

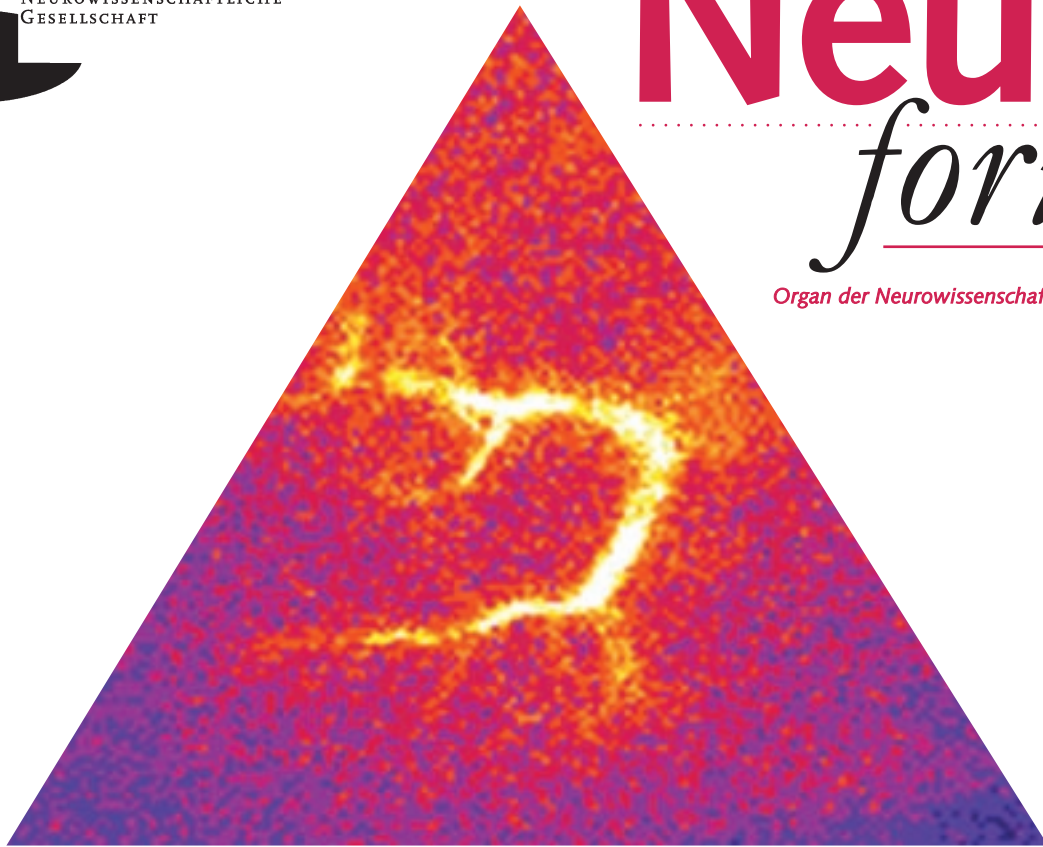
4.08

Perspektiven der Hirnforschung



Neuro forum

Organ der Neurowissenschaftlichen Gesellschaft



Endocannabinoides System des Gehirns – von der Neurobiologie zur klinischen Relevanz

Motorische Kontrolle der akustischen Orientierung von Grillen

Die Rolle der Histon-Acetylierung für Lernen und Gedächtnis

❖❖❖ Call for Symposia

7th FENS FORUM OF EUROPEAN NEUROSCIENCE

July 3–7, 2010

Amsterdam | The Netherlands

Organized by the Federation of European Neuroscience Societies | FENS
www.fens.org
Hosted by the Dutch Neurofederation
www.neurofederatie.nl

A must in Europe for
neuroscientists all over the world

Submission for proposals:
February 2–28, 2009

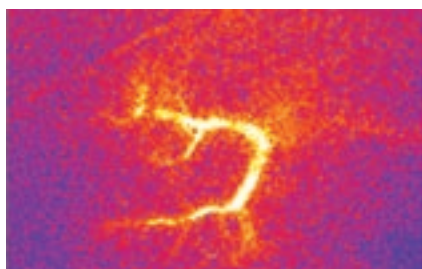
The Forum Programme Committee will establish the scientific programme of the FENS Forum 2010 on the basis of the proposals from European scientists from all areas of neuroscience research

For instructions and application for symposium and technical workshops proposals, please connect to <http://forum.fens.org/2010>

For local meeting affairs contact local organizers by e-mail
forum2010@eurocongress.com



NeuroFederation



Zum Titelbild: Zytosolische Kalziumkonzentration im slow Extensor-Motoneuron (SETi) während rhythmischer motorischer Aktivität (s. Beitrag Hedwig et al., S. 267)

Inhalt 215

HAUPTARTIKEL

Nico Wegener, Miriam Schneider und Michael Koch 256

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

Tom Baden, Maja Zorovic und Berthold Hedwig 267

Motorische Kontrolle der akustischen Orientierung von Grillen

Steffen Benjamin Eggert Wolff und Kerry L. Tucker 274

Die Rolle der Histon-Acetylierung für Lernen und Gedächtnis

ARTIKEL DES QUARTALS

Kay Jüngling, Thomas Seidenbecher, Ludmila Sosulina, Jörg Lesting, Susan Sangha, Stewart D. Clark, Naoe Okamura, Dee M. Duangdao, Yan-Ling Xu, Rainer K. Reinscheid und Hans-Christian Pape 279

Neuropeptide S-mediated control of fear expression and extinction: role of intercalated GABAergic neurons in the amygdala

INTERDISZIPLINÄRES KOLLEG

IK2009 – Rhythm and Timing 6 – 13. März, 2009 Günne/Möhnesee 282

INTERVIEW

Neurobiologie – die Sachwalterin einer „zivilen Evolution“? 283

NACHRUF

Prof. Dr. Dr. h.c. Gerhard Neuweiler (1935 - 2008) 286

NACHRICHTEN AUS DER NEUROWISSENSCHAFTLICHEN GESELLSCHAFT

Einladung zur Mitgliederversammlung auf der 8. Göttinger Tagung der 273

Neurowissenschaftlichen Gesellschaft (26. – 29. März 2009)

Kursprogramm 2009 287

Neurowissenschaften in der gymnasialen Oberstufe 2009 288

NACHRICHTEN AUS DER DFG

Schwerpunktprogramm 1226: „Nicotine: Molecular and Physiological 289

Effects in the Central Nervous System (CNS)“ – Aufruf für die zweite Antragsperiode

DAAD übernimmt Förderung von Kongress- und Vortragsreisen ins Ausland 289

BÜCHER

Entmoralisierung des Rechts – Maßstäbe der Hirnforschung 289

für das Strafrecht

AUSBLICK

290

IMPRESSUM 290



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



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

Nico Wegener, Miriam Schneider und Michael Koch

Zusammenfassung

Die Produkte der Hanfpflanze *Cannabis sativa* -Marihuana und Haschisch- gehören weltweit zu den am häufigsten konsumierten illegalen Rauschdrogen. Der wichtigste psychoaktive Wirkstoff der Hanfpflanze ist das Cannabinoid Tetrahydrocannabinol (THC) mit seinem aktivsten Isomer Δ^9 -THC, welches, wie verschiedene synthetische cannabimimetische Substanzen, seine zentralnervösen Wirkungen über den Cannabinoid CB_1 -Rezeptor entfaltet. Die Aufklärung der molekularen Struktur des CB_1 -Rezeptors im ZNS und des CB_2 -Rezeptors auf Zellen des Immunsystems vor ca. 20 Jahren sowie die Entdeckung von Anandamid, einem endogenen Liganden dieser Rezeptoren, markiert den Beginn der modernen Cannabisforschung.

Diese Forschung hat faszinierende Erkenntnisse über die Verteilung von CB_1 -Rezeptoren im Gehirn und über die Rolle von Anandamid und anderer Endocannabinoide als Neuromodulatoren erbracht. Das endocannabinoide System spielt eine wichtige Rolle bei einer Vielzahl kognitiver, sensorischer und motorischer Funktionen. Dementsprechend richtet sich die Forschung verstärkt auf das therapeutische Potenzial von Wirkstoffen, die dieses System beeinflussen. Man nimmt an, dass Endocannabinoide auch eine Rolle bei der prä- und postnatalen Entwicklung des Gehirns spielen und dass der Cannabiskonsum während der Pubertät an der Entstehung von neuropsychiatrischen Störungen beteiligt ist.

Abstract

The endocannabinoid system of the brain – from neurobiology to clinical relevance
The products of the hemp plant *Cannabis sativa*, marijuana and hashish, belong to the most widely used drugs after alcohol and tobacco. The main psychoactive ingredient of cannabis, Δ^9 -tetrahydrocannabinol (Δ^9 -THC), and other synthetic cannabinoid receptor agonists produce their neuronal effects via interaction with the cannabinoid CB_1 -receptor. The molecular characterization of the neuronal CB_1 - and the CB_2 -receptor, which is mainly expressed in the immune system, as well as the identification of the endogenous ligand anandamide around 20 years ago, was the beginning of modern cannabinoid research.

Recent research yielded fascinating insight into the CB_1 -receptor distribution in the brain and the role of anandamide or other endocannabinoids as neuromodulators. The endocannabinoid system plays a major role in several cognitive, sensory, and motor functions. Accordingly, the therapeutic potential of compounds affecting this system is now in the focus of psychopharmacological research. Endocannabinoids might also play a role in the pre- and postpubertal development of the brain. Hence, pubertal cannabis use may be involved in the etiopathogenesis of neuropsychiatric disorders.

Key words: Cannabis; THC; WIN 55,212-2; endocannabinoid; CB_1 -receptor; puberty; schizophrenia

Einleitung

Die Hanfpflanze *Cannabis sativa* wurde seit dem Altertum hauptsächlich zur Herstellung von Seilen und Geweben kultiviert und ist somit die älteste Nutzpflanze, die nicht der Ernährung des Menschen dient. Obwohl eine medizinische Wirkung von Cannabis schon

seit mehr als 4000 Jahren aus der chinesischen Medizin bekannt ist, wurde das wissenschaftliche Interesse erst durch napoleonische Truppen zu Beginn des 19. Jahrhunderts geweckt, welche bei ihrer Rückkehr aus Ägypten über die bewusstseinsverändernde und narkotisierende Wirkung der Hanfpflanze berichteten (Piomelli 2003). Erstaunlicher-

weise dauerte es mehr als ein Jahrhundert bis schließlich der wichtigste psychoaktive Wirkstoff von *Cannabis sativa*, das Terpen-derivat Δ^9 -Tetrahydrocannabinol (Δ^9 -THC), durch Gaoni und Mechoulam (1964) isoliert werden konnte.

Das Verständnis der physiologischen Wirkmechanismen von Δ^9 -THC gestaltete sich im Folgenden aufgrund der besonderen chemischen Struktur und aufgrund des lipophilen Charakters der Substanz als schwierig, sodass erst durch die Entwicklung von potenten und hochselektiven THC-Analoga die Identifizierung von cannabinoidsensitiven Bindungsstellen im Gehirn von Ratten ermöglicht wurde (Devane et al. 1988). Dies war der Beginn der modernen Cannabisforschung, da es nun möglich war, cannabinoidvermittelte Effekte und Mechanismen in Versuchstieren gezielter zu untersuchen.

Heutzutage gehören die beiden Produkte der Hanfpflanze - Marihuana und Haschisch zu den am häufigsten konsumierten illegalen Rauschdrogen weltweit (UNODC 2007), sodass in den letzten Jahren neben dem therapeutischen Potenzial von Cannabinoiden, z.B. bei der Behandlung von Schmerz- oder Multiple Sklerose-Patienten, auch eine möglicherweise schädliche Wirkung insbesondere auf die Hirnentwicklung in den Mittelpunkt des wissenschaftlichen und gesellschaftspolitischen Interesses gerückt ist.

Das endocannabinoide System und seine Rezeptoren

Bisher wurden zwei Cannabinoidrezeptoren, der CB_1 -Rezeptor hauptsächlich im ZNS und der CB_2 -Rezeptor mit einer ausgeprägten Lokalisation auf Zellen des Immunsystems, eindeutig identifiziert (Matsuda et al. 1990; Munro et al. 1993), wobei über die Existenz von mindestens einem weiteren Cannabinoidrezeptor (der sogenannte GPR55-Rezeptor) noch spekuliert wird (Ryberg et al. 2007; Lauckner et al. 2008). THC und verschiedene synthetische cannabimimetische Substanzen wie CP 55,940 oder WIN 55,212-2 (Abbildung 1) entfalten ihre zentralnervösen Wirkungen über den wahrscheinlich ausschließlich präsynaptisch lokalisierten CB_1 -Rezeptor. Dieser Rezeptor, welcher zu den am häufigsten vorkommenden G-Protein-gekoppelten Rezeptoren des zentralen Nervensystems zählt (Howlett et al. 2004) und auf den wir diese Übersichtsarbeit fokussieren wollen, beeinflusst verschiedene zentrale Elemente neuronaler Signaltransduktionswege wie die Adenylatzyklase, Ionenkanäle und die MAP-Kinase (mitogen-activated protein kinase) (Abbildung 2).

Exkurs 1

Cannabis und neuropsychiatrische Erkrankungen – besteht ein kausaler Zusammenhang?

Der Einfluss des Cannabiskonsums als möglicher Risikofaktor für die Entstehung psychiatrischer Erkrankungen ist ein Punkt, der sehr kontroverse Diskussionen ausgelöst hat. Insbesondere eine detailliertere Aufteilung bisheriger Studien nach dem jeweiligen Einstiegsalter in den Cannabiskonsum scheint bei dieser Thematik eine bessere Klärung der Zusammenhänge zu versprechen.

Akute Cannabisintoxikation kann zu transienten psychotischen Episoden führen (D'Souza et al. 2000; Skosnik et al. 2001) und bei bereits erkrankten Personen unter Umständen kurzfristige Verschlechterungen des Krankheitsverlaufs, Rückfallepisoden sowie ein generell früheres Auftreten psychotischer Symptome bewirken (Hall und Degenhardt 2000; Jockers-Scherubl

et al. 2003; Veen et al. 2004). Aber auch chronischer Cannabiskonsum wird als Risikofaktor diskutiert, der das Auftreten von Psychosen erhöht (Caspi et al. 2005). Die Frage, ob Cannabiskonsum dabei tatsächlich als kausaler Faktor langfristig Schizophrenie oder psychotische Zustände induzieren kann, ist jedoch umstritten. Interessanterweise scheint das Alter des Erstkonsums dabei eine große Rolle zu spielen. Es gibt wahrscheinlich Entwicklungsphasen, in welchen sich der Konsum von Cannabispräparaten besonders stark und dauerhaft auf die Entstehung psychiatrischer Erkrankungen auswirkt. So wurde gezeigt, dass insbesondere der pubertäre Cannabiskonsum das Risiko erhöht, an Schizophrenie zu erkranken (zusammengefasst in Arseneault et al. 2004). Richtungsweisend ist in diesem Zusammenhang auch eine Langzeitstudie von Caspi et al. (2005), die zeigt, dass dieses Risiko umso höher ist, wenn bereits eine bestimmte genetische Vorbelastung besteht, (in diesem Fall ein Polymorphismus des COMT-Gens) und zusätzlich Cannabiskonsum während der

pubertären Entwicklung erfolgt. Ähnliche, wenn auch etwas schwächere, Befunde wie für die Schizophrenie zeigen sich auch bei der Depression. Hier findet sich in neueren Studien nur dann ein moderater Zusammenhang zwischen Cannabiskonsum und Depression, wenn ein starker Konsum vorliegt (mindestens wöchentlicher Konsum über längere Zeiträume), welcher bereits im Zeitraum der pubertären Entwicklung begonnen wurde (Patton et al. 2002; Rey et al. 2002; Degenhardt et al. 2003).

Zusammengenommen zeigen diese Studien, dass vor allem ein früh in der Entwicklung begonnener Cannabiskonsum einen erheblichen Einfluss sowohl auf die Entstehung als auch auf den Verlauf von psychiatrischen Erkrankungen ausüben kann, insbesondere bei bestehenden Vorbelastungen für diese Erkrankungen. Die detaillierten Zusammenhänge, vor allem auch Gen-Umwelt -Interaktionen insbesondere bei genetischer Vorbelastung und die Frage nach kausalen Zusammenhängen, bedürfen jedoch noch weiterer Untersuchungen.

Leadership

International research and engineering teams guarantee creativity and precision for HEKA instruments and software.

www.heka.com

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

HEKA Electronics Inc.
47 Keddy Bridge Road
R.R. #2
Mahone Bay, NS B0J 2E0
Canada
phone +1 902 624 0606
fax +1 902 624 0310
eMail nasales@heka.com

HEKA Instruments Inc.
33 Valley Road
Southboro, MA 01772
USA
phone +1 866 742 0606
fax +1 508 481 8945
eMail nasales@heka.com



HEKA provides the finest instruments today to achieve the needed progress of tomorrow...

- patch clamp amplifiers
- multi-channel stimulation/acquisition patch clamp systems
- potentiostats/galvanostats
- acquisition interfaces
- software for acquisition and analysis
- pipette pullers
- micromanipulators
- complete patch clamp set-ups
- scanning electrochemical microscopes

HEKA

Electrophysiology

Electrochemistry



»»» Zu *Abbildung 1*: Der CB₁-Rezeptor kann durch verschiedene endogene und exogene Liganden aktiviert werden. Δ⁹-THC, der psychoaktive Wirkstoff von Cannabis und Vertreter der klassischen Cannabinoide, ist ein partieller Agonist am CB₁-Rezeptor. Unter dem Namen Dronabinol wird Δ⁹-THC bei Indikationen wie chronischer Schmerz, Anorexie, Übelkeit oder auch zur Behandlung von Multiple Sklerose - Patienten eingesetzt. Das Derivat der Arachidonsäure und körpereigene Cannabinoid Anandamid, welches u.a. als Neuromodulator bzw. retrograder Bote fungiert, weist ähnliche Eigenschaften am CB₁-Rezeptor auf wie Δ⁹-THC. Die lokale Wirkung von Anandamid wird durch das abbauende Enzym FAAH (fatty acid amide hydrolase) beendet. Das Cannabisprodukt Cannabidiol ist ein nicht-psychoaktives Cannabinoid und wirkt über einen noch unbekanntem Mecha-

Die CB₁-Rezeptorverteilung im ZNS wurde in den vergangenen Jahren ausgiebig untersucht und steht im Einklang mit den bekannten akuten Effekten von Cannabinoiden auf das Verhalten von Mensch und Tier. Im menschlichen Gehirn sowie im Hirn von Nagern findet sich die höchste Dichte des CB₁-Rezeptors in den Basalganglien und im Cerebellum - Regionen, die an der Initiation und Koordination von Bewegungen beteiligt sind. Des Weiteren konnte eine hohe CB₁-Rezeptordichte sowohl im cerebralen Kortex und Hippocampus (relevant für etliche Formen von Lernen und Gedächtnisbildung) als auch in der Amygdala (beteiligt an Angst und Furcht) nachgewiesen werden. Das sehr geringe Vorkommen von CB₁-Rezeptoren im Hirnstamm (Pons und Medulla) erklärt, warum Cannabis weniger starke Effekte auf die Respiration und kardiovaskuläre Systeme hat

letztendlich dazu, dass die Bezeichnung „endocannabinoides System“ für dieses neue Signalsystem eingeführt wurde. Endocannabinoide wie AEA und 2-AG werden beispielsweise von Projektionsneuronen wie den Purkinjezellen des Cerebellums, den Pyramidenzellen des Hippocampus und cerebralen Kortex sowie den dopaminergen Neuronen des Mittelhirns nach Bedarf synthetisiert und regulieren die präsynaptische Aktivität in Form retrograder Boten (*Abbildung 2*) (Elphick und Egertova 2001; Piomelli 2003; Pertwee 2006). Des Weiteren übernehmen Endocannabinoide neuroprotektive bzw. antioxidative Aufgaben im Gehirn, wozu Tiermodelle für Hirntraumata, Schlaganfall und Epilepsie vielversprechende Ergebnisse für eine mögliche klinische Anwendung von Cannabinoiden liefern (Hampson et al. 1998; Leker et al. 1999; van der Stelt et al. 2001). Außerhalb des Gehirns ist das endocannabinoides System u.a. an der Modulation des autonomen Nervensystems, des Immunsystems und der Mikrozirkulation beteiligt (Rodriguez de Fonseca et al. 2005).

