMANY
TEL: +49 (0) 6221 90 50 50
FAX: +49 (0) 6221 90 50 590
WEB: WWW.FINESCIENCE.DE



We provide your **skilled** hands with
the **precision** instruments you need.

finescience.de

FINE SURGICAL INSTRUMENTS FOR RESEARCH™



gewisse Homologie zu den RIM C2-Domänen aufweisen (Abbildung 2). In den letzten Jahren wurden für eine Reihe der strukturellen Domänen Interaktionspartner identifiziert, wie z.B. das ebenfalls CAZ-angereicherte ELKS, Proteine der CtBP-Familie (C-terminal Binding Protein/Connected to Bassoon and Piccolo), zu der auch das in der Retina und cochlearen Haarsinneszellen exprimierte Ribeye gehört, PRA1 (prenylated Rab acceptor), GIT1 (G-protein coupled receptor kinase-interacting protein, ein GTPase aktivierendes Protein für ARF-GTPasen), sowie Komponenten des Aktin-Zytoskeletts. Piccolo bindet an Abp1, das wiederum mit Actin und Dynamin interagiert, und eine Störung dieser Wechselwirkung beeinflusst die clathrinabhängige Endozytose beim Recycling synaptischer Vesikel (Abbildung 3). Somit könnte Piccolo über seine Protein-Interaktionen eine funktionelle Verbindung der CAZ mit dem dynamischen Aktin-Zytoskelett und dem Recycling der synaptischen Vesikel an den Randzonen der Aktiven Zone bilden (Fenster et al. 2003). Die C2A-Domäne Piccolos fungiert als Kalziumionensensor (Garcia et al. 2004). Sie weist zwar nur eine geringe Affinität für Kalziumionen auf, bei einer Bindung führen sie jedoch zu einer Konformationsänderung und Dimerisierung Piccolos. Die Piccolo-C2A-Domäne wurde vor kurzem sogar mit der Regulation von Suchtverhalten in Verbindung gebracht.

Neben der verstärkten Expression von Piccolo im Nucleus accumbens mit Methamphetamin (METH) behandelter Mäuse führte die Überexpression der Piccolo-C2A-Domäne in vitro zu einer Reduktion der zellulären Reaktion auf METH. Dies könnte auf eine Funktion beim Einbau von Dopamin-Transportern in die präsynaptische Membran hinweisen (Cen et al. 2008). Aufgrund der bisher identifizierten Protein-Protein-Interaktionen Piccolos und seiner biochemischen Eigenschaften ist zu vermuten, dass Piccolo als integrative Schaltstelle für Signale fungiert, die die Exo- und Endozytose synaptischer Vesikel regulieren.

In Mäusen, die eine verkürzte Variante von Bassoon exprimieren, war ein signifikanter Anteil glutamaterger Synapsen inaktiv, während in den restlichen Synapsen keine funktionellen Unterschiede zu Kontrollsynapsen gefunden wurden (Altrock et al. 2003). Funktionelle und inaktive Synapsen unterschieden sich nicht in ihrer Morphologie. Trotz dieses begrenzten Defektes entwickelten die mutanten Tiere einen epileptischen Phänotyp, der mit der Vergrößerung des Hippocampus und der Großhirnrinde sowie einer Reduktion der Neuronendichte in Schicht V des Kortex einher geht (Angenstein et al. 2008). Interessanterweise stehen die bandförmigen CAZ-Strukturen von Photorezeptoren in der Retina (Ribbons) und den inneren Haarzellen der Cochlea in den bassoondefekten Mausmutanten nicht

mehr mit der Aktiven Zone in Verbindung. Vielmehr bewegen sie sich frei im Zytoplasma der Präsynapse, deren Transmitterfreisetzung stark gestört ist. Bassoon scheint hier demnach eine essenzielle Rolle bei der Verankerung der Ribbons mit der Aktiven Zone zu spielen (Dick et al. 2003; Khimich et al. 2005).

Liprin- α . Obwohl α -Liprine nicht ausschließlich an der präsynaptischen Aktiven Zone lokalisiert sind, deuten Untersuchungen in *C. elegans* und *Drosophila* daraufhin, dass die Proteinfamilie entscheidend an ihrer strukturellen Organisation und dem Zusammenbau beteiligt ist (Zhen und Jin 1999; Kaufmann et al. 2002; Stryker und Johnson 2007). Die vier Liprin- α 1-4-Varianten in Säugetieren, Liprin- α , sowie die homologen Proteine *syd-2* in *C. elegans* und *Dliprin* in *Drosophila* zeichnen sich durch eine außergewöhnlich starke evolutionäre Konservierung aus. Dabei bestehen alle Liprin- α -Proteine aus einer N-terminalen Doppelwendelstruktur (coiled coil Domäne) und drei C-terminalen SAM-Domänen (Sterile- α -Motiv; Abbildung 2). Über die SAM-Domänen interagieren Liprin- α mit einer Vielzahl von Proteinen, wie z.B. den LAR-Rezeptorprotein Tyrosin-Phosphatasen (LAR-RPTPs), dem MAGUK-Protein CASK, der Ca^{2+} /Calmodulin abhängigen Proteinkinase II (CaMKII), β -Liprinen und ATP (Schoch und Gundelfinger 2006; Spangler und Hoogenraad 2007; Stryker und Johnson 2007). Die N-terminale coiled coil Domäne ermöglicht die Bildung eines Liprin- α -Dimers und bindet an die CAZ-Protein RIM und ELKS sowie an das Motorprotein KIF1A und, wie auch Piccolo, an GIT1 (Abbildung 3). Der C-Terminus der Vertebraten Liprin- α -Proteine interagiert weiterhin mit dem Gerüstprotein GRIP (Glutamat Rezeptor interagierendes Protein). Durch ihre Bindungspartner sind α -Liprine direkt mit essenziellen Komponenten der Aktiven Zone und der postsynaptischen Dichte sowie der Maschinerie für vesikulären Transport verknüpft. Liprin- α /*syd-2* defiziente Mutanten in *C. elegans* zeigen eine diffuse Verteilung synaptischer Vesikel, starke Störungen in der Morphologie der Aktiven Zone und Beeinträchtigungen in der synaptischen Transmission (Zhen und Jin 1999). Das *Drosophila* Liprin- α -Homolog *Dliprin- α* ist ebenfalls zur Aufrechterhaltung, bzw. dem korrekten Zusammenbau der Aktiven Zone notwendig und spielt eine Rolle in der Ausbildung neuer synaptischer Verknüpfungen an der neuromuskulären Kontaktstelle (Kaufmann et al. 2002). *Dliprin- α* -Mutanten weisen des Weiteren sowohl Defizite in der synaptischen Transmission auf, die auf einen präsynaptischen Defekt hindeuten (Kaufmann et al. 2002), als auch Veränderungen im Transport synaptischer Vesikel auf (Miller et al. 2005). In Wirbeltierneuronen ist Liprin- α

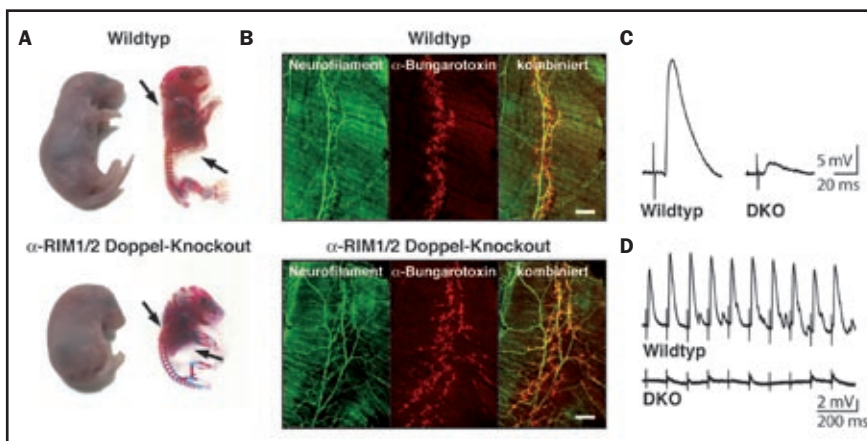


Abb. 4: Phänotyp des RIM1 α /RIM2 α -Doppelknockouts (DKO), der Defekte in der synaptischen Signalweiterleitung aufweist. (A) Charakteristische Körperhaltung neugeborener RIM1 α /RIM2 α -DKO-Mäuse. Die Wirbelsäule ist im Vergleich zum Wildtyp-Embryo stark gekrümmt und gestaucht sowie der Brustkorb erweitert. Diese Merkmale werden häufig auch bei anderen Mauslinien beobachtet, deren synaptische Signalweiterleitung gestört ist. (B) Veränderte Morphologie der neuromuskulären Axonendigung beim RIM1 α /RIM2 α -DKO. Die fluoreszente Markierung der Axone (Antikörper gegen Neurofilament-Proteine) und der postsynaptischen Rezeptoren (Bungarotoxin bindet an Acetyl-Cholin-Rezeptoren) verdeutlicht die verstärkte Ausbreitung der neuromuskulären Innervation im Zwerchfell neugeborener RIM1 α /RIM2 α -DKO-Mäuse. Maßstabsbalken: 200 μ m (C) Reduktion der Amplitude eines ausgelösten, erregenden postsynaptischen Potenzials (EPSP) an der neuromuskulären Nerverendigung von RIM1 α /RIM2 α -DKO-Tieren. (D) An RIM1 α /RIM2 α -DKO-Synapsen lösen nur 20% der ankommenden Aktionspotenziale eine Weiterleitung des Signals aus.

an der Aktiven Zone mit ELKS und RIM kolokalisiert und scheint ebenfalls für die Morphogenese und Funktion von Synapsen von Bedeutung zu sein (Dunah et al. 2005).

Schlussbemerkungen

In den letzten Jahren hat das Zusammenwirken von genetischen, physiologischen, biochemischen und strukturellen Untersuchungen unser Wissen über die Rolle der CAZ-angereicherten Proteine in der Regulation des Zyklus synaptischer Vesikel und der Organisation der CAZ wesentlich erweitert. Munc13, RIM, ELKS, Piccolo, Bassoon und Liprin- α bilden ein zusammenhängendes Netzwerk, das mit den synaptischen Vesikeln, spannungsabhängigen Ca^{2+} -Kanälen, Elementen des Zytoskeletts und Proteinen, die an der Exo- und Endozytose der Vesikel beteiligt sind, eng verknüpft ist. Die bis dato gewonnenen funktionellen Erkenntnisse der einzelnen CAZ-angereicherten Proteine deuten daraufhin, dass sie an einer Reihe unterschiedlicher Prozesse beteiligt sind: z.B. spielen Munc13 und RIM sowohl eine Rolle beim Reifungsprozess synaptischer Vesikel als auch in den molekularen Mechanismen, die der kurzzeitigen und lang anhaltenden präsynaptischen Plastizität zugrunde liegen; Piccolo scheint an der Regulation der Exo- und Endozytose beteiligt zu sein. Bei allen CAZ-angereicherten Proteinen handelt es sich um große Mulitdomänenproteine. Für viele dieser Domänen sind jedoch noch keine Bindungspartner oder anderweitige Funktionen bekannt. Es steht daher zu vermuten, dass das CAZ-Netzwerk noch nicht komplett ist. Auch die molekularen Mechanismen, die dem Zusammenwirken der CAZ-angereicherten Proteine mit den übrigen Prozessen im Kreislauf synaptischer Vesikel zugrunde liegen und die die vielfältigen Funktionen der CAZ vermitteln, sind noch im Detail aufzuschlüsseln. Dies gilt ebenso für den Aufbau, die Aufrechterhaltung und die dynamische Modulation der Struktur und Organisation der Aktiven Zone. Die in den letzten Jahren gewonnenen Indizien geben jedoch bereits einen groben Einblick in die mögliche Funktionsweise dieser hochkomplexen Struktur.

Literatur

- Schoch, S. und Gundelfinger, E.D. (2006): Molecular organization of the presynaptic active zone. *Cell Tissue Res* 326 (2): 379-391.
- Siksou, L., Rostaing, P., Lechaire, J.P., Boudier, T., Ohtsuka, T., Fejtova, A., Kao, H.T., Greengard, P., Gundelfinger, E.D., Triller, A. und Marty, S. (2007): Three-dimensional architecture of presynaptic terminal cytomatrix. *J Neurosci* 27 (26): 6868-6877.
- Stryker, E. und Johnson, K.G. (2007): LAR, liprin alpha and the regulation of active zone morphogenesis. *J Cell Sci* 120 (Pt 21): 3723-3728.
- Wagh, D.A., Rasse, T.M., Asan, E., Hofbauer, A., Schwenkert, I., Durrbeck, H., Buchner, S., Dabauvalle, M.C., Schmidt, M., Qin, G., Wichmann, C., Kittel, R., Sigrist, S.J. und Buchner, E. (2006): Bruchpilot, a protein with homology to ELKS/CAST, is required for structural integrity and function of synaptic active zones in *Drosophila*. *Neuron* 49 (6): 833-844.
- Zhai, R.G. und Bellen, H.J. (2004): The architecture of the active zone in the presynaptic nerve terminal. *Physiology* (Bethesda) 19: 262-270

Eine vollständige Literaturliste kann bei den Autoren angefordert werden.

Danksagung

Wir danken Magdalena Zürner, Michel Bauer und Albert Becker für hilfreiche Kommentare zum Manuskript, sowie der Deutschen Forschungsgemeinschaft für die Förderung im Rahmen von Einzelanträgen und SFB-Projekten. Unser besonderer Dank gilt Thomas Südhof für die stetige wissenschaftliche Unterstützung.

Kurzbiografien

Tobias Mittelstaedt: geboren 1978; 1997-2004 Biologiestudium in Düsseldorf und Bonn. Seitdem Promotion am Institut für Neuropathologie der Universität Bonn.

Elena Álvarez-Barón: geboren 1980 in Palencia, Spanien; abgeschlossenes Pharmaziestudium (1998-2003) mit anschließendem Diplom in Pharmazeutischer Chemie (2004-2006) an der Universidad Complutense Madrid, seit 2005 Promotion am Institut für Neuropathologie der Universität Bonn. 2008 Master of Business Administration an der Universidad Nacional de Educación a Distancia (UNED) Madrid.

Susanne Schoch: geboren 1969; 1988-1994 Chemiestudium in Heidelberg und Köln. 1997 Promotion am Institut für Genetik der Universität Köln. Danach Postdoc im Labor von Prof. Thomas Südhof am Center for Basic Neuroscience, UT Southwestern Medical Center in Dallas (TX, USA). Seit 2003 Leiterin einer Emmy-Noether-Nachwuchsgruppe am Institut für Neuropathologie der Universität Bonn.

Korrespondenzadresse

Dr. Susanne Schoch

Institut für Neuropathologie, Universität Bonn

Sigmund-Freud-Str. 25, 53105 Bonn

Tel./Fax: +49 (0)228 287 19109 /-19110, susanne.schoch@uni-bonn.de

WPI

World Precision Instruments
Laboratory Equipment for the Life Sciences

WPI Single or Dual
Manipulator Stereotaxic
Instruments - also available:
Digital Readout and UMP3 Micro-
injection Pump & many accessories

find your tools at...
www.wpi-europe.com

T +49 30 6188845
F +49 30 6188670
E-mail wptide@wpi-europe.com



Mitochondrien: von der frühen Evolution zu den altersassoziierten Erkrankungen des Menschen

Thomas Klopstock & Andreas Bender

Zusammenfassung

Mitochondrien sind Abkömmlinge von aeroben Bakterien, die früh in der Evolution mit anaeroben Eukaryonten fusionierten und diesen damit die Energiegewinnung aus Sauerstoff ermöglichten. Von den ca. 1500 mitochondrialen Proteinen wird der Großteil nukleär codiert und in die Mitochondrien importiert, nur 13 Proteine werden noch von der mitochondrialen DNA (mtDNA) selbst codiert. Entsprechend unterscheidet man autosomal vererbte nukleäre und maternal vererbte mtDNA-assoziierte mitochondriale Erkrankungen. Zunehmend zeigt sich darüber hinaus, dass mitochondriale Funktionsstörungen auch eine bedeutsame Rolle bei neurodegenerativen Erkrankungen und beim Altern selbst spielen. Dies eröffnet die faszinierende Möglichkeit, dass zukünftige Therapien für mitochondriale Erkrankungen zugleich als neuroprotektive Medikamente gegen M. Parkinson und andere neurodegenerative Prozesse sowie zur Lebensverlängerung eingesetzt werden könnten.

Abstract

Mitochondria: from early evolution to age-associated human diseases

Mitochondria are direct descendants of aerobic bacterial endosymbionts that became established at an early stage of evolution in an anaerobic eukaryotic host enabling it to produce energy from oxygen. The vast majority of the approximately 1500 mitochondrial proteins are encoded by the nuclear genome and imported into mitochondria, while the small mitochondrial DNA (mtDNA) itself encodes only 13 polypeptides. As a consequence, there are autosomally inherited nuclear and maternally inherited mtDNA-associated mitochondrial diseases. Moreover, it is increasingly recognized that mitochondrial dysfunction plays a pivotal role in neurodegenerative diseases and in aging. This opens the intriguing possibility that future treatments for mitochondrial syndromes may also be employed as neuroprotective and anti-aging compounds.

Key words: mitochondria; mitochondrial diseases; neurodegeneration; aging

Eine kurze Geschichte der Mitochondrien

Die Mitochondrien wurden seit Mitte des 19. Jahrhunderts von mehreren Histopathologen als intrazelluläre „Körnchen“ beschrieben. Der Leipziger Pathologe Richard Altmann (1890) postulierte schon damals, dass diese „Elementarorganismen“ Abkömmlinge ehemals freilebender Einzeller sind und legte somit den Grundstein für die spätere Endosymbionten-Hypothese. Den Begriff „Mitochondrion“ prägte der Berliner Pathologe Carl Benda (1898) aus den griechischen Wörtern „mitos“ (Faden) und „khondrion“ (Körnchen). In der ersten Hälfte des 20. Jahrhunderts wurden die biochemischen Grundlagen des Zitratzyklus, der Fettsäure-Oxidation und der oxidativen Phosphorylierung erarbeitet, und um 1950 wurden diese

Stoffwechselwege den Mitochondrien zugeordnet (Ernster und Schatz 1981). McLean et al. (1958) erkannten, dass isolierte Mitochondrien Proteine synthetisieren können, und wenig später entdeckten Nass und Nass (1963) die mitochondriale DNA (mtDNA). Nach Einführung der Sequenzierungstechnik veröffentlichten Anderson et al. (1981) die komplette Gensequenz der humanen mtDNA. Wenige Jahre später wurde klar, dass Mutationen dieses mitochondrialen Genoms für Erkrankungen des Menschen verantwortlich sind, die als klinische Entitäten z. T. schon im 19. Jahrhundert beschrieben worden waren. Bei der chronisch progressiven externen Ophthalmoplegie (von Graefe, 1856) wurden Deletionen der mtDNA nachgewiesen (Holt et al 1988; Zeviani et al 1988), bei der Leberschen Hereditären Optikus-Neuropathie (Leber 1871) eine Punktmutation an Position

11778 der mtDNA (Wallace et al. 1988). In den 20 Jahren seit 1988 hat sich das Feld der mitochondrialen Medizin geradezu explosionsartig entwickelt. Es wurden Hunderte von Mutationen in mtDNA und nukleären mitochondrialen Genen beschrieben, die mit zahlreichen klinischen Syndromen einhergehen. Zunehmend wird auch die Bedeutung mitochondrialer Funktionsstörungen für Neurodegeneration und Altern erkannt.

Die Endosymbionten-Hypothese

Diese weitgehend als gesichert geltende Theorie besagt, dass unsere heutigen Mitochondrien direkte Abkömmlinge von aeroben Bakterien sind, die vor mehr als einer Milliarde Jahren mit anaeroben Eukaryonten fusionierten und diesen damit die Energiegewinnung aus Sauerstoff und die Anpassung an die zunehmend sauerstoffreiche Atmosphäre ermöglichten (Margulis 1970, Gray et al. 1999). Neuere Untersuchungen zeigen darüber hinaus, dass ein Teil der genetischen Information (insbesondere für RNA-Polymerase, replikative Primase/Helikase TWINKLE, und DNA Polymerase γ) von Bakteriophagen beigetragen wurde (Shutt und Gray 2006). Im Laufe der Evolution wurde ein großer Teil der DNA des eingewanderten Bakteriums in das Genom des Wirts-Eukaryonten transferiert, aber ein kleiner Teil blieb als mitochondriale DNA (mtDNA) erhalten, deren Homologie zu bakterieller DNA noch heute erkennbar ist.

Die mitochondriale DNA

Die mtDNA ist ein doppelsträngiges, zirkuläres DNA-Molekül (Abbildung 1a) aus 16569 Basenpaaren (bp). Sie codiert beim Menschen nur noch für 13 Strukturproteine der Atmungskette (Anderson et al. 1981) sowie für zwei ribosomale RNAs (rRNA) und 22 Transfer-RNAs (tRNA) für deren semiautonome Translation. Der ganz überwiegende Teil der ca. 1500 Proteine, die für Struktur und Funktion der Mitochondrien notwendig sind (Prokisch et al. 2006), wird dagegen nukleär codiert und über einen komplexen Mechanismus in die Mitochondrien importiert (Neupert und Herrmann 2007).

Die mitochondriale Genetik unterscheidet sich in einigen Punkten deutlich von der Mendelschen Genetik: a) Die mtDNA wird im wesentlichen maternal vererbt, auch wenn neuere Untersuchungen einen geringen paternalen Anteil an der Vererbung nachweisen konnten (Schwartz und Vissing 2002). b) Die spontane Mutationsrate der mtDNA ist weitaus höher als die der nukleären DNA, wahrscheinlich eine Folge des hohen Anfalls an reaktiven Sauerstoff-Spezies im Mito-



chondrium. c) Die Replikation der mtDNA und die Verteilung von Mitochondrien auf die Tochterzellen bei der Zellteilung sind stochastische Prozesse, die unabhängig vom Zellzyklus sind. Verschiedene Mitochondrien-Populationen (im Krankheitsfall also Mitochondrien mit Wildtyp-DNA und Mitochondrien mit mutanter mtDNA) können sich daher in sehr unterschiedlichem Maße auf Tochterzellen verteilen, ein Prozess, den man als mitotische Segregation bezeichnet, und der dazu führt, dass in einer Zelle, einem Gewebe bzw. einem Individuum unterschiedliche mtDNA-Populationen vorliegen können (Heteroplasmie der mtDNA, Abbildung 1b). d) Wenn der Anteil mutanter mtDNA so hoch ist, dass ein Defekt der oxidativen Energiegewinnung resultiert, reagieren Gewebe mit hohem aeroben Energiebedarf mit einer Funktionseinschränkung, während weniger energieabhängige Gewebe klinisch unauffällig bleiben können (Schwelleneffekt). Da Gehirn, Muskel, Herzmuskel und Retina den höchsten aeroben Energiebedarf haben, sind diese Gewebe besonders anfällig für Defekte des Energiestoffwechsels.

Funktion der Mitochondrien

Die entscheidende Funktion des Mitochondriums ist die Herstellung von Energie in Form von Adenosintriphosphat (ATP) aus Wasserstoff und Sauerstoff. Hierzu findet in der mitochondrialen Matrix zunächst die β -Oxidation als Endstrecke des Lipidmetabolismus und der Zitratzyklus als Endstrecke des Kohlenhydrat- und Proteinmetabolismus statt. Die bei diesen Prozessen gewonnenen Reduktionsäquivalente in Form von NADH und FADH₂ stellen Elektronen und Protonen zur Verfügung, die letztlich über die an der inneren Mitochondrienmembran lokalisierte Atmungskette mit Hilfe von Coenzym Q (CoQ) auf Sauerstoff übertragen werden (Abbildung 2). Die Atmungskette besteht aus fünf Enzym-Komplexen: Komplex I (NADH-CoQ-Oxidoreduktase), Komplex II (Sukzinat-CoQ-Oxidoreduktase), Komplex III (CoQ-Cytochrom c-Oxidoreduktase), Komplex IV (Cytochrom c-Oxidase, COX) und Komplex V (ATP-Synthase). Die Atmungsketten-Komplexe I-IV transportieren Elektronen und nützen die dabei freiwerdenden kleinen Mengen von Energie, um Protonen aus der mitochondrialen Matrix in den mitochondrialen Intermembranraum zu pumpen. Beim Rückfluss dieser Protonen durch den Komplex V reicht die freiwerdende Energie aus, um aus ADP und anorganischem Phosphat ATP zu synthetisieren. Die Elektronen werden letztlich auf Sauerstoff als terminalen Elektronenakzeptor übertragen

und der dadurch reduzierte Sauerstoff reagiert mit den ebenfalls aus der Nahrung freigesetzten Protonen zu Wasser. Aufgrund dieser Kombination eines oxidativen Prozesses mit einer Phosphorylierung nennt man diesen mitochondrialen Prozess der Energiegewinnung auch oxidative Phosphorylierung (Abbildung 2).

Mitochondriale Erkrankungen

Traditionell wurden v. a. die genetisch bedingten Defekte der oxidativen Phosphorylierung als mitochondriale Erkrankungen bezeichnet. Darüber hinaus spielen die Mitochondrien aber eine wichtige Rolle in Intermediär-Metabolismus, Calcium-Signalwegen und Apoptose. Sie reagieren auf veränderte Umweltbedingungen durch Adaptation in Zahl, Größe, Morphologie und intrazellulärer Position (Okamoto und Shaw 2005). Störungen in all diesen Abläufen können zu Erkrankungen führen, z. T. mit sekundären Auswirkungen auf die oxidative Phosphorylierung. Mitochondriale Erkrankungen im weiteren Sinne umfassen daher alle Erkrankungen mit Störung einer dieser zahlreichen mitochondrialen Funktionen.

Wie oben ausgeführt, wird nur ein kleiner Teil der mitochondrialen Proteine von der mtDNA selbst codiert, der Großteil aber nukleär codiert und in die Mitochondrien importiert. Entsprechend können mitochondriale Erkrankungen durch Mutationen der mtDNA oder der nukleären Gene auftreten.

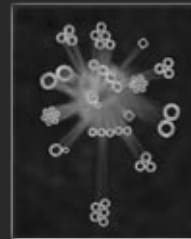
MtDNA-assoziierte mitochondriale Erkrankungen

Seit 1988 wurden zahlreiche mtDNA-Mutationen in Assoziation mit einem weiten Spektrum klinischer Manifestationen beschrieben (<http://www.mitomap.org>). Da die Eizelle Hunderte von Mitochondrien enthält, und die wenigen Mitochondrien der Spermienzelle von Ausnahmen abgesehen (Schwartz und Vissing 2002) bei der Befruchtung eliminiert werden, werden mtDNA-assoziierte mitochondriale Erkrankungen i. A. maternal vererbt. Die zufällige Verteilung normaler und mutierter DNA (mitotische Segregation) führt häufig zu sehr variabler Ausprägung der Symptome innerhalb einer Familie bzw. in verschiedenen Organen. Ein wichtiger

Marker für das Vorliegen einer mitochondrialen Erkrankung sind die sogenannten ragged red fibers (RRF, zerlumpte rote Fasern, Abbildung 3a), die sich mittels Trichrom-Gomori-Färbung bei vielen mitochondrialen Erkrankungen in der Muskelbiopsie nachweisen lassen. Einige der häufigeren Syndrome werden im Folgenden

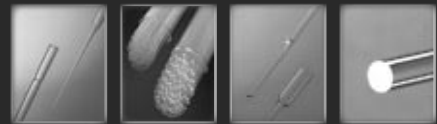
glas für
wissenschaft
labor
industrie
medizin
technik

hilgenberg



Glaskapillaren

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



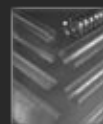
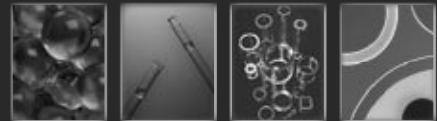
Mikropipetten

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

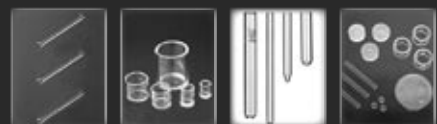


Füllnadeln

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



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



www.hilgenberg-gmbh.de



info@hilgenberg-gmbh.de



+49 (0) 5661 7303-0



-11

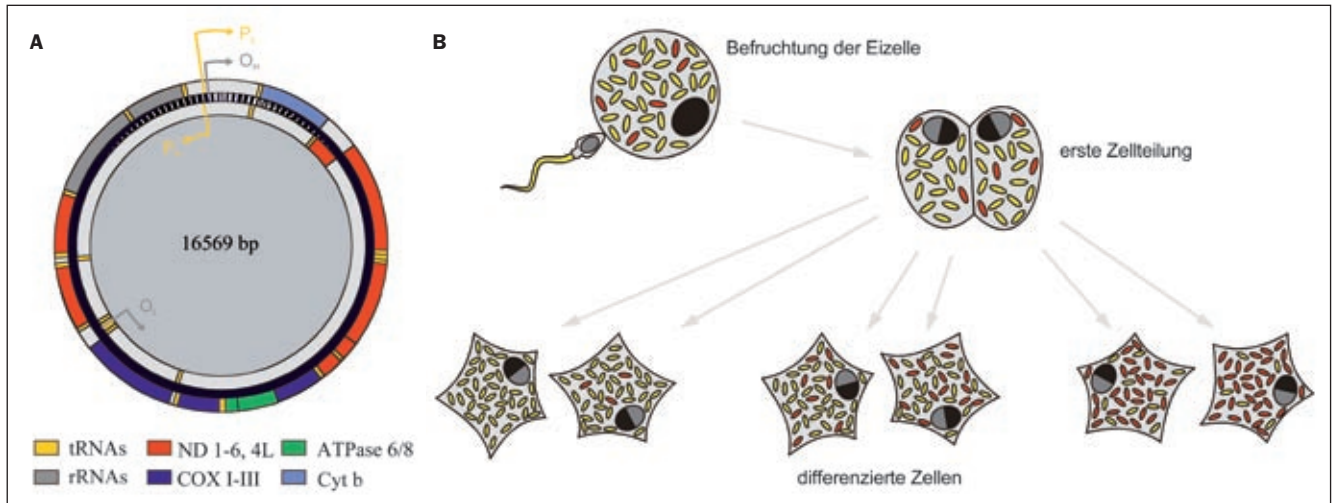


Abb. 1A: Die mitochondriale DNA (mtDNA) ist eine zirkuläre doppelsträngige DNA aus 16569 Basenpaaren und codiert für 13 Polypeptid-Untereinheiten der Atmungskettenkomplexe I – V sowie für zwei ribosomale RNAs (rRNAs) und 22 transfer-RNAs (tRNAs). ND = Untereinheiten des Komplex I, NADH-Dehydrogenase; COX = Untereinheiten des Komplex IV, Cytochrom c-Oxidase, Cyt b = Cytochrom b; OH = Ursprung der Replikation des schweren Stranges; OL = Ursprung der Replikation des leichten Stranges; PH = Promotor des schweren Stranges; PL = Promotor des leichten Stranges (Zeichnung freundlicherweise überlassen von Prof. P. Seibel). **1B:** Die mütterliche Eizelle enthält Hunderte von Mitochondrien, dagegen werden die wenigen Mitochondrien der väterlichen Spermienzelle bei der Befruchtung weitgehend eliminiert. Aus diesem Grund werden mtDNA-assoziierte mitochondriale Erkrankungen, von Ausnahmen abgesehen, maternal vererbt. Die stochastische Verteilung normaler und mutierter DNA bei der Zellteilung (mitotische Segregation) kann dazu führen, dass diese beiden mtDNA-Populationen in sehr unterschiedlichem Ausmaß in den Zellen und Geweben eines Individuums vorliegen (Heteroplasmie). Dies trägt zu der sehr variablen Ausprägung der Symptome selbst innerhalb einer Familie bei. (Zeichnung freundlicherweise überlassen von Prof. P. Seibel).

kurz beschrieben.