»»» Zu *Abbildung 2*: Der neuronale CB₁-Rezeptor (CB₁R) ist ein metabotroper Rezeptor mit sieben Transmembrandomänen, welcher bei Aktivierung durch endogene (z.B. Anandamid, AEA) oder exogene Liganden (z.B. Δ⁹-THC, WIN 55,212-2) an heterotrimeren G-Proteine (G_i) bindet und über die Freisetzung der G_α- und/oder G_{βγ}-Untereinheiten die für diese Proteinklasse typischen Signalkaskaden auslöst. Cannabinoide spielen eine entscheidende Rolle als Neuromodulatoren der synaptischen Signalübertragung und vermindern die Transmitterfreisetzung über drei unabhängige Mechanismen (Piomelli 2003; Rodriguez de Fonseca et al. 2005). Die Aktivierung von Kaliumkanälen, d.h. ein verstärkter Kaliumausstrom aus der Zelle, führt zu einer Verkürzung des präsynaptischen Aktionspotenzials und letztendlich zu einer verminderten Transmitterausschüttung. (1) Eine solche Stimulation von Kaliumkanälen erfolgt zum einen über eine direkte G-Protein-gekoppelte Aktivierung einwärtsgerichteter K⁺-Kanäle (K⁺_{IR}). (2) Zum anderen bewirkt die inhibitorische Kopplung des CB₁-Rezeptors an die Adenylatzyklase (AC) und die daraus resultierende Abnahme der zytosolischen cAMP-Konzentration eine verminderte - Proteinkinase A (PKA)-vermittelte - Phosphorylierung von Kaliumkanälen des A-Typs (K⁺_A) und fördert so den Kaliumausstrom. (3) Ein weiterer Effekt der CB₁-Rezeptoraktivierung ist die G-Protein-vermittelte Inhibition von spannungsabhängigen Ca²⁺-Kanälen des N- und P/Q-Typs. Da zytosolisches Ca²⁺ essenziell für die Transmitterausschüttung ist, bewirkt

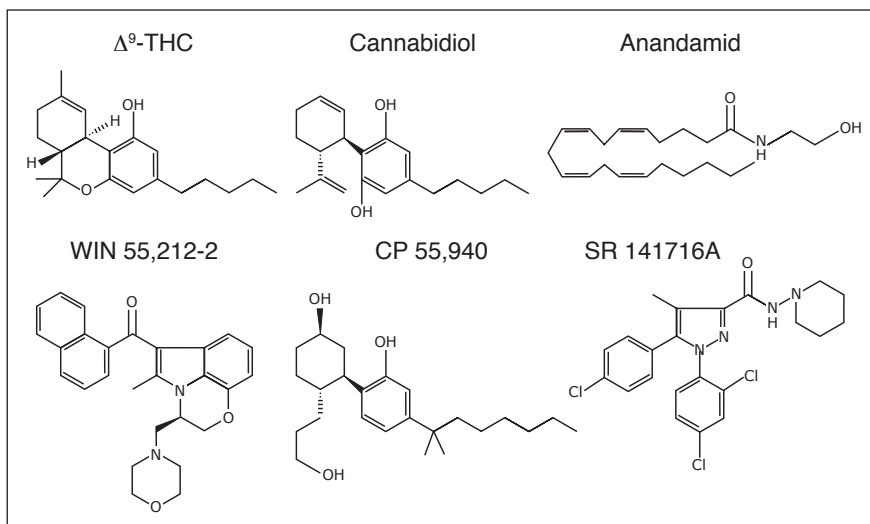


Abb. 1: Endogene und exogene Liganden am CB₁-Rezeptor

nismus blockierend auf den CB₁- und CB₂-Rezeptor (Pertwee 2008). Beim Konsum von Cannabis hat ein hoher Anteil von Cannabidiol beispielsweise eine sedierende Wirkung. Verschiedene synthetische Cannabinoide wie CP 55,940 oder WIN 55,212-2 besitzen zwar eine stereochemische Ähnlichkeit zu Δ⁹-THC, sind jedoch häufig durch eine vielfach höhere Affinität bzw. Selektivität gegenüber dem CB₁- und auch CB₂-Rezeptor charakterisiert, was sie insbesondere für den Einsatz in der Cannabisforschung interessant macht (Pertwee 2006). Eine weitere Substanz, die viel zum Verständnis des endocannabinoiden Systems beigetragen hat, ist der hochselektive CB₁-Rezeptorantagonist SR141716A. Unter dem Namen Rimonabant kommt dieser Stoff in der Humanmedizin z.B. bei der Behandlung von Übergewicht und Alkohol- oder Nikotinabhängigkeit zum Einsatz. <<<

(Herkenham et al. 1991; Ameri 1999; Elphick und Egertova 2001; Hall 2001).

Nach der Identifizierung der Cannabinoidrezeptoren gelang in den folgenden Jahren die Entdeckung einer Familie von endogenen Lipidtransmittern, Anandamid (Arachidonylethanolamid, AEA) - „Ananda“ stammt aus dem Sanskrit und bedeutet soviel wie Glückseligkeit- (*Abbildung 1*) und 2-Arachidonylglycerol (2-AG), welche als natürliche Liganden am CB₁-Rezeptor fungieren (Devane et al. 1992, Mechoulam et al. 1995, Piomelli et al. 2007). Neben diesen am Besten untersuchten Endocannabinoiden wurden inzwischen viele weitere endogene Substanzen entdeckt, die an Cannabinoidrezeptoren binden.

Die Aufklärung der komplexen biochemischen Wege für Synthese, Freisetzung und Transport der Endocannabinoide führte

ROTA-ROD + PHYSIOCAGE



Seit über 30 Jahren zählen Panlab-Produkte zu den richtungsweisenden 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

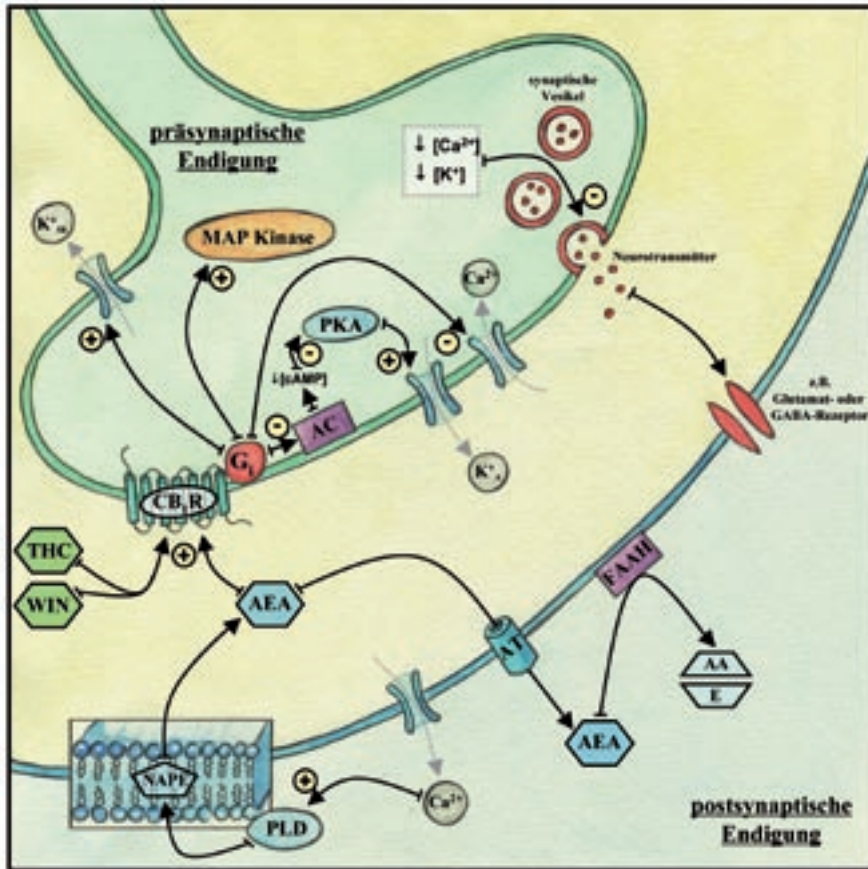


Abb. 2: Mechanismen der Signaltransduktion im endocannabinoiden System

diese cannabinoidinduzierte Kanalhemmung eine verminderte Freisetzung der vesikulären Neurotransmitter in den synaptischen Spalt und somit eine reduzierte postsynaptische Rezeptoraktivität (z.B. von Glutamat- oder GABA-Rezeptoren).

Neben diesen hauptsächlich die neuronale Leitfähigkeit modulierenden Effekten konnte des Weiteren ein stimulierender Einfluss des CB₁-Rezeptors auf die sogenannte MAP-Kinase (mitogen-activated protein kinase), welche u.a. für die morphologische Differenzierung von Neuronen essenziell ist, nachgewiesen werden (Ameri 1999). Im Allgemeinen ist die CB₁-Rezeptor-induzierte Stimulation von Proteinkinasen, welche den Aktivitätszustand bestimmter Zielproteine durch Phosphorylierung ändern, an der Regulation der neuronalen Genexpression beteiligt. Dies bietet einen möglichen Erklärungsansatz für anhaltende bzw. irreversible neuronale Veränderungen, welche besonders bei chronischer CB₁-Rezeptorstimulation nachgewiesen wurden.

Das endogene Cannabinoid AEA wird nicht wie andere Signalsubstanzen in den Nervenzellen gespeichert, sondern nach Bedarf von der postsynaptischen Zelle aus dem Phos-

pholipidvorläufer und Membranbestandteil *N*-Arachidonyl-Phosphatidylethanolamin (NAPE) über mehrere enzymatische Zwischenschritte synthetisiert. Eine wichtige Rolle spielt hierbei die Phospholipase D (PLD). Die Anandamidbildung wird durch zytosolisches Ca²⁺ gefördert, wobei vermutet wird, dass an diesem Prozess auch die Aktivierung von G-Protein-gekoppelten Rezeptoren beteiligt sein könnte (Piomelli 2003). Seine Effekte entfaltet Anandamid schließlich als retrograder Messenger an den präsynaptisch lokalisierten CB₁-Rezeptoren. Die Wirkung von Anandamid wird durch zwei Schritte beendet. Nach der postsynaptischen Wiederaufnahme - hier postulieren verschiedene Studien ein spezifisches Anandamid-Transportprotein (AT) - erfolgt die enzymatische Spaltung durch die membrangebundene FAAH (fatty acid amide hydrolase) in Arachidonsäure (AA) und Ethanolamid (E) (Piomelli 2003; Rodriguez de Fonseca et al. 2005).

Eine Verlängerung bzw. Verstärkung der Endocannabinoid-vermittelten Wirkung am CB₁-Rezeptor ist von großem wissenschaftlichem und klinischem Interesse. So wird beispielsweise durch die Freisetzung von Endocannabinoiden die Symptomatik bei



Multipler Sklerose oder Entzündungsschmerz verbessert. Mittlerweile existieren verschiedene Substanzen, welche beispielsweise die Eliminierung endogener Cannabinoide aus dem synaptischen Spalt verlangsamen und/oder die Aktivität der FAAH hemmen (Pertwee 2006). <<<

Mittlerweile konnten zwei Inaktivierungsmechanismen für Endocannabinoide identifiziert werden. Zum einen prä- und postsynaptische Wiederaufnahmemechanismen (die genauen Mechanismen werden noch diskutiert) und zum anderen das abbauende Enzym FAAH (fatty acid amide hydrolase), welches u.a. zur Eliminierung der Endocannabinoide aus dem synaptischen Spalt beiträgt (Cravatt et al. 1996; Elphick und Egertova 2001). In weiteren, hauptsächlich tierexperimentellen Studien zeigte sich bald, dass das endocannabinoide System sich nicht wie andere Transmittersysteme ausbildet, sondern Charakteristika aufweist, die für eine wichtige Rolle bei der Gehirnentwicklung (Proliferation, Migration, Synaptogenese, axonales Auswachsen) sowie bei der Reifung anderer Neurotransmittersysteme (z.B. die sich zeitgleich entwickelnden dopaminergen, GABAergen- und opioidergen Systeme) sprechen (Rodriguez de Fonseca et al. 1993; Andersen et al. 2000; Spear 2000). Dennoch ist die Entwicklung und insbesondere die postnatale Reifung des endocannabinoide Systems bisher nur in wenigen Studien untersucht worden. Von besonderer Bedeutung sind offenbar die Reifungsprozesse während der pubertären Entwicklung. Rodriguez de Fonseca et al. (1993) konnten postnatal einen progressiven, geschlechtsspezifischen Anstieg der Bindung von radioaktiv markierten Liganden an CB₁-Rezeptoren mit zunehmenden Alter nachweisen. Dabei zeigten sich die Maximalwerte in der CB₁-Rezeptorbindung bei männlichen und weiblichen Ratten jeweils zu Beginn der Pubertät. Zusätzlich wurde im Hypothalamus weiblicher Ratten das maximale Vorkommen von AEA zu Beginn der Pubertät gefunden (Wenger et al. 2002). Eine Messung an Tag 70 bei adulten Ratten ergab dagegen eine reduzierte Radioligandenbindung. Die Befunde dieser und weiterer Studien belegen, dass, obwohl CB₁-Rezeptoren bereits zu einem frühen Zeitpunkt der fötalen Gehirnentwicklung vorhanden sind, sie die für den adulten Zustand charakteristische Dichte und Lokalisation erst lange nach der Geburt erreichen (Fernandez-Ruiz et al. 1999; Fernandez-Ruiz et al. 2000).

Zusammengefasst deuten diese Befunde darauf hin, dass im Vergleich zu anderen Entwicklungsabschnitten während des Zeitraums der Pubertät ein deutlich aktiveres endocannabinoide System vorliegt und dieses System

die Reifung anderer Transmittersysteme beeinflusst. Diese Zusammenhänge lassen darauf schließen, dass in der Entwicklung eines Organismus die Pubertät als Phase der Ausreifung verschiedener Hirnareale und Transmittersysteme eine vulnerable Phase darstellt, in der eine höhere Empfindlichkeit gegenüber den physiologischen Effekten von Cannabis und anderen Drogen besteht (Spear 2000; Schneider 2008).

Knockout-Mäuse helfen, das endocannabinoide System zu verstehen

Transgene Mäuse, bei denen mittels genetischer Manipulation bestimmte Gene „ausgeschaltet“ werden, sogenannte Knockout-Mäuse, eignen sich als Tiermodelle, um menschliche Erkrankungen zu untersuchen, die auf Fehlfunktionen definierter Genprodukte zurückgehen, und um neuropharmakologische Ansätze zu ergänzen. Auch in der Cannabisforschung haben sich Knockout-Mäuse als unentbehrliches Werkzeug beispielsweise für das Verständnis der CB-Rezeptorwirkung und der Rolle des endocannabinoide Systems erwiesen.

Trotz des Fehlens von CB₁-Rezeptoren bei homozygoten Knockouts, entwickeln und verhalten sich CB₁-Rezeptor-Knockout-Mäuse scheinbar normal. Bisher ungeklärt ist die Ursache der bei CB₁-Rezeptor-Knockout-Mäusen beobachteten erhöhten Todesrate (Zimmer et al. 1999). Verschiedene Verhaltensstudien haben jedoch eine Unempfindlichkeit dieser Tiere gegenüber Cannabinoiden gezeigt und so die essenzielle Rolle des CB₁-Rezeptors bei den typischen cannabinoidvermittelten Effekten auf motorische Aktivität, Angst, Extinktion konditionierter Furcht, Schmerz und verschiedene kognitive Funktionen bewiesen (Ledent et al. 1999; Zimmer et al. 1999; Valverde et al. 2005). Haller et al. (2002) zeigten, dass CB₁-Rezeptor Knockout-Mäuse nicht nur stressanfälliger, sondern auch durch ein verstärktes Angstverhalten charakterisiert sind.

Da bestimmte Effekte von Cannabinoiden unabhängig vom CB₁- oder CB₂-Rezeptor aufzutreten scheinen, stellt sich der Cannabisforschung in den letzten Jahren die Frage nach einem weiteren Cannabinoidrezeptortyp (Di Marzo et al. 2000; Hajos et al. 2001; Pertwee 2007). Einen solchen Rezeptor scheint der sogenannte GPR55-Rezeptor darzustellen, zu dem bestimmte endogene und exogene Cannabinoide eine hohe Bindungsaffinität aufweisen (Brown 2007; Ryberg et al. 2007; Lauckner et al. 2008). Zur Klärung der genauen Aufgaben und eines eventuellen therapeutischen Potenzials dieses neuen Cannabinoidrezeptors sollen in Zukunft GPR55-Knockout-Mäuse beitragen (Johns et al. 2007).

Des Weiteren haben sich Mäuse, bei denen das Gen für das AEA-abbauende Enzym FAAH „ausgeschaltet“ wurde, als sehr nützlich in Bezug auf das Verständnis des endocannabinoide System und seiner eventuellen klinischen Nutzbarmachung erwiesen. So wurde beispielsweise bei solchen FAAH-Knockout-Mäusen sowohl ein dramatischer Anstieg der AEA-Konzentration im Gehirn als auch eine reduzierte Schmerzverarbeitung nachgewiesen (Cravatt et al. 2001; Lichtman et al. 2004; Wise et al. 2007). Diese Ergebnisse verdeutlichen einerseits, dass FAAH die AEA-Signalwege und somit einen endogenen Cannabinoidtonus entscheidend reguliert, und andererseits, dass FAAH ein attraktives Ziel für die pharmakologische Behandlung von Schmerzpatienten darstellen könnte. Human- und tierexperimentelle Studien haben gezeigt, dass der Konsum von Cannabis mit gesundheitlichen Risiken verbunden sein kann. Beispielsweise könnte Cannabis das Risiko, an Schizophrenie zu erkranken, insbesondere bei solchen Menschen erhöhen, die eine genetische Vorbelastung gegenüber dieser Krankheit aufweisen (siehe auch Exkurs 1) (Caspi et al. 2005). Das Gen Neuregulin 1 (*Nrg1*) beeinflusst verschiedene Prozesse der neuronalen Entwicklung, welche im Zusammenhang mit Schizophrenie stehen. So konnten bei post-mortem Untersuchungen schizophrener Patienten veränderte Expressionsmuster der *Nrg1*-mRNA nachgewiesen werden (Hashimoto et al. 2004; Karl et al. 2007). Im Verhaltensexperiment reagieren heterozygote *Nrg1*-Knockout-Mäuse empfindlicher auf Cannabinoide, was auf Interaktionen zwischen *Nrg1* und dem endocannabinoide System schließen lässt (Boucher et al. 2007a; Boucher et al. 2007b). Dieser Forschungsansatz fördert das Verständnis, inwiefern genetische Faktoren die Vulnerabilität für Schizophrenie erhöhen können, bzw. inwiefern sie an cannabisinduzierten Psychosen beteiligt sind.

Cannabinoide beeinflussen das Verhalten von Mensch und Versuchstier

Im Gegensatz zu den physiologischen Effekten der endogenen Cannabinoide, welche nur bei Bedarf synthetisiert werden, führt die Aufnahme von exogenen Cannabinoiden oder von CB₁-Rezeptorantagonisten zu einer starken Modulation der neuronalen Signalübertragung bzw. verändert die Aktivität neuronaler Schaltkreise, sodass bei Mensch und Versuchstier messbare Veränderungen in der Wahrnehmung und Verhalten beobachtet werden können. Beim Menschen zählen psychoaktive (insbesondere kognitive Leistungen, sensorische Wahrnehmung und

Aufmerksamkeit betreffend) und motorische Effekte sowie die antinozizeptive, antiemetische oder sedierende Wirkung zu den am besten dokumentierten akuten Auswirkungen des Cannabiskonsums (Watson et al. 2000; Iversen 2003). Auch in der tierexperimentellen Cannabisforschung gibt es zahlreiche Ansätze, welche zum einen die akuten neuropharmakologischen Effekte von Cannabinoiden untersuchen und zum anderen versuchen, bestimmte tierexperimentelle Befunde modellhaft auf neuropsychiatrische Erkrankungen zu übertragen (Übersicht in Chaperon und Thiebot 1999; Drews et al. 2005).

Sensomotorische Integration und Aufmerksamkeit: Bisher wurde in einigen Studien ein negativer Effekt von Cannabinoiden auf sensomotorische Integration und Aufmerksamkeit gezeigt. Beispielsweise anhand der Präpulsinhibition (PPI) der akustisch ausgelösten Schreckreaktion (ASR). In diesem Paradigma wird die ASR, welche beim Menschen durch den Lidschlagreflex und bei der Ratte durch eine Ganzkörperreaktion charakterisiert ist, durch die vorherige Präsentation eines nicht schreckauslösenden Reizes in ihrer Ausprägung stark unterdrückt (Abbildung 3). Dieser, durch eine neuronale Hemmschleife vermittelte, präattentive Filtermechanismus soll eine gleichzeitige Verarbeitung getrennter Reize und daraus entstehende Verhaltensinterferenzen vermeiden (Koch 1999; Braff et al. 2001; Geyer et al. 2001). CB_1 -Rezeptoragonisten führen bei der Ratte zu einer deutlichen Verminderung der PPI (Abbildung 3) (Schneider und Koch 2002; Martin et al. 2003; Wegener et al. 2008).

Die durch Stimulation von CB_1 -Rezeptoren verursachten PPI-Defizite bei Ratten gehen zumindest teilweise auf eine Stimulation des dopaminergen Systems zurück, da Haloperidol (ein Dopamin- D_2 -Rezeptorantagonist) ein durch das Cannabinoid WIN 55,212-2 ausgelöstes PPI-Defizit aufhob (Schneider und Koch 2002). Lokale, intracerebrale Infusion von WIN 55,212-2 in verschiedene Gehirnareale der Ratte ergab, dass die pharmakologische Stimulation von CB_1 -Rezeptoren im medialen präfrontalen Kortex und ventralen Hippocampus, nicht jedoch im *Nucleus accumbens* oder ventralen tegmental Areal die PPI vermindert (Wegener et al. 2008). Interessanterweise zeigen einige neuropsychiatrische Störungsbilder (z.B. Schizophrenie und Tourette-Syndrom) ebenfalls eine verminderte PPI (Braff et al. 2001). Hier ist durch klinische Studien noch zu klären, inwiefern die tierexperimentellen Befunde direkte Relevanz für das Verständnis dieser Störungen haben.