Chronisch progressive externe Ophthalmoplegie (CPEO), CPEO plus und Kearns-Sayre-Syndrom. Die CPEO wurde als klinische Entität bereits 1856 beschrieben (von Graefe, 1856). Das Bild beinhaltet eine progressive Ptose und Lähmung der äußeren Augenmuskeln (Abbildung 3b), hinzukommen können Schwäche der Extremitätenmuskeln, Dysphagie und Dysarthrie. Bei zusätzlichen neurologischen und nicht-neurologischen Manifestationen hat sich die Bezeichnung CPEO plus eingebürgert. Eine besonders schwer verlaufende Variante der CPEO plus ist das Kearns-Sayre-Syndrom, das definiert ist durch die Trias externe Ophthalmoplegie, Retinopathia pigmentosa und Beginn vor dem 20. Lebensjahr plus eines der Symptome kardiale Leitungsstörung, Liquorproteinhöhung oder Ataxie (Kearns und Sayre, 1958). Die Diagnose ergibt sich aus dem klinischen Bild, und kann durch Nachweis von RRF in der Muskelbiopsie gesichert werden. Molekulargenetisch finden sich meist große singuläre Deletionen der mtDNA (Holt et al 1988; Zeviani et al 1988). Der Großteil der Fälle tritt sporadisch auf, es gibt aber auch maternal und autosomal vererbte Formen. *Mitochondriale Enzephalomyopathie mit Laktatazidose und Schlaganfall-ähnlichen Ereignissen (MELAS).* Klinisch äußert sich MELAS im typischen Fall durch meist in der

1.-3. Dekade auftretende epileptische Anfälle und Schlaganfall-ähnliche Ereignisse mit Hemiparese und Hemianopsie (Pavlakis et al. 1984). Bei voller Ausprägung leiden die Patienten zudem unter Entwicklungsverzögerung, Kleinwuchs, belastungsabhängiger Muskelschwäche, Hypakusis, Retinitis pigmentosa, Demenz und migräneartigen Kopfschmerzen mit Erbrechen. Das Ruהלaktat in Serum und Liquor ist häufig erhöht. In der zerebralen Bildgebung finden sich die namengebenden kortikalen Infarkte (Abbildung 3c), daneben häufig Hirnatrophie und Basalganglien-Kalzifikationen. Oft sterben die Betroffenen schon als junge Erwachsene. Daneben gibt es wesentlich benigner verlaufende und später beginnende mono- und oligosymptomatische Formen von MELAS, z. T. nur mit Hörminderung, Diabetes mellitus oder Migräne. MELAS ist durch Punktmutationen der mtDNA verursacht, meist an Position 3243 im mitochondrialen tRNA-Gen für Leucin (Goto et al. 1990). Bei klinischem Verdacht kann die Diagnose häufig durch eine molekulargenetische Untersuchung aus Blut bestätigt werden. Gelingt dies nicht, ist der Nachweis von RRF in der Muskelbiopsie ein geeigneter Suchtest.

Myoklonusepilepsie mit ragged-red fibers (MERRF). Die Hauptsymptome von MERRF sind Myoklonien, epileptische Anfälle, Ataxie und eine Myopathie mit RRF (Fukuhara

et al. 1980). Daneben kommen Taubheit, Demenz, Neuropathie, Optikusatrophy, multiple Lipome, Katarakt, externe Ophthalmoplegie und Schlaganfall-ähnliche Ereignisse vor. Die Symptome beginnen meist im 2. oder 3. Lebensjahrzehnt, der Verlauf der Erkrankung ist sehr variabel. MERRF beruht auf Punktmutationen der mtDNA, meist an Position 8344 im tRNA-Gen für Lysin (Shoffner et al. 1990). Bei klinischem Verdacht kann die Diagnose häufig durch eine molekulargenetische Untersuchung aus Blut bestätigt werden, ggf. durch Nachweis von RRF in der Muskelbiopsie.

Neuropathie, Ataxie und Retinitis pigmentosa (NARP). NARP (Holt et al. 1990) beginnt meist in der Adoleszenz. Neben Neuropathie, Ataxie und Retinitis pigmentosa kommen Pyramidenzeichen, proximale Schwäche und demenzielle Entwicklungen vor. Im Gegensatz zu MELAS und MERRF finden sich i. a. weder Laktatazidose noch RRF. Die Erkrankung wird durch eine Punktmutation an Position 8993 der mtDNA im Gen für mitochondriale ATPase hervorgerufen. Liegt die 8993-Mutation in sehr hohem Heteroplasmiegrad vor, so entwickeln die Patienten ein maternal vererbtes Leigh-Syndrom.

Lebersche Hereditäre Optikus-Neuropathie (LHON). LHON führt meist in der 2. bis 3. Lebensdekade und bevorzugt bei Männern zu

einer schmerzlosen subakuten Sehverschlechterung, die zunächst i. A. monokulär beginnt und dann innerhalb weniger Wochen oder Monate auch das zweite Auge betrifft. In der Mehrzahl der Fälle bleibt eine hochgradige permanente Sehverschlechterung, insbesondere des zentralen Sehens, zurück. Zusätzliche extrapyramidale oder Multiple Skleroseartige Symptome kommen vor. Bei 95 % der Patienten findet sich eine Punktmutation der mtDNA an Position 11778, 3460 oder 14484 (Wallace et al. 1988; Mackey 1996).

Nukleäre mitochondriale Erkrankungen

Der ganz überwiegende Teil der ca. 1500 mitochondrialen Proteine werden im Zellkern codiert, entsprechend groß ist die Zahl der nukleären mitochondrialen Erkrankungen. Bislang identifizierte Gendefekte betreffen OXPHOS-Untereinheiten und -Assemblierungsfaktoren sowie Faktoren, die die mtDNA-Replikation, -Transkription und -Translation steuern. Einige ausgewählte Syndrome sollen an dieser Stelle kurz beschrieben werden.

Leigh-Syndrom. Das Leigh-Syndrom ist eine schwer verlaufende infantile Enzephalopathie, die klinisch durch psychomotorische Regression, Hirnstammzeichen und extrapyramidale Symptome charakterisiert ist, kernspintomgraphisch und pathologisch durch symmetrische Läsionen in Hirnstamm und Basalganglien. Zahlreiche maternal oder autosomal vererbte Defekte des Energiestoff-

wechsels können zum Leigh-Syndrom führen. Zu den häufigsten Ursachen gehören Mutationen der mtDNA, v. a. an den Positionen 8993 und 8344 (maternal), Mutationen in nukleär codierten Untereinheiten der Atmungsketten-Komplexe I, II, III bzw. in dem Cytochrom c-Oxidase-Assemblierungsfaktor SURF1 (rezessiv), und Mutationen in der E1- α -Untereinheit des Pyruvatdehydrogenase-

Komplexes (X-chromosomal).

Mitochondriale neurogastrointestinale Enzephalomyopathie (MNGIE). MNGIE beginnt meist in der späten Kindheit und ist klinisch durch Ptose, externe Ophthalmoplegie, Leukenzephalopathie, periphere Neuropathie und gastrointestinale Motilitätsstörungen mit Kachexie (Abbildung 3d) gekennzeichnet (Hirano et al. 1994). Die

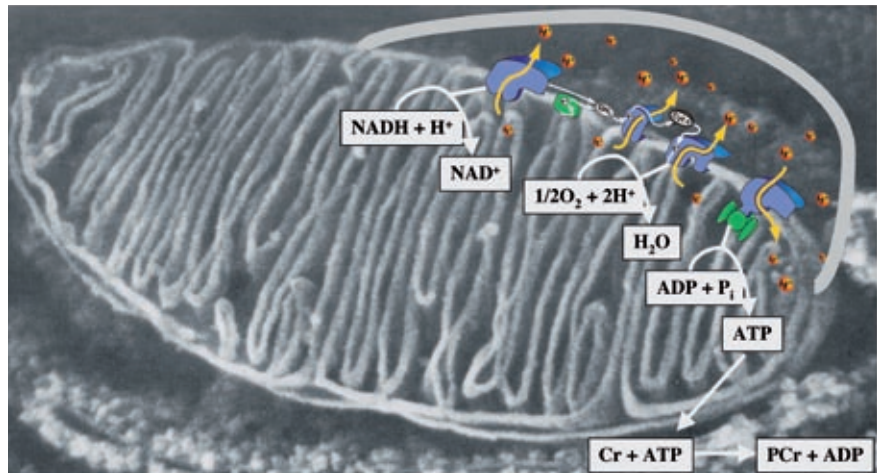


Abb. 2 Die entscheidende Funktion des Mitochondriums ist die Herstellung von Energie in Form von Adenosintriphosphat (ATP) aus Wasserstoffprotonen (H^+) und Sauerstoff (O_2). Beim Transport von Elektronen über die Atmungsketten-Komplexe I-IV werden kleine Mengen von Energie frei, die dazu genutzt wird, Protonen aus der mitochondrialen Matrix in den Intermembranraum zu pumpen. Beim Rückfluss dieser Protonen durch den Komplex V reicht die freiwerdende Energie aus, um aus ADP und anorganischem Phosphat (P_i) ATP zu synthetisieren. Das energiereiche Phosphat kann in der Creatinkinase-Reaktion vom kurzlebigen ATP auf den Energiespeicher Kreatin (Cr) übertragen werden.

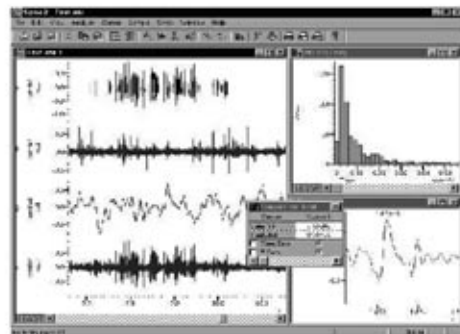
SCIENCE PRODUCTS GmbH
for Research and Therapy

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 life 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 · 85719 Hofheim

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

www.science-products.com



Abb. 3A: Typische ragged red fiber (RRF, zerlumpte rote Faser), dargestellt mittels Trichrom-Gomori-Färbung in einer Muskelbiopsie. Die RRF sind wichtige Marker für das Vorliegen einer mitochondrialen Erkrankung. **3B:** Patient mit chronisch progressiver externer Ophthalmoplegie (CPEO). Deutlich zu erkennen ist die Fehlstellung der Augäpfel durch die Lähmung der äußeren Augenmuskeln und die bilaterale Ptose. Zur Kompensation der Ptose innerviert der Patient den Stirnmuskel und hebt den Kopf (sogenanntes Hutchinson-Gesicht). **3C:** Typischer kortikaler Infarkt bei Mitochondrialer Enzephalomyopathie mit Laktatazidose und Schlaganfall-ähnlichen Ereignissen (MELAS), dargestellt in der Kernspintomographie. Bei diesen „Infarkten“ handelt sich nicht um gefäßbedingte Minderversorgungen, sondern um Dekompensationen des Energiestoffwechsels in umschriebenen Arealen. Die Beschränkung auf die Hirnrinde ist charakteristisch, da die Hirnrinde einen sehr viel höheren aeroben Energiebedarf hat als die weiße Substanz.

Erkrankung ist autosomal rezessiv und beruht auf Mutationen im nukleär codierten Gen für das cytosolische Enzym Thymidin-Phosphorylase (Nishino et al. 1999). Die Patienten haben wegen des Enzymdefekts erhöhte Konzentrationen von Thymidin und Deoxyuridin in Urin und Serum, und eine Reduktion dieser zirkulierenden Nucleoside wird als MNGIE-spezifische Therapie diskutiert. Erste Ergebnisse zeigen einen positiven Effekt auf Surrogatmarker durch Hämodialyse, Thrombozyten-Infusionen oder Knochenmark-Transplantation (Hirano et al. 2006).

Coenzym Q-Defizienz. CoQ ist ein fettlöslicher Bestandteil in zahlreichen zellulären Membranen. Insbesondere in der inneren Mitochondrien-Membran erfüllt es essentielle Funktionen, indem es Elektronen von den Komplexen I und II auf den Komplex III der Atmungskette überträgt und zudem

starke antioxidative Eigenschaften besitzt (Quinzii et al. 2007). Die primären CoQ-Mangel-Erkrankungen werden rezessiv vererbt und können in 5 Manifestationsformen auftreten: (1) Enzephalopathie mit variabler Hirnbeteiligung, Myoglobulinurie und RRF (Ogasahara et al. 1989); (2) infantile Enzephalopathie und Nephropathie (Rötig et al. 2000); (3) zerebelläre Ataxie, z. T. mit Epilepsie und anderen neurologischen Zeichen (Musumeci et al. 2001); (4) Leigh-Syndrom mit Wachstumsverzögerung, Ataxie und

Taubheit (van Maldergem et al. 2002); und (5) isolierte Myopathie (Lalani et al. 2005). In einem Teil der Fälle wurden Mutationen in Proteinen der CoQ-Biosynthese entdeckt. Bei der myopathischen Form fanden sich Mutationen im Gen der Elektronen-transferierenden Flavoprotein-Dehydrogenase (ETFDH, Gempel et al. 2007). Die Erkrankungen mit CoQ-Defizienz sind von besonderer Bedeutung, da sich die klinische Symptomatik nach CoQ-Supplementation zum Teil deutlich bessert.

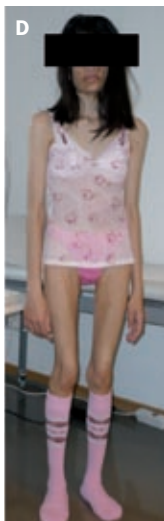


Abb. 3D: Schwere Kachexie bei mitochondrialer neurogastrointestinaler Enzephalomyopathie (MNGIE). Diese 21-jährige Patientin ist 148 cm groß und wiegt 26 kg. Das Krankheitsbild wurde fälschlicherweise zunächst als Magersucht (Anorexia nervosa) eingeordnet.

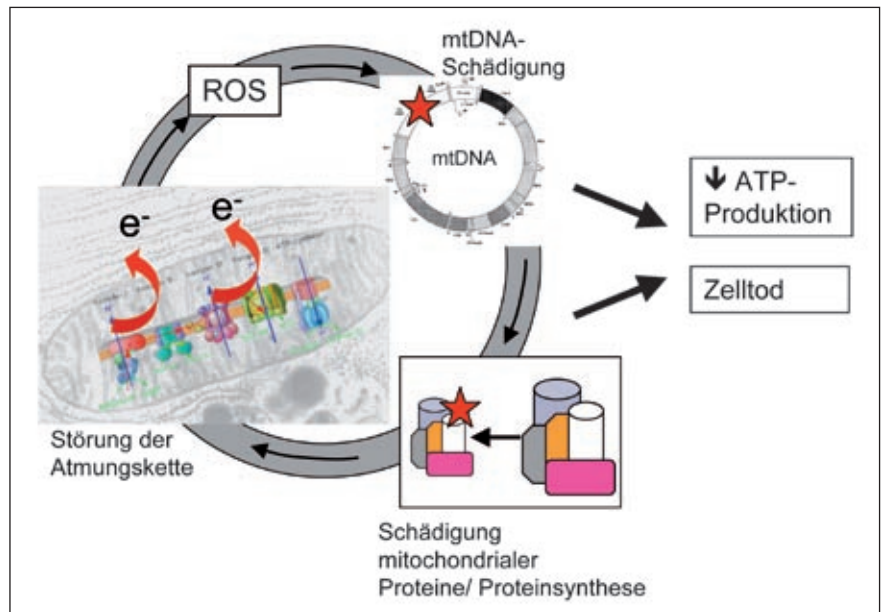


Abb. 4 Molekularer Teufelskreis der mitochondrialen Theorie von Altern und Neurodegeneration. In der Atmungskette entstehen bereits unter normalen Bedingungen reaktive Sauerstoffverbindungen (ROS). Dieser oxidative Stress schädigt die benachbarte mtDNA und in der Folge auch mitochondriale Proteine. Es kommt zunehmend zu einer Funktionsstörung der Atmungskette und hierdurch zu einer noch verstärkten ROS-Produktion. Die Folge ist eine Minderung der ATP-Produktion und letztlich Funktionsstörung und Tod der Zelle.

Erkrankungen bei Defekten der mitochondrialen DNA-Polymerase- γ (POLG). Die POLG ist essentiell für Replikation und Korrekturlesen der mtDNA. POLG-Defekte äußern sich klinisch extrem heterogen (Horvath et al. 2006): (i) autosomal dominante oder rezessive Formen der CPEO (van Goethem et al. 2001), z. T. vergesellschaftet mit Parkinson-Syndrom (Luoma et al. 2004); (ii) Alpers-Syndrom, eine schwerste hepatozerebrale Degeneration bei Kleinkindern (Ferrari et al. 2005); (iii) juvenile spinocerebelläre Ataxie mit oder ohne Epilepsie (Hakonen et al. 2005); (iv) MNGIE-ähnliche Krankheitsbilder.

Altersassoziierte mitochondriale Erkrankungen

Mitochondriale Theorie von Altern und Neurodegeneration. Schon unter physiologischen Bedingungen entstehen in den Mitochondrien aus 0,2-4% des verstoffwechsellten Sauerstoffs toxische Verbindungen (reactive oxygen species, ROS, St-Pierre et al. 2002). Die mitochondriale Theorie von Altern und Neurodegeneration (Harman 1972) postuliert einen molekularen Teufelskreis, in dem sich oxidativer Stress und Schäden an mitochondrialen Proteinen und mtDNA gegenseitig verstärken (Abbildung 4). Die Folge ist eine mitochondriale Funktionsstörung und eine verminderte Expression von mitochondrial kodierten Atmungskettenuntereinheiten. Dies bewirkt eine Störung des Elektronenflusses durch die Atmungskette und dadurch eine weiter vermehrte ROS-Produktion. Bei Überschreiten eines bestimmten Schädigungsschwellenwertes (ca. 60-85% aller mtDNA-Moleküle einer Zelle) kommt es zu einer Funktionsstörung und letztlich zum Untergang der betroffenen Zellen, was sich als „normales Altern“ oder aber als neurodegenerative Erkrankung äußern kann. Postmitotische Gewebe mit hohem Energiebedarf, wie Gehirn und Muskel, sind besonders von diesem Teufelskreis betroffen, da sie einen hohen Sauerstoff-Umsatz haben und geschädigte Zellen nicht in relevantem Umfang erneuert werden können. Im Folgenden sollen wichtige experimentelle Befunde in Bezug auf die mitochondriale Hypothese von Parkinson- und Alzheimer-Erkrankung sowie des Alterns diskutiert werden (Lin und Beal 2006).

Morbus Parkinson. Erste bedeutsame Hinweise für eine mitochondriale Funktionsstörung in der Pathogenese der Parkinson-Erkrankung stammten aus der Beobachtung, dass die Einnahme der Designerdroge MPTP (1-Methyl-4-Phenyl-1,2,3,6-Tetrahydropyridin) bei kalifornischen Drogenkonsumenten zur Entwicklung eines Parkinson-Syndroms

Tab.: Bezug bekannter Parkinson-Gene zu den Mitochondrien

| Gen Locus Erbgang Genprodukt | Bezug zu den Mitochondrien |
|--|---|
| PARK1/4 4q21 AD α-Synuclein | <ul style="list-style-type: none"> • Lokalisiert teilweise in die Mitochondrien • Überexpression von mutantern α-Synuclein führt im Mausmodell zur mitochondrialen Funktionsstörung und vermehrtem oxidativen Stress • α-Synuclein-KO-Mäuse sind resistent gegenüber mitochondrialen Toxinen • Transgene Mäuse mit mutanter α-Synuclein-Überexpression haben morphologisch veränderte Mitochondrien • Oxidativer Stress und Komplex I-Inhibitoren führen zu vermehrter α-Synuclein-Aggregation |
| PARK2 6q25 AR Parkin | <ul style="list-style-type: none"> • Lokalisiert teilweise in die Mitochondrien • Überexpression steigert die mtDNA-Transkription und Translation • Kombiniertes Komplex I- und IV-Defekt im Blut betroffener Patienten • KO-Mäuse zeigen eine verminderte Atmungskettenfunktion und eine gesteigerte Rotenon-Empfindlichkeit • KO-Fliegen entwickeln Muskelpathologie mit mitochondrialen Störungen |
| PARK6 1p36 AR PINK1 | <ul style="list-style-type: none"> • Lokalisiert in die Mitochondrien (besitzt eine MTS) • Humane Mutationen sind mit einem reduziertem mitochondrialen Membranpotenzial assoziiert • KO-Fliegen haben einen mitochondrialen Phänotyp mit Muskelpathologie, gestörter Mitochondrienmorphologie und ATP-Mangel sowie gesteigerter Rotenon-Sensitivität (analog Parkin-KO) |
| PARK7 1p36 AR DJ-1 | <ul style="list-style-type: none"> • Lokalisiert in die Mitochondrien • Vermittelt Schutz vor oxidativem Stress • KO-Mäuse zeigen vermehrte Empfindlichkeit gegenüber MPTP und vermehrten oxidativen Stress |
| PARK13 2p12 ? HtrA2/Omi | <ul style="list-style-type: none"> • Mitochondriales Protein (nukleär kodiert) • Mutationen führen in der Zellkultur zu vermindertem mitochondrialen Membranpotenzial • Kann durch PINK1 (s. oben) phosphoryliert werden und wirkt dadurch evtl. protektiv gegenüber mitochondrialem Stress |

Abkürzungen: AD = autosomal dominant; AR = autosomal rezessiv; KO = Knock-Out; MTS = mitochondrial targeting sequence

mit typischen klinischen und neuropathologischen Charakteristika führte (Langston et al. 1984). Der aktive Metabolit MPP⁺ ist ein Inhibitor von Komplex I der Atmungskette und führt zur selektiven Schädigung dopaminergischer Hirnstammneurone. MPTP und andere Komplex I-Inhibitoren (z.B. die Pestizide Rotenon und Paraquat) wurden seither erfolgreich *in vitro* und *in vivo* zur Induktion eines Parkinson-Syndroms und einer dopaminergen Zellschädigung eingesetzt (Betarbet et al. 2000). Eine verminderte Komplex I-Aktivität (ca. 35% Reduktion) bzw. -Proteinmenge als Hinweis für eine Störung der mitochondrialen Energieproduktion konnte wiederholt und mit unterschiedlichen Methoden in der *Substantia Nigra* sowie in anderen Geweben und Zelltypen zumindest einer Subgruppe von

Parkinson-Patienten nachgewiesen werden (Schapira 2008). Vor dem Hintergrund der weiter oben dargestellten großen Bedeutung von oxidativem Stress für die Pathogenese der Erkrankung ist in diesem Zusammenhang erwähnenswert, dass Komplex I der einzige Komplex der Atmungskette ist, für den eine Beeinträchtigung durch endogene ROS gezeigt werden konnte (Keeney et al. 2006). Die Inhibition von Komplex I führt neben der vermehrten Generierung von ROS vor allem zu einer Minderung der ATP-Produktion. Als Konsequenz dieser Faktoren kann es zu einer Verschiebung des Gleichgewichts innerhalb der betroffenen Zellen hin zu einem Überwiegen pro-apoptischer Mechanismen kommen (Perier et al. 2005). Die Ursache der Komplex I-Störung wird kontrovers diskutiert. Sowohl

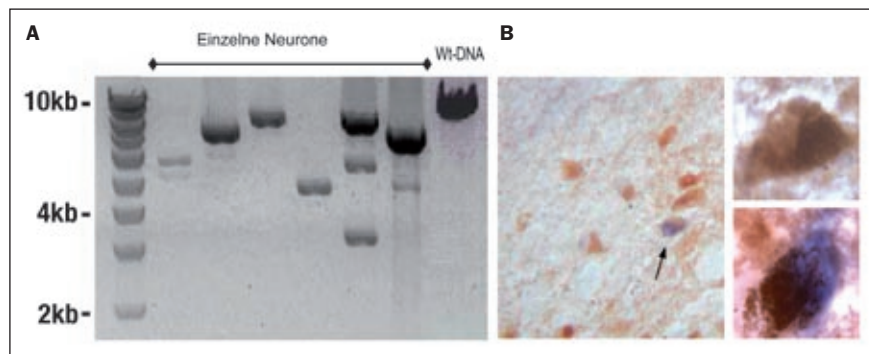


Abb. 5 Akkumulation mitochondrialer Schädigung in humanen dopaminergen *Substantia nigra*-Neuronen bei der Parkinson-Erkrankung. (A) Long-range-PCR aus der DNA einzelner dopaminerges Neurons. Die rechte Spur zeigt die normale Wildtyp-mtDNA-Bande (aus Blut-DNA). Alle kürzeren Banden weiter links entsprechen mtDNA-Deletionen in einzelnen Neuronen. Die Deletionen sind z.T. mehr als 6000 Basenpaare groß. (B) COX/SDH-Färbung einer menschlichen *Substantia nigra*. COX-positive (=normale Funktion der Atmungskette) Neurone sind braun, COX-negative (=Störung von mitochondrialen Einheiten der Atmungskette) sind durch das Überwiegen der SDH-Reaktion blau (Pfeil). Daneben vergrößerte Darstellung eines COX-positiven (oben) sowie eines COX-negativen (unten) Neurons.

endogene wie auch exogen-toxische Faktoren kommen hierfür in Frage (Peng et al. 2007). Es konnte z.B. ein Zusammenhang zwischen alimentärer Komplex I-Inhibition durch die Karibikfrucht Soursop (Wirkstoff: Annonacin) und Entwicklung eines atypischen Parkinson-Syndroms gezeigt werden (Lannuzel et al. 2007). Umgekehrt konnte im Rotenon-Modell der Ratte nach Gentherapie mit einem Hefe-Komplex I-Derivat der Phänotyp erheblich gebessert werden (Marella et al. 2008).

Weitere wichtige Indizien für die zentrale Bedeutung der Mitochondrien bei der Parkinson-Erkrankung liefert das zunehmend bessere Verständnis der genetisch bedingten Parkinson-Formen. Unter anderem führen autosomal vererbte Mutationen in den nukleären Genen für PINK1, DJ-1, Parkin und α -Synuclein zu einem Parkinson-Syndrom (Gasser 2007, Schapira 2008). Alle diese Proteine haben direkte oder indirekte räumliche bzw. funktionelle Verbindungen zu den Mitochondrien, und gehen im Krankheitsfall mit mitochondrialen Störungen einher (Tabelle 1).

Die im Vorangegangenen beschriebenen genetischen Ursachen eines Parkinson-Syndroms betreffen ausschließlich Mutationen in nukleär kodierten Genen. Welche Hinweise gibt es auf eine Störung der mtDNA in der Pathogenese der Parkinson-Erkrankung? Hinweise für eine Beteiligung der mtDNA in der Pathogenese der Erkrankung stammen aus eleganten Versuchen mit sogenannten Cybrid-Zellen. Hierbei überträgt man selektiv die mtDNA von Patienten in Zelllinien, die ihrerseits keine mtDNA mehr besitzen (sog. Rho0-Zellen). Hierdurch kann man den spezifischen Einfluss der mtDNA auf die Krankheitsentstehung

unabhängig von der nukleären DNA untersuchen. Diese „genetische Transplantation“ der mtDNA von Parkinson-Patienten führte in den Rho0-Zellen zur Entstehung eines Komplex I-Defizits (Swerdlow et al. 1996). Dies legt nahe, dass dieser bei der Parkinson-Erkrankung reproduzierbar nachgewiesene Atmungskettendefekt tatsächlich durch mtDNA-Defekte (Mutationen, Deletionen) mitbedingt ist.