»» Zu *Abbildung 3*: Bei der akustisch ausgelösten Schreckreaktion (ASR) handelt es sich um eine durch laute (>80dB) und plötzliche Reize ausgelöste, phylogenetisch alte, bei Säugetieren universell auftretende, protektive Verhaltensreaktion. Charakteristisch für die ASR ist die Kontraktion der Nacken-, Gesichts- und Skelettmuskulatur, Lidschluss sowie eine Erhöhung der Herzfrequenz und die Unterbrechung gerade aktiver Verhaltensprogramme. Zur elektromyographischen Messung kann beim Menschen der Lidschlagreflex und bei der Ratte die Ganzkörperreaktion herangezogen werden (A). Eine weit verbreitete Methode zur Modulation der ASR ist die Präpulsinhibition (PPI). Hierbei kann die Schreckreaktion durch die Präsentation eines kurzen (20ms), nicht-schreckauslösenden Reizes 30-500ms vor dem eigentlichen Schreckreiz in ihrer Heftigkeit verringert werden (B) (Koch 1999; Koch und Fendt 2003). Dieses Phänomen stellt einen präattentiven Filtermechanismus dar und soll eine gleichzeitige Informationsverarbeitung getrennter Reize und daraus entstehende Verhaltensinterferenzen vermeiden (Braff et al. 2001; Geyer et al. 2001). Bei einer Störung dieses Schutz- bzw. Filtermechanismus, z.B. durch Drogen, ist die Integrität der neuronalen Prozessierung

primärer Reize nicht mehr gewährleistet, sodass es in Folge zu Aufmerksamkeitsdefiziten durch Reizüberflutung, also zu einem PPI-Defizit, kommen kann, ein Symptom, welches auch bei einigen neuropsychiatrischen Erkrankungen zu beobachten ist (Braff et al. 2001).

Die PPI der ASR wird in einer schalldichten, belüfteten Startle-Response-Box bestimmt (C). Die akustische Reizung erfolgt über einen internen Lautsprecher. Während der Messung befindet sich die Ratte in einem geschlossenen Versuchszyylinder aus Plexiglas auf einer bewegungsempfindlichen Messplattform. Wird nun ein akustischer Schreckreiz gesetzt, zeichnet ein Akzelerometer die Ganzkörperschreckreaktion der Ratte auf und übermittelt die Daten zur Auswertung an den PC.

In diesem Experiment erhielten Ratten einen CB_1 -Rezeptoragonisten WIN 55,212-2 (WIN) in einer Dosierung von 1,2mg/kg kurz vor Beginn des Tests. Danach wurde den Tieren ein Schreckreiz (105dB) präsentiert, dem unmittelbar je einer von drei Präpuls unterschiedlicher Intensität (68, 72 oder 76dB) vorgeschaltet war. Bei einem Vergleich mit der Kontrollgruppe zeigte sich ein durch WIN ausgelöstes generelles PPI-Defizit (D). Die PPI wird durch cortiko-limbisch-striatale Strukturen reguliert und die Effekte lokaler Infusionen von WIN zeigen, dass der mediale präfrontale Kortex dabei eine entscheidende Rolle spielt (Wegener et al. 2008).

Furchtkonditionierung und Extinktion: Generell sind CB_1 -Rezeptoren an zahlreichen Lern- und Gedächtnisprozessen beteiligt (Riedel und Davies 2005). Das endocannabinoide System spielt jedoch eine besonders wichtige Rolle bei der Regulation von konditionierter Furcht (Chhatwal

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™

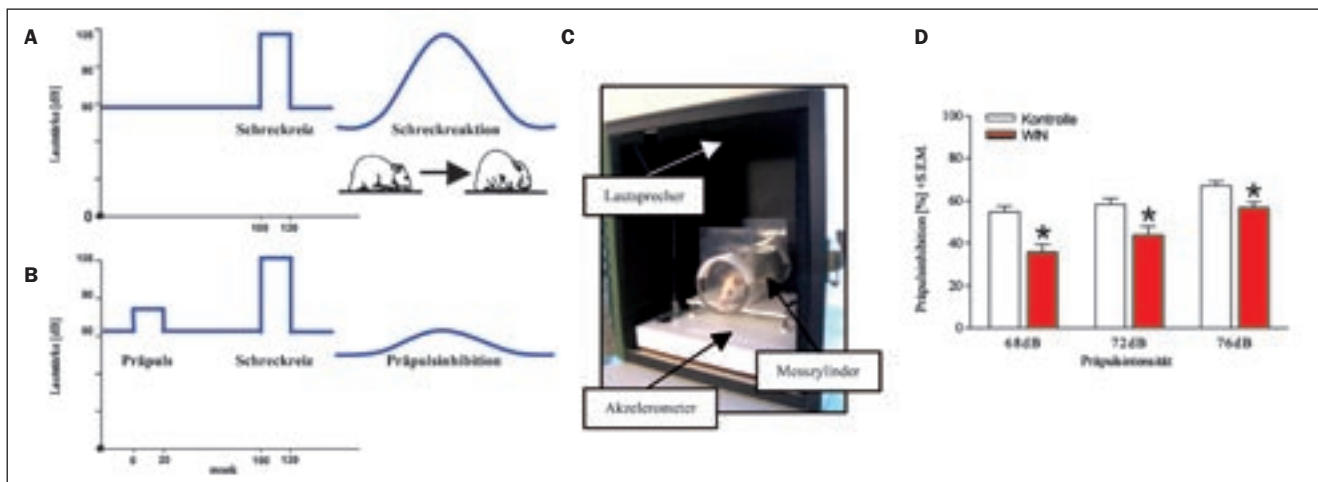


Abb. 3: Einfluss eines CB₁-Rezeptoragonisten auf die Präpulsinhibition der Ratte

und Ressler 2007). Bereits vor einigen Jahren wurde an CB₁-Rezeptor-Knockout-Mäusen und in verhaltenspharmakologischen Studien mit CB₁-Rezeptoragonisten und -antagonisten gezeigt, dass die Extinktion konditionierter Furcht von CB₁-Rezeptoren abhängt (Marsicano et al. 2002; Chhatwal et al. 2005). Wahrscheinlich fördern exogene oder endogene Agonisten des CB₁-Rezeptors die Extinktion des Furchtgedächtnisses über die präsynaptische Hemmung GABAerger Interneurone in der basolateralen Amygdala (Katona et al. 2001; Azad et al. 2004). Da das Extinktionslernen die Grundlage der Expositionstherapie von Angst- und Furchtstörungen ist, könnten CB₁-Rezeptoragonisten bei der Expositionstherapie förderlich sein.

Allgemeine Gedächtnisleistungen: Cannabinoide spielen allgemein eine wichtige Rolle für Lern- und Gedächtnisleistungen beim Menschen und bei Versuchstieren (Lichtman et al. 1995; Lichtman und Martin 1996; Ferrari et al. 1999). Der CB₁-Rezeptoragonist WIN 55,212-2 beeinträchtigt bei Ratten das Wiedererkennen von Objekten und von Sozialpartnern (Schneider und Koch 2002). Auch im 8-Arm Radial-Maze Test, bei dem das räumliche Lernen geprüft wird, stört die akute systemische und die intrahippocampale Gabe von WIN 55,212-2 das Lernen (Egashira et al. 2002; Wegener et al. 2008). Die wichtige Rolle eines tonisch aktiven endocannabinoiden Systems insbesondere im Hippocampus beim Lernen wird durch zwei weitere Befunde gestützt: (1) Der CB₁-Rezeptor ist im Hippocampus besonders häufig (Tsou et al. 1998). (2) Durch Gabe des CB₁-Rezeptorantagonisten SR141617A wurde ein cannabinoidinduziertes Lerndefizit aufgehoben bzw. das Lernvermögen sogar gesteigert (Terranova et al. 1996; Lichtman 2000; Wolff und Leander 2003).

Abhängigkeit: Mittlerweile wurde in mehreren Studien ein gewisses Sucht- bzw. Abhängigkeitspotenzial von Cannabinoiden nachgewiesen. Dass die Aktivierung von CB₁-Rezeptoren des endocannabinoiden Systems einen Belohnungseffekt hat, wird vor allem durch drei Beobachtungen belegt, die für Substanzen mit Suchtpotenzial typisch sind (Moreira und Lutz 2008): (1) Cannabinoide erhöhen die Dopaminfreisetzung im mesolimbischen Dopaminsystem (Tanda et al. 1997; Gessa et al. 1998; Wu und French 2000). (2) Cannabinoide induzieren eine sogenannte konditionierte Platzpräferenz (conditioned place preference, CPP) (Braida et al. 2001; Gardner 2002; Braida et al. 2004). Bei der CPP wird die Aufenthaltszeit des Tieres in einer neutralen bzw. zuvor mit dem Effekt einer Droge assoziierten Umgebung gemessen. Das Versuchstier wird sich vermehrt in der drogenassoziierten Umgebung aufhalten, sofern die Substanz einen positiven (belohnenden) Effekt hatte. Die CPP ist ein weitverbreitetes Tiermodell in der Suchtforschung und von den meisten Suchtmitteln wie Heroin, Morphin, Kokain, Amphetamin, MDMA, Nikotin und Alkohol ist bekannt, dass sie eine CPP induzieren (Übersicht in Tzschentke 2007). (3) Cannabinoide werden wie andere Substanzen mit Suchtpotenzial von Mäusen, Ratten oder Affen selbst verabreicht (intravenös oder intra-cerebroventrikulär), was jedoch von den experimentellen Bedingungen bzw. cannabinoidbezogenen Vorerfahrungen der Versuchstiere abzuhängen scheint (Martellota et al. 1998; Fattore et al. 2001; Justinova et al. 2003). Dass die positiven psychotropen Effekte von Cannabinoiden über den CB₁-Rezeptor vermittelt werden, zeigen Studien, in denen eine solche Selbstverabreichung von Cannabinoiden nicht bei CB₁-Rezeptor-Knockout-Mäusen,

bzw. nicht nach Vorbehandlung mit einem CB₁-Rezeptorantagonisten auftraten (Ledent et al. 1999; Fattore et al. 2001).

Aufgrund der Erkenntnisse zum Abhängigkeitspotenzial von Cannabis ist es nicht verwunderlich, dass verschiedene human- und tierexperimentelle Studien von einer Entzugssymptomatik berichten, wie sie auch bei einigen anderen psychotropen Substanzen vorkommt. So leiden Cannabiskonsumanten neben den emotionalen Folgen einer Cannabissabstinz unter Veränderungen des Appetits, Gewichtsverlust und generellem Unwohlsein (Budney und Hughes 2006). Eine solche Symptomatik kann im Versuchstier sowohl pharmakologisch durch CB₁-Rezeptorantagonisten als auch durch Cannabinoidentzug nach chronischer CB₁-Rezeptorstimulation induziert werden und äußert sich bei Ratten u.a. durch Ataxie, Tremor und reduziertes Putzverhalten. Diese verhaltenspharmakologischen Erkenntnisse zum Suchtpotenzial bzw. zur Entzugssymptomatik von Cannabinoiden werden durch verschiedene molekularbiologische Ansätze unterstützt. Zum einen konnte nach chronischer Cannabinoidbehandlung ein Anstieg der Konzentration des Stresshormons CRH (Corticotropin-releasing hormone) gemessen werden (Rodriguez de Fonseca et al. 1997).

Zum anderen wird von einer Adaption des endocannabinoiden Systems als Reaktion auf eine anhaltende Rezeptorstimulation berichtet. Hierbei kommt es nicht nur zu einer generellen Abnahme der CB₁-Rezeptordichte in bestimmten Gehirnarealen (Rubino et al. 1994; Sim-Selley und Martin 2002) sondern auch zu einer reduzierten Dopaminfreisetzung im *Nucleus accumbens* (Diana et al. 1998; Tanda et al. 1999), was u.a. die aversiven bzw. dysphorischen Folgen eines Cannabisentzugs erklären würde.

Cannabis und vulnerable Entwicklungsphasen des Gehirns: Erkenntnisse aus human- und tierexperimentellen Studien

Einige Studien haben nachgewiesen, dass chronischer Konsum von Cannabis während spezifischer Entwicklungsphasen zu anhaltenden und möglicherweise irreversiblen psychischen, emotionalen und kognitiven Schäden führen kann, sowie ein erhöhtes Risiko für das Auftreten neuropsychiatrischer Erkrankungen darstellt (Ehrenreich et al. 1999; Pope et al. 2003; Arseneault et al. 2004; Caspi et al. 2005). Kedzior und Martin-Iverson (2006; 2007) konnten in vergleichenden Studien sowohl für Schizophreniepatienten als auch für chronische Cannabiskonsumanten eine Reduktion der PPI feststellen und schlossen so auf ein generelles Defizit der präattentiven Informationsverarbeitung dieser Probanden. Des Weiteren fanden Ehrenreich et al. (1999) eine Verminderung der Aufmerksamkeitsleistung nur bei solchen Probanden, die während der Pubertät regelmäßig Cannabis konsumiert hatten. Versuchspersonen, die erst nach der Pubertät mit Cannabis in Kontakt kamen, waren dagegen normal aufmerksam. Durch bildgebende Verfahren konnte zusätzlich gezeigt werden, dass regelmäßiger Cannabiskonsum vor dem 17. Lebensjahr nicht nur zu einer erhöhten Hirndurchblutung führt, sondern auch das Verhältnis von grauer zu weißer Hirnsubstanz verändert (Wilson et al. 2000). Außerdem fielen die Probanden dieser Studie im Vergleich zu Probanden, die erst nach dem 17. Lebensjahr mit dem Cannabiskonsum begannen, durch geringere Körpergröße und geringeres Gewicht auf.

Unterstützt werden Befunde zu den negativen Auswirkungen des regelmäßigen Cannabisgebrauchs durch verschiedene tierexperimentelle Ansätze. Bei Ratten, denen während der Pubertät der CB₁-Rezeptoragonist WIN 55,212-2 chronisch verabreicht wurde, wurden langfristige und anhaltende Verhaltensänderungen festgestellt (Exkurs 2).

Insbesondere die Aufmerksamkeit, das Kurzzeitgedächtnis und die Motivation waren beeinträchtigt (Schneider und Koch 2003; 2007). Dazu zeigten diese Tiere eine erhöhte motorische Aktivität und ein verändertes Angstverhalten (Wegener und Koch 2008), wobei auch das Sozialverhalten durch pubertäre Cannabinoidbehandlung stark beeinträchtigt war und sich u.a. in Störungen des sozialen Spielverhaltens und der Eigenpflege äußerte (Schneider und Koch 2005; Schneider et al. 2008). Eine identische Behandlung erwachsener oder auch präpubertärer Tiere hatte keine oder geringere Auswirkungen auf deren spätere Verhaltensleistungen, sodass aufgrund dieser Ergebnisse insbesondere die Pubertät als vulnerabel gegenüber exogenen Cannabinoiden charakterisiert werden kann (Schneider und Koch 2003; Schneider et al. 2005). Die Befunde zur Gedächtnisleistung und sozialen Interaktion werden u.a. durch eine Studie von O'Shea et al. (2004) bestätigt, in der weibliche Ratten während ihrer Pubertät einer chronischen Behandlung mit dem synthetischen Cannabinoid CP 55,940 unterzogen wurden und nur diese Tiere im adulten Stadium eine defizitäre Gedächtnisleistung und ein verändertes Sozialverhalten aufwiesen.

Zumindest an manchen dieser anhaltenden Verhaltensänderungen der Tiere sind wahrscheinlich CB₁-Rezeptor-induzierte direkte oder indirekte Modulationen des dopaminergen Systems beteiligt. Diese Annahme wird durch folgende Befunde gestützt: (1) Der Dopamin-Rezeptorantagonist Haloperidol normalisierte die defizitäre PPI von chronisch mit WIN 55,212-2 behandelten Tieren (Schneider und Koch 2003). (2) Chronische Behandlung mit THC erhöht dauerhaft die Feuerrate der Neurone des mesencephalen ventralen tegmental Areal (VTA), einem der

wichtigsten dopaminergen Kerngebiete (Wu und French 2000). (3) Die Expression des c-Fos-Proteins (ein immediate early gene-Produkt und Transkriptionsfaktor) im *Nucleus accumbens* ist bei chronisch mit WIN 55,212-2 behandelten Ratten erhöht und die Fos-Expressionsmuster nach systemischer Gabe von Dopamin-Rezeptoragonisten und -antagonisten sind bei solchen Tieren verändert (Wegener und Koch 2008). (4) Pistis et al. (2004) fanden in einer elektrophysiologischen Studie, dass die dopaminergen Neurone des VTA eine Toleranz gegenüber Cannabinoiden entwickeln, wenn Ratten während der Pubertät (Tag 35 bis 42) einer kurzen Behandlung mit ansteigenden Dosierungen von WIN 55,212-2 unterzogen wurden. Da dieser Effekt bei adulten Tieren nicht zu beobachten war und die exzitatorischen Eingänge in das VTA durch das endocannabinoide System moduliert werden (Melis et al. 2004), ist von einer erhöhten Empfindlichkeit dieses Systems während der Pubertät auszugehen. Eine chronische Cannabinoidbehandlung könnte das dopaminerge System durch die Störung der endocannabinoiden Transmission und Regulation synaptischer Eingänge anhaltend verändert haben.

In Bezug auf die beobachteten Veränderungen sozialer Verhaltensweisen nach chronischer pubertärer Cannabinoidbehandlung werden Adaptationen innerhalb des Stresssystems vermutet. Das Stresshormon Corticosteron beeinflusst verschiedene soziale Verhaltensweisen der Ratte (Tang et al. 2003). Dass das endocannabinoide System an der Modulation der Stressantwort beteiligt ist, wurde u.a. durch zwei Studien gezeigt, in denen (1) Haller et al. (2004) bei CB₁-Rezeptor-Knockout-Mäusen eine reduzierte soziale Interaktion fanden und (2) Manzanares et al. (1999) zeigten, dass

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

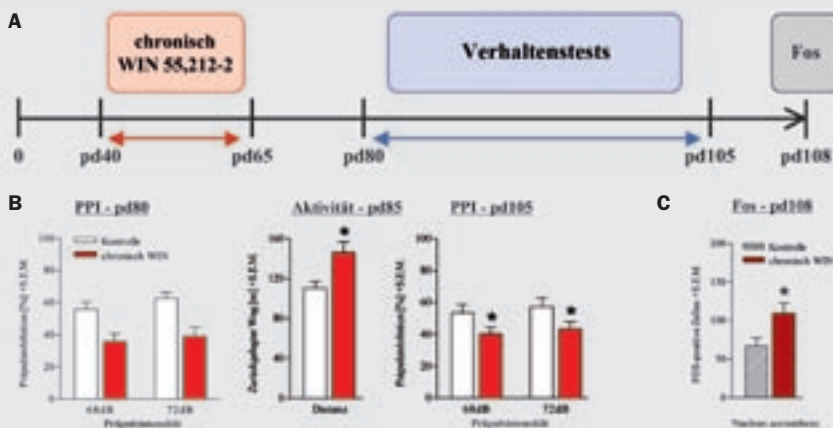
T +49 30 6188845
F +49 30 6188670
E-mail wpldee@wpi-europe.com



Exkurs 2

Chronischer Cannabiskonsum im Tiermodell

Die Ergebnisse verschiedener Humanstudien lassen vermuten, dass der chronische Cannabiskonsum insbesondere während einer vulnerablen Entwicklungsphase des Gehirns zu anhaltenden Verhaltensänderungen führt und das Risiko für das Auftreten bestimmter neuropsychiatrischer Krankheiten erhöht



(Ehrenreich et al. 1999; Pope et al. 2003; Arseneault et al. 2004; Caspi et al. 2005). Verschiedene tierexperimentelle Studien bestätigen diese Befunde. Tiermodelle bieten hierbei die Möglichkeit, einen Zusammenhang zwischen Cannabiskonsum und späteren Folgeerscheinungen unter kontrollierten Bedingungen (definiertes Zeitfenster des Entwicklungsstadiums, Dosierung) und ohne die in Humanstudien oft zu berücksichtigen Effekte des Tabakrauchens („Joint“) zu untersuchen. Bei Nagern lässt sich die Pubertät durch charakteristische physiologische Ver-

änderungen definieren. Die pubertäre Entwicklungsphase erstreckt sich bei weiblichen Ratten in etwa von Tag 28 bis 40 und bei männlichen Ratten ungefähr von Tag 38 bis 60 (Schneider 2008).