Bereits seit mehr als 15 Jahren wurde die Frage kontrovers diskutiert, ob erworbene (somatische) Deletionen der mtDNA eine Rolle bei der Parkinson-Erkrankung spielen. Mit quantitativen Einzelzellmethoden konnten wir vor kurzem zeigen (Bender et al. 2006), dass dopaminerge *Substantia nigra*-Neurone von Parkinson-Patienten und gleichaltrigen Kontrollen in erheblichem Umfang mtDNA-Deletionen anhäufen (Abbildung 5a). Die durchschnittliche Deletionsbelastung von mehr als 50% der Gesamt-mtDNA bei den Parkinson-Patienten erreichte dabei annähernd den Bereich des Schwellenwertes, ab dem mitochondriale Mutationen bzw. Deletionen zu einem Phänotyp führen. Dementsprechend zeigten sich auch mehr Neurone mit einer histologisch nachweisbaren Störung des mitochondrialen Energiestoffwechsels in der *Substantia nigra* der Parkinson-Patienten (Abbildung 5b).

Die Ursache des vermehrten Auftretens von mtDNA-Deletionen ist nicht abschließend geklärt. Vieles spricht jedoch dafür, dass es der dopaminerge Phänotyp an sich ist, der zu einer vermehrten oxidativen Schädigung der *Substantia nigra*-Neurone führt.

Es gibt jedoch auch Konstellationen, in denen die Ursache von mtDNA-Deletionen

genau bekannt ist. Die nukleär kodierte mitochondriale DNA-Polymerase γ (POLG) ist für die fehlerfreie Vervielfältigung (Replikation) der mtDNA zuständig. Dementsprechend führen bestimmte Mutationen in diesem Gen durch fehlerhafte Replikation zu multiplen mtDNA-Deletionen. POLG-Mutationen können zum Phänotyp der autosomal vererbten CPEO führen (siehe oben), und ein Teil dieser Patienten zeigt zudem ein Parkinson-Syndrom mit typischen nuklearmedizinischen Befunden (Luoma et al. 2004). Hierin zeigt sich der direkte Zusammenhang zwischen mtDNA-Deletionen und der Entwicklung eines Parkinson-Phänotyps.

Die große Herausforderung bei der Interpretation der ungeheuren Datenflut mitochondrialer Befunde bei der Parkinson-Erkrankung ist die Integration der auf den ersten Blick ganz unterschiedlichen und unabhängigen Evidenzstränge (z.B. Toxine, Gene, oxidativer Stress). Wie passen die mitochondrialen Befunde (z.B. mtDNA-Deletionen), die genetischen Erkrankungsformen (z.B. DJ-1), die Komplex I-Inhibition und die besondere Vulnerabilität dopaminerges *Substantia nigra*-Neurone zusammen? Ein mögliches Erklärungsmodell zeigt die Abbildung 6. Darin postulieren wir, dass eine Energiemangelversorgung der Zelle entweder durch eine direkte Inhibition von Atmungskettenkomplexen oder durch eine mtDNA-Insuffizienz der entscheidende Pathomechanismus der Parkinson-Erkrankung ist. Auch Umweltfaktoren und neue genetische Erkenntnisse lassen sich gut in dieses Modell integrieren. So attraktiv eine solche „große vereinheitlichende Theorie“ wäre, kann es sich bei den Parkinson-Syndromen auch um mehrere unabhängige Formen mit einer gemeinsamen neuropathologischen Endstrecke (Verlust dopaminerges Neurone) und einem sehr ähnlichen klinischen Phänotyp handeln.

Morbus Alzheimer. Eine Vielzahl von Befunden stützt die Annahme einer mitochondrialen Funktionsstörung auch in der Pathogenese der Alzheimer-Erkrankung. Proteine, die mit der Erkrankung assoziiert sind (amyloid precursor protein, APP, β -Amyloid, A β) haben einen direkten Einfluss auf die Mitochondrien und verursachen eine mitochondriale Funktionsstörung (Lustbader et al. 2004). APP besitzt eine mitochondriale Erkennungssequenz und kann dadurch über die mitochondriale Proteinimport-Maschinerie in die Mitochondrien aufgenommen werden. Die Überexpression von APP im Mausmodell führt zu einer „Verstopfung“ dieses für die Mitochondrien essenziellen Importmechanismus und führt dadurch zu einer mitochondrialen Funktionsstörung und einem gestörten Energiestoffwechsel (Anandatheerthavarada et al. 2003). A β kann

ebenfalls in die Mitochondrien gelangen und durch die Interaktion mit verschiedenen Proteinen und Atmungskettenkomplexen zur Störung der Energieproduktion und zur Entstehung von ROS beitragen (Manczak et al. 2006). Im Gehirn von Alzheimer-Patienten sind in diesem Zusammenhang in Analogie zu den Befunden bei der Parkinson-Erkrankung mehr COX-negative Neurone nachweisbar als bei gleichaltrigen Kontrollen (Cottrell et al. 2001).

Oxidative Schädigung ist im Gehirn von betroffenen Patienten sowie in transgenen Alzheimer-Tiermodellen bereits nachweisbar, noch bevor sich die typische Plaque-Pathologie entwickelt und scheint somit ein früher Mechanismus in der Pathogenese der Erkrankung zu sein. Die zusätzliche experimentelle Verstärkung von oxidativem Stress im transgenen Tiermodell bedingt höhere A β -Konzentrationen und vermehrte Plaque-Ablagerungen. Ähnliche Effekte können durch eine Hemmung des mitochondrialen Energiestoffwechsels hervorgerufen werden (Velliquette et al. 2005).

Auch für die Alzheimer-Erkrankung gibt es Hinweise, dass Störungen der mtDNA eine Rolle in der Krankheitsentwicklung spielen könnten. Cybrid-Zellen (s. oben) mit Patienten-mtDNA entwickeln die gleichen Störungen der oxidativen Phosphorylierung, wie sie im Gehirn von Alzheimer-Patienten gefunden werden können (Swerdlow et al. 1997). Bisher konnten jedoch trotz der mtDNA-Sequenzierung großer Patientenkollektive keine prädisponierenden Mutationen, Polymorphismen oder Haplotypen identifiziert werden. Allerdings finden sich mehr Punktmutationen in der mtDNA-Kontrollregion im Gehirn von Alzheimer-Patienten als von gleichaltrigen Kontrollen. Diese Mutationen können zu einer Störung der mitochondrialen Transkription und Replikation und somit in letzter Konsequenz zu einer Störung der Energieproduktion durch verminderte Bereitstellung von mitochondrial kodierten Atmungskettenkomplexen führen (Coskun et al. 2004).

Mitochondriale Dysfunktion beim Altern. Die wissenschaftliche Evidenz, dass Altern mit Schädigung und Funktionsstörung der Mitochondrien einhergeht, ist überwältigend. Schon 1992 konnte in mehreren humanen postmitotischen Geweben (u. a. Gehirn und Muskel) gezeigt werden, dass es im Rahmen des Alterns zur Akkumulation von mtDNA-Mutationen und -Deletionen kommt (Corral-Debrinski et al. 1992), was zur Frage führte: „Growing old: the most common mitochondrial disease of all?“ (Harding 1992). Weit aus schwieriger zu beurteilen ist jedoch, ob es sich hierbei um eine bloße Korrelation

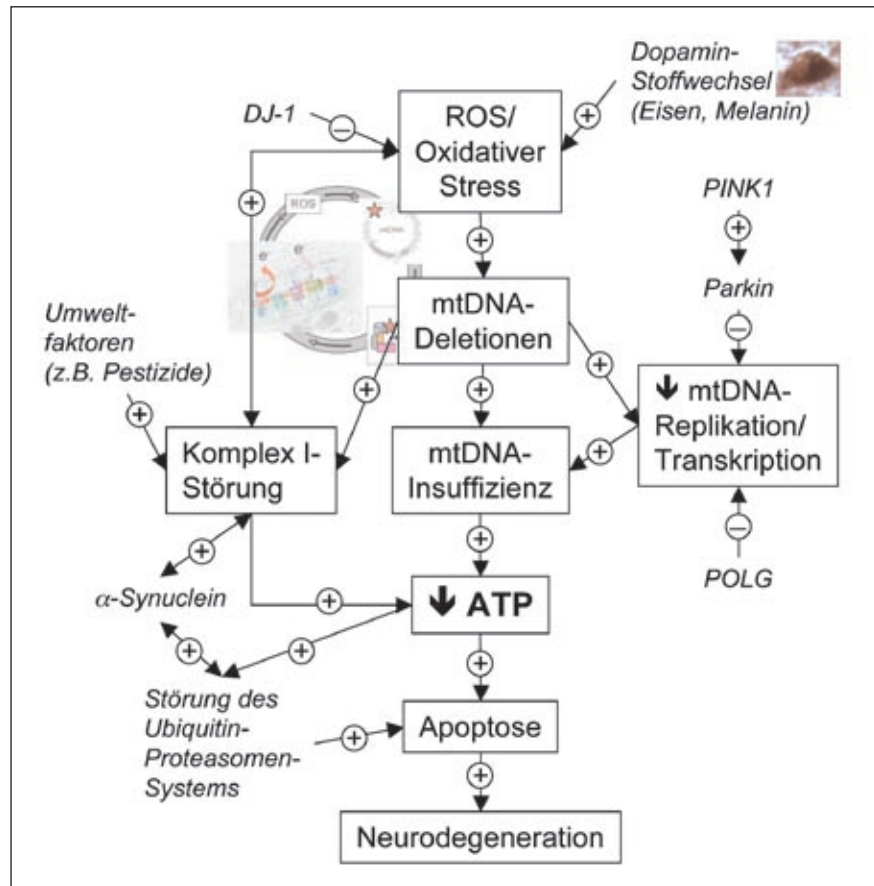


Abb. 6 Erweiterte mitochondriale Hypothese zur Pathogenese der Parkinson-Syndrome. Zentraler Pathomechanismus ist der mitochondriale ATP-Mangel, der zur Initiierung der Apoptose-Kaskade und zum Zelltod führt. Der ATP-Mangel kann entweder von einer insuffizienten Ausstattung der Zelle mit intakten mtDNA-Molekülen oder von einer direkten Hemmung der Atmungskettenkomplexe (hier stellvertretend Komplex I) herrühren. Der „molekulare Teufelskreis“ (s. Abb. 4) führt zu einer zunehmenden mtDNA- und Komplex I-Störung. Grund für die besondere Vulnerabilität der dopaminergen Neurone ist der dopaminerge Stoffwechsel mit vermehrtem Anfall von ROS und von toxischen Dopaminmetaboliten. Die Komplex I-Inhibition kann sowohl endogen durch ROS wie auch exogen durch Umweltfaktoren entstehen. Nukleäre Gene, die ein Parkinson-Syndrom hervorrufen können, sind in der Abbildung integriert. POLG, PINK1 und Parkin können z.B. über eine Steigerung von mtDNA-Replikation und Transkription die Verfügbarkeit von mtDNA bzw. mtDNA-kodierter Proteine steigern. Mutationen in diesen Genen führen über einen Funktionsverlust zu verminderter mtDNA-Bereitsstellung und tragen somit zur mtDNA-Insuffizienz bei. (Pluszeichen = verstärkt; Minuszeichen = vermindert; ↓ = Abnahme)

oder tatsächlich um einen kausalen Zusammenhang handelt. Sind mitochondriale Mechanismen teilweise verantwortlich für altersbedingte Funktionsstörungen oder sind sie nur sekundäre Erscheinungen? Sarkopenie bezeichnet einen kontinuierlichen Verlust von Skelettmuskelmasse und -kraft, der ca. ab dem 50. Lebensjahr einsetzt. Dieser Funktionsverlust ist verbunden mit Aktivitätsminderungen der mitochondrial kodierten Atmungskettenkomplexe, nicht jedoch des rein nukleär kodierten Komplex II (Hiona und Leeuwenburgh 2008). Diese Konstellation spricht für eine Schädigung der mtDNA als

Ursache für die mitochondriale Funktionsminderung. Muskelfasern mit einer eindeutigen mitochondrialen Funktionsstörung nahmen nicht nur mit dem Alter erheblich zu, sondern wiesen auch die größte Belastung mit mtDNA-Deletionen bzw. -Punktmutationen auf (Bua et al. 2006). Wichtige Indizien für einen kausalen Zusammenhang zwischen mtDNA-Schädigung und Altern stammen von der „mtDNA-Mutator-Maus“, bei der es durch eine POLG-Mutation (s. oben) bereits früh zur Akkumulation multipler mtDNA-Punktmutationen und -Deletionen kommt (Trifunovic et al. 2004). Diese mtDNA-Schädigung führt zu



einer reduzierten Lebensspanne sowie zu vorzeitig einsetzendem Altern unterschiedlicher Organsysteme. Dieser Alterungs-Phänotyp ist verbunden mit einer kontinuierlichen Abnahme der Atmungskettenfunktion und einer verminderten ATP-Produktion. Auch wenn bei diesen Mäusen kein wesentlich vermehrter oxidativer Stress nachgewiesen werden konnte (Kujoth et al. 2005), weisen zahlreiche andere Untersuchungen auf die Bedeutung von oxidativer Schädigung für das Altern (Balaban et al. 2005). Unter anderem korreliert die maximal mögliche Lebensdauer einer Spezies direkt mit der Produktionsrate von ROS (Perez-Campo et al. 1998). Die Überexpression von antioxidativen Enzymen verlängert im Tiermodell die Lebensdauer (Schriner et al. 2005).

Therapeutische Überlegungen

Trotz der enormen Fortschritte der mitochondrialen Medizin in den letzten 20 Jahren, insbesondere in der Diagnostik und in der Aufklärung der molekularen Mechanismen, konnten bislang keine wesentlichen Verbesserungen der Therapie erzielt werden. Das Fehlen ursächlicher Therapien darf allerdings nicht zum therapeutischen Nihilismus verleiten, da viele Manifestationen mitochondrialer Erkrankungen auf Symptomebene gut behandelt werden können. Dies gilt z. B. für die Pharmakotherapie epileptischer Anfälle, Herzschrittmacher bei schweren Reizleitungsstörungen und die chirurgische Lidrafung bei Ptose. Kontrollierte Studien sind aufgrund der Seltenheit und Heterogenität der Erkrankungen sowie ihres ausgesprochen variablen und schlecht untersuchten natürlichen Verlaufs nur schwer durchzuführen, so dass Einzelfallberichte und kleine Fallserien dominieren. Auch der beliebte Einsatz von CoQ bei mitochondrialen Erkrankungen beruht letztlich auf einer schlechten Evidenzlage (Bresolin et al. 1990, Matthews et al. 1993). Gegen CoQ-Therapie spricht, dass bei den meisten mitochondrialen Erkrankungen die CoQ-Konzentration im Muskel normal oder sogar erhöht ist (Matthews et al. 1993). Eine Ausnahme stellen die oben beschriebenen Syndrome mit primärem CoQ-Mangel dar, die sich nach Supplementation deutlich bessern können. Auch für die Gabe verschiedener Vitamine gibt es keine überzeugende Evidenz (Matthews et al. 1993). Die Supplementation von Kreatin, einer körpereigenen Substanz mit entscheidender Rolle in der Regulation des Energiemetabolismus, führt bei gesunden Individuen zu einer bis zu 20%igen Zunahme der Maximalkraft (Greenhaff et al. 1993). Einige kontrollierte Studien bei mitochondrialen Erkrankungen führten zu widersprüch-

lichen Ergebnissen (Tarnopolsky et al. 1997; Tarnopolsky und Martin 1999; Klopstock et al. 2000; Kornblum et al. 2005), so dass hier auch keine eindeutigen Empfehlungen ausgesprochen werden können. Durch die zunehmende nationale und internationale Zusammenarbeit entstehen in den letzten Jahren vermehrt Patientenregister und Studien zum natürlichen Verlauf. Auch werden die ersten randomisierten, Placebo-kontrollierten Studien durchgeführt, z. B. zur Wirksamkeit des CoQ-Derivats Idebenone bei Friedreich-Ataxie und bei LHON.

Aus den geschilderten Zusammenhängen zwischen mitochondrialer Dysfunktion, neurodegenerativen Erkrankungen und Altern ergibt sich die faszinierende Möglichkeit, dass zukünftige Therapien für die mitochondrialen Erkrankungen zugleich als neuroprotektive Medikamente gegen M. Parkinson, M. Alzheimer und andere neurodegenerative Prozesse sowie für ein gesundes Altern dienen könnten (Bender et al. 2007).

Literatur

- Bender, A., Beckers, J., Schneider, I., Hölter, S.M., Haack, T., Ruthsatz, T., Vogt-Weisenhorn, D.M., Becker, L., Genius, J., Rujescu, D., Irmeler, M., Mijalski, T., Mader, M., Quintanilla-Martinez, L., Fuchs, H., Gailus-Durner, V., de Angelis, M.H., Wurst, W., Schmidt, J., Klopstock, T. (2007): Creatine improves health and survival of mice. *Neurobiol Aging* 29: 1404-1411
- Bender, A., Krishnan, K.J., Morris, C.M., Taylor, G.A., Reeve, A.K., Perry, R.H., Jaros, E., Hershenson, J.S., Betts, J., Klopstock, T., Taylor, R.W., Turnbull, D.M. (2006): High levels of mitochondrial DNA deletions in *substantia nigra* neurons in aging and Parkinson disease. *Nat Genet* 38: 515-517.
- Hiona, A., Leeuwenburgh, C. (2008): The role of mitochondrial DNA mutations in aging and sarcopenia: Implications for the mitochondrial vicious cycle theory of aging. *Exp Gerontol* 43: 24-33.
- Lin, M.T., Beal, M.F. (2006): Mitochondrial dysfunction and oxidative stress in neurodegenerative diseases. *Nature* 443: 787-795.
- Schapira, A.H. (2008): Mitochondria in the aetiology and pathogenesis of Parkinson's disease. *Lancet Neurol* 7: 97-109.

Eine vollständige Literaturliste kann bei den Autoren angefordert werden.

Danksagung

Die Autoren danken der Deutschen Forschungsgemeinschaft (INST 86/1047-1 FUGG), dem Bundesministerium für Bildung und Forschung (01GR0434), der Else-Kröner-Fresenius-Stiftung (P65/06//EKMS06/13) und dem Förderprogramm

für Forschung und Lehre (FöFoLe) an der medizinischen Fakultät der LMU München für die Unterstützung ihrer Arbeit.

Kurzbiographien

Thomas Klopstock: geb. 16.02.1964 in Immenstadt. Studium der Humanmedizin in München und Boston. Promotion 1990 am Institut für Physiologie, Chemie der LMU München. Facharztausbildung Neurologie LMU München (Prof. Brandt). Habilitation 2001 im Fach Neurologie über „Klinik, Genetik und Therapie mitochondrialer Erkrankungen“. Stipendium der European Neurological Society 2001, Istituto Nazionale Neurologico, Mailand (Prof. Zeviani). Derzeit Oberarzt am Friedrich-Baur-Institut der Neurologischen Klinik, LMU München. Schwerpunkte: mitochondriale, neuromuskuläre, neurogenetische und neurodegenerative Erkrankungen; Zusammenhang zwischen mitochondrialer Dysfunktion, Neurodegeneration und Altern.

Andreas Bender: geb. 30.11.1970 in Konstanz. Studium der Humanmedizin in Düsseldorf, London und München. Facharztausbildung Neurologie LMU München (Prof. Brandt). Stipendium der European Neurological Society 2004, Newcastle Upon Tyne (Prof. Turnbull). 2007/2008 Stipendiat Else-Kröner-Fresenius-Stiftung, Dept. Neurosciences (Prof. Masliah), UCSD, La Jolla, USA. Derzeit wissenschaftlicher Assistent Neurologische Klinik, LMU München. Schwerpunkte: mitochondriale und neurodegenerative Erkrankungen; Zusammenhang zwischen mitochondrialer Dysfunktion, Neurodegeneration und Altern.

Korrespondenzadresse

Prof. Dr. med. Thomas Klopstock
Neurologische Klinik und Poliklinik
Friedrich-Baur-Institut
Ludwig-Maximilians-Universität München
Ziemssenstr. 1a, 80336 München
Tel.: +49-(0)89-5160-7474
Fax: +49-(0)89-5160-7402
E-Mail: thomas.klopstock@med.uni-muenchen.de

Dr. med. Andreas Bender
Neurologische Klinik und Poliklinik
Klinikum Großhadern
Ludwig-Maximilians-Universität München
Marchioninstr. 15, 81377 München
Tel.: +49-(0)89-7095-7804
Fax: +49-(0)89-7095-7802
E-Mail: andreas.bender@med.uni-muenchen.de

Dieser Preis
wird verliehen durch
die Neurowissenschaftliche
Gesellschaft e.V. für herausragende
Leistungen auf dem Gebiet der Hirnforschung.

Der Förderpreis von EUR 20.000,- soll junge Wissenschaftler/
innen bis zu einem Alter von 35 Jahren unterstützen.
Voraussetzung ist eine durch Publikationen dokumentierte
hervorragende Forschungsarbeit. Der/die Bewerber/in
sollte in einem deutschen Labor arbeiten oder als
Deutsche/r im Ausland tätig sein. Die Bewer-
bung kann entweder direkt oder durch
Vorschlag erfolgen. Bewerbungen aus
allen Gebieten der Neurowissen-
schaft sind willkommen.
Mitgliedschaft in der Neu-
rowissenschaftlichen
Gesellschaft ist
nicht Voraus-
setzung.

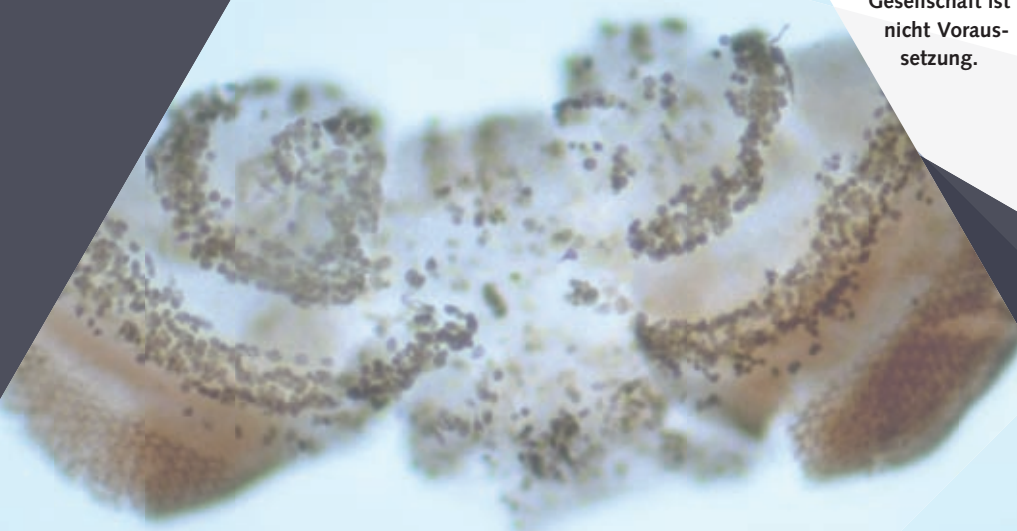


Abb.: Steffen Harzsch, Jena

Schilling-Forschungspreis

der Neurowissenschaftlichen Gesellschaft

2009

Die Preisverleihung erfolgt
auf der Göttinger Tagung der
Neurowissenschaftlichen Gesellschaft 2009
vom 25.-29. März 2009.



Die schriftliche Bewerbung soll
bis spätestens 15. Oktober 2008 bei der
Geschäftsstelle der Neurowissenschaftlichen Gesellschaft e.V.
Max-Delbrück-Centrum für Molekulare Medizin (MDC) Berlin-Buch
Robert-Rössle-Str. 10
13122 Berlin
E-Mail: gibson@mdc-berlin.de
eingegangen sein.

Die Bewerbung sollte folgende Unterlagen enthalten:

1. Lebenslauf (max. 1 Seite)
2. Publikationsliste
3. Bedeutung der Forschungsarbeit (max. 2 Seiten)
4. Stellungnahme(n) renommierter Wissenschaftler/innen



M. Parkinson – Zukünftige Therapieoptionen aus der Grundlagenforschung

Vincent Ries, Candan Depboylu, Oscar Arias-Carrión, Wolfgang H. Oertel und Günter U. Höglinger

Zusammenfassung

Die derzeitige Therapie des Morbus Parkinson ist im Wesentlichen eine symptomatische Behandlung, durch die ein Ausgleich des bestehenden Dopaminmangels im Striatum der Patienten erreicht werden soll bzw. die Dysbalance in den Regelkreisen der Basalganglien normalisiert werden soll. Der Wunsch, die im Rahmen der Erkrankung zugrunde gehenden Neurone vor einem weiteren Untergang zu schützen (Neuroprotektion) und dadurch das Fortschreiten der Erkrankung zu verlangsamen oder zu stoppen, ist Gegenstand intensiver Forschungen. Ein anderer Ansatz hat den Ersatz der zugrunde gegangenen Neurone zum Ziel (Neurorestoration), z. B. mittels Transplantation Dopamin produzierender Zellen oder einer Therapie mit Wachstumsfaktoren. Aufgrund der rasanten Entwicklung insbesondere auf dem Gebiet der Genterapie mit Durchführung einer Reihe von Studien im Patienten wollen wir in diesem Übersichtsartikel den aktuellen Stand sowie zukünftige Entwicklungen bezüglich neuroprotektiver Strategien und zell- und genterapeutischer Therapieansätze darstellen.

Abstract

Parkinson's disease – from basic research to future therapy

Current therapies in Parkinson's disease are primarily symptomatic, replacing lost striatal dopamine or restoring basal ganglia output to more physiological patterns. It is presently subject of intensive research to forestall disease progression by preventing further neurodegeneration (neuroprotection). Another experimental approach is to replace lost neurons by transplantation of dopamine producing cells or to restore dying neurons by the administration of neurotrophic factors (neurorestoration). There has been considerable progress especially in the field of gene therapy, that has moved from preclinical to clinical studies. In this review, we summarize current findings and discuss future directions in neuroprotective approaches as well as cell and gene therapy in Parkinson's disease.

Key words: Parkinson's disease; neuroprotection; neurorestoration; cell therapy; gene therapy

Einleitung

Der Morbus Parkinson ist die zweithäufigste neurodegenerative Erkrankung, welche ein bis zwei Prozent der 65-Jährigen in der Bevölkerung betrifft. In Anbetracht der demografischen Entwicklung dürfte die Zahl der an M. Parkinson erkrankten Patienten – derzeit ungefähr 250.000 in Deutschland – in Zukunft noch deutlich ansteigen. Ursache und Pathomechanismus des zugrunde liegenden neurodegenerativen Prozesses sind bislang nur teilweise aufgeklärt. Der Untergang dopaminergere Mittelhirnneurone in der Substantia nigra pars compacta (SNpc) mit einem daraus resultierenden Dopamindefizit im Striatum kennzeichnen die Erkrankung aus neuropathologischer Sicht, dabei ist der Nervenzelluntergang jedoch

nicht auf das dopaminerge nigrostriatale System beschränkt.

Die Kardinalsymptome des klinischen Beschwerdebildes sind Bradykinese, Ruhetremor, Rigor und posturale Instabilität. Diese Symptome resultieren aus einer Neurotransmitter-Dysbalance im Regelkreis der Basalganglien infolge des Dopaminmangels (Abbildung 1). Die derzeitige Therapie ist im Wesentlichen eine symptomatische Behandlung im Sinne einer Dopaminersatztherapie. Zu Beginn des Krankheitsverlaufes kann darunter eine sehr gute Symptomkontrolle und eine deutliche Verbesserung der Lebensqualität erreicht werden, im Langzeitverlauf wird die Therapie durch auftretende Komplikationen erschwert. Auch der Nutzen operativer Verfahren (Tiefenhirnstimulation des

N. subthalamicus) ist erwiesen, erfordert jedoch eine lebenslange Anbindung an eine Spezialambulanz.

Aufgrund aktueller Entwicklungen und Studien wollen wir im Rahmen dieses Artikels einen kurzen Überblick über aktuelle und mögliche zukünftige Ansätze in der Zell- und Genterapie sowie über neuroprotektive Strategien in der Behandlung des Morbus Parkinson geben.

Neuroprotektive Strategien bei Morbus Parkinson

Der Verlust der dopaminergen Innervation des Striatums durch die Degeneration der entsprechenden Projektionsneurone in der Substantia nigra ist der Hauptgrund für die motorischen und ein wesentlicher Grund für die nicht-motorischen Symptome bei der Parkinsonkrankheit. Das Ziel neuroprotektiver Therapien ist es, das weitere Absterben der nigralen dopaminergen Neurone zu verhindern, um dadurch die Krankheitsprogression zu verlangsamen oder sogar zu stoppen. Die Rettung von intakten Neuronen vor dem Zelltod ist ein Teil der Neuroprotektion (Neurorescue). Die Erhöhung der Zahl der dopaminergen Neurone (Neurorestoration) z. B. durch Zellimplantation oder durch Gebrauch von neurotrophischen Faktoren gehört nicht im engeren Sinne zur Neuroprotektion.

Identifikation von Medikamenten mit potenziell neuroprotektiver Wirksamkeit. Eine Neuroprotektion bei der Parkinsonkrankheit dürfte aufgrund theoretischer Überlegungen und experimenteller Befunde durch Antioxidation, Antiapoptose, mitochondriale Stabilisation, Glutamat-Antagonismus, Adenosin-Antagonismus und Antiinflammation erzielt werden. Im Zuge der fortschreitenden Identifizierung von möglichen, neuroprotektiven Substanzen in präklinischen Untersuchungen wurde das Committee to Identify Neuroprotective Agents in Parkinson's (CINAPS) zusammengestellt, dessen Aufgabe sein sollte, potenziell neuroprotektive Substanzen als Kandidaten für klinische Studien zu bestimmen. Vier primäre Kriterien wurden hierfür beurteilt: (i) wissenschaftliche Rationale, (ii) Durchgängigkeit über die Blut-Hirn-Schranke, (iii) Daten über adäquate Sicherheit und (iv) Tolerabilität.

Basierend auf diesen Kriterien identifizierte das CINAPS folgende, potentiell neuroprotektive Substanzen, welche bereits jetzt für klinische Studien einsetzbar scheinen: Koffein, Coenzym Q₁₀, Kreatin, Östrogen, GM-1 Gangliosid, Minozyklin, Nikotin, GPI-1485, Pramipexol, Rasagi-

lin, Ropinirol und Selegilin (Ravina et al. 2003). Exemplarisch sollen hier einige Ansätze thematisiert werden.

Antioxidantien. Coenzym Q_{10} ist ein Cofaktor der mitochondrialen Atmungskette und hat potente antioxidative Effekte sowie eine stabilisierende Wirkung auf die mitochondriale Membran. In einer placebokontrollierten Pilotstudie wurden 80 Patienten mit früher Parkinsonkrankheit mit Coenzym Q_{10} in drei verschiedenen Dosierungen (300, 600 oder 1200 mg pro Tag) über einen Zeitraum von 16 Monaten behandelt (Shults et al. 2002). Hierbei schien Coenzym Q_{10} in der höchsten Dosis eine signifikante Besserung in den primären Zielpunkten (UPDRS, vereinheitlichtes, klinisches Bewertungsschema für Morbus Parkinson) zu haben, nicht aber bei den sekundären, wie z. B. der Zeit bis zum Beginn einer L-Dopa-Therapie. Später wurde zudem gezeigt, dass eine Dosis von 2400 mg pro Tag auch gut toleriert werden konnte (Shults et al. 2004). In einer randomisierten, placebokontrollierten deutschen Studie erreichte die dreimal tägliche Gabe von je 100 mg nanoformuliertem Coenzym Q_{10} die gleichen Plasmaspiegel wie die Gabe von täglich 1200 mg standardformuliertem Coenzym Q_{10} , zeigte aber nach drei Monaten keinen klinischen Benefit (Storch et al. 2007).

Kreatin ist ein Nahrungsergänzungsmittel, das eine wichtige Rolle bei der mitochondrialen ATP-Produktion spielt, und wurde in einer placebokontrollierten Studie über zwei Jahre untersucht (Bender et al. 2006). Hierbei zeigte Kreatin keinen signifikanten Benefit in der funktionellen Bildgebung oder bei den Gesamt-UPDRS-Punktwerten bis auf eine mäßige Besserung in der Stimmung.

In der DATATOP-Studie wurde die Wirkung von Selegilin (täglich 10 mg) und des Antioxidants Vitamin E (täglich 2000 IU) auf die Krankheitsprogression untersucht (The Parkinson Study Group, 1993). Vitamin E zeigte hierbei keine nachweisbare Wirkung. Die Wirkung von Selegilin wird nach wie vor kontrovers diskutiert.

Antiapoptotische Substanzen. Es wird allgemein angenommen, dass die Degeneration der nigralen dopaminergen Neurone über einen programmierten Zelltodmechanismus, die Apoptose, verläuft. Eine Klasse von antiapoptotischen Substanzen, die Propargylamine, wurden als neuroprotektiv angesehen. TCH346, manchmal auch CGP3466 genannt, gehört zu den Propargylaminen und ähnelt in seiner Struktur dem Selegilin, besitzt aber keine Monoaminoxidase B (MAO B)-inhibitorische Eigenschaften. Seine antiapoptotische Wirkung soll diese Substanz durch eine Bindung an Glyzeral-

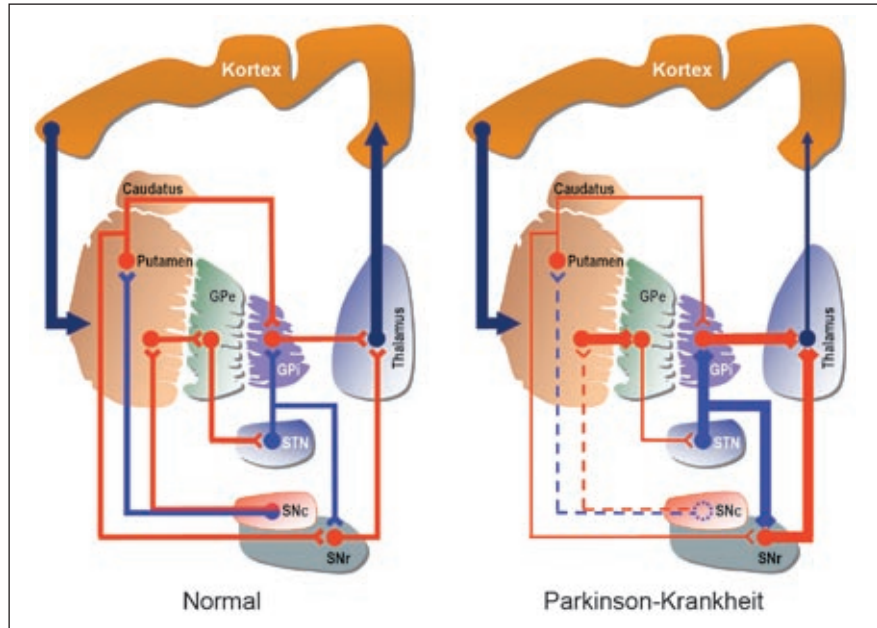


Abb. 1: Regelkreise der Basalganglien. Bei der Parkinsonkrankheit führt der Dopaminmangel in der Substantia Nigra zu einer gesteigerten Aktivität des N. subthalamicus. Daraus resultiert eine Zunahme der Hemmung des Thalamus durch das Pallidum Internum und schließlich eine reduzierte Aktivierung des Motorkortex.

dehyd-3-Phosphat-Dehydrogenase entfalten. Eine randomisierte, placebokontrollierte klinische Studie untersuchte die Wirkung von TCH346 in drei verschiedenen Dosierungen (täglich 0,5, 2,5 oder 10 mg) auf die Krankheitsprogression über einen Zeitraum von 12-18 Monaten (Olanow et al. 2006). Es wurden keine signifikanten Veränderungen in den primären und sekundären Endpunkten durch TCH346 nachgewiesen.

CEP-1347 hemmt die Aktivierung der c-JNK-Signalkaskade, die u. a. den apoptotischen Zelltod vermittelt. In der PRECEPT-Studie wurden medikationsnaive Parkinsonpatienten für eine mehrmonatige Behandlung mit Placebo oder für CEP-1347 randomisiert (Parkinson Study Group PRECEPT Investigators 2007). Auch CEP-1347 konnte in drei untersuchten Dosierungen die Krankheitsprogression der frühen Parkinsonkrankheit nicht günstig beeinflussen.

In einer über wenige Monate verlaufenden doppelblinden, placebokontrollierten Studie wurde gezeigt, dass der Glutamat-Antagonist Riluzol (täglich 100 mg) zwar tolerabel ist, aber keine symptomatische Wirkung bei der Behandlung der Parkinsonkrankheit besitzt (Jankovic und Hunter 2002).

Epidemiologische Studien zeigten eine inverse Assoziation zwischen Zigarettenrauchen und dem Risiko, an einem M. Parkinson zu erkranken. Präklinische Untersuchungen wiesen antiapoptotische und antiinflammatorische Wirkungen von Nikotin über niko-

tinerge Rezeptoren nach. Eine mehrwöchige Behandlung von Parkinsonpatienten mit Nikotinpflaster (tägliche Absorption von 14 mg) war zwar tolerabel, aber im Vergleich zu Placebo klinisch nicht effektiver, wie es in einer randomisierten und doppelblinden Studie gezeigt wurde (Vierregge et al. 2001). Höhere Dosierungen erhöhten die Nebenwirkungsrate und zeigten keine überzeugenden Befunde.

Letztendlich wurde die Relevanz der Apoptose als neuroprotektiver Angriffspunkt in der Behandlung der Parkinsonkrankheit durch die hiesigen Studien generell in Frage gestellt.

Design von Neuroprotektionsstudien. Das Ziel von Neuroprotektionsstudien ist es, den dopaminergen Neuronenverlust von Patienten, die mit der vermeintlichen neuroprotektiven Substanz behandelt wurden, zu prüfen. Da diese Prüfung bei lebenden Patienten bisher unmöglich ist, bedient man sich sog. Outcome-Messungen wie klinischen Klassifizierungsskalen (z.B. UPDRS), Dauer bis zu klinischen Endpunkten (z. B. Dauer bis zu Beginn der Therapie mit L-Dopa bei bis dato unbehandelten Patienten), funktioneller Bildgebung (SPECT, PET) und Mortalität. Jedoch gibt es eine Reihe von substanzialen Problemen mit solchen „Markern“. Bei den früher durchgeführten Neuroprotektionsstudien kristallisierten sich folgende Probleme heraus: (i) Missinterpretation von symptomatischen Effekten der Medikation



als Neuroprotektion, (ii) Fehldiagnose von atypischen Parkinsonsyndromen als typische Parkinsonkrankheit, (iii) normale, basale Radionuklidverteilung bei Patienten mit klinisch möglicher Parkinsonkrankheit, (iv) Fehlen von klinischen Korrelaten in funktionellen Bildgebungsstudien, (v) differenzielle Regulation der Ligandenpharmakokinetik bei funktionellen Bildgebungsstudien durch die Medikation, (vi) geringe klinische Ausprägung des neuroprotektiven Effektes.

Lektion von früheren Neuroprotektionsstudien. Die ersten klinischen Neuroprotektionsstudien bei M. Parkinson fanden in den frühen 80ern statt, als oxidativer Stress als grundlegende Ursache des dopaminergen Zellverlustes angesehen wurde. So konzentrierten sich die früheren Arbeiten auf Selegilin, einen selektiven, irreversiblen MAO B-Hemmer, der in Tiermodellen eine Protektion der dopaminergen Neurone aufwies. Selegilin zeigte in den definierten klinischen Endpunkten klare Vorteile. Der initiale Enthusiasmus verschwand jedoch, nachdem klar wurde, dass die erzielten Ergebnisse durch einen symptomatischen Effekt der Studienintervention erklärt werden konnten. Andere Studien maßen die nigrostriatale neuronale Integrität mittels [¹²³I]-β-CIT-SPECT oder [¹⁸F]-Fluorodopa-PET, und machten damit eine Aussage über den striatalen Dopamin-Uptake, wie es z. B. in der CALM-PD - Studie für Pramipexol (Parkinson Study Group 2002) und REAL-PET-Studie für Ropinirol (Whone et al. 2003) der Fall war.

Beide Dopamin-Agonisten zeigten im Vergleich zu L-Dopa eine geringere Reduktion der Dopaminaufnahme über den Behandlungszeitraum, was als eine mögliche neuroprotektive Wirkung beider Substanzen interpretiert wurde. Die ELLDOPA-Studie ließ jedoch Zweifel an der Reliabilität der Radioimagingtechniken aufkommen (Fahn et al. 2004). In dieser Studie wiesen Patienten mit einer Carbidopa/L-Dopa-Therapie zwar einen geringeren Abfall von UPDRS-Punktwerten auf, der Abfall des β-CIT-Uptakes lag aber signifikant höher. Somit erscheint das Radioligandimaging nicht immer mit dem klinischen Bild der Patienten zu korrelieren.

Studien zur Abschätzung der klinischen Effektivität von neuroprotektiven Substanzen. Da einige Substanzen, die in ihrer präklinischen Phase als möglicherweise neuroprotektiv gewertet wurden, in den klinischen Studien beim Menschen aber nicht die gewünschte Wirkung zeigten, suchte man nach effizienteren Wegen, um nach Substanzen zu „screenen“, die neuroprotektiv bzw. unbrauchbar sind. Hierzu bediente

man sich Studien, die die Nützlichkeit von vermeintlich neuroprotektiven Substanzen untersuchte. In einer randomisierten, doppelblinden von der National Institutes of Health (NIH) Exploratory Trials in Parkinson's Disease (NET-PD) dirigierten Studie wurden die möglichen neuroprotektiven Eigenschaften von Minozyklin (täglich 200 mg) und Kreatin (täglich 10 g) gegenüber Placebo untersucht (NINDS NET-PD Investigators 2006). In einer weiteren randomisierten Studie wurden der Neuroimmunophilin-Ligand GPI-1485 (täglich 4 g) und Coenzym Q10 (täglich 2,4 g) gegenüber Placebo untersucht (The NINDS NET-PD Investigators 2007). Beide Studien stellten klar, dass alle vier Substanzen nicht als nutzlos betrachtet werden dürfen und sogar als Kandidaten für größere Phasen III-Studien bestehen bleiben. Größere Multizentrumstudien mit Coenzym Q10 und Kreatin wurden initiiert. Für eine bessere Nutzensaussage von neuroprotektiven Studien bedarf es häufigerer Ergebnismessungen und globaleren statistischen Tests (Kiebertz 2006).

Das verzögerte Therapiestart-Regime. Erst seit wenigen Jahren wird vorgeschlagen, bei Neuroprotektionsstudien das sog. verzögerte Therapiestart-Design (Delayed Start) zu benutzen, um symptomatische Effekte der Studienintervention vorzubeugen (wenn die Wirkung der Behandlung die Auswaschphase der zu untersuchenden Substanz überdauert). Hierbei werden einige Studienteilnehmer von Beginn an mit der zu untersuchenden Substanz behandelt, während andere zu einem späteren Zeitpunkt mit der Verumbehandlung beginnen. Dadurch soll gewährleistet werden, dass beide Behandlungsgruppen zum Behandlungsende ähnlich medikamentös beeinflusst sind und die gemessenen Veränderungen bei den Patienten tatsächlich auf eine krankheitsmodifizierende Eigenschaft der Verumbehandlung zurückzuführen sind. Das verzögerte Therapiestart-Regime wurde erstmals in der 6-monatigen placebokontrollierten TEMPO-Studie mit dem neuen MAO B-Inhibitor Rasagilin angewandt (Parkinson Study Group 2002b). Dabei zeigten Patienten, die zuerst mit Placebo und danach für sechs Monate täglich mit 2 mg Rasagilin behandelt wurden, im Vergleich zu Patienten, die von Anfang an über 12 Monate mit täglich 1 bzw. 2 mg Rasagilin mediziert wurden, eine signifikant höhere motorische Verschlechterung. Die TEMPO-Studie wurde letztlich so interpretiert, dass Rasagilin möglicherweise die Krankheitsprogression der Parkinsonkrankheit verzögern könnte. Eine ähnliche aber deutlich größere und längere Nachfolgestudie wurde im November 2005 initiiert (Rascol und Olanow 2006).

Limitierung präklinischer Aussagen: Tiermodelle. Das Ausbleiben erhoffter positiver Ergebnisse in den bisher durchgeführten Neuroprotektionsstudien bei M. Parkinson dürfte vielleicht in den zur Verfügung stehenden Tiermodellen liegen. Die meisten präklinischen Untersuchungen wurden an MPTP- und 6-OHDA-Tiermodellen durchgeführt, um protektive Wirkungen auf den dopaminergen Zellverlust zu analysieren (Beal 2001). In diesen Toxinmodellen werden nicht alle für den M. Parkinson pathognomonischen Veränderungen im Gehirn der Tiere nachgewiesen. Auch variiert die vermeintliche neuroprotektive Wirkung von Substanzen abhängig von dem Protokoll der Toxinadministration (Anderson et al. 2006).

Aktuelle genetische Daten deuten darauf hin, dass eine Dysfunktion im sog. Ubiquitin-Proteasom-System (UPS) an der Pathogenese der Parkinsonkrankheit beteiligt ist. Bisher zeigte aber kein transgenes Tiermodell mit entsprechenden Mutationen im UPS, die bei Menschen zur Erkrankung führen, einen progressiven dopaminergen Zellverlust. Tiermodelle der toxininduzierten Hemmung des UPS führten wiederum zu kontroversen Ergebnissen (Beal und Lang 2006).

Ausblick. Obwohl bisherige präklinische Studien einige Substanzen als neuroprotektiv und vielversprechend prophezeiten, konnten in den humanen klinischen Untersuchungen diese Substanzen keinen klaren Benefit bringen. Das fortschreitende Verständnis über genetische Faktoren und Umweltfaktoren, die zur Entwicklung der Parkinsonkrankheit führen, wird aber trotzdem zur Identifizierung weiterer therapeutischer Kandidaten führen. Die Aussichten ihres Einsatzes in der klinischen Praxis könnte durch eine Optimierung der Tiermodelle und des klinischen Studiendesigns verbessert werden.

Zelltherapie bei Morbus Parkinson

Seitdem die Degeneration der nigralen dopaminergen Neurone bei der Parkinsonkrankheit als Ursache der motorischen Symptome erkannt wurde, besteht der Wunsch, den Zellverlust in der *Substantia Nigra* ausgleichen zu können. Als Optionen sind Zelltransplantation (Abbildung 2) und die Stimulation endogener Zellneubildung denkbar (Abbildung 3).

Zelltransplantation bei Morbus Parkinson. Lange Zeit war der Ersatz der verlorenen dopaminergen Nervenzellen in der *Substantia Nigra* durch Transplantation von Vorläuferzellen dopaminergener Neurone aus der fetalen Anlage des ventralen Mit-

telhirns in das Striatum, der Zielstruktur der nigrostriatalen Projektion, im Zentrum des Interesses (Abbildung 2b). Arbeiten im Tierexperiment und im Rahmen von offenen Studien bei individuellen Patienten erbrachten den prinzipiellen Nachweis, dass Transplantate von dopaminergen Zellen bei der Parkinsonkrankheit langfristig überleben können, die Dopaminfreisetzung im Striatum steigern und motorische Symptome der Erkrankung partiell verbessern können (Björklund et al. 2003).

Ein weiterer Durchbruch gelang, als die Möglichkeit erkannt wurde, aus embryonalen Stammzellen dopaminerge Vorläuferzellen in nahezu unlimitierten Mengen und zeitlich und phänotypisch kontrolliert herzustellen (Perrier et al. 2004). Bei diesem Ansatz besteht aber ein gravierendes Problem – die Möglichkeit der unkontrollierten Zellproliferation mit Tumorbildung nach Transplantation (Abbildung 2a).

Die Erkenntnis, dass in der adulten subventrikulären Zone unter der Ependymzellschicht der Seitenventrikel und im nachgeschalteten rostralen Migrationspfad Stammzellen residieren, welche konstitutiv neue Neuroblasten mit dopaminergem Differenzierungspotenzial bilden (Hack et al. 2005), bietet die theoretische Möglichkeit einer stereotaktischen Gewebeentnahme bei einem Patienten mit nachfolgender Expansion *in vitro* und autologer Transplantation und damit der Vermeidung einer Immunantwort gegen das Transplantat (Abbildung 2c).

Auch im Parenchym der adulten *Substantia Nigra* und anderer zerebraler Strukturen wurden bei Mäusen Vorläuferzellen identifiziert, welche in Zellkultur das Potenzial haben, neue Nervenzellen zu produzieren (Lie et al. 2002) (Abbildung 2d).

Die Induzierbarkeit eines dopaminerg-neuronalen Phänotyps aus mesenchymalen Stammzellen z.B. der hämatopoietischen Linie mit dem Vorteil einer autologen Gewebegewinnung ist noch nicht abschließend geklärt (Dezawa et al. 2004).

Eine aktuelle Studie demonstrierte im Tiermodell, dass durch therapeutisches Klonen (Transfer von Zellkernen aus Fibroblasten der Haut des Empfängertiers in embryonale Stammzell-Linien) dopaminerge Zellen mit genetischer Identität zum Empfängertier gewonnen werden können, welche bei Transplantation therapeutische Wirksamkeit ohne immunologische Komplikationen erbrachten (Tabar et al. 2008) (Abbildung 2e).

So zeichnet sich mittlerweile die Perspektive ab, die fetalen Zellen durch modernere, stammzellbasierte Zellen für die Transplantation ersetzen zu können. Dies

würde ein großes Problem der Zelltransplantation lösen, nämlich die zeitgerechte Verfügbarkeit einer hinreichenden Menge an Zellen. Allerdings ist nicht zu erwarten, dass diese Zellen bessere klinische Ergebnisse der Transplantation erzielen lassen als die fetalen mesencephalen Vorläuferzellen, die ja sozusagen von Natur aus für diese Aufgabe vorprogrammiert sind. Außerdem bringt dieser Ansatz ernste neue Risiken wie etwa die der Bildung von Neoplasien mit sich.

In klinischen Transplantationsstudien konnte bei Verwendung von fetalen Vorläuferzellen bei einzelnen Patienten eine hervorragende Verbesserung der striatalen Dopamin-Speicherkapazität und einzelner klinischer Parameter erzielt werden (Björklund et al. 2003). In größeren, kontrollierten klinischen Studien waren die klinischen Verbesserungen aber nur bei einer Subgruppe von Patienten zu sehen, und es traten relevante extrapyramidalmotorische Nebenwirkungen im Sinne von schweren Dyskinesien auf (Olanow et al. 2003). Dies zeigt, dass die Methodik der Transplantation noch deutlicher Verbesserungen bedarf, wenn diese Methode jemals Einzug in die klinische Routine finden sollte. Da die methodischen Einschränkungen dieses Ansatzes am ehesten in der unzureichenden Rekonstruktion einer anatomisch korrekten nigrostriatalen Bahn mit regelrechter afferenter

und efferenter Verschaltung zu finden sind, ist nicht zu erwarten, dass alleine durch den Einsatz moderner Zellen eine wesentlicher Durchbruch gelingen wird. Die Optimierung der Integration des Transplantats in den Kontext des erwachsenen Gehirns bedarf weiterer Erforschung.

Zusammenfassend hat die Transplantation dopaminergere Zellen bei der Parkinsonkrankheit aus heutiger Perspektive viele Probleme zu überwinden, bevor eine klinische Anwendung erwogen werden könnte.

Endogene Zellneubildung (Abbildung 3). Unter einem anderen Aspekt sind neue zellbasierte Therapieansätze bei der Parkinsonkrankheit interessant geworden. Es ist mittlerweile allgemein akzeptiert, dass im adulten Säugetiergehirn endogene Stammzellen residieren, die neue Nerven- und Gliazellen produzieren können. Dabei findet in permissiven Arealen, etwa in der adulten subventrikulären Zone unter dem Ependym der Seitenventrikel und der subgranulären Zone des Gyrus Dentatus im Hippocampus konstitutiv Neurogenese statt, während im Parenchym anderer Gehirnareale Stammzellen identifiziert wurden, welche aber *in vivo* unter physiologischen Bedingungen keine Neurogenese durchführen. Die Biologie dieser neuralen Stammzellen ist erst in Ansätzen bekannt. Allerdings zeigt der Nachweis dieser Stammzellen auch beim

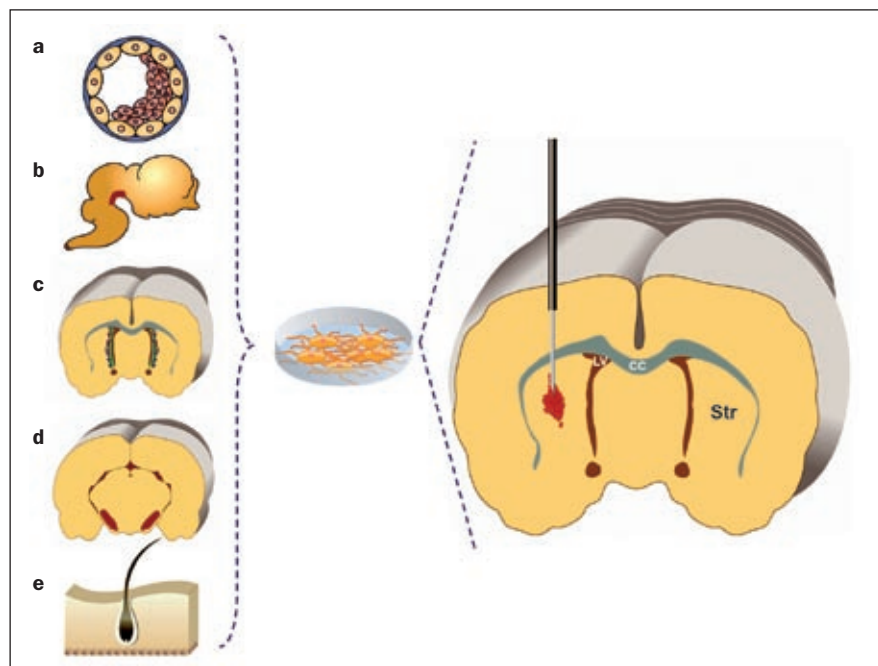


Abb. 2: Zelltherapie bei der Parkinsonkrankheit durch Transplantation. Mögliche Quellen für dopaminerge Neurone zur Transplantation sind (a) embryonale Stammzellen, (b) fetale Vorläuferzellen, (c) adulte neurale Stammzellen der subventrikulären Zone, (d) adulte neurale parenchymale Stammzellen oder (e) somatische Zellen (z.B. cutane Fibroblasten) für therapeutisches Klonen.



Menschen die Möglichkeit auf, gezielten nicht-invasiven Zellersatz bei der Parkinsonkrankheit eventuell durch Manipulation dieser gehirneigenen Zellen erreichen zu können (Übersicht bei Borta und Höglinger 2007; Arias-Carión et al. 2008).

Werden bei der Parkinsonkrankheit neue dopaminerge Nervenzellen in der *Substantia Nigra* gebildet? Die mögliche Existenz adulter Neurogenese mit dem Potenzial, neue dopaminerge Nervenzellen in der *Substantia Nigra* zu bilden, hätte eine massive Bedeutung für die Entwicklung neurorestaurativer Therapien und ist daher Gegenstand intensiver Forschung. Es konnte in der Tat gezeigt werden, dass in der adulten *Substantia Nigra* von Mäusen Vorläuferzellen residieren, welche in Zellkultur das Potenzial haben, neue Nervenzellen zu produzieren (Lie et al. 2002). Dieses Potenzial scheint allerdings in vivo durch unbekannte inhibitorische Faktoren in der adulten *Substantia Nigra* unterbunden zu sein.

Im Gegensatz dazu legten einige Arbeitsgruppen Ergebnisse vor, die in der adulten *Substantia Nigra* von Mäusen eine konstitutive bzw. durch Neurodegeneration stimulierte oder durch Dopamin-Agonisten stimulierte Neubildung von dopaminergen Nervenzel-

len nahe legen. Andere Arbeitsgruppen aber waren nicht in der Lage, mit vergleichbaren experimentellen Protokollen eine nigrale Neurogenese nachzuweisen (Übersicht: Arias-Carión et al. 2008). Unsere Arbeitsgruppe konnte nachweisen, dass apoptotische Nervenzellen in der *Substantia Nigra* falsch positiv als neugebildete Nervenzellen fehlinterpretiert werden können, wenn nicht die nötigen Kontrolluntersuchungen gemacht werden (Höglinger et al. 2007). Somit bleibt die Frage nach der Existenz adulter nigraler dopaminergener Neurogenese nach wie vor umstritten.

Werden bei der Parkinson Krankheit neue dopaminerge Nervenzellen im Striatum gebildet? Da bei der Parkinsonkrankheit das klinisch relevanteste neurochemische Defizit ein Dopaminmangel im Striatum ist, wäre eine Neubildung dopaminergener Nervenzellen in dieser Struktur eine alternative restaurative Therapiestrategie. Mehrere Autoren konnten in der Tat eine signifikante Zunahme von dopaminergen Nervenzellen im Striatum nach Läsion der nigralen dopaminergen Afferenzen nachweisen und interpretierten diese Beobachtung als adulte striatale Neurogenese. Wir konnten im MPTP - Parkinsonmodell des Primaten aber nachweisen, dass es in der

Tat durch Läsion der nigrostriatalen Afferenzen zu einer signifikanten Zunahme der intrinsischen striatalen dopaminergen Zellen kommt, dass diese aber durch Transdifferenzierung bereits existenter Interneurone und nicht durch Neurogenese entstehen (Tandé et al. 2006). Ein Verständnis der molekularen Regulation dieser Transdifferenzierung könnte mittelfristig zu einer neuartigen Form der Zelltherapie führen, die nicht auf Transplantation angewiesen ist.

Perspektiven der Zelltherapie. Zusammenfassend bleibt die Reparatur des geschädigten nigrostriatalen Systems durch Stammzellen eine wichtige Zielsetzung in der neurowissenschaftlichen Forschung, sowohl für die Parkinsonkrankheit, als auch exemplarisch für andere neurodegenerative Erkrankungen. Die Erkenntnisse der letzten Jahre zeigen noch keine konkreten therapeutischen Optionen auf, aber sie bieten mehr denn je ein breites Spektrum an innovativen Ansätzen.

Gentherapie bei Morbus Parkinson

Der Transfer bzw. die Expression eines gewünschten Gens in Zellen von Patienten zur Behandlung eines Krankheitsbildes stellen das Prinzip der Gentherapie dar. Im Folgenden sollen neue Therapiestrategien auf dem Gebiet der Gentherapie bei Morbus Parkinson aufgezeigt und deren aktueller Stand dargestellt werden. Derzeit befinden sich drei gentherapeutische Ansätze zur Behandlung des Morbus Parkinson im Stadium früher klinischer Studien im Menschen und geben Anlass zur Hoffnung auf eine mögliche, erfolgreiche Behandlung in näherer Zukunft.

Virale Vektoren. Um das gewünschte Gen in die Nervenzellen (Gentransfer) einzubringen, bedient man sich sogenannter viraler Vektoren, welche in der Lage sind, sowohl proliferierende als auch postmitotische Zellen zu infizieren und zu einer langdauernden Expression des Transgens zu führen. Diese Eigenschaften ermöglichen eine Anwendung im zentralen Nervensystem.