In einer aktuellen Studie (Wegener und Koch 2008) wurde die chronische Behandlung mit dem synthetischen Cannabinoid WIN 55,212-2 (WIN) zu Anfang der Pubertät der Ratte an Postnataltag (pd) 40 begonnen (A). Während der nächsten 25 Tage (die Zeit der Pubertät) erhält die Ratte unregelmäßige In-

jektionen von WIN, d.h. entweder zwei, eine oder auch keine Injektion pro Tag, um dem variablen Konsumverhalten von Probanden aus Humanstudien gerecht zu werden. Nach Abschluss der Behandlung erfolgt eine 15-tägige Pause, um bei den folgenden Verhaltensexperimenten akute Substanzwirkungen oder auch Entzugseffekte auszuschließen. An pd80, und somit im adulten Stadium des Tieres, wird mit verschiedenen Verhaltensexperimenten begonnen (B), um so mögliche anhaltende Verhaltensänderungen als Folge einer chronischen CB_1 -Rezeptorstimulation zu messen. Abschließend (pd108) erfolgt die immunhi-

stochemische Bestimmung der neuronalen Aktivität verschiedener Hirnregionen durch Quantifizierung der Expression des Fos-Proteins (C). Die chronische pubertäre Behandlung der Ratten mit WIN führte u.a. zu einem Defizit der Präpulsinhibition (PPI) bei adulten Ratten (Wegener und Koch 2008). PPI ist ein Maß für die sensorimotorische Integrations- bzw. Aufmerksamkeitsleistung (siehe hierzu auch Abbildung 3). Dieses Defizit konnte noch 40 Tage nach der letzten WIN-Injektion (d.h. an pd105) nachgewiesen werden. Auch die motorische Aktivität der chronisch mit WIN behandelten Tiere, gemessen als zurückgelegte Distanz in einem Offen-Feld, war gegenüber der Kontrollgruppe an pd85 erhöht. Eine Erklärung für solche anhaltenden Verhaltensänderungen als Folge einer andauernden CB_1 -Rezeptorstimulation könnte eine Störung verschiedener Neurotransmittersysteme sein, die, wie das endocannabinoide oder dopaminerge System, während der Pubertät abschließenden Reifungsprozessen unterworfen sind (Rodriguez de Fonseca et al. 1993; Andersen et al. 2000; Spear 2000). Dass hierbei die Pubertät gegenüber Cannabinoiden als besonders vulnerabel betrachtet werden muss, wird durch Studien bestätigt, in denen eine chronische WIN-Behandlung adulter oder präpubertärer Tiere nicht zu Verhaltensstörungen führte (Schneider und Koch 2003; O’Shea et al. 2004; Schneider et al. 2005). Die erhöhte neuronale Aktivität (gesteigerte Fos-Expression) im *Nucleus accumbens*, einer Schlüsselstruktur des mesolimbischen Dopaminssystems, lässt zusätzlich zu den Verhaltensänderungen eine möglicherweise veränderte Empfindlichkeit adulter Ratten gegenüber anderen psychotrope Substanzen (z.B. Kokain) als Folge der chronischen Cannabinoidbehandlung vermuten.

Δ^9 -THC die Plasmakonzentration von ACTH (adrenocorticotropes Hormon) und Corticosteron erhöht.

Interessanterweise ergab sich in der Studie von Pistis et al. (2004) bei pubertär mit WIN 55,212-2 behandelten Tieren zusätzlich eine anhaltende Kreuztoleranz gegenüber Morphin, Kokain und Amphetamin. Eine andere Studie fand eine Sensitivierung gegenüber Amphetamin und Heroin nach Cannabinoidapplikation (Lamarque et al. 2001). Der CB_1 -Rezeptor teilt sich verschiedene Komponenten der zellulären Signalübertragung wie G-Proteine oder Adenylatzyklen mit Opioid-Rezeptoren, Dopamin D2-Rezeptoren oder auch $GABA_B$ -Rezeptoren (Ameri 1999) und die chronische Stimulation des endocannabinoide Systems

während der pubertären Entwicklung des Gehirns könnte zu anhaltenden und möglicherweise irreversiblen Störung dieser gemeinsamen Signalmechanismen geführt haben und somit auch andere Transmittersysteme beeinflusst haben. Diese Ergebnisse sprechen dafür, dass ein direkter Zusammenhang zwischen pubertärem Cannabiskonsum und dem Effekt anderer Drogen besteht und festigt die Vermutung, dass Cannabis als Einstiegsdroge betrachtet werden muss, also z.B. den Konsum von Drogen aus anderen Wirkstoffklassen begünstigt. Hierzu ergab eine aktuelle Studie von Ellgren et al. (2007), dass heranwachsende Ratten, die einer chronischen THC-Behandlung unterzogen wurden, sich im Erwachsenenalter verstärkt Heroin selbst verabreichen. Eine Erklärung

hierfür könnte u.a. die in dieser Arbeit beobachteten anhaltenden Veränderungen der Konzentration von Opioidrezeptoren in Teilen des Belohnungssystems (VTA) sein.

Diese und andere Befunde (Pope et al. 2003; Caspi et al. 2005) weisen darauf hin, dass die Pubertät, welche neben den prä- und perinatalen Phasen ein weiteres wichtiges Zeitfenster der Gehirnentwicklung ist (Romeo 2003), eine besonders vulnerable Entwicklungsphase für die negativen Auswirkungen des Cannabiskonsums darstellt. Als besonders wichtig muss in diesem Zusammenhang eine Studie der Bundeszentrale für gesundheitliche Aufklärung (BZgA 2007) gesehen werden, die zeigt, dass vor allem Jugendliche und junge Erwachsene Cannabis konsumieren (siehe hierzu auch EMCDDA 2007).



Cannabis als Heilmittel: Die therapeutische Nutzbarmachung des endocannabinoiden Systems

Frühe Berichte über die sedierenden, analgetischen und appetitstimulierenden Eigenschaften von *Cannabis sativa* gaben Hinweise auf eine mögliche therapeutische Nutzung von Cannabinoiden (Watson et al. 2000; Croxford 2003). Der Nachweis von CB₁-Rezeptoren in Hirngebieten wie dem cerebralen Kortex, dem Kleinhirn, Hippocampus und den Basalganglien (Herkenham et al. 1991; Tsou et al. 1998) unterstrich, dass exogene Cannabinoid-Rezeptorliganden ein weitreichendes Anwendungsspektrum als Therapeutika neurologischer und psychiatrischer Störungen haben könnten.

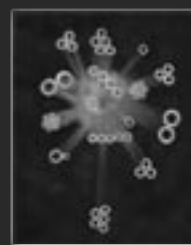
Zur Behandlung von Übelkeit und Erbrechen als Folge einer Chemotherapie bei Krebspatienten sowie zur Verbesserung des anorektischen Zustandes bei AIDS-Patienten werden heutzutage Cannabinoide wie das synthetische Nabilon oder Dronabinol, ein aus der Hanfblüte gewonnenes teilsynthetisches Derivat des Δ⁹-THC, genutzt. Dronabinol wurde 1986 in den USA als Fertigarzneimittel zugelassen, entwickelt jedoch stärkere Nebenwirkungen, z.B. Schwindel oder Benommenheit, als sein synthetisches Analogon Nabilon (Pertwee 2005; Croxford 2003). Dass das endocannabinoiden System an der Kontrolle von Appetit und Körpergewicht beteiligt ist, konnte auch durch verschiedene Tierexperimente nachgewiesen werden. Ratten, denen entweder AEA oder Δ⁹-THC injiziert wurde, zeigten einen erhöhten Futterkonsum, was durch den CB₁-Rezeptorantagonisten SR141716 blockiert werden konnte (Colombo et al. 1998a; Koch 2001). Mittlerweile ist SR141716 unter dem Handelsnamen Rimonabant zur Behandlung von Adipositas zugelassen.

Des Weiteren scheinen sich Cannabinoide gut zur Behandlung von Bewegungsstörungen zu eignen, wie sie beispielsweise bei der Parkinson'schen Erkrankung und bei Multipler Sklerose (MS) auftreten. In einem MS-Tiermodell vermochten Cannabinoide sowohl Spasmen als auch den Tremor zu reduzieren (Baker et al. 2000). Klinische Hinweise für eine positive Wirkung von Cannabinoiden zur Behandlung von MS finden sich bisher in einigen Fallstudien, in denen von einer deutlichen Verbesserung motorischer Funktionen sowie von genereller Schmerzlinderung berichtet wird (Pertwee 2005).

Cannabis wurde bereits im alten China als Analgetikum genutzt. Die schmerzlindernde Wirkung von Cannabinoiden konnte bis heute in verschiedenen Rattenmodellen

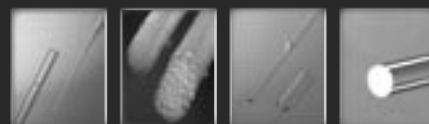
neuropathischer Schmerzen oder arthritischer Symptome nachgewiesen werden und geht wahrscheinlich auf eine Interaktion der Cannabinoiden und opioiden Systeme zurück. So verstärken Cannabinoide die Ausschüttung körpereigener Opiode und verbessern die schmerzlindernde Wirkung von Opiaten (Pugh et al. 1996; Monhemius et al. 2001; Pertwee 2005). Im Gegensatz dazu erhöht eine CB₁-Rezeptorblockade bzw. der CB₁-Rezeptor-Knockout die Schmerzempfindlichkeit (Walker et al. 1999). Diese Ergebnisse verdeutlichen, dass das endocannabinoiden System an der Schmerzwahrnehmung beteiligt ist und Substanzen, die beispielsweise den Abbau oder die Wiederaufnahme von AEA blockieren, ein verheißungsvolles Mittel der Schmerztherapie darstellen, besonders in solchen Fällen (z.B. bei chronischen Schmerzpatienten), bei denen sich Opiate als uneffektiv erwiesen haben. Interessanterweise ergaben anatomische Studien eine ähnliche Verteilung bzw. Co-Lokalisation von Cannabinoid- und Opioidrezeptoren in denjenigen Gehirnstrukturen, die auch an den emotionalen Aspekten der Nozizeption beteiligt sind (Maldonado und Valverde 2003).

CB₁-Rezeptoren kommen in Teilen des Belohnungssystems des Gehirns (*Nucleus accumbens* und ventrales tegmentales Areal) vor, was darauf hindeutet, dass endogene Cannabinoide sowohl an der Bewertung des Belohnungseffekts einer Droge als auch am Suchtverhalten beteiligt sind (Lupica et al. 2004; Rodriguez de Fonseca et al. 2005; Cooper und Haney 2008). Diese Vermutung wird durch Studien bekräftigt, die zeigten, dass Cannabinoide, z.B. aufgrund einer erhöhten Feuerrate dopaminerger Neurone oder der Inhibition accumbaler GABA-Ausschüttung, zu einer erhöhten mesolimbischen Dopamintransmission führen (Tanda et al. 1997; Gessa et al. 1998; Wu und French 2000; Gardner 2005). Dass insbesondere bei der Behandlung von Alkoholismus und Nikotinabhängigkeit das endocannabinoiden System bzw. der CB₁-Rezeptor ein Erfolg versprechendes Ziel darstellt, zeigen verschiedene tierexperimentelle Studien. Zum einen fördert die Stimulation des CB₁-Rezeptors die freiwillige Aufnahme von Alkohol (Colombo et al. 2002) und chronischer Alkoholkonsum vermindert die CB₁-Rezeptordichte und -funktion (Basavarajappa et al. 1998). Zum anderen zeigte eine Studie, dass in CB₁-Rezeptor-Knockout-Mäusen Nikotin keine CPP auslöst (Castane et al. 2002). Da Nikotin die Dopamintransmission direkt über nikotinische Acetylcholin-Rezeptoren erhöht, muss aufgrund dieser Befunde davon ausgegangen werden, dass das endocannabinoiden System die Aktivierung dopaminerger Neurone moduliert.



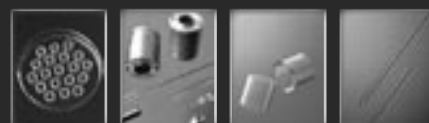
Glaskapillaren

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



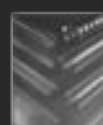
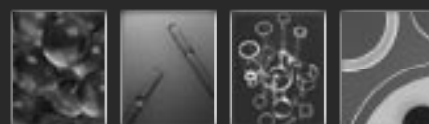
Mikropipetten

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



Füllnadeln

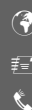
Spezialnadeln aus Glas mit Luer-Anschluss. Ideal zum blasenfreien Befüllen von Mikropipetten bis in die Spitze



- 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



Folglich ist zur Behandlung von Suchterkrankungen die therapeutische Nutzung von Modulatoren des endocannabinoide Systems von Interesse. In einem Test zum Selbstverabreichungsverhalten von Alkohol oder Nikotin vermindern CB₁-Rezeptorantagonisten das „Verlangen“ von Ratten nach diesen Substanzen, was darauf hindeutet, dass beispielsweise Rimonabant ein potenzielles Mittel zur Behandlung von Alkoholismus oder Nikotinabhängigkeit sein könnte (Colombo et al. 1998b; Cohen et al. 2002; Colombo et al. 2007; Le Foll et al. 2008).

Ausblick

Trotz vieler human- und tierexperimenteller Studien der Cannabisforschung sind bis heute viele Fragen bezüglich cannabinoide Wirkmechanismen und der kurz- oder langfristigen Effekte des Cannabiskonsums ungeklärt. Obwohl weitestgehend Einigkeit über die Verteilung von CB₁-Rezeptoren im Gehirn besteht, fällt es bis heute schwer, von der lokalen Dichte des CB₁-Rezeptors auf die Kopplungsstärke des aktivierten Rezeptors mit den nachgeschalteten Signaltransduktionssystemen und die damit zusammenhängenden physiologischen Effekte zu schließen (Breivogel et al. 1997; Glass und Northup 1999; Prather et al. 2000). Hierzu ergab eine Studie, in der radioaktiv markiertes Guanosintriphosphat ([³⁵S]GTPγS) eingesetzt wurde, dass der CB₁-Rezeptor abhängig von der Hirnregion, in der er vorkommt, unterschiedlich viele G-Proteine aktiviert. In Zellkulturassays aus Regionen mit geringer CB₁-Rezeptordichte wie Amygdala oder Hypothalamus führt die Agonistenbindung am CB₁-Rezeptor zu einer ebenso starken Aktivierung von G-Proteinen wie in Zellkulturen aus dem Hippocampus, der eine hohe Dichte des CB₁-Rezeptors aufweist (Breivogel et al. 1997).

Des Weiteren bleibt zu klären, inwieweit das pharmakologische Profil der bekannten CB₁-Rezeptoragonisten und -antagonisten von ihrer Affinität bzw. Effizienz an neuen Mitgliedern der CB-Rezeptorfamilie, z.B. dem GPR55-Rezeptor, abhängt. Unklar ist beispielsweise, warum Δ⁹-THC und auch 2-AG effizienter bei der GPR55- als bei der CB₁- oder CB₂-Rezeptoraktivierung (also der Fähigkeit des Rezeptors [³⁵S]GTPγS zu binden) sind (Ryberg et al. 2007). Insgesamt stellen das endocannabinoide System bzw. cannabinoide Agonisten oder Antagonisten wichtige Ansatzpunkte zur Behandlung bestimmter zentralnervöser Erkrankungen und Zustände dar. So könnte in Zukunft der Einsatz von nicht-psychoaktiven Cannabi-

noiden wie dem natürlichen Cannabidiol oder auch die genauere Erforschung des GPR55-Rezeptors eine Trennung der ungewollten, meist CB₁-Rezeptor-vermittelten, psychotropen Effekte vom therapeutischen Potential der Cannabinoide ermöglichen.

Außerdem ist eine weitere Fokussierung der Cannabisforschung auf die in Human- und Tierstudien nachgewiesenen Langzeitfolgen eines chronischen Cannabiskonsums notwendig. Wie groß ist die Gefahr von irreversiblen Folgeschäden besonders bei einem regelmäßigem Konsum während vulnerabler Entwicklungsphasen des Gehirns (Pubertät)? Inwieweit und warum ist das Risiko für bestimmte neuropsychiatrische Erkrankungen erhöht? Muss Cannabis als potenzielle „Einstiegsdroge“ betrachtet werden und was genau sind die zugrunde liegenden neuronalen Mechanismen und Veränderungen? Die Klärung dieser Fragen ist nicht nur gesellschaftspolitisch von großem Interesse, sondern auch wichtig, um die Risiken einer klinischen Anwendung von Cannabinoiden bei Jugendlichen abschätzen zu können.

Somit ist es aus der Sicht des Grundlagenforschers und aus einem klinischen Blickwinkel essenziell, die genaue Funktion der Komponenten des endocannabinoide Systems sowohl bei Entwicklungsprozessen als auch im gesunden oder erkrankten Organismus zu klären, um so die Folgen einer Modulation dieses Systems vorherzusagen. Zur Beantwortung der Frage, ob Cannabinoide als Heilmittel oder als potenziell schädliche Droge zu sehen sind, werden in Zukunft die Kombination verschiedener molekularbiologischer und verhaltenspharmakologischer Ansätze beitragen.

Literatur

Ameri, A. (1999): The effects of cannabinoids on the brain. *Prog Neurobiol* 58: 315-348.
 Arseneault, L., Cannon, M., Witton, J. und Murray, R.M. (2004): Causal association between cannabis and psychosis: examination of the evidence. *Br J Psychiatry* 184: 110-117.
 Breivogel, C.S., Sim, L.J. und Childers, S.R. (1997): Regional differences in cannabinoid receptor/G-protein coupling in rat brain. *J Pharmacol Exp Ther* 282: 1632-1642.
 Caspi, A., Moffitt, T.E., Cannon, M., McClay, J., Murray, R., Harrington, H., Taylor, A., Arseneault, L., Williams, B., Braithwaite, A., Poulton, R. und Craig, I.W. (2005): Moderation of the effect of adolescent-onset cannabis use on adult psychosis by a functional polymorphism in the catechol-O-methyltransferase gene: longitudinal evidence of a gene environment interaction. *Biol Psychiatry* 57: 1117-1127.
 Chaperon, F. und Thiebot, M.H. (1999): Behavioral effects of cannabinoid agents in animals. *Crit Rev Neurobiol* 13: 243-281.

Di Marzo, V., Breivogel, C.S., Tao, Q., Bridgen, D.T., Razdan, R.K., Zimmer, A.M., Zimmer, A. und Martin, B.R. (2000): Levels, metabolism, and pharmacological activity of anandamide in CB(1) cannabinoid receptor knockout mice: evidence for non-CB(1), non-CB(2) receptor-mediated actions of anandamide in mouse brain. *J Neurochem* 75: 2434-2444.
 Elphick, M.R. und Egertova, M. (2001): The neurobiology and evolution of cannabinoid signalling. *Philos Trans R Soc Lond B Biol Sci* 356: 381-408.
 EMCDDA (European monitoring centre for drugs and drug addiction). *The state of the drugs problem in europe* (2007).
 Fernandez-Ruiz, J.J., Berrendero, F., Hernandez, M.L., Romero, J. und Ramos, J.A. (1999): Role of endocannabinoids in brain development. *Life Sci* 65: 725-736.
 Herkenham, M., Lynn, A.B., Johnson, M.R., Melvin, L.S., De Costa, B.R. und Rice, K.C. (1991): Characterization and localization of cannabinoid receptors in rat brain: a quantitative *in vitro* autoradiographic study. *J Neurosci* 11: 563-583.
 Koch, M. (1999): The neurobiology of startle. *Prog Neurobiol* 59: 107-128.
 Ledent, C., Valverde, O., Cossu, G., Petitet, F., Aubert, J.F., Beslot, F., Bohme, G.A., Impe-rato, A., Pedrazzini, T., Roques, B.P., Vassart, G., Fratta, W. und Parmentier, M. (1999): Unresponsiveness to cannabinoids and reduced addictive effects of opiates in CB1 receptor knockout mice. *Science* 283: 401-404.
 Lupica, C.R., Riegel, A.C. und Hoffman, A.F. (2004): Marijuana and cannabinoid regulation of brain reward circuits. *Br J Pharmacol* 143: 227-234.
 Piomelli, D. (2003): The molecular logic of endocannabinoid signalling. *Aust N Z J Psychiatry* 40: 105-113.
 Pistis, M., Perra, S., Pillolla, G., Melis, M., Munt-toni, A.L. und Gessa, G.L. (2004): Adolescent exposure to cannabinoids induces long-lasting changes in the response to drugs of abuse of rat midbrain dopamine neurons. *Biol Psychiatry* 56: 86-94.
 Rodriguez de Fonseca, F., Ramos, J.A., Bonnin, A. Fernandez-Ruiz, J.J. (1993): Presence of cannabinoid binding sites in the brain from early postnatal ages. *Neuroreport* 4: 135-138.
 Schneider, M. und Koch, M. (2003): Chronic pubertal, but not adult chronic cannabinoid treatment impairs sensorimotor gating, recognition memory, and the performance in a progressive ratio task in adult rats. *Neuropsychopharmacology* 28: 1760-1769.
 Schneider, M. (2008): Puberty as a highly vulnerable developmental period for the consequences of cannabis exposure. *Addiction Biol* 13: 253-263.
 Tanda, G., Loddo, P. und Di Chiara, G. (1999): Dependence of mesolimbic dopamine transmission on Δ⁹-tetrahydrocannabinol. *Eur J Pharmacol* 376: 23-26.
 Watson, S.J., Benson, J.A. Jr und Joy, J.E. (2000): Marijuana and medicine: assessing the science base: a summary of the 1999 Institute

of Medicine report. *Arch Gen Psychiatry* 57: 547-552.