In den aktuellen Studien in Patienten werden fast ausschließlich Vektoren eingesetzt, die auf Adeno-assoziierten Viren (AAV) basieren. Diese gehören zur Gruppe der Parvoviren. Auch wenn eine Infektion mit Wildtyp-AAV in ungefähr 10% der Bevölkerung angenommen wird, ist keine Humanpathogenität bekannt und die Immunogenität gering. In Anbetracht möglicher neutralisierender Antikörper kann vor einer geplanten Therapie der Antikörperstatus erfasst werden. Auch scheint das Risiko von Insertionsmutagenesen im Vergleich zu Lentiviren (s. unten) gering, da diese AAV-

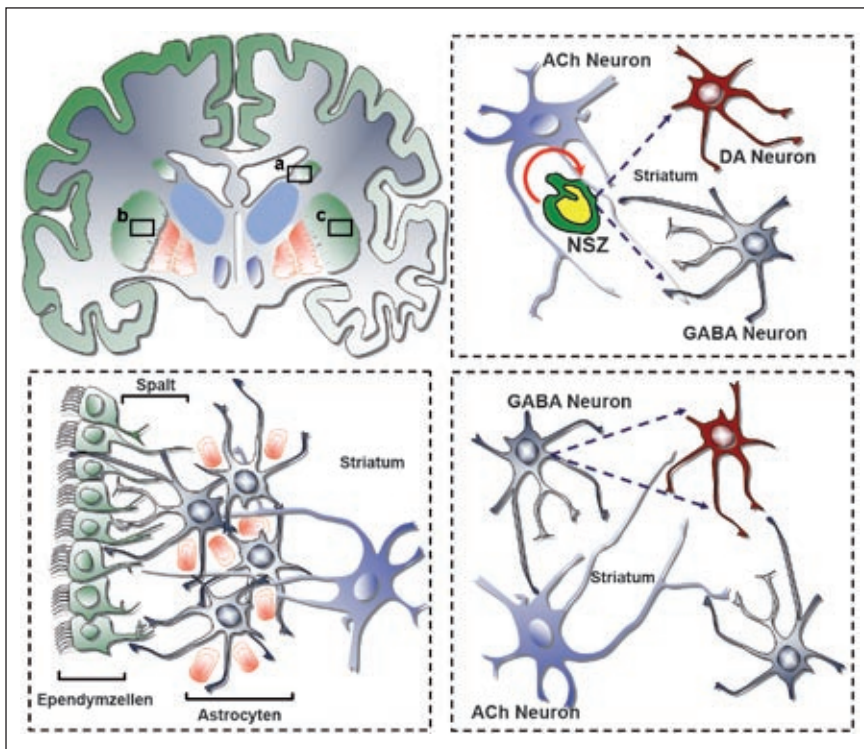


Abb. 3: Zelltherapie bei der Parkinsonkrankheit durch endogene Zellneubildung. Mögliche Mechanismen zur Neubildung von dopaminergen Neuronen im adulten Gehirn sind (a) Neurogenese aus adulten neuronalen Stammzellen (NSZ) der subventrikulären Zone, (b) Neurogenese aus parenchymalen Stammzellen oder (c) phänotypische Transdifferenzierung präexistenter GABAerger Neurone in einen dopaminergen Phänotyp.

basierten Vektoren episomal persistieren (Nakai et al. 2003). Wesentliche Limitation in der Anwendung dieser Vektoren ist die begrenzte Größe (ca. 4,5 kb) bezüglich des zu transferierenden, therapeutischen Gens („cloning capacity“).

Eine deutlich größere Aufnahmekapazität haben die auf Lentiviren (LV) basierenden Vektoren. Allerdings integrieren sich diese in das Genom der infizierten Zellen und bergen daher ein hohes Risiko für Insertionsmutagenesen (Dave et al. 2004). Zusätzlich stammen diese Vektoren von den für den Menschen hochpathogenen HI - Viren ab, was eine zusätzliche Hürde in der Zulassung für Studien darstellen dürfte.

Die auf Adenoviren (AV) und Herpes simplex Viren (HSV) basierenden Vektoren können ebenso wie LV große Transgene aufnehmen. Gleichzeitig persistieren sie wie AAV episomal mit einem geringen Risiko von Insertionsmutagenesen. Das größte Problem in der Anwendung von AV und HSV stellt jedoch die durch sie verursachte Inflammation dar (Chen et al. 2005), welche eine Anwendung *in vivo* nahezu unmöglich erscheinen lässt.

In den im Folgenden dargestellten Therapieansätzen werden fast ausschließlich AAV-basierte Vektoren zum Gentransfer verwendet. Mittels stereotaktischer Injektion werden diese an den gewünschten Zielort appliziert.

AAV-AADC ins Striatum. In einer aktuellen Phase I-Studie wird das Gen der Dopadecarboxylase (AADC) ins Striatum von Parkinsonpatienten mit Hilfe eines AAV-basierten Vektors übertragen. Das Enzym AADC katalysiert die Synthese von Dopamin (DA) aus dessen Vorstufe 3,4-Dihydroxyphenylalanin (DOPA). Abbildung 4 zeigt die einzelnen Schritte der normalen Dopaminsynthese (A). Aus Tyrosin wird mittels Tyrosinhydroxylase (TH) DOPA synthetisiert. Dabei agiert Tetrahydrobiopterin (BH₄) als Kofaktor. BH₄ selbst wird in drei Schritten aus Guanosinriphosphat (GTP) hergestellt. Dabei katalysiert das Enzym GTP-Cyclohydrolase 1 (GCH1) als reaktionslimitierendes Enzym den ersten Schritt. Außerdem wird die Aktivität der TH selbst durch zytoplasmatisches DA gehemmt. Eine Reihe unterschiedlicher Ansätze (B-D) wurde tierexperimentell getestet bis hin zum dreifachen Gentransfer bestehend aus TH/GCH1/AADC (C) (Shen et al. 2000; Muramatsu et al. 2002).

Die in einer aktuellen Studie verfolgte Strategie besteht darin, „nur“ AADC im Striatum zu exprimieren und L-DOPA über die Medikation zur Verfügung zu stellen (D). Dadurch kann die Wirkung der Genthherapie gewissermaßen über die Gabe von L-DOPA

kontrolliert werden. Im MPTP-Primatenmodell konnte eine klinische Verbesserung erzielt werden. Mittels PET konnte eine persistierende Enzymaktivität der AADC über einen Zeitraum von sechs Jahren nachgewiesen werden (Bankiewicz et al. 2006).

Erste Ergebnisse der offenen Phase I-Studie (ClinicalTrials.gov Identifier: NCT00229736) in fünf Patienten, welche eine beidseitige putaminale Injektion mit AAV-AADC erhalten haben, zeigen eine moderate klinische Besserung. Gleichzeitig konnte anhand von PET - Untersuchungen eine erhöhte Aktivität der AADC nachgewiesen werden (Eberling et al. 2007).

Seit Beginn des Jahres sollen im Rahmen einer weiteren Phase I-Studie mittels eines LV-basierten Vektors die Gene aller drei an der Dopaminsynthese beteiligten Enzyme (C) im Striatum von zunächst sechs Patienten exprimiert werden (ClinicalTrials.gov Identifier: NCT00627588). Die Studie erhielt in Frankreich die Zulassung und ist somit die erste genthapeutische Studie in der Indikation M. Parkinson in Europa. Für diesen LV-basierten, dreifachen Gentransfer

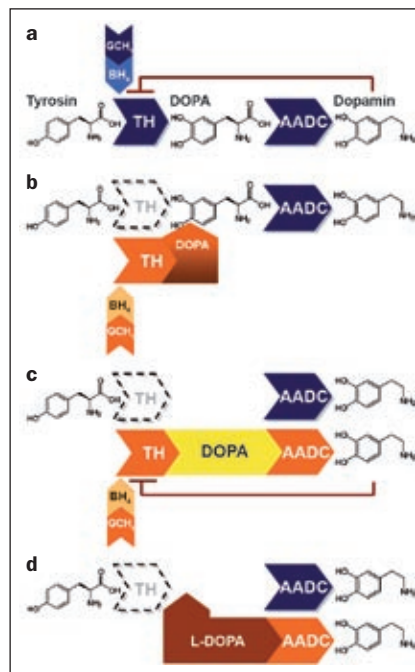


Abb. 4: Dopaminsynthese und Effekt verschiedener Gentransfer zur Wiederherstellung der reduzierten Dopaminsynthese bei der Parkinsonkrankheit. (a) Normale Dopaminsynthese. (b) Dopaminsynthese nach Transfer des Tyrosinhydroxylase (TH)- und GTP Cyclohydrolase 1 (GCH1)-Gens. (c) Dopaminsynthese nach Transfer der Gene für TH, GCH1 und der Dopadecarboxylase (AADC). (d) Dopaminsynthese nach Transfer des AADC-Gens und Gabe von L-Dopa.

liegen Daten im Nagermodell vor (Azzouz et al. 2002).

AAV-GAD in den Nucleus subthalamicus. In einer weiteren Phase I-Studie wurde das Gen für die Glutamatdecarboxylase (GAD) in den *Nucleus subthalamicus* übertragen. Hintergrund ist die veränderte Balance der Regelkreise der Basalganglien bei Patienten mit M. Parkinson, wie sie in Abbildung 1 dargestellt ist. Der Untergang dopaminerger Neurone in der SNpc führt zu einer Überaktivität im N. subthalamicus, welche schließlich in einer Inhibition der Motorik resultiert.

In Analogie zur Tiefenhirnstimulation wird mittels Expression des Enzyms GAD Glutamat zu γ -Aminobuttersäure (GABA) synthetisiert und damit der *N. subthalamicus* von einem exzitatorischen in einen inhibitorischen Kern umgewandelt.

In dieser bereits abgeschlossenen, offenen Studie (ClinicalTrials.gov Identifier: NCT00195143) wurde 12 Patienten AAV-GAD einseitig in den *N. subthalamicus* injiziert. Bislang wurden keine therapieassoziierten Nebenwirkungen beschrieben. Auch der AAV-Antikörperstatus zeigte sich bei allen Patienten unverändert. Zusätzlich zur Verträglichkeit wurde eine Verbesserung der Motorik beobachtet, gemessen anhand der Unified Parkinson's Disease Rating Scale (UPDRS)-Punktwerte, um ungefähr 25%, welche bis zum Ende der Studiendauer von 12 Monaten anhielt. Zusätzlich konnte anhand von PET-Untersuchungen eine Normalisierung des Glucosemetabolismus in den Regelkreisen der Basalganglien nachgewiesen werden (Kapliitt et al. 2007; Feigin et al. 2007).

Das Studienprotokoll für eine Phase II-Studie hat die zuständige Behörde in den USA bereits genehmigt, der Studienstart ist dieser Tage geplant.

AAV-Neurturin ins Striatum. Während die beiden oben beschriebenen Therapieansätze eine symptomatische Behandlung darstellen, sind Neuroprotektion und Neurorestauration Ziel eines anderen Ansatzes: einer Therapie mit Wachstumsfaktoren. Neben einer Reihe anderer Wachstumsfaktoren ist die Gabe des glial cell-line derived neurotrophic factor (GDNF) sicherlich der vielversprechendste Ansatz als mögliche Therapie des M. Parkinson, wie in einer Reihe tierexperimenteller Studien belegt.

Eine doppelblinde, placebokontrollierte Studie in Patienten, im Rahmen welcher GDNF mittels eines Katheters direkt intraputaminal appliziert wurde, konnte jedoch die positiven Ergebnisse einer offenen Studie (Gill et al. 2003) nicht reproduzieren, zusätzlich traten schwerwiegende Nebenwirkungen auf, die zum Abbruch der Studie führten (Lang et al. 2006). Eine Reihe von



Tierversuchen hingegen zeigte eine protektive Wirkung von GDNF oder dessen Analogon Neurturin (NTN) auf dopaminerge nigrostriatale Neurone nach Gentransfer mittels viraler Vektoren (Kordower et al. 2006; Gasmí et al. 2007; Herzog et al. 2007).

Eine Phase I-Studie, in der NTN-AAV ins Striatum von 12 Patienten injiziert wurde, läuft seit Mitte 2005 (ClinicalTrials.gov Identifier: NCT00252850), für acht Patienten liegen Daten bis 24 Monate vor. Dabei zeigte sich eine signifikante Verbesserung der motorischen Symptomatik, gleichzeitig fanden sich keine schwerwiegenden Nebenwirkungen, welche in Zusammenhang mit Eingriff oder Therapie stehen. Eine Phase II-Studie (ClinicalTrials.gov Identifier: NCT00400634) wurde Ende 2006 initiiert, im Rahmen derer insgesamt 51 Patienten doppelblind, placebokontrolliert behandelt werden. Erste Ergebnisse werden für Ende 2008 erwartet. Auch für Europa ist eine Phase II-Studie für 2008 geplant.

Bezüglich der Therapie mit Wachstumsfaktoren ist ein anderer Ansatz erwähnenswert, der bislang im Tiermodell einen neuroprotektiven und neurorestaurativen Effekt gezeigt hat (Ries et al. 2006). Dabei wird durch einen AAV-basierten Vektor eine aktivierte Form der Proteinkinase B in der *Substantia nigra* exprimiert und damit direkt der Signaltransduktionsweg aktiviert, welcher die Wirkung von GDNF vermittelt.

Perspektiven der Genterapie. Bevor diese Ansätze breite klinische Anwendung finden können, muss zweifelsohne als wichtigster Parameter die Sicherheit der Methode anhand weiterer Studien belegt werden. In diesem Zusammenhang ist zu erwähnen, dass in allen genannten Studien die Genexpression nicht reguliert werden kann. Neben dem Einsatz regulierbarer Systeme (z.B. tetracyclinregulierte Genexpression) wäre auch der Einsatz non-viraler Vektoren zu diskutieren.

Weiterhin muß die Wirksamkeit der verschiedenen Ansätze in größeren, doppelblinden, placebokontrollierten Studien bestätigt werden, um mögliche Placeboeffekte ausschließen zu können und die „optimale“ therapeutische DNA zu ermitteln. Neben dem Vergleich der verschiedenen Ansätze untereinander müssen diese schließlich auch ihre Überlegenheit im Vergleich zu den aktuellen Therapiestandards beweisen.

Dennoch erscheinen diese genterapeutischen Strategien zur zukünftigen Behandlung des M. Parkinson vielversprechend.

Literatur

Borta, A. und Höglinger, G.U. (2007): Dopamine and Adult Neurogenesis. *J Neurochem* 100: 587-595.

Fahn, S., Oakes, D., Shoulson, I., Kieburtz, K., Rudolph, A., Lang, A., Olanow, C.W., Tanner, C. und Marek, K. (2004): Parkinson Study Group. Levodopa and the progression of Parkinson's disease. *N Engl J Med* 351: 2498-2508.

Höglinger, G.U., Breunig, J.J., Depboylu, C., Rouaux, C., Michel, P.P., Alvarez-Fischer, D., Boutillier, A.L., DeGregori, J., Oertel, W.H., Rakic, P., Hirsch, E.C. und Hunot, S. (2007): The pRb/E2F cell-cycle pathway mediates cell death in Parkinson's disease. *Proc Natl Acad Sci USA* 104: 3585-3590.

Kaplitt, M.G., Feigin, A., Tang, C., Fitzsimons, H.L., Mattis, P., Lawlor, P.A., Bland, R.J., Young, D., Strybing, K., Eidelberg, D. und During, M.J. (2007): Safety and tolerability of gene therapy with an adeno-associated virus (AAV) borne GAD gene for Parkinson's disease: an open-label phase I trial. *Lancet* 369: 2097-2105.

Kordower, J.H., Herzog, C.D., Dass, B., Bakay, R.A., Stansell III, J., Gasmí, M. und Bartus, R.T. (2006): Delivery of neurturin by AAV2 (CERE-120)-mediated gene transfer provides structural and functional neuroprotection and neurorestoration in MPTP-treated monkeys. *Ann Neurol* 60: 706-715.

Lang, A.E., Gill, S., Patel, N.K., Lozano, A., Nutt, J.G., Penn, R., Brooks, D.J., Hotton, G., Moro, E., Heywood, P., Brodsky, M.A., Burchiel, K., Kelly, P., Dalvi, A., Scott, B., Stacy, M., Turner, D., Wooten, V.G., Elias, W.J., Laws, E.R., Dhanwan, V., Stoessl, A.J., Matcham, J., Coffey, R.J. und Traub, M. (2006): Randomized controlled trial of intraputamenal glial cell line-derived neurotrophic factor infusion in Parkinson disease. *Ann Neurol* 59: 459-466.

Ravina, B.M., Fagan, S.C., Hart, R.G., Hovinga, C.A., Murphy, D.D., Dawson, T.M. und Marler, J.R. (2003): Neuroprotective agents for clinical trials in Parkinson's disease: a systematic assessment. *Neurology* 60: 1234-1240.

Ries, V., Henchcliffe, C., Kareva, T., Rzhetskaya, M., Bland, R.J., During, M.J., Kholodilov, N. und Burke, R.E. (2006): Oncoprotein Akt/PKB induces trophic effects in murine models of Parkinson's disease. *Proc Natl Acad Sci USA* 103: 18757-18762.

Tandé, D., Höglinger, G.U., Debeir, T., Freundlieb, N., Hirsch, E.C. und François, C. (2006): New striatal dopamine neurons in MPTP-treated macaques result from a phenotypic shift not neurogenesis. *Brain* 129: 1194-1200.

The Parkinson Study Group (1993): Effects of tocopherol and deprenyl on the progression of disability in early Parkinson's disease. *N Engl J Med* 328: 176-183.

The Parkinson Study Group (2002): A controlled trial of rasagiline in early Parkinson disease: the TEMPO Study. *Arch Neurol* 59: 1937-1943.

Eine vollständige Literaturliste kann bei den Autoren angefordert werden.

Kurzbiografien

Vincent Ries: Studium der Humanmedizin an der Albert-Ludwigs-Universität Freiburg als Stipendiat der Studienstiftung des

Deutschen Volkes. 1997 Promotion im Fach Medizin am Institut für Pharmakologie und Toxikologie der Universität Freiburg (summa cum laude). Seine klinische Ausbildung absolvierte er an der Klinik für Neurologie der Universitäten in Ulm (Direktor: Prof. Dr. A. C. Ludolph) und wesentlich in Marburg (Direktor: Prof. Dr. W.H. Oertel). Von 2003 bis 2006 Forschungsaufenthalt als Postdoc im Laboratory for Research in Parkinson's Disease and Related Disorders (Direktor: Prof. Dr. R. E. Burke) an der Columbia University in New York City, USA. Während des Postdoktorats erhielt er ein Forschungsstipendium der Michael J. Fox Foundation for Parkinson's Research. Sein wissenschaftlicher Schwerpunkt liegt auf der Erforschung neuer genterapeutischer Ansätze in der Behandlung des Morbus Parkinson.

Candan Depboylu: 1994-2000 Studium der Humanmedizin an der Philipps-Universität Marburg. Promotion bei Prof. Dr. E. Weihe, Institut für Anatomie und Zellbiologie, Philipps-Universität Marburg, über die zellulären Reaktionen des Gehirns von SIV-infizierten Rhesus-Affen. 2000 wissenschaftlicher Mitarbeiter in der Arbeitsgruppe Prof. Dr. E. Weihe, Institut für Anatomie und Zellbiologie der Philipps-Universität Marburg. 2001-2004 wissenschaftlicher und ärztlicher Mitarbeiter der Arbeitsgruppe Prof. Dr. R. Dodel in den Kliniken für Neurologie der Rheinischen Friedrich-Wilhelm-Universität Bonn (Direktor: Prof. Dr. T. Klockgether) und Philipps-Universität Marburg (Direktor: Prof. Dr. W. Oertel). Seit 2004 wissenschaftlicher und ärztlicher Mitarbeiter der Arbeitsgruppe PD Dr. G. Höglinger in der Klinik für Neurologie der Philipps-Universität Marburg (Direktor: Prof. Dr. W.H. Oertel). Förderung u. a. durch ein Stipendium der Deutschen Parkinsongesellschaft.

Oscar Arias-Carrión: Promotion im Fach Medizin an der Nationalen Universität von Mexiko, wo er mit Auszeichnung das Studium beendete. Gegenwärtig arbeitet er als Postdoc an der Philipps-Universität Marburg unter der Supervision von PD Dr. Günter U. Höglinger. Seine Forschungsthemen liegen im Bereich der Ätiologie, Pathogenese und Therapie neurodegenerativer Störungen, mit einem besonderen Schwerpunkt auf der Parkinsonkrankheit und der Narkolepsie. Seine Arbeit konzentriert sich auf experimentelle Modelle der Neurodegeneration und dem Studium endogener neuraler Stammzellen. Für seine Forschungsleistungen erhielt er im Jahr 2007 den Nationalen Jugendpreis

des mexikanischen Präsidenten, welcher die höchste Auszeichnung für Nachwuchswissenschaftler des Landes darstellt.

Wolfgang H. Oertel: Studium der Humanmedizin an der FU Berlin und University of Newcastle upon Tyne, England, als Stipendiat der Studienstiftung des Deutschen Volkes. 1978 Promotion im Fach Medizin, anschließend dreijähriger Forschungsaufenthalt am Laboratory of Clinical Science (Leiter: Dr. I. J. Kopin), National Institute of Mental Health (NIMH) in Bethesda, Maryland, USA. Bis 1986 Ausbildung zum Arzt für Neurologie an der Neurologischen Klinik und Poliklinik (Direktor: Prof. Dr. A. Struppeler), Klinikum rechts der Isar, TU München. Im gleichen Jahr Habilitation im Fach Neurologie und Verleihung des „Parkinson-Frosst-Preises“ durch die Deutsche Gesellschaft für Neurologie. 1987-1990 Heisenberg-Stipendiat der DFG. Ab 1988 Oberarzt und ab 1990 C3-Professor für Neurologie an der Neurologischen Klinik (Direktor: Prof. Dr. Th. Brandt), Klinikum Großhadern (LMU). Seit 1996 C4-Professur für Neurologie und Direk-

tor der Klinik für Neurologie mit Poliklinik der Philipps-Universität Marburg. 1990-1996 Sprecher des BMBF-Forschungsverbundes München „Morbus Parkinson und andere Basalganglien-Erkrankungen“, 1999-2007 Sprecher des nationalen „Medizinischen Kompetenznetzwerkes Parkinson-Syndrom (KNP)“ des BMBF, 2001-2005 Sprecher des „European Network on research, diagnosis and therapy in Parkinson's disease (EuroPa)“ der Europäischen Gemeinschaft, seit 2003 Sprecher der „German Parkinson Study Group“. 2004 Verleihung des „Dingebauer-Parkinson-Forschungspreises“ der Deutschen Gesellschaft für Neurologie. Aktuell ist er Präsident der Deutschen Parkinsongesellschaft und Chairman der International Movement Disorder Society-European Section.

Günter U. Höglinger: Studium der Physik (Vordiplom) und Humanmedizin (Staatsexamen) an den Universitäten Regensburg und Würzburg. Seine Promotionsarbeit führte er an den Universitäten München (LMU), Bern und Marburg durch (summa cum laude). Er absolvierte ein dreijähriges Postdoktorat

unter der Supervision von Prof. Etienne C. Hirsch am Hopital de la Salpetriere in Paris. Seine klinische Ausbildung absolvierte er an den Universitäten Würzburg, Hong Kong, Bern, London (Queensquare) und vor allem in Marburg unter der Supervision von Prof. Wolfgang H. Oertel. 2007 legte er die Prüfung zum Facharzt für Neurologie und die Habilitation ab. Inhaltlich beschäftigt er sich mit den molekularen Mechanismen der degenerativen und regenerativen Vorgänge bei Parkinsonsyndromen mit betont translationaler Ausrichtung. 2008 wurde er durch die DFG mit einer Heisenberg-Professur ausgezeichnet.

Korrespondenzadresse

Dr. Vincent Ries

Klinik für Neurologie

*Philipps-Universität Marburg und
Universitätsklinikum Gießen und Marburg
GmbH, Standort Marburg*

Rudolf-Bultmann-Str. 8, 35039 Marburg

Tel.: +49 (0) 6421 586 5200

Fax: +49 (0) 6421 586 5208

E-Mail: ries@med.uni-marburg.de

STELLENMARKT

Am Institut für Hirnforschung (Institut für Neuropathologie des Universitätsklinikums) ist zum nächstmöglichen Zeitpunkt folgende Stelle zunächst befristet auf 2 Jahre neu zu besetzen

1 Wissenschaftliche/r Mitarbeiter/in (100%)

Die Neuropathologie ist eines der aufregendsten Fachgebiete im Spannungsfeld zwischen Krankenversorgung und neuro-wissenschaftlicher Forschung. Deshalb sind vor allem Bewerber/innen mit wissenschaftlichem Interesse gefragt.

Voraussetzung für die Einstellung ist ein abgeschlossenes Medizinstudium.

Das Institut nimmt innerhalb der Krankenversorgung alle Aufgaben einer Neuropathologie in enger Verbindung mit Neurologie, Neurochirurgie und Kinderchirurgie wahr. Zudem wird erfolgreich an der Erforschung neurologischer Krankheitsbilder, insbesondere Neurotraumatologie, Ischämie, Neuroonkologie, Entzündung und Infektion sowie Muskelerkrankungen gearbeitet. In der Neuroonkologie ist das Institut eng mit allen nationalen und internationalen Kompetenz-Netzwerken verbunden. Weitere Kooperationen bestehen mit dem Hertie-Institut für Klinische Hirnforschung, dem neurowissenschaftlichen Exzellenzcluster der Universität sowie dem in Gründung befindlichen Demenzzentrum.

Von der/m Bewerber/in wird neben der Routinediagnostik eine intensive Mitarbeit an den Forschungsprojekten des Instituts erwartet. Der Institutsdirektor ist für die Weiterbildung zum Facharzt „Neuropathologie“ ermächtigt. Fakultäre Programme zur Forschungsförderung erleichtern wissenschaftlich Interessierten den Aufbau einer eigenen Arbeitsgruppe.

Die Vergütung erfolgt nach den tariflichen Regelungen für Beschäftigte des Landes. Schwerbehinderte werden bei gleicher Eignung vorrangig berücksichtigt. Die Universität Tübingen strebt eine Erhöhung des Anteiles von Frauen beim wissenschaftlichen Personal an und fordert daher Frauen nachdrücklich auf, sich zu bewerben. Die Einstellung erfolgt über die Verwaltung des Klinikums.

Bei Fragen wenden Sie sich an Prof. Dr. med. Richard Meyermann.

Richten Sie Ihre schriftliche Bewerbung bitte an: Prof. Dr. med. Richard Meyermann, Direktor des Instituts für Hirnforschung, Universitätsklinikum Tübingen, Calwer Str. 3, 72076 Tübingen.



ARTIKEL DES QUARTALS

Vorgestellt von Uwe Konietzko und Roger M. Nitsch, Universität Zürich, Abteilung für Psychiatrische Forschung, August Forel-Str. 1, CH-8008 Zürich

Efficient Inhibition of the Alzheimer's Disease β -Secretase by Membrane Targeting

Lawrence Rajendran, Anja Schneider, Georg Schlechtingen, Sebastian Weidlich, Jonas Ries, Tobias Braxmeier, Petra Schwille, Jörg B. Schulz, Cornelia Schroeder, Mikael Simons, Gary Jennings, Hans-Joachim Knölker und Kai Simons

Erschienen in *Science*, 2008 April; 320: 520-23

Zielgerichtete BACE1-Inhibition durch endosomales Targeting: Ein neuer Ansatz zur pharmakologischen Hemmung intrazellulärer Proteasen

Die Alzheimer-Krankheit ist die häufigste neurodegenerative Erkrankung des Menschen, aufgrund der demographischen Entwicklung steht ein weiterer Anstieg der Patientenzahlen bevor. Die klinische Symptomatik führt zur Abnahme intellektueller Fähigkeiten bis zum Verlust der Persönlichkeit. Neuropathologisch ist die Alzheimer-Krankheit neben Degeneration und Atrophie des Gehirns durch Ablagerungen von beta-Amyloid und Neurofibrillenbündeln charakterisiert. Beta-Amyloid besteht aus oligomeren und fibrillären Formen der A β -Peptide (A β) welche durch

sequenzielle endoproteolytische Spaltung via β - und γ -Sekretase aus membranständigen Amyloidvorläuferproteinen (APP) herausgeschnitten werden. β -Sekretase, eine membranständige Aspartylprotease, eine membranständige Aspartylprotease, auch BACE1 (beta-amyloid cleaving enzyme 1) genannt, produziert hierbei den N-Terminus eines membranständigen APP Fragments, das nach γ -Sekretase-vermittelter intramembranärer Proteolyse A β freisetzt. Da A β Peptide schnell zu toxischen oligomeren und fibrillären Formen aggregieren können, wird derzeit an einer Vielzahl unterschiedlichster A β -reduzierender Therapieansätze gearbeitet. In der Suche nach A β -reduzierenden Medikamenten stellt BACE1 eine wichtige validierte Zielstruktur dar, aber die bisherige Suche nach chemischen Hemm-

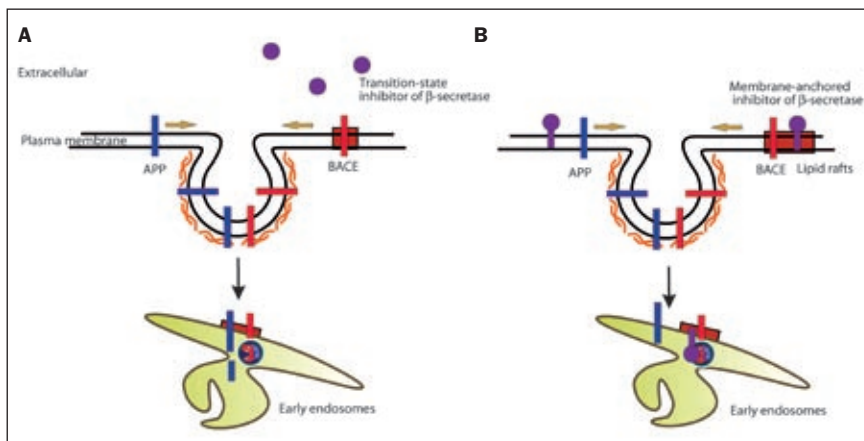


Abb. 1: Die Zellkerne in menschlichen Zellen (rot): In unbehandelten Zellen ist das APP-Fragment (grün) in Massen nachzuweisen (A), in behandelten Zellen wird die β -Sekretase effizient gehemmt (B) - APP-Fragmente sind nicht mehr nachzuweisen. © Max-Planck-Institut für molekulare Zellbiologie und Genetik

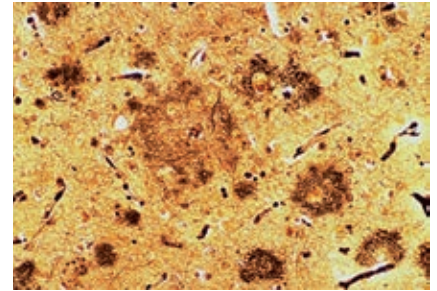


Abb. 2: Verklumpte Proteinfragmente, so genannte Amyloid-Ablagerungen (Plaques) gelten als die auffälligste Veränderung in den Gehirnen von Alzheimer-Patienten. Laut gängiger Lehrmeinung sammeln sie sich im Lauf der Zeit an und beginnen nach und nach, die Gehirnzellen zu schädigen, bis diese schließlich absterben. Diese Ablagerungen entstehen, wenn ein das Membranprotein (APP, Beta-Amyloid-Precursor-Protein) von dem Enzym Beta-Sekretase zerschnitten wird. An genau dieser Beta-Sekretase haben nun die Forscher um Kai Simons am Max-Planck-Institut für molekulare Zellbiologie und Genetik angesetzt.

stoffen war trotz erheblicher investierter Mittel, von einigen wenigen Ausnahmen abgesehen, erstaunlich erfolglos. Neben der ungewöhnlich grossen molekularen Dimensionen der aktiven Domäne könnte dies durch die intrazelluläre endosomale Lokalisation von BACE1 begründet sein, die für extrazelluläre Hemmstoffe schwer erreichbar sein dürfte.

Dieses Problem hat Lawrence Rajendran von der Arbeitsgruppe um Kai Simons am Max Planck Institut für Molekulare Biologie und Genetik in Dresden einer intelligenten zellbiologisch basierten Lösung zugeführt, die auf der Beobachtung beruht, dass APP und BACE1 in sogenannten Lipid rafts angereichert sind, cholesterinreichen Substrukturen der Zellmembranen mit geschätzten Durchmessern von 50 nm, die als Plattform für die Endozytose ins endosomale System dienen. Die Spaltung von APP durch BACE 1 findet anschliessend im angesäuerten Milieu der endosomalen Vesikel statt. In ihren Experimenten nutzten die Wissenschaftler diese Zellbiologie, um die Aktivität von BACE1-Hemmstoffen durch Membranverankerung dramatisch zu steigern: über einen Sterol-Anker reichernten sie den Hemmstoff in Lipid rafts der Plasmamembran an und führten ihn durch anschliessende Endozytose dem endosomalen Kompartiment zu. Die Anreicherung in rafts erhöht massiv die Konzentration des Hemmstoffs in endosomalen Vesikeln und bringt ihn so zielgerichtet an den Ort

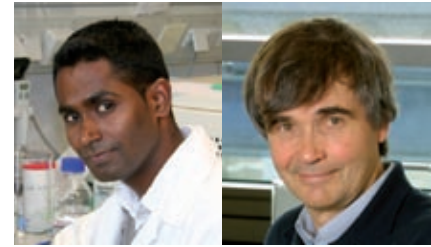
der höchsten BACE1-Konzentration, wo sich die gewünschte Wirkung am Besten entfalten kann (Abbildung 1). Als Resultat fanden die Wissenschaftler stark potenzierte Reduktionen der BACE1-Aktivität die mit einer dramatisch verringerten Produktion von A β Peptiden einhergingen. Gleichzeitig kam es zu einer erhöhten alternativen Spaltung von APP durch α -Sekretase, was durch die erhöhte Produktion von sAPP α angezeigt wurde. Die Fusion des Sterol-Ankers an das gegenseitige Ende des Hemmstoffes hatte keine Wirkung was auf einen orientierungsspezifischen Mechanismus der Aktivität schliessen lässt. Dass der Mechanismus der Membranverankerung von BACE1-Hemmstoffen auch unter *in vivo* Bedingungen funktionieren kann, zeigen die Wissenschaftler in der Fliege und in der Maus: In einem *Drosophila* Modell, bei dem die Expression von APP, BACE und γ -Sekretase Komponenten zu Neurodegeneration und letalem Phänotyp führt, reduzierte die Zugabe des Hemmstoffs zum Futter die Letalität und in der transgenen Maus erniedrigte der sterolgebundene Hemmstoff die A β -Konzentrationen im Gehirn – wenn auch noch nach intrazerebraler Injektion.

Die Ergebnisse von Rajendran et al. (2008) zeigen einen neuen zellbiologisch fundierten Mechanismus zur zielgerichteten Hemmung endosomal lokalisierter Enzyme durch Membranverankerung und endosomales Targeting des Hemmstoffes auf. Was die stark potenzierte Wirkung auf die Hemmung der APP Prozessierung durch BACE1 exemplarisch zeigt, könnte

möglicherweise auf andere Membranproteine übertragbar sein, deren Aktivitäten durch endosomales Targeting effektiver gehemmt werden könnten. Da eine Vielzahl endosomaler Membranproteine an Signalübertragungskaskaden beteiligt sind, die beispielsweise eine Rolle bei der Entstehung von Krebs spielen oder als Rezeptoren für die Virusaufnahme dienen können, sind einige zukünftige Anwendungen dieses neuen Wirkmechanismus in Therapie und Prävention vorstellbar.

Kurzbiographien

Kai Simons ist Mediziner und Biochemiker. Nach seiner Promotion an der Universität Helsinki im Jahr 1964 war er von 1965 bis 1967 wissenschaftlicher Mitarbeiter an der Rockefeller University in New York. Als Gruppenleiter am European Molecular Biology Laboratory kam er 1975 nach Heidelberg. Seit 2001 ist Simons Gruppenleiter am Dresdner Max-Planck-Institut für molekulare Zellbiologie und Genetik (MPI-CBG), das er bis zu seiner Emeritierung 2006 auch als Direktor mitleitete. Simons arbeitet an der Zellmembranstruktur und -funktion sowie am intrazellulären Transport von Proteinen und Lipiden. Ein weiterer Schwerpunkt sind Studien zu Lipid Rafts, kleinen Fett-Flößen, die auf der zweidimensionalen Flüssigkeit der Lipidmembran schwimmen. Neben seiner wissenschaftlichen Arbeit engagiert sich Kai Simons für die Nachwuchs- und Frauenförderung in seinem Fachgebiet. Sein Ziel ist die Stärkung der kooperativen



Lawrence Rajendran, Kai Simons

Zusammenarbeit in der Forschung. Zu diesem Zweck hob er die European Life Scientist Organization (ELSO) mit aus der Taufe, deren Präsident er auch ist.

Lawrence Rajendran ist Postdoc im Labor von Kai Simons am Max-Planck-Institut für molekulare Zellbiologie und Genetik in Dresden. Nach Studien an der Universität Madras in Indien promovierte er 2003 in Konstanz im Bereich der Zellbiologie und Immunologie. Seine aktuellen Forschungsprojekte bearbeiten systembiologische und zellbiologische Fragestellungen zu Phänomenen der Alzheimerschen Krankheit.

Korrespondenzadresse

Lawrence Rajendran

Max Planck Institut für Molekulare Zellbiologie und Genetik
Pfotenhauerstr.108
01307 Dresden
Tel: +49-351-210 28 44
Fax: +49-351-210 12 09
E-Mail: rajendra@mpi-cbg.de

„Jugend forscht“ – Sonderpreis der Neurowissenschaftlichen Gesellschaft 2007

Die Neurowissenschaftliche Gesellschaft vergibt jährlich einen mit 500 Euro dotierten Sonderpreis für ein neurowissenschaftliches Projekt im Rahmen des Bundeswettbewerbs „Jugend forscht“.

Die Preisträger werden zudem zur Göttinger Tagung eingeladen und erhalten für ein Jahr ein freies Abonnement für *Neuroforum*.

Die Preisträgerin 2008 ist die 18-jährige Celia Viermann aus Neckargemünd. Sie erhält den Preis für ihr Projekt „Ri-



Die Preisträgerin 2008 Celia Viermann und Prof. Dr. Hans-Joachim Pflügler für die NWG

siken und Nebenwirkungen – Analyse der Wirkung von Epilepsie-Medikamenten auf die Apoptose von Nervenzellen“.

Epilepsie ist eine schwerwiegende chronische Erkrankung, bei der im neuronalen Netzwerk des Gehirns die Balance von Hemmung und Erregung gestört ist. Viele Epilepsie-Medikamente verstärken daher den Prozess der Hemmung in Nervenzellen. Als Nebenwirkung kommt es jedoch zum Tod einzelner Zellen, der sogenannten Apoptose. Celia Viermann gelang es, diesen Effekt anhand von Nervenzell-Kulturen detailliert zu untersuchen. In ihrer Arbeit konnte sie unter Laborbedingungen zeigen, dass der Zelltod tatsächlich eine schädliche Nebenwirkung der Epilepsie-Präparate ist. Allerdings sind davon offenbar nur Zellen mit bestimmten Eigenschaften betroffen.



History is (also) telling stories!

Ein Interview von Rosemarie Grantyn

Der aktuelle Präsident der International Society for the History of Neurosciences und langjährige Direktor des Max-Planck-Instituts für Psychiatrie in München-Martinsried, Professor Georg Kreutzberg erinnert sich...

Neuroforum: Ihr Ururgroßvater Georg Kreutzberg hat im Rheinland Wein angebaut, dabei den Apollinaris-Brunnen entdeckt und ist auf die Heilquellen gestoßen, welche aus Ihrem Geburtsort den Kurort Bad Neuenahr machten. Großvater und Vater waren dort Chefärzte eines Stiftungskrankenhauses. Als Kind sind Sie aber der Faszination des Rheingesteins verfallen. Was hat Sie dann dazu gebracht, sich den Neurowissenschaften zu verschreiben?

Georg Kreutzberg: Die „-wissenschaften“ sind wohl meiner grundsätzlichen Neugier geschuldet! Dass es „Neuro“ und nicht „Geo“ wurde, hing mit dem Wunsch zusammen, Arzt zu werden. Von 1951 bis 1957 habe ich in Freiburg Medizin studiert. Dabei näherte ich mich den Neurowissenschaften über die Chemie, dann Biochemie und habe mit einer Untersuchung zum Tryptophan-Stoffwechsel bei psychiatrischen Erkrankungen promoviert.

Neuroforum: Das fiel ja in die Zeit, als so bedeutende Neurophysiologen wie Rolf Hassler, Paul A. Hoffmann und Richard Jung in Freiburg wirkten. Sie aber haben sich zunächst gegen die neurophysiologische Forschung für die Psychiatrie entschieden. Was hat Sie angelockt?

Georg Kreutzberg: Die Psychiatrie hatte damals eine starke philosophische Komponente und verstand psychische Erkrankungen entweder aus der Perspektive der Freud'schen Psychoanalyse oder der Binswanger'schen Daseinsanalyse, bediente sich also existenzphilosophischer Denkmodelle. Sartre und Merlot-Ponty waren für uns Pflichtlektüre, aber ganz besonders einflussreich in Freiburg war Heidegger, dessen Ausstrahlung stets für überfüllte Hörsäle sorgte. So kam es, dass sich die Psychiatrie - und dies ist gewiss der besonderen wissenschaftlich-historischen Situation der 50iger Jahre in Deutschland geschuldet - zum Teil der Sprache der Philosophie bediente. Wir „heideggerten“ alle, sprachen zum Beispiel bei der Hypochondrie von einer gestörten Wahrnehmung der „Leiblichkeit“. Leib und Geist waren damals nicht unbedingt eine Einheit, das Denken, Fühlen

nicht unbedingt ein „emergent property of the brain“...

Neuroforum: Mit solcherart theoretischer Betrachtung normaler und gestörter Gehirnfunktionen ließen Sie es aber nicht bewenden, Sie wollten experimentell arbeiten. Wo fanden Sie zu jener Zeit, in dem wirtschaftlich schon etwas erstarkten, aber wissenschaftlich noch keineswegs erholten Nachkriegsdeutschland Deutschland ihre Lehrer?

Georg Kreutzberg: Die fünfziger Jahre waren zweifellos eine sehr dynamische Zeit, auch eine Zeit der Wiederentdeckung intellektueller und kultureller Werte. Alles, was die Nazis in Kunst, Literatur und Philosophie verboten hatten, wurde dieser ersten Nachkriegsgeneration explosionsartig zuteil. Aber in der Wissenschaft fehlten erfahrene Lehrer und Vorbilder! Um diese zu finden, gingen viele ins Ausland, besonders in die USA. Technologisch gab es einen gewaltigen Abstand zu den Ländern im angelsächsischen Raum, wo die Methoden der Zellbiologie bereits Einzug in die Neuroanatomie und Neurophysiologie gehalten hatten. Deshalb war ich auch sehr dankbar für die Gelegenheit, ein Jahr in Boston zu verbringen, und zwar am Department of Psychology, am Massachusetts Institute of Technology.

Neuroforum: Das war in den Jahren 1964-65. Haben Sie von dem Boom der Wissenschaften im Gefolge des „Sputnik-Schocks“ und der anschließenden großzügigen Forschungsfinanzierung während der Kennedy-Ära in den USA profitieren können?

Georg Kreutzberg: Natürlich! Am MIT war dies besonders zu spüren! Dort wurde 1964 von dem eminenten kognitiven Psychologen Hans-Lukas (Luke) Teuber das Department of Psychology gegründet. Seinem Ruf folgten sehr bald der Neuroanatom Walle Nauta, der Experimentalpsychologe Richard Held, der Neurophysiologe Peter Schiller und später Emilio Bizzi, was den Beginn einer experimentell ausgerichteten Ära der Psychologie markierte. Außerdem organisierte Teuber auf dem MIT-Campus ein klinisches Forschungszentrum für Patienten mit Hirntrauma. Natürlich hat es mich auch begeistert, wenn ich vormittags ein neues Buch im Buchladen des MIT in die Hand nahm, und abends den Autor bei einem get-together persönlich treffen konnte! Teuber lud seine Studenten,



Prof. Georg W. Kreutzberg ist ein weltweit anerkannter Experte auf dem Gebiet von Degeneration und Regeneration im Zentralnervensystem. Er gehört zu den von ISI identifizierten hundert „Highly Cited Researchers“ auf dem Gebiet der Neurowissenschaften. Von 1999-2000 war Georg Kreutzberg Präsident der Neurowissenschaftlichen Gesellschaft.

Mitarbeiter und Gäste wöchentlich zu sich nach Hause ein, wobei man auch die ebenso breite, wie profunde Bildung des aus Nazi-Deutschland emigrierten Teuber bewundern und genießen konnte.

Neuroforum: In welchem Methodenspektrum waren Ihre eigenen Arbeiten am MIT angesiedelt?

Georg Kreutzberg: Ich hatte next door zu Walle Nauta's Arbeitsgruppe das große Glück, mit Joe und Betsy Altman Experten für autoradiographische Methoden zu treffen. Zunächst interessierte ich mich vor allem für die Möglichkeit, mit der radioaktiven Thymidin-Markierung Zellteilungsaktivität im Gehirn nachzuweisen.

Neuroforum: Sie haben die Ergebnisse 1966, nach Ihrer Rückkehr ans Max-Planck-Institut für Psychiatrie in München in der Acta Neuropathologica publiziert und damit als „single author“ eine wirklich brisante Entdeckung beschrieben, nämlich die Proliferation von Gliazellen im Fazialiskern der Ratte nach Axotomie. Diesen als „Facialis-Modell“ in die Literatur eingegangenen Ansatz bei der Erforschung zentralnervöser Degeneration und Regeneration hatten Sie schon vor Ihrer Bostoner Zeit, als Assistent in der Arbeitsgruppe des Neuropathologen Gert Peters am Max-Planck-Institut für Psychiatrie in München entwickelt. Man kann wohl tatsächlich sagen: Sie kamen nach Boston mit einer Idee und erhielten dort schnellen Zugang zu den besten Methoden, und dies ohne den heute ganz sicher notwendigen „Tribut“ in Form

Spektrum Sachbücher

Bildungsfutter und Lesespaß in einem!

Spektrum
AKADEMISCHER VERLAG

Sachbuch

Von den Knochen bis zur Seele



Neu!

1. Aufl. 2008, 292 S.,
120 Abb., geb.
€ (D) 24,95 /
€ (A) 25,65 / CHF 41,-
ISBN 978-3-8274-1999-6

Andreas Sentker / Frank Wigger (Hrsg.)
**Phänomen Mensch – Körper,
Krankheit, Medizin**

Der menschliche Körper ist ein Wunderwerk – und störanfällig. Wie aus einer befruchteten Eizelle ein kompletter Organismus mit Milliarden unterschiedlich spezialisierter Zellen und Tausenden ineinandergreifender Regelkreise wird, ist noch lange nicht verstanden – und die Frage, wie dieses wohlgeordnete System bei Krankheiten durcheinandergerät, ist Gegenstand intensiver Forschung. *Phänomen Mensch*, der 3. Band der ZEIT WISSEN Edition, zeigt, was Anatomen und Physiologen, Biowissenschaftler und Molekularmediziner heute über den Menschen wissen.

Sind Sie noch derselbe wie vor einer Minute ... ?



Neu!

1. Aufl. 2008, 208 S., geb. m. SU
€ (D) 19,95 / € (A) 20,50 / CHF 32,50
ISBN 978-3-8274-1979-8

Michael Hanlon
**10 Fragen, die die Wissenschaft
(noch) nicht beantworten kann**

Woraus besteht das Universum? Wie wirklich ist die Realität? Haben Gorillas Humor? Dieses schillernde Buch präsentiert zehn ganz unterschiedliche wissenschaftliche Rätsel, für die die Forschung noch keine Lösung gefunden hat oder deren Klärung immer wieder „in den nächsten zehn Jahren“ erwartet wird. Erfahren Sie in diesem mit einem Augenzwinkern geschriebenen Werk, warum es bisher nicht gelungen ist, jene Wissenslücken zu schließen, und wie die Wissenschaftler an die teils großen, weltbewegenden, teils kleinen, alltagsnahen Fragen herangehen.

Werden wir bald unsterblich sein?



Neu!

1. Aufl. 2008, 330 S., geb.
€ (D) 24,95 / € (A) 25,65 / CHF 41,-
ISBN 978-3-8274-1928-6

Bryan Appleyard
Das Ende der Sterblichkeit

Das Streben nach Unsterblichkeit, nach ewiger Jugend zieht sich durch die gesamte Menschheitsgeschichte. Aber erst in den letzten Jahrzehnten haben die medizinischen Wissenschaften so rasante Fortschritte gemacht, dass heute manch einer der Ansicht ist, der erste Mensch, der 1000 Jahre alt werde, sei bereits geboren. „Das Ende der Sterblichkeit“ zeichnet nicht nur die facettenreiche Geschichte unserer Unsterblichkeitsobsession nach, sondern liefert auch eine spannende Momentaufnahme der Versuche, diesen Traum zu verwirklichen.

Krankheitserreger: nicht Feinde, sondern Partner des Menschen?



Neu!

1. Aufl. 2008, 330 S., geb. m. SU
€ (D) 26,- /
€ (A) 26,73 / CHF 42,50
ISBN 978-3-8274-1978-1

Marlene Zuk
Was wäre das Leben ohne Parasiten?

Wir empfinden Krankheit als unseren Feind, Keime und Infektionen als etwas, das es zu bekämpfen gilt. Aber tun wir ihnen damit vielleicht Unrecht? Mit ihrem unterhaltsamen und fesselnden Buch bringt uns die Evolutionsbiologin Marlene Zuk dazu, unsere instinktiven Gefühle neu zu überdenken. Für sie ist Krankheit unser Partner, nicht unser Feind. Anhand neuester Forschungsergebnisse und ungewöhnlicher Studien beschreibt die Autorin die Bedeutung von Krankheit. Das Buch bringt letztendlich unser Bild vom „bösen Parasiten“ gehörig ins Wanken.

Warum gute Menschen böse werden ...



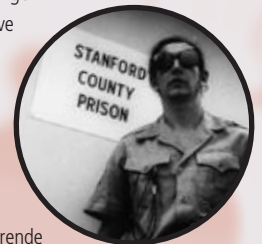
Das neue Buch von
Philip Zimbardo

1. Aufl. 2008, 528 S.,
26 Abb., geb. m. SU
€ (D) 39,95 /
€ (A) 41,07 / CHF 65,-
ISBN 978-3-8274-1990-3

Philip Zimbardo
Der Luzifer-Effekt

Was bringt gute Menschen dazu, Böses zu tun? Wie können normale Menschen dazu verleitet werden, unmoralisch zu handeln? Wo liegt die Grenze zwischen Gut und Böse, und wer läuft Gefahr, sie zu überschreiten?

Der renommierte Sozialpsychologe Philip Zimbardo erläutert in seinem neuen Buch *Der Luzifer-Effekt*, wie wir alle für die Versuchungen „der finsternen Seite“ anfällig sind – und die unzähligen Gründe dafür. Anhand historischer Beispiele sowie seiner eigenen bahnbrechenden Forschungen führt er detailliert aus, wie situative Kräfte und gruppendynamische Prozesse zusammenwirken können, um aus anständigen Männern und Frauen Ungeheuer werden zu lassen.



Der Luzifer-Effekt ist eine schockierende und fesselnde Studie, die ein neues Licht auf unsere Sicht des menschlichen Verhaltens wirft.



Das Stanford Prison Experiment: eine Studie, in der eine Gruppe freiwilliger Studenten zufällig in „Wärter“ und „Häftlinge“ aufgeteilt wurde, um dann in einem simulierten Gefängnis zu arbeiten und zu leben. Das auf zwei Wochen angelegte Experiment musste nach 6 Tagen abgebrochen werden, da normale Studenten sich in brutale, sadistische Wärter oder emotional gebrochene Gefangene verwandelt hatten.

Bequem bestellen:

► direkt bei www.spektrum-verlag.de
► per E-Mail: SDC-bookorder@springer.com

► telefonisch: + 49 6221 345-0
► per Fax: + 49 6221 345-4229

► per Post: Springer Verlag Heidelberg
Kundenservice Bücher • Haberstrasse 7 • D- 69126 Heidelberg

Alle Preise zzgl. Versandkosten (D: € 3,50 / A: € 3,90 / CH: SFR 6,20, jeweils pro Lieferung). Sämtliche Preise inkl. Mehrwertsteuer. Preise unter Vorbehalt. Der € (A)-Preis ist uns vom dortigen Importeur als Mindestpreis genannt worden. Der sFr-Preis ist eine unverbindliche Preisempfehlung.

Spektrum
AKADEMISCHER VERLAG



von multiplen Ko-Autorenschaften zu zahlen. Hat der „Bostoner Stil“, Wissenschaft zu betreiben, ihre eigene Aufbauarbeit als Max-Planck-Direktor in München beeinflusst, und wenn ja, worin bestand dieser Einfluss?

Georg Kreutzberg: Ganz sicher war dieser Einfluss enorm. Worin hat er bestanden? Also, ich glaube, ich habe in Boston vor allem gelernt, WIE man wissenschaftlich arbeitet, wie die Umsetzung einer faszinierenden Idee in eine technisch machbare Studie in einer vertretbaren Zeit gelingen kann. Diese Erfahrungen wurden noch vertieft, denn es folgte (1967/68) ein weiterer USA-Aufenthalt, diesmal auf Einladung von Paul Weiss, der mich als guest investigator an die Rockefeller-Universität nach New York brachte.

Neuroforum: Ihr „Fazialis-Modell“ hatte ja Hinweise geliefert, dass im Inneren des Axons Material zum Muskel transportiert wird, und Sie hatten mit Hilfe des am Tubulin angreifenden Zytostatikums Colchizin Hinweise erhalten, dass die Mikrotubuli am axonalen Transport beteiligt sind. Diese Arbeit wurde 1969 in PNAS publiziert. Auch hier sind sie alleiniger Autor. - Was nun würden Sie als die entscheidende Mitgift Ihrer New Yorker Zeit ansehen?

Georg Kreutzberg: Vor allem verlor ich jegliche Scheu vor dem Einsatz immer wieder neuer Methoden, auch solcher, die einem Morphologen nicht gerade in die Wiege gelegt werden. Ich glaube, die besonders erfolgreichen Einrichtungen der neurowissenschaftlichen Forschung sind alle interdisziplinär und damit in besonderem Maße auf die gute Kommunikation und Koordination aller an einem Projekt beteiligten Wissenschaftler angewiesen. Dabei muss der Transfer von wissenschaftlichem know how nicht zwangsläufig zu Mitautorenschaft führen. Es ist letztlich eine Frage der wissenschaftlichen Ehre, als Autor nur auf Publikationen zu sein, zu denen ein aktiver inhaltlicher Beitrag geleistet wurde.

Neuroforum: Glauben Sie, dass sich die Ethik des wissenschaftlichen Arbeitens in den letzten 40 Jahren gewandelt hat?

Georg Kreutzberg: Auch Ethik wandelt sich und steht in Wechselwirkung mit dem Zeitgeist. Damals blieb vieles doch der Intuition, dem individuellen Wertekompass, d.h. dem Empfinden des jeweiligen Wissenschaftlers überlassen. Der zum Teil ganz gewaltige Druck, den der Wettbewerb um Fördermittel mit sich bringt, die Erfahrung, dass der Einsatz von Hochtechnologien, wie auch

das individuelle Fortkommen von Publikationsleistungen abhängig sind, hat uns allerdings in einigen Fällen die Fragilität unseres Systems der Kontrolle von individuellem Tun im Dienste der Wissenschaft vor Augen geführt.

Neuroforum: Sie haben sich in diesem Bereich ja besonders engagiert...

Georg Kreutzberg: Ja, ich fand es notwendig und wichtig, mich im Auftrag der Max-Planck-Gesellschaft und anderer wissenschaftlicher Institutionen an der Ausarbeitung einer allgemein verbindlichen Richtlinie zur Sicherung guter wissenschaftlicher Praxis zu beteiligen. Zuvor war ich involviert in die Sanktionierung eines schweren Betrugsfalls, der im Wesentlichen eine ausländische Universität betraf. Hier haben wir dem Verursacher klargemacht: »Never ever!«. Aber natürlich geht es vor allem um die Prävention von Verfälschungen wissenschaftlicher Ergebnisse durch Plagiat, Erfindung oder Schönung von Daten. Die Kontrolle von Primärdaten durch kurze Wege von der bench zum office, von der Produktion zur Präsentation der Ergebnisse ist hier von großer Bedeutung!

Neuroforum: Lassen Sie uns noch einmal auf Ihre eigene Forschungstätigkeit zurückkommen. Mit welcher Leistung wurde Ihnen die größte Anerkennung zuteil, und in welchem Beitrag steckt das meiste „Herzblut“?

Georg Kreutzberg: Sie haben recht, nicht immer deckt sich die Akzeptanz einer Arbeit mit der subjektiven Wahrnehmung des geleisteten Jobs! Wenn wir uns der vielleicht nicht ganz harmlosen Werkzeuge zur Beurteilung des wissenschaftlichen Impacts einer Publikation bedienen wollen, dann wäre das in meinem Falle ein Artikel in TINS (1996) mit dem Titel „Microglia: a sensor for pathological events in the CNS“. Dieser invited review ist mir insofern wichtig, als er etwa 30 Jahre Forschung meiner Arbeitsgruppe am MPI für Psychiatrie in München reflektiert, und das schnell fortschreitende Verständnis bei einem Problem verdeutlicht, das ich bereits in jungen Jahren als MEIN PROBLEM identifizieren konnte: die Reaktion von zentralnervösem Gewebe auf Schädigung. Mit den frühen Thymidin-Studien hatten wir ja bald herausgefunden, dass es sich bei den proliferierenden Zellen vor allem um Mikroglia handelt. Das charakteristischste Merkmal der Mikroglia ist, dass sie bei Einwirkung von Noxen jedweder Art von einem scheinbar ruhenden in einen aktivierten Zustand übergeht. Letzterer ist gekennzeichnet durch die

Aufregulation einer Reihe von Molekülen, die wir und andere zunächst mit immunhistochemischen, dann mit den Methoden der Molekularbiologie identifizieren konnten. Wir haben zum Beispiel erkannt, dass Mikrogliazellen nach Aktivierung das amyloid precursor protein (APP) de novo produzieren, was bei neurodegenerativen Erkrankungen, wie der Alzheimer-Erkrankung, eine wichtige Rolle spielt.

Neuroforum: Sie gelten auch als Experte für Elektronenmikroskopie und haben am MPI für Psychiatrie die Abteilung Neuromorphologie geleitet. Was hat denn der Blick des Neuroanatomen Kreutzberg auf die Ultrastruktur des Fazialis-Kerns im Hirnstamm von Kaninchen, Ratte und Maus gebracht?