Wegener, N., Kuhnert, S., Thüns, A., Roese, R. und Koch, M. (2008): Effects of acute systemic and intra-cerebral stimulation of cannabinoid receptors on sensorimotor gating, locomotion, and spatial memory in rats. *Psychopharmacology* 198: 375-385.

Eine vollständige Literaturliste kann bei den Autoren angefordert werden.

Danksagung

Die Autoren danken Nina Ptak für die Illustration der Vorgänge rund um den CB₁-Rezeptor.

Kurzbiografien

Nico Wegener: geboren 1978; Studium der Biologie an der Universität Bremen. Anfertigung der Diplomarbeit während eines Forschungsaufenthalts am Mental Health Research Institute, Melbourne, Australien. 2008 Promotion in Bremen. Schwerpunkt der wissenschaftlichen Arbeiten ist die Rolle des cannabinoiden Systems bei der Verhaltenssteuerung der Ratte und die Folgen einer chronischen pubertären Cannabinoidbehandlung.

Miriam Schneider: geboren 1976; Studium der Biologie an der Universität Tübingen. Promotion 2004 an der Universität Bremen. Wissenschaftliche Mitarbeiterin am Universitätsklinikum Köln. Seit 2006 wissenschaftliche Mitarbeiterin am Zentralinstitut für Seelische Gesundheit Mannheim. Forschungsschwerpunkt liegt auf Reifungsprozessen des endocannabinoiden Systems während der postnatalen Entwicklung (Pubertät) sowie auf der Beteiligung des endocannabinoiden Systems bei belohnungsrelevanten Prozessen.

Michael Koch: geboren 1959; Studium der Biologie und Chemie an der Universität Konstanz. Promotion 1990. Forschungsaufenthalte an der Universität Cambridge (UK). 1996 Habilitation (Tierphysiologie) in Tübingen. Heisenbergstipendiat bis 1999. Seit 2000 Professor für Neuropharmakologie an der Universität Bremen.

Korrespondenzadresse

Nico Wegener

*Institut für Hirnforschung
Abteilung Neuropharmakologie
Universität Bremen / Cognium
28395 Bremen*

Tel.: +49 (0)421 218 62978

E-Mail: nwegener@uni-bremen.de

Motorische Kontrolle der akustischen Orientierung von Grillen

Tom Baden, Maja Zorovic und Berthold Hedwig

Zusammenfassung

Das auditorische Orientierungsverhalten von Grillen ist eine komplexe senso-motorische Schleife, die von der Gesangswahrnehmung und Gesangserkennung bis hin zur Motorik der ausgelösten Steuerbewegungen reicht. Paarungsbereite Grillenweibchen laufen zu den singenden Männchen und benutzen deren Lockgesang als sensorischen Wegweiser. Dieses Verhalten, genannt Phonotaxis, ist auf des Zeitmuster des Männchengesangs abgestimmt. Doch während der Phonotaxis verändert sich die Selektivität des Verhaltens und die Tiere steuern reflexartig auch zu nichtattraktiven Lautpulsen. An den auditorischen Steuerbewegungen sind die Vorderbeine beteiligt, indem insbesondere die kontralaterale Tibia in Richtung der Schallquelle gestreckt wird. In den slow und fast Motoneuronen, die die Steuerbewegungen der Tibia kontrollieren, erhöht sich während rhythmischer Motoraktivität der zytosolische Kalziumspiegel in Phase mit den Motorsalven. Die Motoneurone erhalten keine direkten auditorischen Eingänge, sie zeigen aber bei elektrischer Reizung der Halskonnective eine überschwellige synaptische Antwort. In laufenden Weibchen lösen identifizierte deszendierende Hirnneurone bei intrazellulärer Reizung starke Drehbewegungen aus und sind möglicherweise an der Richtungskontrolle des phonotaktischen Laufens beteiligt.

Abstract

Motor Control of Auditory Orientation in Crickets

Auditory orientation in female crickets involves a complex sensory-to-motor loop extending from song perception and pattern recognition to the motor control of orientation behaviour. Females, which are ready to mate, orient towards singing males using their calling song as a sensory cue. Their behaviour, called phonotaxis, is tuned towards the temporal pattern of the male song. However, during phonotaxis the selectivity of pattern recognition changes and the animals steer reflex-like to non-attractive sound pulses. Especially the front legs contribute to the auditory steering responses by extending the contralateral front tibia towards the sound source. During rhythmic motor activity the cytosolic Ca²⁺ levels in the slow-extensor and fast-flexor motoneurons that control the tibia movements increase in phase with motor bursts. The motoneurons do not receive any auditory inputs but they respond to electrical stimulation of the cervical connectives with suprathreshold synaptic activity. In walking crickets some identified interneurons descending from the brain evoke strong steering movements upon intracellular stimulation and thus may contribute to the control of phonotactic steering and walking.

Key words: phonotaxis; track ball system; reactive steering; motoneurons; calcium imaging

Einleitung

Grillen nutzen akustische Signale für intra-spezifische Kommunikation. Die Männchen erzeugen mit rhythmischen Bewegungen ihrer Vorderflügel einen artspezifischen Lockgesang. Mit jeder Schließbewegung der Flügel geht ein Lautpuls von ca. 20 ms Dauer (4.8 kHz bei ca. 100 dB SPL) einher. Mehrere dieser Pulse werden von den Tieren zu Versen gruppiert und ausdauernd vorgetragen, um Weibchen

anzulocken (Huber 1964). Beide Geschlechter besitzen Hörorgane in den Vorderbeinen. Die Weibchen sind stumm, doch wenn sie paarungsbereit sind, laufen oder fliegen sie zu den singenden Männchen und nutzen dabei deren Gesang zur Orientierung (Popov und Shuvalov 1977; Ulagaraj und Walker 1973). Dieses Verhalten der Weibchen wird als Phonotaxis bezeichnet und stellt eine komplexe senso-motorische Schleife dar, die von der auditorischen Informationsverarbeitung bis hin zur Erzeugung



der motorischen Steuerreaktionen reicht, die dem Orientierungsverhalten zugrunde liegen. Bisher ist insbesondere die auditorische Seite der Phonotaxis Forschungsgegenstand gewesen u.a. mit der Zielsetzung, die Richtungssensitivität des Systems und die neuronalen Filter zu verstehen, die die Erkennung des artspezifischen Gesangsmusters leisten (Hoy 1978; Schildberger et al. 1989; Lewis 1992; Pollack 2000). Die Ohren von Grillen liegen in den Vorderbeinen und arbeiten als Druckgradienten-Empfänger: Die Tympana sind den Schallwellen direkt ausgesetzt aber die Hörorgane erhalten den wesentlichen auditorischen Eingang über

werden die Reaktionen auf die Lautpulse schließlich in das motorische Lokomotionsmuster integriert? Geschieht dies über lokale thorakale Netzwerke oder durch descendierende Hirnneurone? Nur wenig ist bekannt über die Beinbewegungen, die Motoneurone und die neuronalen Netzwerke, die das Gesangsmuster verarbeiten und das Laufverhalten kontrollieren. Wir gehen diesen Fragestellungen mit Verhaltensexperimenten nach, mit intrazellulären Ableitungen von Hirnneuronen in aktiv laufenden Weibchen und mit optischen Methoden, die die räumliche und zeitliche Dynamik von zytosolischen Kalziumände-

Kugel unter sich weg und ein optisches Sensorsystem misst die Rotation der Kugel um die Längs- und Querachse (i.e. vorwärts-rückwärts und links-rechts-Drehung) mit hoher zeitlicher und räumlicher Auflösung. Die Laufgeschwindigkeit und Laufrichtung der Weibchen können aus diesen Daten berechnet werden. (Hedwig und Poulet 2004, 2005). Das System erlaubt es, die phonotaktische Reaktion auf eine Palette von Reizmustern zu testen und so die Präferenzen der Weibchen zu bestimmen (Abbildung 1B). Das Verhalten der Weibchen ist eng auf das Zeitmuster des Lockgesangs der Männchen abgestimmt und ist besonders ausgeprägt, wenn den Tieren Lautpulse von ca. 20 ms Dauer mit einem Intervall von 15-20 ms (Wiederholrate 25-30 Hz; Intensität 75 dB SPL, Frequenz 4.8 kHz) angeboten werden. Kürzere und längere Lautpulse mit einer höheren bzw. niedrigeren Wiederholrate, lösen keine Phonotaxis aus. Dies hat zu der Hypothese geführt, dass die Gesangserkennung im Wesentlichen auf der Pulsrate des Gesangs basiert (Thorson und Weber 1982; Weber und Thorson 1989). Da die Tiere auf der Laufkugel unter open loop-Bedingungen laufen und ihre Position zur Schallquelle nicht ändern, sind auch detaillierte Analysen des Steuerverhaltens möglich, wenn z.B. die Richtung der akustischen Reizung geändert wird oder nichtattraktive Testreize in das Gesangsmuster eingefügt werden.

Eine zentrale Frage ist, für welche Zeitdauer oder Anzahl von Lautpulsen die Tiere das Gesangsmuster integrieren, bis sie eine Entscheidung über die Laufrichtung fällen? Frühe Experimente mit relativ trägen Laufkompensatoren zeigten Richtungsänderungen erst nach Wahrnehmung eines kompletten Gesangsverses und hatten vermuten lassen, dass die Tiere das artige Lautmuster erst erkennen müssen, bevor sie die Laufrichtung wechseln. Unsere Experimente mit Gesangsmustern, in denen aufeinanderfolgende Lautpulse im Wechsel von rechts oder links angeboten werden, zeigten, dass die Tiere reflexartige Steuerreaktionen zu einzelnen Lautpulsen durchführen (Abbildung 1C). Die Weibchen warten nicht ab, bis sie einen vollständigen Vers gehört haben, sondern reagieren bereits nach dem ersten Lautpuls mit einer Latenz von 55-60 ms mit Änderungen ihrer Laufrichtung. Diese Zeit ist zu kurz, als dass die Mustererkennung direkt die Richtungsentscheidung beeinflussen könnte (Hedwig und Poulet 2004, 2005). Schließlich braucht ein Erkennungssystem mindestens zwei aufeinanderfolgende Lautpulse, um ihre Wiederholrate zu bestimmen. Anshei-

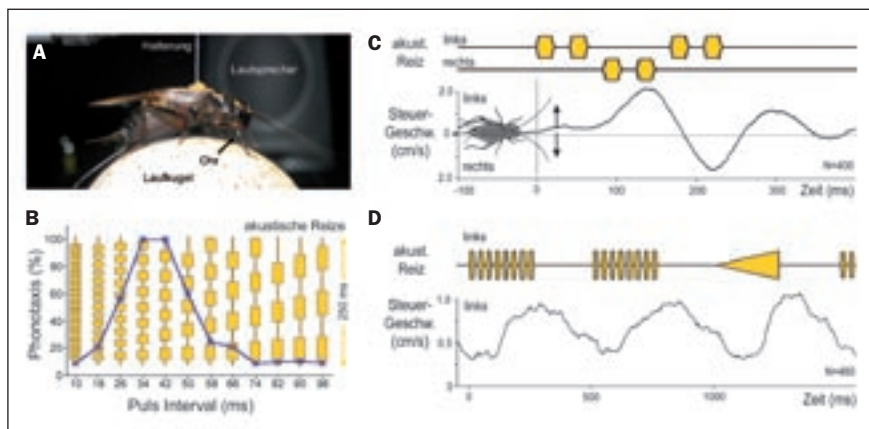


Abb. 1: (A) Ein Grillenweibchen, das an einer Halterung befestigt ist, läuft auf einer luftgelagerten Kugel während dem Tier akustische Reize über zwei Lautsprecher angeboten werden. Das Trommelfell im rechten Vorderbein ist deutlich zu erkennen. (B) Kennlinie der Phonotaxis bei 75 dB SPL. Die Weibchen zeigen eine deutliche Präferenz für Lautmuster mit einer Pulsrate von ca. 30Hz, die dem artigen Gesang entsprechen. Kürzere oder längere Pulse lösen keine Phonotaxis aus. (C) Die Weibchen reagieren mit schnellen Steuerbewegungen in Richtung der Lautpulse (Dauer 21 ms, Intervall 21 ms), wenn diese paarweise aber abwechselnd von links und rechts angeboten werden. Richtungsänderungen erfolgen mit einer Latenz von 55-60 ms deutlich vor dem Ende des Vers. (D) Werden nichtattraktive Testpulse wie dieser Testreiz mit zunehmender Amplitude in das normale Gesangsmuster eingefügt, so steuern die Tiere während der Phonotaxis auch in Richtung dieser Testpulse. Reaktionen in C und D jeweils über 400 Reize gemittelt.

eine akustische Trachee, die hörröhrenartig von der Körperwand des Thorax in das Vorderbein verläuft. Die linke und rechte akustische Trachee sind mechanisch miteinander gekoppelt und dieses Design verbessert die Richtungsempfindlichkeit des Systems (Lewis 1983; Michelsen und Larsen 2008). Ungefähr 50 primäre Sinneszellen reagieren auf akustische Reize und senden mit ihren Axonen ihre Spikemuster in das auditorische Neuropil im ersten thorakalen Ganglion. Nur zwei auditorische Neurone projizieren von hier in das Gehirn, wo anscheinend die Erkennung des artigen Gesangs (Boyan 1980; Schildberger 1984) und die Erzeugung der Steuerkommandos (Böhm und Schildberger 1992) für die auditorische Orientierung stattfindet. Doch wie

rungen darstellen. Ziel dieser Arbeiten ist es, eine neuronale Verarbeitungsschleife, die einem komplexen Verhalten zugrunde liegt, von der Sensorik bis zur Motorik auf der zellulären und der Netzwerkebene umfassend zu verstehen.

Verhaltensanalyse auf der Laufkugel

Um die phonotaktische Orientierung der Weibchen zu analysieren, bieten wir den Tieren akustische Reizmuster an und messen gleichzeitig ihr Lauf- und Steuerverhalten. Die Grillen sind mit einer Halterung fixiert und stehen auf einer leichten aber stabilen Kunststoffkugel (Durchmesser 5.6 cm, Masse 3 gr) (Abbildung 1A). Während des Laufens drehen sie die luftgelagerte

Spektrum Sachbücher

Bildungsfutter und Lesespaß in einem!

www.spektrum-verlag.de

► Das Wissen dieser Welt



Neu!

1. Aufl. 2008, 588 S., 100 Abb., geb.
€ (D) 49,95 / € (A) 51,35 / CHF 77,50
ISBN 978-3-8274-2089-3

Die Zeit (Hrsg.)

Das Wissen dieser Welt

Wie entsteht eine Demokratie? Wann wurde der Mensch zum Künstler? Wie arbeitet das Gehirn? In der größten und aufwändigsten Serie ihrer Geschichte hat die ZEIT 50 Wochen lang einen Kanon der wichtigsten Begriffe aus Politik und Wirtschaft, Natur- und Geisteswissenschaft, Kultur und Alltag aufgestellt.

50 ZEIT-Redakteure sind um die ganze Welt gereist – an historische Stätten, aktuelle Brennpunkte und an die Baustellen der Zukunft – um von dort aus die zentralen Ideen und Erkenntnisse mit Neugier, mit Leidenschaft und mit Kompetenz zu erforschen und darzustellen.

Entstanden sind 50 Reportagen, die das aktuelle Wissen unserer Zeit versammeln und Bildung auf einzigartige Weise lebendig gestalten.

Der ZEIT-Bildungskanon



komplett vierfarbig

► Können Menschen biologisch zum Bösen veranlagt sein?



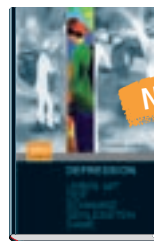
Neu!

1. Aufl. 2008, 372 S.,
46 Abb., geb. mit SU
€ (D) 29,95 /
€ (A) 30,95 / CHF 49,-
ISBN 978-3-8274-2029-9

Barbara Oakley
Biologie des Bösen

Ausgehend von verstörenden Erfahrungen in der eigenen Familie deckt die Autorin Barbara Oakley auf, dass übel wollende Menschen oft aufgrund von körperlichen oder psychischen Fehlfunktionen so handeln. Sie setzt aktuelle psychologische, neurowissenschaftliche, verhaltensbiologische und genetische Entdeckungen in Beziehung zu den Charakteren vieler historischer Personen (allen voran Mao, Stalin, Hitler und Milosevic) und leitet daraus ein faszinierendes Bild vom Wirken des Bösen in der Politik, im Geschäfts- und Sozialleben, in der Religion und sogar im privaten häuslichen Bereich ab.

► Wenn die Seele Trauer trägt



Neu!

1. Aufl. 2008, 184 S.,
6 Abb., geb. mit SU
€ (D) 16,95 /
€ (A) 17,42 / CHF 26,50
ISBN 978-3-8274-2013-8

Thomas Haenel
Depression

„Die Depression kann mit einer in schwarz gekleideten Dame verglichen werden. Wenn sie kommt, so weise sie nicht weg, sondern bitte sie zu Tisch als Gast und höre, was sie Dir zu sagen hat.“ (C.G. Jung). Dieses Bild ist das Motto eines ungewöhnlichen Buches, in dem Thomas Haenel, über die vielen, teils noch unbekannteren Gesichter der Depression allgemein verständlich berichtet. Haenels Buch lädt zum Zuhören ein und zeigt auf, wie sich Depressionen erkennen und behandeln lassen und wie man vorbeugen und Rückschläge bewältigen kann.



Neu!

1. Aufl. 2008, 294 S.,
100 Abb., geb.
€ (D) 24,95 /
€ (A) 25,65 / CHF 41,-
ISBN 978-3-8274-2002-2

Andreas Sentker / Frank Wigger (Hrsg.)
Schaltstelle Gehirn – Denken, Erkennen, Handeln

Werden wir das Gehirn je verstehen? Wissen wir, was wir denken? Können wir unser Fühlen, Wollen und Handeln erklären, indem wir die chemischen und elektrischen Prozesse in den Nervenzellen aufzeichnen und analysieren? Dieser Band der „ZEIT WISSEN Edition“ liefert einen schillernden Statusbericht von der neuro- und kognitionswissenschaftlichen Forschung. In den zahlreichen Beiträgen zeigen Psychologen, Hirnforscher und Biologen auf, was wir heute über die zentrale Schaltstelle Gehirn und ihre Aufgaben wissen – und welche Rolle sie für unser soziales Miteinander spielt. Den Beiträgen werden Reportagen, Analysen und Interviews namhafter ZEIT-Autoren zur Seite gestellt. Diese ordnen die wissenschaftlichen Positionen der Forscher in das Gesamtbild ein und zeigen Zusammenhänge und Widersprüche auf.

► Warum gute Menschen böse werden ... Vom weltbekannten Stanford Prison Experiment bis Abu Ghraib



Das neue Buch von Philip Zimbardo

Philip Zimbardo
Der Luzifer-Effekt

1. Aufl. 2008, 532 S., 26 Abb., geb. m. SU
€ (D) 39,95 / € (A) 41,07 / CHF 65,-
ISBN 978-3-8274-1990-3

Was bringt gute Menschen dazu, Böses zu tun? Der renommierte Sozialpsychologe Philip Zimbardo, Leiter des weltbekannten Stanford Prison Experiment, erläutert in seinem neuen Buch *Der Luzifer-Effekt*, wie wir alle für die Versuchungen „der finsternen Seite“ anfällig sind. 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. Eine schockierende und fesselnde Studie!

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



nend reagieren die Tiere reflexartig auf die Lautpulse, wenn die Phonotaxis einmal ausgelöst ist. Die Laufrichtung wird nicht wie ein Vektor berechnet, sondern ergibt sich aus vielen aufeinanderfolgenden Steuerreaktionen. Die Reaktionen auf einzelne Lautpulse könnten so interpretiert werden, dass sich die Tiere wahllos akustischen Signalen hinwenden. Aber dies ist nicht der Fall, wie die Abstimmung der Phonotaxis auf das Zeitmuster des arteigenen Gesangs belegt. Wie ist dieser vermeintliche Widerspruch zu erklären?

Die Anpassung des phonotaktischen Verhaltens der Weibchen an das artspezifische Lautmuster der Männchen ist vielfach nachgewiesen worden (Weber und Thorson 1989) - aber tatsächlich ist diese Abstimmung dynamisch. Werden die Weibchen mit rampenförmig ansteigenden oder abfallenden Testpulsen von der Dauer eines Gesangsverses beschallt, so zeigen die

Tiere kein phonotaktisches Verhalten. Wir schließen daraus, dass diese Reize für die Tiere nicht attraktiv sind. Werden dieselben Testpulse jedoch in den normalen Lockgesang eingefügt, so steuern die Tiere auch auf diese rampenförmigen Laute und zwar mit einer Drehbewegung, die nicht kleiner ist als die Steuerbewegungen zu den normalen Gesangsversen (Abbildung 1D). Dasselbe gilt auch für andere Testreize, die allein keine phonotaktische Reaktion auslösen (Poulet und Hedwig 2005; Hedwig 2006). Die Reaktion auf solche nichtattraktiven Laute klingt innerhalb von ca. 5 s nach der Präsentation einer normalen Gesangssequenz vollständig ab. Sobald die Gesangserkennung aktiviert ist, vermindert sich also die Selektivität des auditorischen Systems und die Amplitude der Steuerbewegungen wird verstärkt. Die Erkennung eines Gesangsverses ist dann nicht mehr erforderlich, um eine Steuerreaktion auszulösen. Die Gesangserkennung

hat daher keinen direkten sondern nur einen indirekten Einfluss auf die Erzeugung der Steuerbewegungen. Der Vorteil dieser dynamischen Veränderungen der auditorischen Informationsverarbeitung ist, dass die Tiere kurzzeitig Änderungen des Lockgesangs tolerieren, die durch Störungen in der Schallausbreitung im Biotop hervorgerufen oder durch Unregelmäßigkeiten des Gesangsverhaltens bedingt sein können. Sobald das arteigene Gesangsmuster allerdings für einige Sekunden ausfällt, bricht diese Toleranz im Verhalten zusammen. Auf neuronaler Ebenen liegt diesen Änderungen der auditorischen Informationsverarbeitung möglicherweise eine Bahnung oder eine Modulation der senso-motorischen Schleife zugrunde.

Vorderbeinbewegungen und Richtungsänderungen des phonotaktischen Laufens

Was sind also die Ausgangsneurone dieser senso-motorischen Schleife, die das akustische Steuerverhalten kontrollieren? Den schnellen Änderungen der Laufrichtung, die mit der Laufkugel gemessen werden, müssen entsprechende Änderungen der Beinbewegungen zugrunde liegen, die Drehbewegungen in Insekten kontrollieren. Um diese zu erfassen, haben wir die Bewegungen eines Vorderbeins mit einer positionsempfindlichen Photodiode während der Phonotaxis gemessen. Hierfür wird eine kleine reflektierende Scheibe an die Tibia des Vorderbeins geklebt. Der Messpunkt wird frontal beleuchtet und das zurückfallende Licht von einer Photodiode mit zwei Messachsen erfasst, sodass die auf-ab- und die links-rechts- Bewegungen des Beines registriert werden können. Die Experimente zeigen, dass die auf-ab-Bewegungen der Vorderbeine durchweg sehr stereotyp durchgeführt werden und sich auch bei Änderung der Schallrichtung nicht wesentlich ändern (Fig. 2A, B). Im Gegensatz dazu werden die links-rechts-Bewegungen der Vorderbeine deutlich anders ausgeführt. Erfolgt die Schallreizung von der gleichen Seite zu dem gemessenen Vorderbein, so wird das Bein nach vorn gestreckt, aber nur selten ist eine Auslenkung des Beines in Richtung der Schallquelle zu beobachten. Erfolgt die akustische Reizung aber von der gegenüberliegenden Seite, so greift das Vorderbein in der Regel vor den Kopf weit nach kontralateral und zieht das Tier mit der nächsten Stemmphase in die Richtung der Schallquelle. Diese Beinbewegungen in Richtung kontralateraler Schallquelle gehen offensichtlich auf eine verstärkte Extension

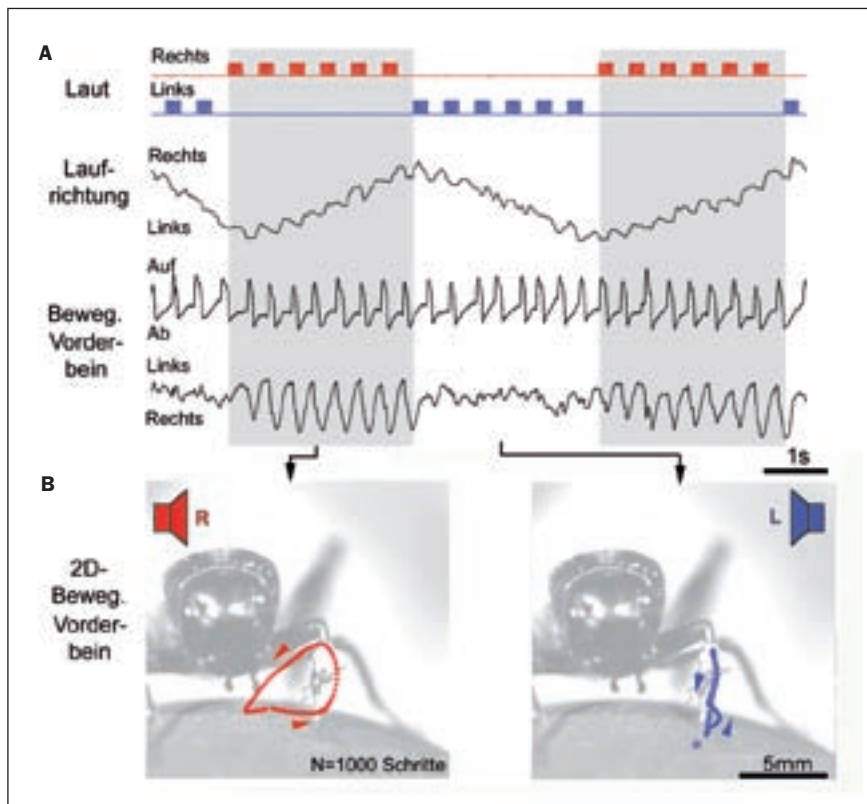


Abb. 2: (A) Bewegungen eines Vorderbeins während Phonotaxis. Das Weibchen steuert zu Gesangsversen, die im Wechsel von links und rechts dargeboten werden. Die auf-ab- und links-rechts- Bewegungen des linken Vorderbeins wurden gleichzeitig mit einer Photodiode gemessen. Während die auf-ab-Bewegungen unverändert bleiben, ändert das Tier die Seitwärtsbewegungen, sobald das akustische Reizmuster aus der neuen Richtung geboten wird. (B) Die Bewegungsspuren des Vorderbeines rekonstruiert von den gemittelten auf-ab- und links-rechts- Bewegungen. Zur Verdeutlichung sind die Bewegungsspuren auf die Vorderansicht einer Grille projiziert. Bei kontralateraler Reizung greift das linke Vorderbein weit nach rechts und zieht das Tier in Richtung der Schallquelle (B links). Bei ipsilateraler Reizung vollführt das Bein nur minimale seitliche Bewegungen (B rechts).

der Vorder-Tibia zurück. Möglicherweise sind zusätzlich auch Drehbewegungen der Coxa daran beteiligt. Diese beiden Bewegungskomponenten können von dem Messsystem aber nicht getrennt werden. Ähnlich wie bei der Stabheuschrecke belegen die Daten jedoch die Bedeutung der Vorderbeine für die Drehbewegungen der Tiere (Dürr und Ebeling 2005; Rosano und Webb 2007). Eine umfassende Analyse der Beinbewegung erfolgt nun mit einer Hochgeschwindigkeitskamera, die auch die Bewegung der Mittel- und Hinterbeine messen kann.

Identifizierung der Motoneurone

Die Steuerbewegungen der Vorderbeine während der Phonotaxis weisen darauf hin, dass zumindest die Extensor- und Flexormuskeln der Tibia an diesen Bewegungen beteiligt sind. Wir haben deshalb die Aktivitätsmuster dieser Muskeln in laufenden Tieren untersucht (Baden und Hedwig 2008) und dazu feine 30 μm durchmessende Stahldrähte in den Extensormuskel implantiert. Damit kann das Elektromyogram (EMG) des Extensors direkt und das des Flexors als Übersprechen mit kleiner Amplitude indirekt registriert werden. Wenn die Tiere laufen, zeigen diese Muskeln wie zu erwarten eine deutliche antagonistische Aktivierung im Laufrhythmus (Abbildung 3A). Die Aktivierung der Extensoren erfolgt in der Schwingphase und die Aktivierung der Flexoren in der Stemmphase der Beinbewegung. Ein Effekt der akustischen Reizung auf die Muskelaktivität ist in Einzelregistrierungen nicht offensichtlich aber wird dann deutlich, wenn die Muskelaktivität in Bezug auf die akustischen Reize gemittelt wird (Abbildung 3B). Der Extensormuskel der Tibia wird insbesondere bei ipsilateraler akustischer Reizung vermehrt eingesetzt und erhöht seine Aktivitätsrate von ca. 10 AP/s auf 15 AP/s in Phase mit den Lautpulsen. In entsprechender Weise wird der Flexormuskel bei kontralateraler Beschallung vermehrt aktiviert. In festgelegten Tieren konnten wir die Motoneurone dieser Muskeln identifizieren und ihre Verzweigungsmuster im ersten thorakalen Ganglion darstellen (Abbildung 3C). Während der Extensormuskel nur von einem schnellen (fast) und einem langsamen (slow) Motoneuron innerviert wird, sind an der Flexoraktivierung mindestens fünf fast und drei slow-Motoneurone beteiligt. Wie bei anderen Insekten ist die Flexorinnervation deutlich komplexer als die des Extensors der Tibia (Burrows 1996). Von den Tibia-Motoneuronen werden insbesondere die fast-Flexoren und der slow-Extensor

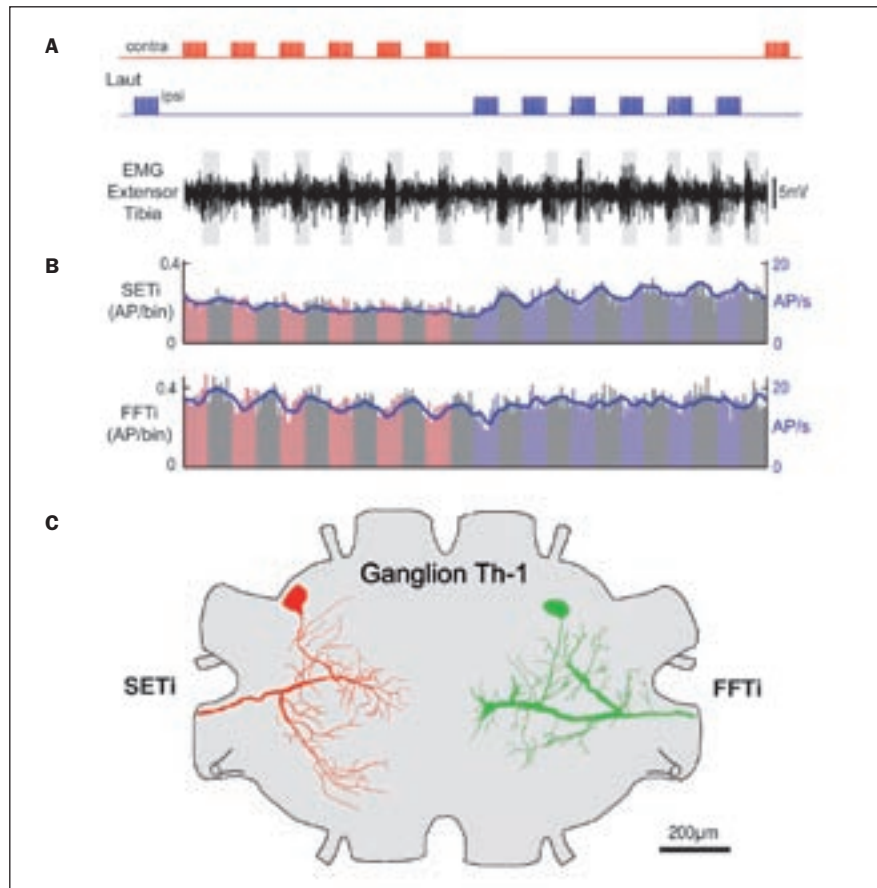


Abb. 3: (A) Ableitung des Elektromyogramms des Extensormuskels der Vorderbein Tibia während eines phonotaktischen Laufes. Große EMG-Spikes zeigen die Aktivität des Extensormuskels an und die kleinen Spikes zusätzlich die Aktivität des antagonistischen Flexormuskels. Das Gesangsmuster wird in einer Folge von links und rechts angeboten. In der Ableitung maskiert die Modulation der Muskelaktivität im Laufrhythmus die Reaktion auf die akustischen Reize. (B) Eine quantitative Analyse der Muskelaktivität mit PST-Histogramm (linke Achse) und Spikefrequenz (rechte Achse) zeigt eine rhythmische Modulation des Extensors in Phase mit ipsilateraler akustischer Reizung und eine rhythmische Modulation der Flexoraktivität bei kontralateraler Reizung. (C) Struktur des slow Extensor-Tibia-Motoneurons (SETi) und eines fast Flexor-Tibia-Motoneurons (FFTi) im ersten thorakalen Ganglion.

während der Phonotaxis aktiviert. Die dendritischen Verzweigungen der Neurone liegen im dorsalen Neuropil des ersten thorakalen Ganglion und sind damit deutlich außerhalb des ventralen auditorischen Neuropils. Lokale auditorische Eingänge, die die Grundlage eines direkten Reflexes von den auditorischen Neuronen zu den Motoneuronen bilden könnten, sind somit ausgeschlossen. Weiterhin reagieren die tibialen Motoneurone in festgelegten Tieren auch nicht unerschwinglich auf akustische Reize. Die Motoneurone erhalten allerdings massive erregende polysynaptische Eingänge bei Reizung der anterioren Konnektive, die das thorakale Ganglion mit dem Gehirn verbinden. Eine effiziente erregende Ansteuerung der Motoneurone durch das Gehirn ist somit zumindest möglich. Die

Kenntnis der synaptischen Aktivierung der Motoneurone während der Phonotaxis würde interessante Rückschlüsse auf die auditorische Informationsverarbeitung erlauben, doch sind intrazelluläre Ableitungen von Motoneuronen in laufenden Grillen technisch extrem schwierig. Wir haben daher die zellulären Eigenschaften dieser Neurone in festgelegten Tieren näher untersucht.

Optische Darstellung von Kalziumsignalen in tibialen Motoneuronen

Kalziumionen spielen in Neuronen eine zentrale Rolle u.a. bei der synaptischen Übertragung, der Aktivierung von Ionenkanälen oder der Regulierung von Genaktivität (Berridge 1998; Bootman et al. 2001;

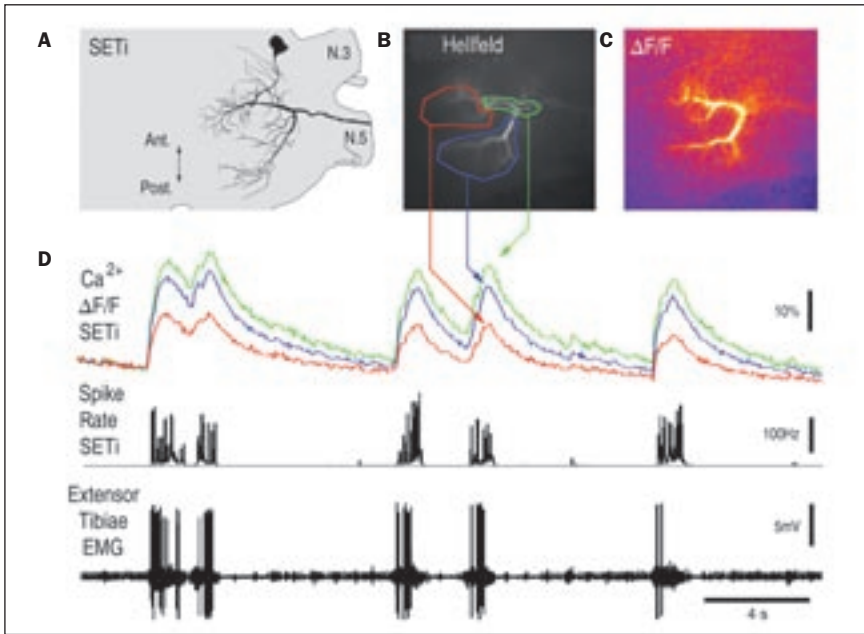


Abb. 4: (A-C) Relative Änderungen der zytosolischen Kalziumkonzentration im slow Extensor-Motoneuron (SETi) während rhythmischer motorischer Aktivität. Sowohl im Hellfeld als auch bei der Fluoreszenzmessung können die primären und die sekundären Neuriten optisch deutlich aufgelöst werden. Das Kalziumsignal ist für drei Regionen der Zelle bestimmt worden. (D) Mit jeder motorischen Salve des Extensormuskels erhöht sich die Konzentration des zytosolischen Kalziums. Diese Änderungen klingen nur langsam ab. Das Elektromyogramm des Extensormuskels wurde genutzt, um die Spikeaktivität des SETi-Motoneurons zu bestimmen.

Augustine et al. 2003). Das Ion ist dadurch ein geeigneter Indikator für neuronale Aktivität. Farbstoffe, die an Kalzium binden und dabei ihre Fluoreszenz ändern, erlauben es, die räumliche und zeitliche Verteilung des zytosolischen Kalziums darzustellen und in ruhenden und aktivierten Neuronen *in vivo* zu vergleichen. Die Dendriten der tibialen Motoneurone liegen ca. 200 µm tief im ersten thorakalen Ganglion und erstrecken sich parallel zu dessen dorsaler Oberfläche. Diese strukturellen Voraussetzungen sind günstig, um die Kalziumänderungen in den Eingangsverzweigungen der Neurone mit optischen Methoden zu analysieren. Dazu haben wir Farbstoffe wie Oregon Green BAPTA-1 in die Motoneurone mit scharfen Mikroelektroden iontophoretisch injiziert und die Fluoreszenzänderungen des Farbstoffs gemeinsam mit der elektrischen Aktivität der Neurone während rhythmischer motorischer Aktivität analysiert (Abbildung 4A-D). Der Motorrhythmus wurde durch systemische Applikation von Pilocarpin ausgelöst und das Elektromyogramm (EMG) des Muskels abgeleitet, um die Spikeaktivität des Extensors zu erfassen. Zur Messung der Fluoreszenz diente eine gekühlte CCD - Kamera mit einem 256 x 256 Pixel großen optischen Sensor

und einer Videorate von 50 Hz. Unsere Aufnahmen zeigen deutliche Änderungen des Fluoreszenzsignals im Rhythmus der Extensoraktivität, die Entladungsraten bis zu 100 Hz erreicht. Kalziumänderungen können deutlich in den primären und den sekundären Dendriten optisch aufgelöst werden und zeigen für verschiedenen Regionen (Abbildung 4B) eine sehr ähnliche Dynamik (Abbildung 4C, D). Mit jeder Motorsalve erfolgt eine schnelle Zunahme ($\tau \sim 150\text{-}200$ ms) des Kalziumsignals und anschließend eine sehr graduelle, deutlich langsamere Abnahme des Signals ($\tau \sim 1000$ ms). Erfolgen die motorischen Salven in schneller Abfolge wie z.B. beim Laufen, so ergibt sich eine dauerhafte Erhöhung des Kalziumspiegels in der Zelle, während sie bei episodischer Aktivierung mit niedrigem Kalziumspiegel arbeiten. Ob sich daraus funktionelle Konsequenzen für die Aktivierung der Motoneurone, die Signalverarbeitung und die motorische Kontrolle des Laufverhalten ergeben, ist noch nicht vorherzusehen. In auditorischen Neuronen von Grillen löst das Kalzium einen Auswärtsstrom aus, der die Zellen hyperpolarisiert und Antworten auf akustische Reize mit niedriger Amplitude unterdrückt (Sobel und Tank 1994; Baden und Hedwig 2007).

Kontrolle des Laufverhaltens durch Hirneurone

Von zentraler Bedeutung ist die Verarbeitung der auditorischen Signale im Gehirn der Tiere. Nur zwei aufsteigende auditorische Neurone ziehen vom auditorischen Neuropil im ersten thorakalen Ganglion in das Protocerebrum, wo die Erkennung des Gesangsmusters und die Kontrolle des phonotaktischen Verhaltens stattfindet. Im Gehirn gibt es kein offensichtlich abgegrenztes Neuropilgebiet, das ausschließlich der Verarbeitung auditorischer Reize zugewiesen wäre. Lokale Hirneurone, die auditorische Reizmuster in unterschiedlicher Weise abbilden, haben weitläufige Verzweigungsmuster im protocerebralen Neuropil (Boyan 1980; Schildberger 1984). Um einen Zugang zur Gesangserkennung und die Generierung der Steuerkommandos zu erhalten, registrieren wir die Aktivität einzelner Hirneurone, während die Tiere auf der Kugel laufen und auditorische Reizmuster präsentiert werden (Abbildung 5A). Wir erwarten, dass nur in solchen Tieren, die tatsächlich Phonotaxis zeigen, die entscheidenden auditorischen Netzwerke auch funktionell aktiviert sind. Für diese Experimente wird die Kopfkapsel festgelegt und einzelne Hirneurone werden mit scharfen Mikroelektroden abgeleitet. Die Aktivitätsmuster der Neurone können so in stehenden und in laufenden Tieren registriert werden. Wird durch intrazelluläre Strominjektion die Spikeaktivität der Neurone moduliert, so kann geprüft werden, ob dies Änderungen im Verhalten der Tiere zur Folge hat und es erlaubt die funktionelle Bedeutung der Neurone zu beschreiben. Wir konnten mehrere Interneurone identifizieren, die an der Kontrolle des Laufens beteiligt sind oder während des Laufens aktiviert werden (Böhm und Schildberger 1992; Staudacher 2001). Das Interneuron in Abbildung 5B hat Dendriten hauptsächlich im posterioren Proto- und Deutocerebrum. Im Tritocerebrum haben die Verzweigungen die Erscheinung von axonalen Kollateralen, sodass hier bereits eine Ausgangsregion des Neurons vorliegt. In Bezug zum Zellkörper verläuft das Axon im ipsilateralen Konnektiv.