Georg Kreutzberg: In der Tat, da haben wir entgegen den üblichen Prinzipien der visuellen Wahrnehmung einiges gesehen! Es ist ja so, dass einem viel schneller auffällt, wenn etwas hinzukommt, das normalerweise nicht ins Bild gehört. Nach der Axotomie ist aber etwas verschwunden, nämlich die Synapsen - und dies war vielleicht der Grund, warum vor uns kaum jemand auf ein Phänomen aufmerksam wurde, das wir und andere später als „synaptic stripping“ bezeichnet haben: der Rückzug vesikelgefüllter präsynaptischer Terminalen vom Zellkörper und den Stammendriten axotomierter Motoneurone. Dieses synaptic stripping konnte durch Blockade der Mikrogliaaktivierung, z.B. durch Adriamycin, verhindert werden. Es ist offensichtlich, dass dies eine notwendige Voraussetzung für die synaptische Transmitterfreisetzung und damit die Aktivität der Fazialis-Motoneurone ist, welche ihrerseits die Re-Innervation des nach Läsion denervierten Muskels stark beeinflusst. Ausserdem erklärte der Synapsenschwund auch die klinischen Symptome der Dyskinesien.

Neuroforum: Wie ist es dann mit dem neuronalen Transport weitergegangen? Wir haben hier ein Buch aus dem Jahr 1975 ausgegraben, edited by Georg W. Kreutzberg, und erschienen bei Raven Press, New York. Der Titel ist „Physiology and Pathology of Dendrites“. Da erscheinen Sie zusammen mit Hans-Dieter Lux und Peter Schubert in mehreren Kapiteln zum Thema „Dendritischer Transport“.

Georg Kreutzberg: Ja, es zeigte sich sehr bald, dass Tritium-markierte Aminosäuren oder Nukleotide sehr gut geeignet sind, neben der Geschwindigkeit intrazellulärer Transportvorgänge auch die Transportwege zu bestimmen. Uns interessierten in dieser

Phase die intradendritischen Transportvorgänge, da diese für die Stabilisierung aktiver Synapsen sehr wahrscheinlich von großer Bedeutung sind. Die an der Studie beteiligten Neurophysiologen, vor allem Hans Dieter Lux und Peter Schubert, hatten mit der Mikroelektrodenteknik ein neues Werkzeug, 3H-Adenosin oder -Leuzin in die Zellen hineinzubringen. Das lieferte mir die Möglichkeit, Serienschnitte dieser Neurone in einem aufwendigen Verfahren so zu rekonstruieren, dass sich der gesamte Dendritenbaum darstellte. Damit ergab sich erstmals die Möglichkeit, die geometrischen Längen mit den vorher bestimmten elektronischen Längen direkt in Beziehung zu setzen. Die durch Experimentaldaten abgesicherte mathematische Kabelanalyse der dendritischen Transfereigenschaften lieferte dann auch eine Antwort auf die Frage, welchen Einfluss die Position einer Synapse auf den langen und vielfach verzweigten Ästen eines Dendritenbaums hat.

Neuroforum: Herr Kreutzberg, Sie gehören eindeutig zu den besonders glücklichen Forschern, die ihr Thema in jungen Jahren gefunden haben und nach optimaler Auslanderfahrung zum GLEICHEN THEMA auch am GLEICHEN ORT geforscht haben. Eine solche Vita ist natürlich zu jeder Zeit eine Ausnahmeerscheinung, trotzdem mag der eine oder andere Ihrer heute tätigen und nicht selten etwas respektlosen „Enkel“ auch eine gewaltige Begünstigung durch die historischen Umstände erkennen. Würden Sie dem beipflichten?

Georg Kreutzberg: Ein bisschen Fortune kann im Leben ja nicht schaden! Aber der von Neugier und Forscherdrang motivierte Wissenschaftler wird zu allen Zeiten so viel arbeiten, wie er sich physisch zumuten kann. Er bedarf auch nicht des existentiellen Druckes als Antrieb für sein alltägliches

Handeln, im Gegenteil! Wahr ist andererseits, dass die moderne neurobiologische Grundlagenforschung weit stärker eines professionellen Managements bedarf, als das noch vor 30 Jahren der Fall war. In kurzen Zyklen müssen immer wieder neue Experten unterschiedlichsten Kalibers, auch verschiedener Nationalitäten und Wertesysteme für die jeweilige Aufgabe gefunden werden, was dem Ausleben von Individualität heute vielleicht engere Grenzen setzt. Trotzdem ist und bleibt jede wirklich kreative Leistung immer ein Produkt des freien Denkens, was mitunter sogar die Entthronung früherer Helden bedeuten kann.

Neuroforum: Wir nehmen an, die meisten deutschen Lehrstühle für Neuroanatomie oder Neuropathologie sind inzwischen mit ihren Schülern besetzt?

Georg Kreutzberg: Da berühren Sie einen für mich doch einigermaßen schmerzhaften Punkt! Ich darf vielleicht 20 Wissenschaftler als „Schüler“ bezeichnen, weil sie als Doktoranden, Postdocs oder Gastwissenschaftler über eine längere Zeit im Labor waren. Der weitere Werdegang meiner ehemaligen Mitstreiter war mir immer wichtig, deswegen kann es mich auch nicht freuen, dass mit zwei Ausnahmen keiner von ihnen heute einen Lehrstuhl an einer deutschen Universität bekleidet. Die meisten von ihnen sind im Ausland tätig, in die klinischen Fächer oder die Industrie abgewandert.

Neuroforum: Wollen Sie uns vielleicht einige ihrer wichtigsten Schüler und Wegbegleiter nennen?

Georg Kreutzberg: Mit den Namen ist das so eine Sache, ich möchte vorsorglich anmerken, dass die folgende Liste nicht vollständig sein kann, aber sicher gehören dazu auch R. Banati, M. Graeber, C.A. Haas, K.S. Lee,

W. Nacimiento, J. Priller, G. Raivich, M. Reddington, S. Schön, P. Schubert, W.J. Streit, W. Tetzlaff und D.G. Weiss.

Neuroforum: Wer war denn ihr erster Doktorand?

Georg Kreutzberg: Mein erster Doktorand war eine „sie“, und sie ist immer noch an meiner Seite, als meine Ehefrau und als Mutter meiner beiden wunderbaren Söhne. Sie hat die aktive Forschungstätigkeit schon lange aufgegeben, aber nicht ihre Neugier und Energie. Sie arbeitet immer noch als freischaffende Medizinjournalistin. Sie fährt auch inzwischen besser Ski als ich, was ich aber leicht verschmerzen kann.

Neuroforum: Herr Kreutzberg, wir danken Ihnen sehr für dieses Gespräch!

Das Gespräch führte Rosemarie Grantyn. RG ist Professor emeritus am Institut für Neurophysiologie der Charité Berlin. Sie forscht auf dem Gebiet der Entwicklungsphysiologie, mit dem Schwerpunkt GABAerge Hemmung.

Kurzbiografie

Georg Kreutzberg wurde 1932 in Ahrweiler geboren, promovierte 1961 in Freiburg/Br. zum Dr. med. und habilitierte sich 1971 in Neuropathologie an der TU München. 1978 wurde er Wissenschaftliches Mitglied des Max-Planck-Instituts für Psychiatrie, wo er bis zu seiner Emeritierung (2000) als Direktor der Abteilung für Neuromorphologie tätig war. Von 1985 bis 1995 wirkte er außerdem als geschäftsführender Direktor des Theoretischen Instituts des MPI für Psychiatrie/Neurobiologie in München-Martinsried. 2007 erhielt er das Verdienstkreuz 1. Klasse des Verdienstordens der Bundesrepublik Deutschland, womit auch seine umfangreiche ehrenamtliche Tätigkeit gewürdigt wurde.

Stipendien für die Göttinger Jahrestagung 2009

Die Neurowissenschaftliche Gesellschaft e.V. stellt wieder Reisestipendien für die Teilnahme am 8th Göttingen Meeting of the German Neuroscience Society (25. – 29. März 2009) zur Verfügung. Bewerben können sich

- Doktoranden und Postdocs,
- die max. 35 Jahre alt sind.

Das Reisestipendium in Höhe von 300 Euro wird in bar auf der Tagung ausgezahlt. Die Bewerbung sollte folgende Unterlagen enthalten:

- einseitiger Lebenslauf
- Publikationsliste
- Kopie des Abstracts
- ein kurzes Empfehlungsschreiben

Bewerbungsschluss ist der 15. Oktober 2008.

Bitte senden Sie Ihre Bewerbung per E-Mail an:
Neurowissenschaftliche Gesellschaft e.V.
Max-Delbrück-Centrum für Molekular
Meino Alexandra Gibson
Robert-Rössle-Str. 10, D-13092 Berlin
E-Mail: gibson@mdc-berlin.de

Postalisch eingesandte Bewerbungsunterlagen können nicht bearbeitet werden, nur per E-Mail eingesandte Bewerbungen kommen in den Auswahlprozess.



SFB TRR43: Das Gehirn als Ziel von entzündlichen Prozessen

Frank L. Heppner und Frauke Zipp

In den letzten Jahren haben neue Erkenntnisse unser Verständnis von pathologischen Prozessen im Zentralnervensystem (ZNS) tiefgreifend verändert. Wir wissen nun, dass bei den „klassischen“ entzündlichen Erkrankungen des ZNS, z. B. bei der Multiplen Sklerose (MS), auch neuronale Strukturen in erheblichem Maße betroffen sind. Auch mehrten sich die Hinweise, dass sowohl angeborene als auch erworbene Immunprozesse eine fundamentale Rolle bei Erkrankungen des ZNS spielen, denen bislang keine immunologische Komponente zugesprochen wurde, wie z.B. beim Schlaganfall, Trauma oder bei der Alzheimer'schen Erkrankung. Ziel des Transregio-SFB 43 Berlin/Göttingen ist, die Bedeutung der Entzündungsreaktion im ZNS selbst aufzuklären und perspektivisch die neuen Erkenntnisse in Form von effektiveren Therapieansätzen in die klinische Praxis umzusetzen.

Unsere Forschungsinitiative bringt Neuroimmunologie und Neurobiologie und vor allem Grundlagenwissenschaftler und Kliniker zusammen und behandelt einen wichtigen neuen Aspekt: Bis dato hat sich die Erforschung von entzündlichen ZNS-Erkrankungen vornehmlich mit Immunreaktionen außerhalb des ZNS beschäftigt. Wir nun konzentrieren uns auf den Ort des Geschehens, nämlich das Gehirn als Zielorgan der Entzündungsreaktionen. Die Struktur des SFB-TRR43 mit den beiden Standorten Berlin und Göttingen basiert auf der Wechselwirkung der Schlüsselkomponenten des Immunsystems,

nämlich der angeborenen („innate“) sowie der erworbenen („adaptiven“) Immunität mit dem ZNS. Dementsprechend wurden die Projekte gruppiert in zwei Hauptgebiete: (A) angeborene Immunität – „attack and defence“, und (B) erworbene Immunität – „trafficking and damage“. Dabei wird die angeborene Immunität vornehmlich durch die Makrophagen des ZNS, die Mikroglia, vermittelt, wobei Mikrogliazellen sowohl ein Bestandteil des ZNS als auch des Immunsystems sind (Projektgebiet A). Die erworbene Immunität, welche z.B. durch Lymphozyten charakterisiert ist, stellt hier die zweite wichtige Säule des Immunsystems dar, da bekannt ist, dass Lymphozyten in zahlreichen ZNS-Erkrankungen das ZNS infiltrieren (Projektgebiet B). Bislang ist es uns gelungen, verschiedene Arten von entzündlicher Schädigung im ZNS zu beschreiben und den Nachweis für einen direkten Angriff von T-Zellen auf Neurone im MS - Tiermodell, der EAE, und in einem Enzephalitismodell in vivo zu führen. Zudem haben wir bereits Funktionen der Mikroglia bei einer Reihe von Prozessen im ZNS identifiziert und wichtige Beiträge zum Verständnis der Immunreaktionen bei primärer Schädigung im ZNS geleistet.

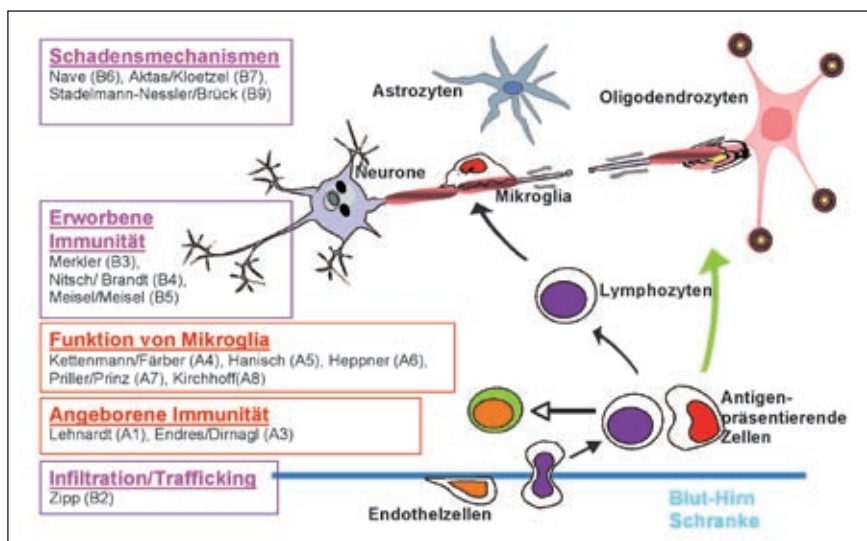
Dies sind Schlaganfall, peroxisomale Krankheiten, Trauma und neurodegenerative Krankheiten wie die Alzheimer'sche Erkrankung inkl. des Bestrebens, die Mechanismen der Alzheimer-Immuntherapie zu ergründen (s. ausgewählte Referenzen der Projektleiter).

Projektgebiete

Eine Übersicht über die Projekte ist in Abbildung 1 und Tabelle 1 gegeben. In beiden Projektgebieten, und zum Teil sogar innerhalb der Projekte, umfasst der Versuchsplan zwei „Typen“ von Krankheiten. Der erste „Typ“ besteht aus zwei klassisch entzündlichen Krankheiten, nämlich der MS und der Meningoencephalitis. Der zweite beinhaltet Erkrankungen, bei denen man erst anfängt, die pathogenetische Rolle des Immunsystems zu verstehen (s.o.). Diese Initiative gewinnt zusätzlich an Wert durch intensive Interaktionen zwischen den einzelnen Teilprojekten - das SFB TRR 43 Netzwerk.

Projektgebiet A: Angeborene Immunität – attack and defence. Dieses Projektgebiet wird sich mit der Rolle der angeborenen Immunreaktionen auseinandersetzen, unter anderem auch mit mikroglialen Reaktionen, die das ZNS schädigen aber auch schützen können. Außer der Funktion der Mikroglia und ihrer destruktiven oder und schützenden Rolle in verschiedenen Pathologien (A4-A8) sollen endogene Liganden von angeborenen Immunrezeptoren bei Neurodegeneration verschiedener Ätiologien (A1) studiert werden. Darüber hinaus sollen die Mechanismen der ZNS-Abwehr gegen Erreger wie z.B. bei der bakteriellen Meningitis, analysiert werden. Der Einfluss der angeborenen Immunität auf verschiedene Reaktionsformen des ZNS wie z.B. hinsichtlich der Angiogenese und der Neurogenese wird im Zusammenhang des Schlaganfalls überprüft (A3, A7).

Projektgebiet B: Erworbene Immunität – trafficking and damage. Dieses Projektgebiet beschäftigt sich mit Elementen des erworbenen Immunsystems innerhalb des ZNS. Analog zu unserem Ansatz in Projektgebiet A werden Aspekte des erworbenen Immunsystems im Projektgebiet B auch sowohl in klassisch inflammatorischen als auch in nicht-klassisch entzündlichen ZNS-Erkrankungen untersucht. Im Projekt B2 wird die Infiltration und Wanderung von Lymphozyten inkl. deren Einfluss auf die Schadensprozesse im ZNS untersucht. Ziel der Projekte B3-B9 ist es, die örtlichen Bedingungen für Lymphozyten in verschiedenen Pathologien hinsichtlich ihrer destruktiven oder ihrer regulierenden Funktion besser zu verstehen. Hingegen haben die Projekte B6-B9 die ZNS-Schädigung in Verbindung mit einer Entzündungsreaktion zum Inhalt. Dies umfasst die Analyse von primär oligodendroglialen Prozessen mit eher sekundärer Entzündung (B6), von neuronaler Dysfunktion nach entzündlicher Reaktion (B7) oder die genaue Kaskade der chronisch entzündlichen kortikalen Demyelinisierung (B9).



Sprecherin: Prof. Dr. Frauke Zipp, Cecilie-Vogt-Klinik für Neurologie im HELIOS Klinikum Berlin-Buch, Charité – Universitätsmedizin Berlin
 Stellvertretender Sprecher: Prof. Dr. Wolfgang Brück, Institut für Neuropathologie, Universitätsmedizin Göttingen
 Sekretär: Prof. Dr. Frank Heppner, Institut für Neuropathologie, Charité - Universitätsmedizin Berlin

Stellvertretender Sekretär: Prof. Dr. Uwe-Karsten Hanisch, Institut für Neuropathologie, Universitätsmedizin Göttingen
 Sprecher Projektbereich A: Prof. Dr. Helmut Kettenmann, Zelluläre Neurowissenschaften, Max-Delbrück-Centrum für Molekulare Medizin, Berlin-Buch
 Sprecher Projektbereich B: Prof. Dr. Klaus-Armin Nave, Neurogenetik, Max-Planck-Institut für experimentelle Medizin, Göttingen

Ausgewählte Referenzen der Antragsteller:

Aktas, O., Smorodchenko, A., Brocke, S., Infante-Duarte, C., Topphoff, U.S., Vogt, J., Prozorovski, T., Meier, S., Osmanova, V., Pohl, E., Bechmann, I., Nitsch, R. und Zipp, F. (2005): Neuronal Damage in Autoimmune Neuroinflammation Mediated by the Death Ligand TRAIL. *Neuron* 46: 421-432.

Tab.: Übersicht über die Forschungsprojekte

| | | | |
|-------------------------------------|--|---|--|
| A1 | Seija Lehnardt, Cecilie-Vogt-Klinik für Neurologie, Berlin | The role of innate immune receptors in neurodegeneration | Die Rolle von Rezeptoren des angeborenen Immunsystems für Neurodegeneration |
| A3 | Matthias Endres, Neurologie, Berlin Ulrich Dirnagl Experimentelle Neurologie, Berlin | Role of inflammation for long-term post-stroke outcome | Die Rolle von Entzündung für das langfristige „outcome“ nach Schlaganfall |
| A4 | Helmut Kettenmann, Katrin Färber MDC für Molekulare Medizin, Berlin | Control of microglial function by activation of neurotransmitter and neurohormone receptors | Kontrolle von Mikroglia-Funktionen durch Aktivierung von Neurotransmitter- und Neurohormonrezeptoren |
| A5 | Uwe-K. Hanisch Neuropathologie, Göttingen | Phenotypic diversity of microglia | Phänotypisierung von Mikroglia |
| A6 | Frank Heppner Neuropathologie, Berlin | Manipulating Alzheimer's disease by ablating microglia and by transgenic restriction of anti-A β antibodies to the periphery | Modulation der Alzheimer Krankheit durch Ausschalten der Mikroglia und durch transgene Restriktion von A β -Antikörpern auf die Peripherie |
| A7 | Josef Priller, Molekulare Psychiatrie, Berlin Marco Prinz, Neuropathologie, Freiburg | Analysis of the role of microglia in inflammatory disorders of the brain by selective gene modulation <i>in vivo</i> | Analyse der Rolle von Mikroglia in entzündlichen Krankheiten des Gehirns durch selektive Genmodulation <i>in vivo</i> |
| A8 | Frank Kirchhoff MPI für experimentelle Medizin, Göttingen | Analysis of immediate cellular response cascades upon defined CNS lesions by <i>in vivo</i> two-photon laser-scanning microscopy | Analyse der direkten zellulären Antwortkaskade auf definierte ZNS-Läsionen durch <i>in vivo</i> Zwei-Photon-Mikroskopie |
| B2 | Frauke Zipp Cecilie-Vogt-Klinik für Neurologie, Berlin | Mechanisms and sites of neurodegeneration in chronic inflammation of the brain | Mechanismen und Orte der Neurodegeneration in chronischer Entzündung des Gehirns |
| B3 | Doron Merkler Neuropathologie, Göttingen | Strategies of neuronal self-defence, role of neuronal MHC class I in determining susceptibility to CTL attack and neuroplasticity | Strategien der neuronalen Selbstverteidigung – die Rolle von neuronalem MHC-Klasse I für CTL-Angriff und Neuroplastizität |
| B4 | Robert Nitsch, Christine Brandt Zell- und Neurobiologie, Berlin | Mechanisms and functional role of immune response following axonal lesion | Mechanismen und funktionelle Rolle der Immunantwort nach axonaler Läsion |
| B5 | Andreas Meisel, Neurologie, Berlin Christian Meisel, Medizinische Immunologie, Berlin | Induction and functional relevance of auto-reactive immune responses against CNS antigens for stroke | Induktion und funktionelle Relevanz der Immunantwort gegen ZNS-Antigene für den Schlaganfall |
| B6 | Klaus-Armin Nave, MPI für experimentelle Medizin, Göttingen | Oligodendroglial defects as a primary cause of neuroinflammation | Oligodendrozyten-Schädigung als Ursache für Neuroinflammation |
| B7 | Orhan Aktas, Neurowissenschaftliches Forschungszentrum, Berlin Peter-M. Kloetzel, Biochemie, Berlin | Pathological protein processing in inflammatory neuronal dysfunction and neurodegeneration: impact of the ubiquitin proteasome system (UPS) | Pathologische Proteinverarbeitung bei entzündlicher neuronaler Dysfunktion und Neurodegeneration: Der Einfluss des Ubiquitin-Proteasom-Systems (UPS) |
| B9 | Christine Stadelmann-Nessler, Wolfgang Brück, Neuropathologie, Göttingen | Neocortical damage during autoimmune demyelination | Neokortikale Schädigung in autoimmuner entzündlicher Entmarkung |
| Assoziiertes Projekt | Peter Vajkoczy Neurochirurgie, Berlin | Analysis of homing and trafficking of inflammatory cells to the CNS following severe intracranial hemorrhage | Analyse des „homing“ und „trafficking“ von Entzündungszellen ins ZNS nach schwerer intrakranieller Blutung |
| Assoziierter Wissenschaftler | Jörg Weber Gastwissenschaftler an der Charité – Universitätsmedizin Berlin | Associated in project A1 | Assoziiert in Projekt A1 |



Eljaschewitsch, E., Witting, A., Mawrin, C., Lee, T., Schmidt, P.M., Wolf, S., Hoertnagl, H., Raine, C.S., Schneider-Stock, R., Nitsch, R. und Ullrich, O. (2006): The endocannabinoid anandamide protects neurons during CNS inflammation by induction of MKP-1 in microglial cells. *Neuron* 5;49(1): 67-79.

Endres, M., Biniszkiwicz, D., Sobol, R.W., Harms, C., Ahmadi, M., Lipski, A., Katchanov, J., Mergenthaler, P., Dirnagl, U., Wilson, S.H., Meisel, A. und Jaenisch, R. (2004): Increased postischemic brain injury in mice deficient in uracil-DNA glycosylase. *J Clin Invest.* 113(12): 1711-21.

Hanisch, U.K. und Kettenmann, H. (2007): Microglia: active sensor and versatile effector cells in the normal and pathologic brain. *Nat Neurosci.* 10(11): 1387-94.

Jucker, M. und Heppner, F. (2008): Cerebral and Peripheral Amyloid Phagocytes – an Old Liaison with a New Twist. *Neuron* 59: 8-10.

Kassmann, C.M., Lappe-Siefke, C., Baes, M., Brügger, B., Mildner, A., Werner, H.B., Natt, O., Michaelis, T., Prinz, M., Frahm, J. und Nave, K.A. (2007): Axonal loss and neuroinflammation caused by peroxisome-deficient oligodendrocytes. *Nat Genet.* 39(8): 969-76.

Lehnardt, S., Schott, E., Trimbuch, T., Laubisch, D., Krueger, C., Wulczyn, G., Nitsch, R. und Weber, J.R. (2008): A vicious cycle involving release of heat shock protein 60 from injured cells and activation of toll-like receptor 4 mediates neurodegeneration in the CNS. *J Neurosci.* 5;28(10): 2320-31.

Meisel, C., Schwab, J.M., Prass, K., Meisel, A. und Dirnagl, U. (2005): Central nervous system injury-induced immune deficiency syndrome. *Nat Rev Neurosci.* 6(10): 775-86.

Merkler, D., Ernsting, T., Kerschensteiner, M., Brück, W. und Stadelmann, C. (2006): A new focal EAE model of cortical demyelination: multiple sclerosis-like lesions with rapid resolution of inflammation and extensive remyelination. *Brain.* 129(Pt 8): 1972-83.

Merkler, D., Horvath, E., Bruck, W., Zinkernagel, R.M., Del la Torre, J.C. und Pinschewer, D.D. (2006): "Viral déjà vu" elicits organ-specific immune disease independent of reactivity to self. *J Clin Invest.* 116(5): 1254-63.

Mildner, A., Schmidt, H., Nitsche, M., Merkler, D., Hanisch, U.K., Mack, M., Heikenwalder, M., Brück, W., Priller, J. und Prinz, M. (2007): Microglia in the adult brain arise from Ly-6ChiCCR2+ monocytes only under defined host conditions. *Nat Neurosci.* 10(12): 1544-53.

Prozorovski, T., Schulze-Topphoff, U., Glumm, R., Baumgart, J., Schröter, F., Ninnemann, O., Siegert, E., Bendix, I., Brüstle, O., Nitsch, R., Zipp, F. und Aktas, O. (2008): Sirt1 contributes

critically to the redox-dependent fate of neural progenitors. *Nat Cell Biol.* 10(4): 385-94.

Zipp, F. und Aktas, O. (2006): The brain as a target of inflammation: common pathways link inflammatory and neurodegenerative diseases. *Trends Neurosci.* 29: 518-527.

Korrespondenzadresse

Frauke Zipp
Cecilie-Vogt-Klinik für Neurologie im HELIOS Klinikum Berlin-Buch, Charité – Universitätsmedizin Berlin
 Campus Buch:
 Schwanebecker Chaussee 50
 13125 Berlin
 Tel.: + 49 (0) 30- 940 154 250
 Fax: + 49 (0) 30- 940 154 259
 Campus Mitte: Charitéplatz 1
 10117 Berlin
 Tel.: + 49 (0) 30- 450 539 028
 Fax: + 49 (0) 30- 450 539 906
 E-Mail: frauke.zipp@charite.de
 Weitere Informationen über das Sonderforschungsbereich sind abrufbar unter: www.charite.de/sfb-trr43



Neurowissenschaftliche Gesellschaft e.V.

Protokoll der Mitgliederversammlung FENS Forum 2008

Montag, 14. Juli 2008, 11:30 – 12:30 Uhr

Versammlungsleiter ist der Präsident der Neurowissenschaftlichen Gesellschaft, Prof. Dr. Mathias Bähr.
 Protokollführer ist der Generalsekretär der Neurowissenschaftlichen Gesellschaft, Prof. Dr. Ulrich Dirnagl.

Die Zahl der erschienenen Mitglieder beträgt 29.

Die Versammlung wurde satzungsgemäß einberufen, die Tagesordnung war den Mitgliedern bei der Einberufung mitgeteilt worden.

Beginn: 11.30 Uhr **Ende:** 12.30 Uhr

Tagesordnung der Mitgliederversammlung

1. Begrüßung durch den Präsidenten
2. Bestätigung des Protokolls der letzten Mitgliederversammlung
3. Mitteilungen
 - Mitgliederentwicklung

- Vorstellung Hertie Internetportal-Projekt
- Bericht aus der DFG (Dr. Jan Kunze)
- Bericht zum FENS Forum
- FENS Council Meeting
- 4. Bericht des Schatzmeisters/Bericht der Kassenprüfer
 - Entlastung des Schatzmeisters
 - Wahl der neuen Kassenprüfer
- 5. Bericht zur Göttinger Tagung
 - Programm
 - Stand der Vorbereitungen
 - DFG-Antrag
- 6. Wahl Vorstand 2009 - 2011
 - Wahlkommission
 - Vorschläge für Kandidaten
- 7. Aktivitäten der Gesellschaft
 - Lehrerfortbildung
 - Methodenkurse
 - BAW Aktivitäten
 - Preise der NWG (Schilling, Till photonics, Jugend forscht)
- 8. Verschiedenes

Begrüßung durch den Präsidenten

M. Bähr begrüßt die Anwesenden und eröffnet die Sitzung.

2. Bestätigung des Protokolls der Mitgliederversammlung

Das Protokoll der letzten Mitgliederversammlung vom 31. März 2007 ist in der Ausgabe 2/2007 in Neuroforum erschienen. Es wird mit 29 Ja-Stimmen, 0 Nein-Stimmen und 0 Enthaltungen angenommen.

3. Mitteilungen

Mitgliederentwicklung

Die Mitgliederzahlen haben sich mit einem Zuwachs von 120 Mitgliedern im letzten Jahr sehr positiv entwickelt, was vermutlich unter anderem darauf zurückzuführen ist, dass in diesem Jahr zum ersten Mal bei der

Registrierung zum FENS Forum automatisch die Mitgliedschaft kontrolliert wurde. Im Augenblick beträgt der Mitgliederstand 1.884 Mitglieder.

Die Sektionszugehörigkeit darf nicht als repräsentativ angesehen werden, trotz der vor ca. einem Jahr erfolgten Mitgliederbefragung spiegelt sie nicht das tatsächliche Mitgliederspektrum wider. So ist z. B. die neue gegründete Sektion Kognitive Neurowissenschaften zu klein. Da die Sektionszugehörigkeit jedoch keinerlei Auswirkungen hat, besteht hier kein Handlungsbedarf.