Das Neuron war nicht aktiv in stehenden Tieren, aber Spikes traten auf sobald das Tier spontan anfang zu laufen. Akustische Reize hatten keinen Effekt auf die Neuronaktivität. Wenn das Interneuron mit 2.5 nA depolarisiert wurde, erhöhte sich die Spikerate auf ca. 200 Hz und die Grille steuerte deutlich zur Seite des absteigenden Axons, solange die Neuronaktivität durch den Strompuls erhöht wurde (Abbildung 5C). Die Steuerbewegung folgte in ihrer Amplitude deutlich

dem Verlauf der erhöhten Spikeaktivität. Die Aktivität des Interneurons war also hinreichend, um Steuerbewegungen auszulösen aber nicht notwendig, da Drehbewegungen auch auftraten, wenn das Neuron hyperpolarisiert wurde. Dieses Interneuron kann daher Teil eines Netzwerkes sein, das die motorischen Kommandos für die Phonotaxis an die thorakalen Ganglien weiterleitet. Der entscheidende Test steht jedoch noch aus, d.i. diese Neurone während phonotaktischen Verhaltens abzuleiten, um zu zeigen dass sie tatsächlich durch auditorische Reize angetrieben werden.

Ausblick

Das phonotaktische Verhalten von Grillen umfasst eine senso-motorische Schleife, in der artspezifische Kommunikationssignale erkannt werden und ein gerichtetes Laufverhalten auslösen. Wir haben mittlerweile eine gute Kenntnis der auditorischen Bahn und beginnen die motorische Kontrolle des Laufverhaltens und der Steuerbewegungen zu verstehen. Nun kommt es darauf an, die zentrale und entscheidende Verbindung zwischen der Eingangs- und den Ausgangsneuronen des phonotaktischen Netzwerkes im Gehirn aufzuklären.

Literatur

- Hedwig, B. und Poulet, J.F.A. (2004): Complex auditory behaviour emerges from simple reactive steering. *Nature* 430: 781-785.
- Hedwig, B. und Poulet, J.F.A. (2005): Mechanisms underlying phonotactic steering in the cricket *Gryllus bimaculatus* (de Geer) revealed with a fast trackball system. *J Exp Biol* 208: 915-927.
- Poulet, J.F.A. und Hedwig, B. (2005): Auditory orientation in crickets: Pattern recognition controls reactive steering. *PNAS* 102: 4717-4725.
- Hedwig, B. (2006): Pulses, patterns and paths: neurobiology of acoustic behaviour in crickets. *J Comp Physiol A* 192: 677-689.
- Baden, T. und Hedwig, B. (2007): Neurite specific Ca^{2+} dynamics underlying sound processing in an auditory interneurone. *J Neurobiol* 67: 68-80.
- Baden, T. und Hedwig, B. (2008): Front Leg Movements and Tibial Motoneurons underlying auditory steering in the cricket (*Gryllus bimaculatus* de Geer). *J Exp Biol* 211: 2123-2133.

Eine vollständige Literaturliste kann bei den Autoren angefordert werden.

Danksagung

Die Arbeiten wurden unterstützt vom BBSRC, der Royal Society, dem Newton Trust Cambridge und dem Cambridge European

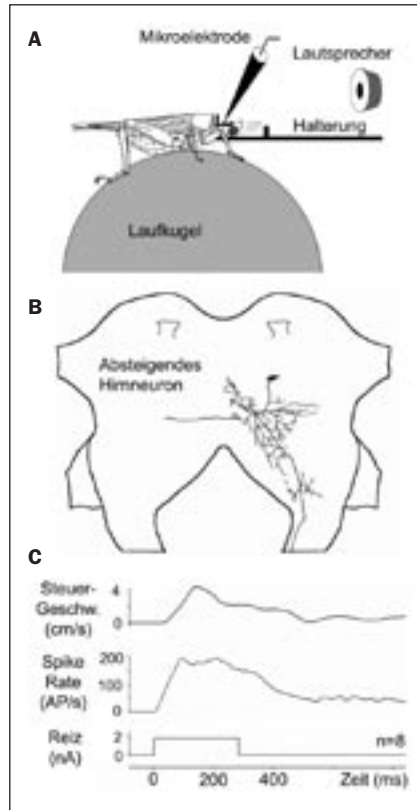


Abb. 5: (A) Versuchsaufbau zur Messung der Aktivität von Hirnneuronen in laufenden Grillen. (B) Ein Hirnneuron mit einem absteigenden Axon und dendritischen Verzweigungen im dorsalen Hirnbereich. (C) Aktivierung des Neurons mit einem depolarisierenden Strompuls erhöht die Aktivität des Neurons auf ca 150 AP/s und löst gleichzeitig eine deutliche Drehbewegung zu der Seite aus, auf der das Axon verläuft.

Trust. M. Knepper danken wir für die Weiterentwicklung von NEUROLAB.

Kurzbiografien

Dr. Berthold Hedwig: 1974 bis 1979 Biologie-Studium an der Universität Köln. Doktorarbeit am I. Zoologischen Institut der Universität Göttingen von 1980-1985. Danach Akademischer Rat und Hochschulassistent an der Universität Göttingen und Habilitation im Jahr 1993. Von 1994-1997 Heisenberg-Stipendiat der DFG mit Forschungsaufhalten bei H. Römer/Graz und M. Burrows/Cambridge. Ab 1997 Lecturer und nun Reader in Neuroscience am Department of Zoology/Cambridge.

Dr. Maja Zorovic: Studium der Biologie an der Universität Ljubljana/Slovenien. Diplomarbeit in der Abteilung Zoologie und Ökotoxikologie. Magister und Doktorarbeit

am Institut für Entomologie des Nationalen Instituts für Biologie in Ljubljana unter Leitung von Prof. Dr. Andrej Čokl. Seit 2005 Postdoc am Department of Zoology/Cambridge in der Arbeitsgruppe von B. Hedwig.

Dr. Tom Baden: Von 2001-2004 Studium der Naturwissenschaften und Neurowissenschaften an der Universität Cambridge. Seit 2004 Doktorand in der Arbeitsgruppe von B. Hedwig mit erfolgreichem Abschluss im April 2008. Er ist nun Postdoc im Labor von Dr. Leon Lagnado am MRC-LMB in Cambridge.

Korrespondenzadresse

Dr. Berthold Hedwig

University of Cambridge, Dept. of Zoology
Downing Street, Cambridge, CB2 3EJ, UK
Tel.: +44 (0)1223 336 651
Fax: +44 (0)1223 330 934
E-Mail: bh202@cam.ac.uk

Einladung zur Mitgliederversammlung auf der 8. Göttinger Tagung der Neurowissenschaftlichen Gesellschaft (26. – 29. März 2009)

Termin: Samstag, 28. März 2009, 12.00 – 13.00 Uhr

Vorläufige Tagesordnung:

1. Begrüßung durch den Präsidenten
2. Bestätigung des Protokolls der letzten Mitgliederversammlung
3. Bericht des Schatzmeisters
4. Mitteilungen
5. Bericht zur Göttinger Tagung
6. Wahl des neuen Vorstandes
7. Aktivitäten der Gesellschaft
8. Verschiedenes

Vorschläge für weitere Tagesordnungspunkte reichen Sie bitte bis spätestens 1. März 2009 bei der Geschäftsstelle ein.

Neurowissenschaftliche Gesellschaft e.V.

Max-Delbrück-Centrum für Molekulare Medizin (MDC)

Robert-Rössle-Str. 10, 13092 Berlin
E-Mail: gibson@mdc-berlin.de



Die Rolle der Histon-Acetylierung für Lernen und Gedächtnis

Steffen Benjamin Eggert Wolff und Kerry L. Tucker

Zusammenfassung

Veränderungen in der Genexpression spielen eine wichtige Rolle in der Plastizität des Gehirns und damit in seiner Fähigkeit zu lernen und Erinnerungen zu speichern. Modifikationen der Chromatinstruktur, allen voran Histon-Acetylierung, konnten dabei als entscheidende regulatorische Faktoren identifiziert werden. So nimmt das Zusammenspiel zwischen Histon-Acetyltransferasen und Histon-Deacetylasen eine zentrale Rolle in vielen kognitiven Prozessen ein. Der Übergang vom Kurz- zum Langzeitgedächtnis, die Rekonsolidierung von Erinnerungen und die Plastizität des visuellen Kortex werden genauso von der Histon-Acetylierung reguliert wie das Suchtverhalten bei chronischer Kokaingabe. All diese Phänomene beruhen auf der koordinierten Transkription spezifischer Gene, die durch die Änderungen der Chromatinstruktur gesteuert wird. Die hier zusammengestellten Ergebnisse zu der Rolle der Histon-Acetylierung in diesen Lern- und Gedächtnisvorgängen tragen zum Verständnis ihrer grundlegenden Mechanismen bei. Solche Erkenntnisse können auf lange Sicht auch Möglichkeiten für Therapien von Störungen dieser Prozesse aufzeigen.

Abstract

The role of histone acetylation in learning and memory

Changes in gene expression play an important role in the plasticity of the brain and its capacity to learn and remember. In addition to transcription factors that bind to DNA in a sequence-specific fashion, chromatin-modifying enzymes have been identified as crucial regulators of gene transcription. The acetylation of histones and the interplay of histone acetyltransferases and deacetylases have been recently shown to play a prominent role in several cognitive processes. The transition from short to long-term memory, memory reconsolidation and the plasticity of the visual cortex, as well as the effects of chronic cocaine exposure are all regulated by histone acetylation. A flurry of recent studies has begun to identify the genes whose expression changes in response to changes in histone acetylation levels, and these findings are not only helping to understand the basic mechanisms of these phenomena, but they may also offer a means for therapeutic approaches in certain cognitive disorders.

Key words: histone acetylation; learning; memory; HDAC; HAT

Einleitung

Eine der erstaunlichsten Eigenschaften des Gehirns ist seine Plastizität – und damit seine Fähigkeit zu lernen. Die Stimulation von Neuronen ruft zunächst kurzfristige Veränderungen in ihren Synapsen hervor – erzeugt durch die Modifikation bereits vorhandener Proteine und Strukturen. Informationen aus diesem Kurzzeitgedächtnis können auch in das sogenannte Langzeitgedächtnis übergehen, sodass sie nicht schon nach Minuten wieder verloren werden, sondern über längere Zeiträume präsent und abrufbar sind. Für solch tieferegehende dauerhaftere Plastizität bedarf es jedoch einer Synthese zusätzlicher Proteine. In einem hochgradig koordinierten

Zusammenspiel der Genexpression werden die molekularen Voraussetzungen für die Modulation der Verknüpfungen zwischen den Neuronen und damit für die Plastizität des Gehirns festgelegt. Entscheidend für die Koordination dieses Prozesses ist die Regulation der Transkription. Neuere Forschungsergebnisse haben mehr und mehr dazu beigetragen, unser Bild von dieser Regulation ganz neu zu zeichnen. Nicht nur die Aktivität von Transkriptionsfaktoren und anderen Aktivierungs- oder Repressionsmolekülen spielt eine Rolle, sondern auch die Zugänglichkeit der Gene selbst. Voraussetzung für die Expression ist die sterische Erreichbarkeit der spezifischen DNA - Abschnitte für die Transkriptionsmaschinerie und für weitere Regulatoren.

Entscheidend für die Zugänglichkeit und somit für die Transkription ist daher die Struktur des Chromatins.

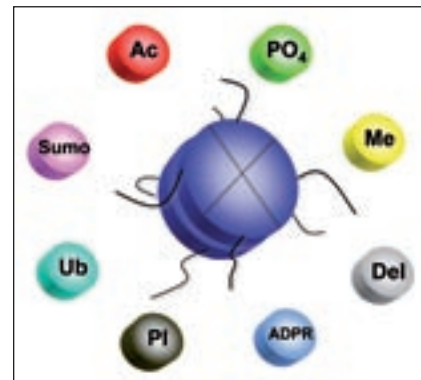


Abb. 1: Histon-Modifikationen. Kovalente Modifikationen der aminoterminalen Histonfortsätze spielen eine wichtige Rolle in vielen zellulären Prozessen. Sie können sowohl die Struktur des Chromatins beeinflussen und dadurch die Zugänglichkeit der DNA regulieren, als auch Nicht-Histon-Proteine an die DNA rekrutieren. Acht unterschiedliche Typen von Histon-Modifikationen sind bekannt: Acetylierung (Ac), Phosphorylierung (PO₄), Methylierung (Me), Deiminierung (Del), ADP-Ribosylierung (ADPR), Prolin-Isomerisierung (PI), Ubiquitinierung (Ub) und Sumoylierung (Sumo).

Das Chromatin ist der Komplex, den die DNA mit den Histonen und einigen anderen Proteinen bildet, und der eine effiziente Verpackung der DNA im beschränkten Raum des Zellkerns ermöglicht. Daneben ist aber vor allem die Rolle des Chromatins in der transkriptionellen Regulation von großem Interesse. In den letzten Jahren sind daher gerade Modifikationen der Histonproteine ins Blickfeld der Forschung gerückt, da diese die Zugänglichkeit der DNA durch eine Auflockerung oder Erhöhung der Packungsdichte beeinflussen können. Die vier Kernhistone H2A, H2B, H3 und H4, die das Oktamer, die Grundeinheit des Chromatins, um die die DNA gewunden ist, bilden, haben charakteristische aminoterminalen Fortsätze, die reich an Lysinresten sind. Diese Reste können durch Bindung von ein, zwei oder gar drei Methylgruppen oder einer Acetylgruppe modifiziert werden. Eine große Zahl weiterer kovalenter Modifikationen der Fortsätze der Kernhistone ist bekannt, wie die Addition von Phosphatgruppen oder kleiner Proteine wie Ubiquitin und SUMO (Kouzarides 2007) (Abbildung 1). Am besten erforscht ist neben der sehr stabilen Methylierung vor allem die Acetylierung der Histone. Diese

wird durch zwei entgegengesetzt wirkende Enzymgruppen gesteuert – die sogenannten Histon-Acetyltransferasen (HATs) und die Histon-Deacetylasen (HDACs). Während die HATs Histone acetylieren und damit eine Auflockerung des Chromatins bewirken, die zu einer Aktivierung der Transkription führt, entfernen HDACs Acetylgruppen, erzeugen eine Kondensation des Chromatins und reprimieren dadurch die Gentranskription (Abbildung 2). Neben der direkten Wirkung auf die Chromatinstruktur können die Modifikationen auch weitere transkriptionelle Regulatoren und Chromatin verändernde Komplexe rekrutieren und bilden so eine Art epigenetische Oberfläche, die spezifisch interpretiert werden kann.

Obwohl eine Beteiligung der Transkription und DNA bindender Transkriptionsfaktoren an der synaptischen Plastizität schon seit vielen Jahren bekannt ist, zeichnet sich eine essenzielle Rolle der Chromatin modifizierenden Enzyme in diesen Prozessen erst in den letzten Jahren ab. Wie immer deutlicher wird, spielt dabei die Acetylierung der Histone eine kritische Rolle in verschiedenen Lern- und Gedächtnisvorgängen. In dem vorliegenden Review sollen die neuesten Erkenntnisse über diese Zusammenhänge überblicksartig dargestellt werden.

Acetylierung im Übergang vom Kurz- zum Langzeitgedächtnis

Synaptische Plastizität wird als zelluläres Korrelat für Lernen und Gedächtnisvorgänge angesehen. Das bedeutet, beobachtbares Lernverhalten liegt begründet in Veränderungen des synaptischen Schaltplans bestimmter Hirnareale und lässt sich somit auf zelluläre Vorgänge zurückführen. Die synaptische Plastizität gliedert sich in eine frühe und eine späte Phase. Während in der frühen Phase bereits vorhandene Proteine modifiziert werden, basiert die späte Phase auf der Expression zusätzlicher Proteine, die Modifikationen der synaptischen Stärke oder das Entstehen bzw. den Verlust ganzer Synapsen steuern. Die späte Phase der synaptischen Plastizität ist die Voraussetzung für die Konsolidierung von Erinnerungen und damit für das Langzeitgedächtnis selbst (Milner et al. 1998). In klassischen Modellen für Lernprozesse, die auf dem Phänomen der Long-term potentiation (LTP) im Hippocampus, einem für viele Lernprozesse entscheidenden Hirnareal, basieren, wird die Plastizität durch synaptische Aktivität ausgelöst, die zu einer Aktivierung von NMDA-Rezeptoren und damit zu einem Einstrom von Ca^{2+} -Ionen in die Neurone führen. Dies wiederum löst eine Signalkaskade aus, die in einem Anstieg

der nukleären Ca^{2+} -Konzentration und der Phosphorylierung des Transkriptionsfaktors CREB (cAMP response element binding protein) resultiert (Milner et al. 1998).

Das somit aktivierte CREB kann an die Promotoren seiner Zielgene binden und deren Transkription auslösen (Abbildung 3). Zusätzlich kann aktivierte CREB die HAT CBP (CREB-binding protein) an den jeweiligen Promotor rekrutieren. Damit CBP seine HAT-Aktivität entfalten kann, muss es selbst durch die Ca^{2+} -aktivierte CaMKIV (Ca²⁺/calmodulin dependent kinase IV) phosphoryliert werden (Chawla et al. 1998; Impey et al. 2002). Nach Rekrutierung an den Promoter kann aktivierte CBP die zugehörigen Histone acetylieren, was durch die Dekondensation des Chromatins die Transkription von Genen, die für die weitere Plastizität wichtig sind, erleichtert (Guan et al. 2002; Alarcon et al. 2004; Korzus et al. 2004).

Die kritische Rolle von CBP in diesem Prozess konnte mithilfe zweier Mausmodelle gezeigt werden, in denen die Expression von CBP reduziert oder seine enzymatische Aktivität durch Mutation entfernt wurde. Sowohl in dem heterozygoten Knock-Out als auch in der transgenen Maus war das Kurzzeitgedächtnis intakt, während Langzeit-

gedächtnisprozesse deutlich eingeschränkt waren. Weiterhin konnte in diesen Modellen auch die Bedeutung der Balance zwischen HATs und HDACs bestätigt werden, da die unzureichende Funktion der HAT CBP durch eine pharmakologische Blockade ihrer Gegenspieler, der HDACs, kompensiert werden konnte (Alarcon, Malleret et al. 2004; Korzus, Rosenfeld et al. 2004). Neben ihrer direkten Aktivität haben CREB und CBP auch eine Plattformfunktion. Sie können Elemente der basalen Transkriptionsmaschinerie an das Zielgen rekrutieren, was den Beginn der Transkription ermöglicht (Alarcon et al. 2004; Korzus et al. 2004). Die auf diese Weise durch CREB und CBP regulierten Zielgene tragen in einem stark koordinierten Prozess zur synaptischen Plastizität und somit zur Etablierung des Langzeitgedächtnisses bei.

In Abwesenheit eines entsprechenden anregenden Stimulus muss die Transkription dieser Gene jedoch verhindert werden, um die Spezifität der Plastizität zu gewährleisten. Auch für diesen inhibierenden Mechanismus ist die Histon-Acetylierung möglicherweise relevant. In nicht-neuronalen Zellen konnte gezeigt werden, dass HDAC1 einen Komplex mit der Phosphatase PP1 (Protein phosphatase 1) bilden kann, wel-

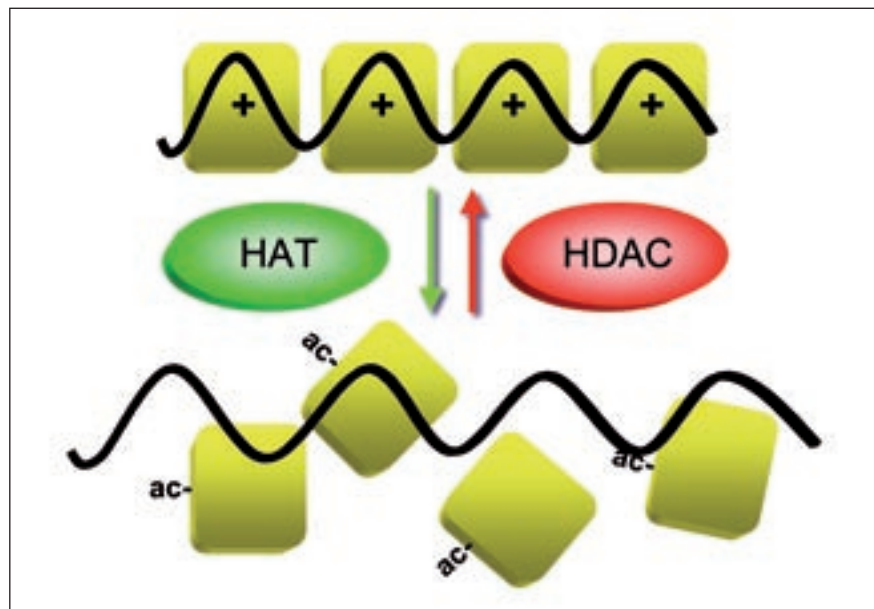


Abb. 2: Antagonistische Funktionen von HATs und HDACs in der Chromatinkondensation. Die kompakte Verpackung der DNA wird hauptsächlich durch die Interaktionen mit den Histon-Oktameren erreicht. Die positiv geladenen Lysinreste der Histonfortsätze kompensieren die negativen Ladungen des DNA-Rückgrates und erlauben so die enge Packung der DNA. Acetylierung (ac) der Histonfortsätze durch Histon-Acetyltransferasen (HATs) maskiert die positiven Ladungen und behindert dadurch die DNA-Kondensation. Dekondensierte DNA ist zugänglich für Nicht-Histon-Proteine wie die Transkriptionsmaschinerie. Histon-Deacetylasen (HDACs) entfernen die Acetylgruppen, erlauben dadurch die Kondensation des Chromatins und lösen so eine Inhibition der Transkription aus.