Vorstellung

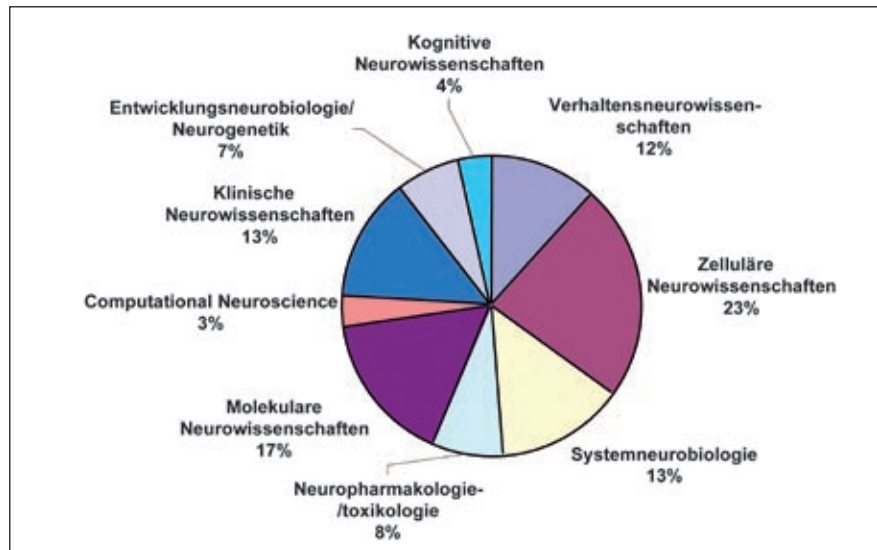
Hertie-Internetportal-Projekt

M. Bähr berichtet über eine neue Initiative der Gemeinnützigen Hertie-Stiftung, die zum Ziel hat, ein Internet-Portal Neurowissenschaften zu etablieren. Es soll ein Informationsforum über Neurowissenschaften geschaffen werden, das jeden anspricht. Dafür soll die NWG bzw. Neuroforum als Kooperationspartner einbezogen werden. Es fand bereits ein erstes Treffen mit Vertretern der Hertie-Stiftung (M. Madeja, K. Naie) und der NWG (M. Bähr und H. Kettenmann für Neuroforum) in Frankfurt statt. Ein weiteres Treffen mit den Chefredakteuren ist für September 2008 geplant. Die NWG soll einerseits in Form eines wissenschaftlichen Beirates, andererseits durch die Beteiligung an einem Lenkungsausschuss involviert werden. Im Moment steht die NWG mit der Hertie-Stiftung in Verhandlungen über das weitere Vorgehen.

Bericht aus der DFG (Dr. Jan Kunze)

J. Kunze berichtet über neue Entwicklungen bei den Neurowissenschaften innerhalb der DFG.

In die Fachkollegien für Neurowissenschaften, die im Frühjahr zu einer konstituierenden Sitzung zusammenkamen, wurden 32 Wissenschaftler gewählt. Zwei weitere Sitzungen sind für 2008 noch geplant. Die Bewilligungsquote (d.h. % der beantragten Mittel) liegt in den Neurowissenschaften derzeit bei 35 %, womit sie sich im Vergleich zu den Vorjahren erhöht hat. Neuerungen in der Förderung sind die Reinhart - Kosseleck-Projekte, eine Förderung für innovative und risikobehaftete Projekte für fünf Jahre. Die Antragstellung ist ab dem 1. Juni 2008 möglich, pro Fachkollegium werden max. drei Anträge gefördert. Eine weitere Neuerung ist, dass Heisenberg-Professuren nun auch als W3-Professuren beantragt werden können. Insgesamt stehen für 2008 für Anträge im Normalverfahren ca. 40 Millionen Euro zur Verfügung.



Sektionszugehörigkeit Stand 1 Juli 2008

Bericht zum FENS Forum

Das FENS Forum in Genf weist eine gestiegene Teilnehmerzahl auf (ca. 5.500 Teilnehmer) und entwickelt sich positiv im Besonderen aus deutscher Sicht mit ca. 650 deutschen Teilnehmern, wobei, ähnlich wie bei der Göttinger Jahrestagung nur ca. 40 % der deutschen Teilnehmer NWG-Mitglieder sind. Auch bei der Programmgestaltung wird die rege deutsche Beteiligung deutlich. E. Gundelfinger stand als Chair dem Programmkomitee vor. H. Flor war als Mitglied des Komitees an der Programmauswahl beteiligt. Vier Hauptvorträge und die Organisation von einem Workshop sowie von zehn Symposien wurden von deutschen Wissenschaftlern bestritten.

FENS Council Meeting

M. Bähr stellt die Ergebnisse der beim FENS Council Meeting erfolgten Wahlen vor:

- President-elect: Sten Grillner (Schweden)
- Secretary General-elect: Fotini Stylianopoulou (Griechenland)
- Editors-in-Chief von EJM: Jean-Marc Fritschy (Schweiz) und Martin Sarter (USA)
- Chair Schools Committee: Roberto Caminiti (Italien)
- Members Schools Committee: Deolinda Lima (Portugal), Michael Novak (Slowakien), Susan Sara (Frankreich), Mike Stewart (UK)

4. Bericht des Schatzmeisters/ Bericht der Kassenprüfer

A. Draguhn erläutert die Jahresabrechnung 2007. Zu Beginn des Jahres betrug das Vermögen der NWG in Wertpapieren und Beständen auf den Girokonten 262.814,09 Euro. Zum Jahresende betrug das gesamte Vermögen 189.849,78 Euro. Diese Differenz resultiert wie immer daraus, dass in den geraden Jahren die Teilnehmergebühren für die Göttinger Tagung eingenommen werden (2006), die Kosten für die Göttinger Tagung aber immer erst in den ungeraden Jahren (2007) anfallen.

Entlastung des Schatzmeisters

Die Kassenprüfung für das Jahr 2007 wurde von Rüdiger Veh und Hans-Joachim Pflüger (beide Berlin) durchgeführt. Beide Kassenprüfer empfehlen der Mitgliederversammlung, den Schatzmeister zu entlasten. Die Mitgliederversammlung entlastet den Schatzmeister auf der Grundlage des Berichts der Kassenprüfer mit 28 Ja-Stimmen, 1 Enthaltung und 0 Nein-Stimmen.

Entwicklung der Mitgliederzahlen 1995 – 2008 (Stand 1. Juli 2008)

| Jahr | Mitglieder |
|--------------------------------|--------------|
| 1995 | 729 |
| 1996 | 920 |
| 1997 | 1.038 |
| 1998 | 1.229 |
| 1999 | 1.343 |
| 2000 | 1.508 |
| 2001 | 1.538 |
| 2002 | 1.562 |
| 2003 | 1.616 |
| 2004 | 1.658 |
| 2005 | 1.700 |
| 2006 | 1.746 |
| 2007 | 1.762 |
| 2008 | 1.884 |
| Stand zum 1. Juli 2008 | |
| Ordentliche Mitglieder | 1.884 |
| Studentische Mitglieder | 458 |



Wahl der neuen Kassenprüfer

Beide Kassenprüfer sind bereit, auch im kommenden Jahr die Kassenprüfung noch einmal durchzuführen. M. Bähr schlägt der Mitgliederversammlung vor, beide nochmals als Kassenprüfer zu bestätigen. Die Mitgliederversammlung stimmt dem Vorschlag mit 29 Ja-Stimmen, 0 Enthaltung und 0 Nein-Stimmen zu.

3.5. Bericht zur Göttinger Tagung

Programm

M. Bähr gibt einen kurzen Überblick über die Hauptredner und die Symposien auf der Göttinger Tagung 2009. Kritisiert wird, dass keine weibliche Hauptrednerin im Programm ist. S. Korsching gibt zu bedenken, dass die weiblichen Kandidaten, die das Programmkomitee ausgewählt hatte, die Einladung leider nicht angenommen hatten.

Stand der Vorbereitungen

Die Öffnung der Registrierungswebsite ist für Ende August 2008 geplant. Die Organisation des Meetings teilen sich die Berliner Geschäftsstelle und die lokalen Organisatoren in Göttingen.

DFG-Antrag

Der Antrag an die DFG auf Unterstützung der Jahrestagung wurde positiv beschieden. Die DFG hat eine Unterstützung in Höhe von 40.000 Euro bewilligt. Dieses Geld kann

nur für ausländische Gastredner verwendet werden.

6. Wahl Vorstand 2009 - 2011

Die Mitglieder sind aufgefordert, Vorschläge bei der Geschäftsstelle einzureichen. Eine entsprechende Rund-E-Mail wird noch versandt werden.

7. Aktivitäten der Gesellschaft

Lehrerfortbildung

Acht Vorschläge für Lehrerfortbildungsveranstaltungen im Jahr 2009 liegen bereits vor, die Mitglieder sind aber aufgefordert, weitere Vorschläge einzureichen.

Methodenkurse

Ebenso liegen neun Vorschläge für Methodenkurse für 2009 vor, aber auch hier könnten noch weitere Angebote aufgenommen werden.

BAW Aktivitäten

Die NWG hat sich mit zwei Veranstaltungen in Tübingen (M. Bethge) und Magdeburg (M. Gruss, K. Braun) an der Brain Awareness Week 2008 beteiligt.

Preise der NWG

(Schilling, Till photonics, Jugend forscht)
Der Jugend forscht - Preis der NWG wurde im Mai 2008 durch H.- J. Pflüger übergeben.

Der Schilling-Preis wird unverändert ausgeschrieben, das Plakat ist bereits gedruckt. Der Till-Photonics-Preis wird eine Namensänderung erfahren.

8. Verschiedenes

H. Kettenmann als neuer Präsident von FENS berichtet kurz über die von der Society for Neuroscience (SfN) initiierten Chapter. Ein Chapter kann überall im nicht-amerikanischen Ausland von zehn SfN Mitglieder als lokale Gruppierung gebildet werden. Ein Chapter hat das Recht, bei der SfN Reisestipendien für die Annual Meetings sowie für Brain Awareness Aktivitäten zu beantragen. Sobald die NWG hierzu weitere Informationen hat, wird sie diese an die Mitglieder weiterleiten.

M. Bähr berichtet über den Vbio und teilt mit, dass er als Präsident der NWG in den Beirat aufgenommen wurde und die NWG auf diesem Weg auch den politischen Einfluss des Vbio nutzen kann, um Neurowissenschaftliche Initiativen auf den Weg zu bringen.

Protokollführer

Prof. Dr. Ulrich Dirnagl
(Generalsekretär)

Prof. Dr. Mathias Bähr
(Präsident)

Neueintritte

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

Araragi, Naozumi (Würzburg)
Becker, Dr. Lore (Oberschleißheim/Neuherberg)
Becker, Astrid (Bonn)
Biessmann, Felix (Tübingen)
Boato, Francesco (Berlin)
Bonn, Maria (Würzburg)
David, Dr. Nicole (Hamburg)
Derst, Dr. Christian (Berlin)
Engelhardt, Kathrin (Bochum)
Feldwisch genannt Drentrup, Hinnerk (Freiburg)
Friedrich, Björn (Potsdam)
Gebing, Tina (Bochum)
Gerhard, Felipe (Frankfurt/Main)
Grewe, Dr. Oliver (Hannover)
Grothe, Iris (Bremen)
Heba, Stefanie (Bochum)
Henning, Dr. Jeannette (Schwerin)
Hohl, Eva-Maria (Kevelaer)
Hollnagel, Jan-Oliver (Mainz)

Knoefler, Dr. Johanna (Göttingen)
Koch, Holger (Leipzig)
Koch, Jan Christoph (Göttingen)
Kramer, Dr. Edgar (Hamburg)
Krause, Hanna (Hamburg)
Kron, Miriam (Göttingen)
Kuang, Shenbing (Göttingen)
Kuenzel, Dr. Thomas (Aachen)
Kumar, Jitender (Berlin)
Lampert, Dr. Angelika (München)
Lau, Dr. Thorsten (Mannheim)
Maczurek, Annette (Campbelltown)
Maglione, Marta (Berlin)
Maslarova, Dr. Anna (Berlin)
Meffert, Dr. Simone (Jülich)
Mendritzki, Sonja (Bochum)
Mueller, Iris (Magdeburg)
Mueller, Christina (Bonn)
Neerven, Sabien van (Aachen)
Neufeld, Janina (Bielefeld)
Nicoletti, Cecilia (Berlin)
Nikolova, Dr. Zornitza (Hannover)
Nowicki, Dr. Marcin (Leipzig)
Nowotny, Dr. Manuela (Frankfurt/Main)
Opitz, Dr. Thoralf (Bonn)
Orel, Dr. Nadiya (Würzburg)
Puehringer, Dirk (Würzburg)

Remy, Dr. Stefan (Bonn)
Rose, Sebastian (Berlin)
Rothermich, Kathrin (Leipzig)
Schaefer, Katharina (Glostrup)
Schaefer, Dr. Michael (Freiburg)
Schaefers, Andrea (Bielefeld)
Schepers, Inga Maren (Hamburg)
Schiwy, Nora (Düsseldorf)
Schloss, PD Dr. Patrick (Mannheim)
Schmidt, Anne (Frankfurt)
Schmidt-Kassow, Dr. Maren (Leipzig)
Schulz-Klaus, Dr. Brigitte (Tübingen)
Tian, Nan (Hamburg)
Vinnakota, Katyayni (Berlin)
Walstab, Jutta (Bonn)
Walter, Alexander (Göttingen)
Weigel, Dr. Stefan (Freising-Weißenstephan)
Weihberger, Oliver (Freiburg)
Westmark, Dr. Sandra (Köln)
Witte, Dr. Veronica (Münster)
Wunderle, Thomas (Frankfurt/Main)
Zechel, Sabrina (Heidelberg)
Zeghib, Dr. Abdelhafid (Magdeburg)

Der Mitgliedsstand zum 30. Juni 2008 beträgt 1.899 Mitglieder.

Einrichtung eines neuen Schwerpunktprogramms „Integrative Analysis of Olfaction“

DFG

eingereicht werden. Weitere Informationen erteilt der Koordinator

Prof. Dr. Giovanni Galizia
Universität Konstanz
E-Mail: giovanni.galizia@uni-konstanz.de
Website: <http://neuro.uni-konstanz.de/SPP>

oder bei der DFG
Dr. Jan Kunze, DFG
E-Mail: jan.kunze@dfg.de

Der Senat der Deutschen Forschungsgemeinschaft (DFG) hat die Einrichtung eines neuen Schwerpunktprogramms „Integrative Analysis of Olfaction“ bekannt gegeben.

Das Programm ist zunächst für drei Jahre ausgeschrieben und kann auf sechs Jahre verlängert werden. Anträge in englischer Sprache können bis **30. September 2008**

Fünfte Ausschreibung im Programm Klinische Studien

Das Bundesministerium für Bildung und Forschung (BMBF) und die Deutsche Forschungsgemeinschaft (DFG) rufen zum fünften Mal zur Antragstellung in dem gemeinsamen Förderprogramm „Klinische Studien“ auf. 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. Die DFG stellt vorrangig Mittel bereit für interventionelle klinische Studien zur nicht-pharmakologischen Therapie, Prognosestudien und

kontrollierte Studien zur Sekundärprävention, sofern auch diese jeweils eine Intervention vorsehen, sowie Diagnostikstudien der Phasen II und III. Geschlechts- und altersgruppenspezifische Aspekte sollen bei allen Studien angemessen berücksichtigt werden.

Antragsskizzen in elektronischer Form sind bis zum **30. Oktober 2008** je nach den oben skizzierten Schwerpunkten beim BMBF beziehungsweise bei der DFG einzureichen.

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

Hirnforschung und Erziehung – Eine pädagogische Auseinandersetzung mit neurobiologischen Erkenntnissen

Besprochen von Michael Grubb, Otto-von-Guericke-Universität Magdeburg, Institut für Biologie, Leipziger Straße 44, 39120 Magdeburg

Nun kann man den Neurowissenschaften wahrlich nicht vorwerfen, dass sie ihre neuesten Ergebnisse nicht mit der Öffentlichkeit teilen wollten – eine Vielzahl von Medienbeiträgen, Podiumsdiskussionen und nicht zuletzt die Aktivitäten der Herausgeberin dieser Zeitschrift sind Beleg dafür. Und die Öffentlichkeit zeigt sich sehr aufgeschlossen und interessiert. Aber natürlich verfehlen diese Ergebnisse und Aktivitäten auch ihre Wirkung auf andere Professionen nicht! Das hier vorgestellte Buch von Otto Speck, emeritierter Professor an der Ludwig-Maximilians-Universität München, der mit einer Vielzahl von Publikationen insbesondere auf den Gebieten der Frühförderung und Heilpädagogik hervorgetreten ist, ist ein Resultat dessen.

In vier recht unterschiedlich umfangreichen Abschnitten führt der Autor, dem Untertitel des Buches verpflichtet, aus pädagogischer Sicht eine Auseinandersetzung mit Ergebnissen der Neurowissenschaften und Verlautbarungen führender (vor allem deutscher) Vertreter ihres Wissenschaftszweiges (namentlich W. Singer,

G. Roth, G. Hüther und M. Spitzer). Zunächst rückt er geisteswissenschaftlich wichtige Begrifflichkeiten wie das „Ich“, das „Selbst“, die „Selbstbestimmtheit“, das „Bewusstsein“, den „freien Willen“ sowie „Schuld“ und „Verantwortung“ und die Provokation des Verständnisses dieser Begriffe durch die Neurowissenschaften sowie das damit verbundene „neue Menschenbild“ in den Fokus seiner Betrachtungen. Hier geht es ihm nicht nur um die Konsequenzen für die pädagogische Arbeit mit dem individuellen, sondern auch mit dem „sozialen Gehirn“ (S. 118). Dabei kritisiert er (wie noch mehrfach im Verlauf des Textes), dass eine konstruktive Auseinandersetzung zwischen den Disziplinen durch einen verwirrenden Sprachgebrauch, also dadurch, dass „bei der Beschreibung neuronaler Prozesse Termini verwendet werden, die aus einem anderen wissenschaftlichen Bereich stammen und von hier her ihren eigentlichen Bedeutungsinhalt beziehen“ (S. 67), erschwert wird, um an anderer Stelle versöhnlicher zu bemerken, letztlich „erhält man aber auch

den Eindruck, der Streit beziehe sich mehr auf Wörter und weniger auf Inhalte, zumal sich keine Seite widerspruchsfrei darstellt“ (S. 54). Gleichzeitig verweist er aber auch deutlich auf die Problematik, wenn „eine Wissenschaft (gemeint sind die Neurowissenschaften) sich unbescheiden über das Noch-nicht-Wissen hinwegsetzt, und ihre eigenen neuen Erkenntnisse verabsolutiert“ (S. 46). Aber auch seine Disziplin wird gefragt, wo denn der allgemeine „Aufschrei“ der Erziehungswissenschaft bliebe, wenn durch die Neurowissenschaften zwar einerseits „wiederholt und auffallend stark die Bedeutung der Erziehung für die Entwicklung des kindlichen Gehirns besonders unterstrichen wird“, diese gleichzeitig aber „pädagogisch unverzichtbare Begriffe ... als Leerformeln oder Illusion ... ansieht“ (S. 92), um dann zum Abschluss seiner Ausführungen „von der Erziehungswissenschaft ... zu erwarten, dass sie ihr anthropologisches Wissen um die neuen neurobiologischen Erkenntnisse erweitert, um sie auch in die Praxis übersetzen zu können“ (S. 183).

Anhand einiger konkreter Erkenntnisse der Neurowissenschaften werden deren Implikationen für Erziehung und Bildung im Lichte einer befürchteten „Biologisierung“ diskutiert, beispielsweise: die Libet-Experimente (natürlich!) – freier Wille (S. 35 ff), Spiegelneurone – Bedeutung der Vorbildwirkung und des „Vorbilder-habens“ (S. 136 ff), Determiniertheit durch Gene und Umwelt – Dämpfung der Erziehungschancen? (S. 151) oder die



Ausblick

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

Motorische Kontrolle der akustischen Orientierung von Grillen

Tom Baden, Maja Zorovic und Berthold Hedwig

Die Rolle der Histon-Acetylierung für Lernen und Gedächtnis

Steffen Benjamin Eggert Wolff und Kerry L. Tucker

Das endocannabinoide System des Gehirns – von der Neurobiologie zur klinischen Relevanz

Nico Wegener, Miriam Schneider und Michael Koch

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)
Sievogtstr. 3-5, 69126 Heidelberg
Tel.: 06221/9126-300
Fax: 06221/9126-370
<http://www.spektrum-verlag.de>

Geschäftsführer:

Dr. Ulrich Vest

Anzeigen:

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

Satz und Layout:

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

Druck und Auslieferung:

Stürtz GmbH, Würzburg

Abo-Service:

Springer Customer Service Center
Haberstraße 7, 69126 Heidelberg
Tel./Fax: 06221/345 4304 /-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; Einzelheft: Inland
EUR 1,20) und MwSt. Eine Abonnement-
Bestellung kann innerhalb von zwei Wochen
schriftlich beim Abo-Service in Jena widerrufen
werden. Das Abonnement gilt zunächst
für ein Jahr und verlängert sich jeweils um ein
weiteres Jahr, falls es nicht spätestens sechs
Wochen vor Ablauf gekündigt wird. Bei Nicht-
lieferung aus Gründen, die nicht vom Verlag
zu vertreten sind, besteht kein Anspruch auf
Nachlieferung o. Erstattung vorausbezahlter
Bezugsgelder. Gerichtsstand, Erfüllungs- u.
Zahlungsort ist Heidelberg.

zunehmenden Kenntnisse der neurochemischen Abläufe im Gehirn – Reduktion der heilpädagogischen und therapeutischen Hilfen (vielleicht schon rein aus Kostengründen)? (S. 152; pointiert zitiert als „Vorhaltungen nein, Ritalin ja.“ S. 91). Abschließend fasst der Autor den sich für ihn ergebenden Gewinn aus den Neurowissenschaften zusammen, der sich insbesondere aus den „harten Fakten“ zur Bedeutung von Sozialisierung und Erziehung sowie frühem Lernen auf die Entwicklung des Gehirns sowie der Anerkennung lebenslanger Plastizität ergibt. Er formuliert das Prinzip Hoffnung, nämlich der „Hoffnung auf Möglichkeiten eines effektiveren Lernens im schulischen Bereich“ (S. 176), artikuliert aber auch deutlich seine Skepsis gegenüber einer direkten, in der gegenwärtigen Lebenswelt praktikablen „Umsetzung der neurobiologischen Thesen vor allem durch eine neue, eine hirngerechte Pädagogik“ (S. 180), um dann als wünschenswert anzuschließen, „dass auf die bisherige Grundlagenforschung nun anwendungsbezogene Forschung im Bereich spezifischer Entwicklungsstörungen und psychischer Erkrankungen folgte“ (S. 182). Immer aber ist für mich der „rote Faden“, das Grundanliegen erkennbar, dass es eben beider (!) Erklärungsebenen, sowohl einer geistes- wie auch naturwissenschaftlichen, für ein Gelingen bedarf, dass „... eine ethisch begründete Erziehung sich nicht nur ... an ethischen Ideen zu orientieren hat, sondern auch deren biologische Voraussetzungen zu beachten hat“ (S. 168).

Den Lesern dieser Zeitschrift sei dieses Buch empfohlen, weil es, natürlich aus der subjektiven Sicht des Autors, ausführlich zeigt, welche Befunde aus den Neurowissenschaften wie in anderen Professionen „ankommen“, wie sie wahrgenommen, problematisiert und diskutiert werden – und das ist besonders vor dem Hintergrund des Anspruchs der Neurowissenschaften, mit ihren Erkenntnissen zur Veränderung des gesellschaftlichen Denkens und Handelns, bis hin zu einem Entwurf einer neuen Pädagogik, beitragen zu wollen, sehr wichtig und wertvoll! Der Rezensent jedenfalls hat dieses Buch als eine Aufforderung und Willensbekundung zum „Miteinander-ins-Gespräch-kommen“ (... „Umso notwendiger wäre das interdisziplinäre Gespräch“, S. 183) mit Gewinn gelesen.

Otto Speck

Hirnforschung und Erziehung – Eine pädagogische Auseinandersetzung mit neurobiologischen Erkenntnissen
Reinhardt Verlag, 2008
196 S. kart./brosch..
ISBN 978-3-497-01959-5
EUR 19,90

Der perfekte Einstieg in die Neurowissenschaften

www.spektrum-verlag.de

Vorankündigung:



Mark F. Bear / Barry W. Connors / Michael A. Paradiso

Neurowissenschaften

Ein grundlegendes Lehrbuch für Biologie, Medizin und Psychologie

Deutsche Ausgabe herausgegeben von Andreas K. Engel

3. Aufl. 2008, 948 S., 700 Abb., geb.
€ (D) 89,95 / € (A) 92,48 / CHF 146,50
ISBN 978-3-8274-2028-2
Erscheint: ca. Oktober 2008

- ▶ **Ausgewogene Einführung in die Neurowissenschaften für Biologen, Mediziner und Psychologen**
- ▶ **Von den Grundlagen zu den aktuellen Forschungsthemen**
- ▶ **Ideal zum Verstehen und Lernen mit zahlreichen didaktischen Elementen**

In den USA zählt diese didaktisch durchdachte, verständlich geschriebene und hervorragend illustrierte Einführung seit Jahren zu den führenden Lehrbüchern im Bereich der Neurowissenschaften. Mit der Übersetzung liegt nun auch im deutschen Sprachraum ein modernes Grundlagenwerk zur Hirnforschung vor, das sich an Studierende der Biologie, der Medizin und der Psychologie gleichermaßen richtet. Der Bogen spannt sich von der Anatomie des Gehirns bis zur Sinnesphysiologie, von der Entwicklungsbiologie bis zum Verhalten, von den Störungen des Nervensystems bis zur Kognitionswissenschaft, von den molekularen Mechanismen bis zu den neuen bildgebenden Verfahren.

Ein eigenständiger illustrierter „Führer zur menschlichen Neuroanatomie“ erlaubt dem Lernenden, sein Wissen der Hirnstrukturen zu überprüfen und zu erweitern. Jedes Kapitel endet mit Verständnisfragen und Übungsaufgaben. In spannenden Exkursen berichten führende Wissenschaftler, wie sie zu ihren wichtigen Entdeckungen kamen.

Bild-DVD, Bear et al., Neurowissenschaften, 3. Aufl.

Diese DVD enthält die ungefähr 700 Abbildungen des Buches im JPEG- und PDF-Format sowie als Power-Point-Folien. Sie können so leicht in Präsentationen eingebaut oder in unterschiedlicher Größe mit oder ohne Legende ausgedruckt werden.

3. Aufl. 2008, DVD
€ (D) 25,- / € (A) 25,21 / CHF 37,-
ISBN 978-3-8274-2075-6
Erscheint: ca. November 2008



Bequem bestellen:

- ▶ direkt bei www.spektrum-verlag.de
- ▶ per E-Mail: SDC-bookorder@springer.com
- ▶ telefonisch: + 49 6221 345-0
- ▶ per Fax: + 49 6221 345-4229
- ▶ per Post: Springer Verlag Heidelberg
Kundenservice Bücher • Haberstrasse 7 • D- 69126 Heidelberg

Alle Preise zzgl. Versandkosten (D: € 3,50 / A: € 3,90 / CH: SFR 6,20, jeweils pro Lieferung). Sämtliche Preise inkl. Mehrwertsteuer. Preise unter Vorbehalt. Der € (A)-Preis ist uns vom dortigen Importeur als Mindestpreis genannt worden. Der SFR-Preis ist eine unverbindliche Preisempfehlung.

Spektrum
AKADEMISCHER VERLAG

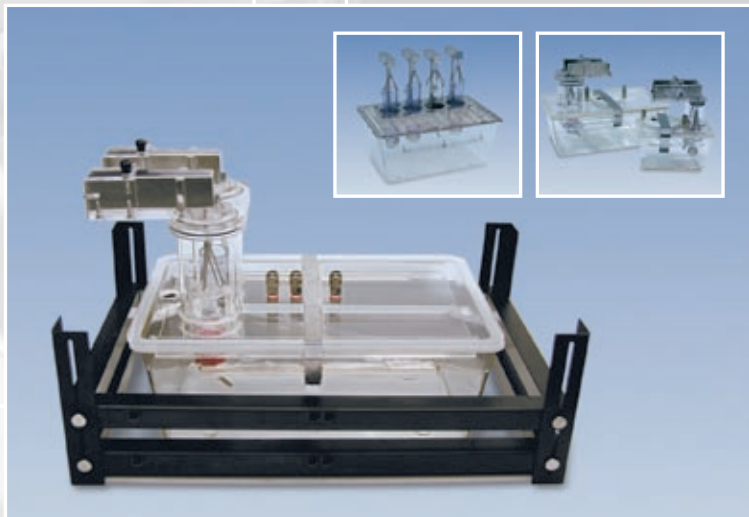
Sophisticated Life Science Research Instrumentation



In-Vivo Phenotyping

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

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



■ *LabMaster - Integrated Modular Monitoring System*



New

■ *Multi-Conditioning System*

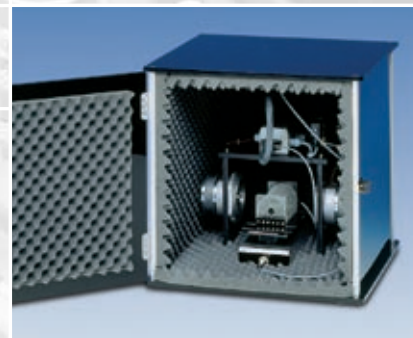


■ *Fear Conditioning System*



Coming Soon

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



■ *Startle Response / PPI System*

TSE Systems GmbH

A member of the TSE Systems International Group

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

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

Neuroscience – Phenotyping – Drug Screening