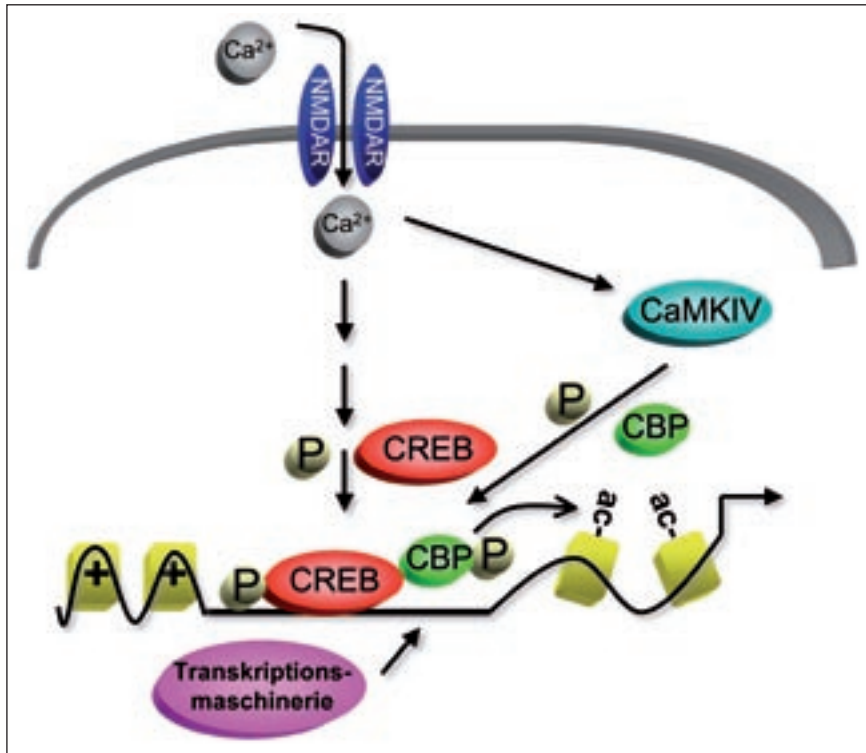


Abb. 3: Die Rolle von CREB und CBP in der synaptischen Plastizität. Synaptische Aktivität führt zu einem Einstrom von Ca^{2+} durch NMDA-Rezeptoren, was eine Signalkaskade auslöst, die zur Phosphorylierung und Aktivierung von CREB führt. CREB bindet an die Promotoren seiner Zielgene und aktiviert deren Transkription. Weiterhin rekrutiert CREB die HAT CBP, die nach Aktivierung durch CaMKIV die Histone der CREB-Zielgene acetylieren und dadurch die Transkription erleichtern kann. So wirken CREB und CBP bei der für die Plastizität nötigen Transkription zusammen.

cher wiederum in der Lage ist mit CREB zu assoziieren. Hierdurch wird nicht nur CREB durch Dephosphorylierung deaktiviert, sondern auch die Histone der CREB Zielgene werden deacetyliert, sodass die Transkription effektiv verhindert wird (Canettieri et al. 2003). Die inhibierende Aktivität von PP1 wird ebenfalls durch Veränderungen der Chromatinstruktur reguliert. In Folge eines entsprechenden Stimulus kommt es zu einer Aktivierung von DNA-Methyltransferasen (DNMTs). DNMTs sind eine weitere Klasse Chromatin modifizierender Enzyme, die für die Addition von Methylgruppen an Cytosinreste in der Erkennungssequenz CpG in der DNA Doppelhelix verantwortlich zeichnen. Symmetrisch methylierte CpG Sequenzen werden wiederum von einer Familie von Proteinen, zu der auch MeCP2 gehört, erkannt, welche HDACs und andere Chromatin modifizierende Enzyme rekrutieren können, um effektiv die Gentranskription zu blockieren. Auf diese Weise können DNMTs durch spezifische Methylierung auch die Expression von PP1 unterdrücken, was in der Folge die Aktivität von CREB und somit die beschriebenen Mechanismen der Gedächtnisbildung

erlauben könnte (Abbildung 4) (Miller und Sweatt 2007). Ein weiterer Hinweis auf ein Zusammenwirken von Acetylierung und DNA-Methylierung findet sich auch in der Aktivierung von DNA-Demethylasen durch einen entsprechenden Stimulus. Die so katalysierte DNA-Demethylierung positiver Plastizitätsregulatoren ermöglicht die Acetylierung der Zielgene und steigert so ihre transkriptionelle Aktivität (Miller und Sweatt 2007).

Acetylierung in der Kompensation von Langzeitgedächtnisdefekten

Histon-Acetylierung scheint auch eine wichtige Rolle bei der Ausbildung der neuronalen Verschaltungen, die im Zuge der Plastizität und beim Ablegen von Gedächtnisinhalten entstehen, zu spielen - vermutlich durch Beeinflussung der Synaptogenese. Dies konnte von Fischer et al. mithilfe einer transgenen Mauslinie gezeigt werden, die ein charakteristisches Symptom vieler neurodegenerativer Erkrankungen wie Alzheimer simuliert, nämlich die Zerstörung kortikaler Neurone, dem vermutlichen

Speicherort von Langzeiterinnerungen. In Alzheimerpatienten akkumuliert eine pathogene, überaktive Form von p25, einem Aktivator der Kinase cdk5, was durch verschiedene Mechanismen Neurodegeneration hervorruft. In dem verwendeten Mausmodell führte die induzierbare Überexpression von p25 zu einem Verlust von Neuronen und Synapsen (Fischer et al. 2007). Korreliert mit der Neurodegeneration waren assoziatives Lernen und das räumliche Gedächtnis stark beeinträchtigt. Eine deutliche Verbesserung der Lern- und Gedächtnisleistungen zeigte sich jedoch bei Tieren, die nach Induktion der p25-Expression in einer anregenden Umgebung gehalten wurden. Außerdem war eine klare Steigerung der Zahl der Synapsen im Hippocampus zu beobachten, während der Verlust der Neurone jedoch nicht kompensiert wurde. Eine weitere, entscheidende Beobachtung war der starke Anstieg der Acetylierung der Histone H3 und H4 bei den in anregender Umgebung gehaltenen Tieren. Umgekehrt konnten Fischer et al. nicht nur zeigen, dass eine pharmakologische Inhibition der HDAC-Aktivität und damit ein erhöhter Acetylierungsgrad die Lern- und Gedächtnisleistungen von normalen Mäusen verbessert, sondern vor allem auch, dass HDAC-Inhibition die von p25 ausgelösten Beeinträchtigungen kompensieren konnte, sogar, nachdem die Neurodegeneration bereits eingetreten war. Dieser Effekt der HDAC - Inhibition korrelierte auch mit einer erhöhten Synaptogenese im Hippocampus. Eine Inhibition von HDACs ahmte also die Effekte der anregenden Umgebung nach.

Die Autoren gingen auch der Frage nach, ob der beobachtete Verlust von Erinnerungen aus dem Langzeitgedächtnis auf einem tatsächlichen Verlust der Erinnerung durch das Sterben von Neuronen beruhte, oder ob nur der Zugang zu den Erinnerungen blockiert war. Hierzu behandelten sie Tiere nach Training und p25-Induktion mit HDAC-Inhibitoren oder brachten sie in eine anregende Umgebung. Beide Behandlungen erlaubten den Tieren einen Zugriff auf die in Kontrolltieren blockierten Erinnerungen und damit deutlich bessere Leistungen in den Verhaltenstests. Somit konnte diese Studie zeigen, dass die Histon-Acetylierung eine entscheidende Rolle in der neuronalen Verschaltung spielt. Dies geht sogar so weit, dass Modulationen der Histon-Acetylierung den Zugang zu zwar im Kortex präsenten, aber durch Probleme in der hippocampalen Verschaltung blockierten Erinnerungen wiederherstellen können. Dies könnte auf mögliche Therapieansätze für neurodegenerative Erkrankungen, basierend auf einer Acetylierungs-Modifikation, hindeuten.

Acetylierung in der Gedächtnisrekonsolidierung

Nicht nur in der Bildung und Stabilisierung von Langzeiterinnerungen ist die Histon-Acetylierung ein entscheidender Faktor. Auch in der Rekonsolidierung von Gedächtnisinhalten nach deren Abruf scheint die Acetylierung ganz wesentlich zu sein. Nach dem Abrufen von Gedächtnisinhalten ist die Expression spezifischer Gene notwendig, um die Erinnerungen wieder zu festigen und erneut zu speichern. Das Fehlen der Rekonsolidierung führt zu einem Verlust der Erinnerungen nach deren Abruf. Im Modellsystem der kontextuellen Angstkonditionierung von Ratten konnten Lubin und Sweatt (Lubin und Sweatt 2007) zeigen, dass das Zusammenspiel zwischen Elementen des NF κ B-Signalweges und der Acetylierung der Histone bestimmter Gene eine entscheidende Rolle in der Rekonsolidierung einnimmt. In diesem Zusammenhang tut sich besonders die oberhalb von NF κ B wirkende I κ B-Kinase (IKK) hervor. Durch die spezifische pharmakologische Inhibition der IKK konnte gezeigt werden, dass sie während des Abrufens von Gedächtnisinhalten sowohl eine Rolle in der Phosphorylierung der Histone von Genen wie *zif268*, die für die Rekonsolidierung wichtig sind, spielt, als auch in der Rekrutierung von CBP und damit in der Aktivierung der Transkription dieser Gene. Die Inhibition der IKK führt somit zu einer mangelnden Expression der notwendigen Rekonsolidierungsgene und somit zu einem Verlust der Erinnerungen. Dass tatsächlich die fehlende Acetylierung der Histone hierbei entscheidend ist, konnte durch den Einsatz von HDAC - Inhibitoren gezeigt werden. Indem diese die Deacetylierung der Histone pharmakologisch verhinderten und somit eine Akkumulation der Acetylierung und in Folge die Transkription erlaubten, konnte die Rekonsolidierung trotz Inhibition der IKK stattfinden.

Sucht und Histon-Acetylierung

Neben all den beschriebenen physiologischen Prozessen stehen Lern- und Gedächtnisvorgänge auch im Zusammenhang mit unerwünschten Effekten und Krankheiten. Auch hier spielen offenbar Strukturveränderungen des Chromatins eine große Rolle. So ist die Abhängigkeit von Drogen ebenfalls eine Spielart des Gedächtnisses. Kumar et al. (2005) konnten zeigen, dass die Regulation der Genexpression einer der Haupteffekte von Kokain ist. Die sehr langlebigen Regulationseffekte deuten dabei vor allem auf Modifikationen der Chromatinstruktur hin.

Eine Schlüsselrolle in der Vermittlung dieser Effekte scheinen dabei Transkriptionsfaktoren der Fos - Familie einzunehmen. Eine entscheidende Modifikation des Chromatins ist dabei die Acetylierung von Histonen. Die hierdurch hervorgerufene Aktivierung der Transkription von Zielgenen ist offenbar ein wichtiges Element in den Wirkungen des Kokains. Die lang anhaltenden Änderungen in der Chromatinstruktur der Zielgene, die den Kokaineffekt vermitteln wie BDNF oder Cdk5, sind entscheidend für die Entwicklung der Abhängigkeit und damit für den „Lerneffekt“. Der Hauptort dieser Änderungen ist das Striatum, welches für die belohnungs- und lokomotionsaktivierenden Wirkungen des Kokains verantwortlich zeichnet.

Ein Beispiel für die Regulation von Zielgenen durch Kokain ist die Aktivierung von Cdk5. Chronische Kokaingabe führt zur Akkumulation des Transkriptionsfaktors Δ fosB. Dieser lagert sich an den Cdk5 - Promotor an und bewirkt dessen Aktivierung (Kumar et al. 2005). Verstärkt wird dies durch die zusätzliche Rekrutierung von HATs und die folgende Histon-Acetylierung. Zusätzlich kommt es zu einer gesteigerten Rekrutierung

des Chromatin-Remodelling-Komplexes SWI-SNF, der ebenfalls eine Dekondensation und verstärkte transkriptionelle Aktivität hervorruft. Eine ganz entscheidende Rolle in der Reaktion auf Kokain spielen offenbar auch die HDACs. So führt eine spezifische pharmakologische Inhibition der HDACs im *Nucleus accumbens* des Striatums zu synergistischen Effekten mit chronischer Kokaingabe (Kumar et al. 2005; Renthall et al. 2007). Die zusätzlich gesteigerte Acetylierung der Histone bewirkt eine erhöhte Expression der Zielgene des Kokains und ihre Akkumulation bei chronischer Gabe. Dies verstärkt die durch chronische Kokaingabe induzierte Sensibilität und die entsprechenden Effekte (Renthall et al. 2007). Dies betrifft sowohl die biochemischen als auch die Verhaltensänderungen wie die lokomotorische Aktivität oder die Belohnungseffekte. Bemerkenswert hierbei ist, dass eine akute Gabe von Kokain zu einer Acetylierung des Histons H4 führt, während eine chronische Gabe die Acetylierung von H3 bewirkt. Dieser Wechsel in der Acetylierung beruht wahrscheinlich auf der Assoziation verschiedener HATs und HDACs mit den Zielgenen. Die Relevanz der

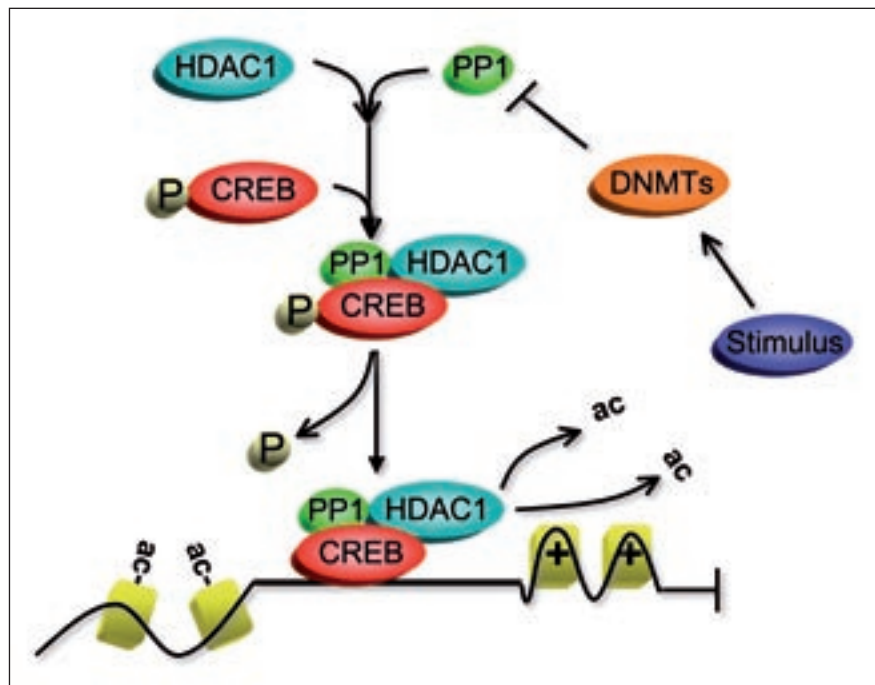


Abb. 4: Die Rolle der Histon-Acetylierung in der Inhibition von CREB. Die Inhibition CREB-aktivierter Transkription in Abwesenheit eines anregenden Stimulus sichert die Spezifität der synaptischen Plastizität. Ein Komplex aus HDAC1 und der Phosphatase PP1 kann aktiviertes CREB binden. Dies führt zu dessen Dephosphorylierung und Inaktivierung und zusätzlich zu einer Deacetylierung der CREB - Zielgene. Beides verhindert effektiv eine Transkription dieser Gene. Die Aktivität von PP1 selbst kann wiederum durch Veränderungen der Chromatinstruktur blockiert werden. Durch einen Stimulus aktivierte DNAMethyltransferasen (DNMTs) können die Expression von PP1 durch Methylierung des PP1-Gens verhindern und somit CREB-Aktivität erlauben.



unterschiedlichen Acetylierung der Histone H3 und H4 ist bislang jedoch völlig unklar und es bedarf noch intensiver Forschung, um die transkriptionellen Konsequenzen dieser spezifischen Modifikationen zu verstehen.

Als entscheidender molekularer Schalter für den Übergang zwischen akuten und chronischen Effekten hat sich dabei HDAC5 hervor getan (Renthal et al. 2007). Chronische Kokaingabe inhibiert in Mäusen spezifisch die Funktion von HDAC5. Entsprechend zeigten die von Renthal et al. verwendeten HDAC5 Knock-Out-Tiere eine erhöhte Sensibilität für Kokain. Im Gegensatz bewirkt eine künstliche Überexpression von HDAC5 (und auch von HDAC4 (Kumar et al. 2005)) im *Nucleus accumbens* des Striatums eine Minderung der Kokaineffekte (Renthal et al. 2007). Diese Erkenntnisse über die Rolle von HDACs in der Kokainabhängigkeit könnten in Zukunft für die Entwicklung gezielter Therapien genutzt werden, in denen mit der kokaininduzierten Acetylierung der Histone interferiert wird.

Plastizität im visuellen Kortex

Neben der beschriebenen Rolle der Histon-Acetylierung bei Lernvorgängen im Hippocampus und in der Amygdala, wie der Angstkonditionierung, spielt sie auch bei einem anderen Lernvorgang eine Rolle – bei der Plastizität des visuellen Kortex (Putignano et al. 2007). Versuche, die die Auswirkungen visueller Deprivation auf die Augendominanz untersuchen, haben gezeigt, dass der visuelle Kortex sowohl eine hohe anatomische als auch funktionelle Plastizität aufweist. Diese Plastizität besteht jedoch nur in einer kritischen postnatalen Phase, während sie im erwachsenen Kortex nicht mehr zu beobachten ist. Eine Rolle in diesem unterschiedlichen Verhalten scheint auch hier die Acetylierung von Histonen zu spielen. In der kritischen Phase bewirken visuelle Stimuli eine verstärkte Acetylierung der Promotoren von plastizitätsrelevanten Genen. Dies führt zu einer Anregung der Transkription dieser Gene und damit zu ihrer funktionellen Aktivierung, welche für die Entwicklung von Plastizität notwendig ist. Putignano et al. konnten zeigen, dass diese Acetylierung in adulten Hirnen nicht mehr stattfindet (Putignano et al. 2007). Neben anderen Aspekten, die sich zwischen kritischer Phase und adulter Phase unterscheiden, wie der Phosphorylierung von Histonen und dem Grad CREB-vermittelter Genexpression, scheint gerade diese differenzielle Acetylierung von Histonen für den Verlust der Plastizität entscheidend zu sein. Dies wird deutlich in Experimenten, in denen adulte

Tiere mit pharmakologischen HDAC - Inhibitoren behandelt werden. Diese Behandlung führt zu einer Wiedergewinnung der Plastizität im adulten visuellen Kortex. Solcher Art behandelte Tiere reagieren in visuellen Deprivationsversuchen mit eindeutigen Änderungen in der Augendominanz. Die künstlich erhöhte Acetylierung scheint somit die Situation in der kritischen Phase zu imitieren und dadurch Plastizität zu erlauben. HDACs als zentrale Regulatoren der Acetylierung haben somit einen unmittelbaren Einfluss auf diese Form der neuronalen Plastizität.

Zusammenfassung und Ausblick

Die Acetylierung der Histone spielt eine entscheidende Rolle in Lern- und Gedächtnisvorgängen. Der Expression von Genen und damit der exakten Regulation transkriptioneller Vorgänge kommt dabei eine entscheidende Bedeutung zu. Es hat sich hierbei gezeigt, dass nicht nur Transkriptionsfaktoren selbst relevant sind, sondern dass die Chromatinstruktur von maßgeblicher Bedeutung ist. Modifikationen der Struktur – und gerade auch die Histon-Acetylierung – haben großen Einfluss darauf, ob die Transkription stattfinden kann und somit, ob Gedächtnisvorgänge ablaufen können. Dabei kommt der Chromatinstruktur eventuell sogar selbst die Rolle einer Art „Gedächtnis“ zu, indem sie an einer temporalen Integration räumlich verteilter Signale, also an einer Metaplastizität der Synapsen beteiligt ist. Die Aufklärung der genauen Rolle der Histon-Acetylierung in Gedächtnisvorgängen ist von hohem Interesse. Nicht nur vom wissenschaftlichen Standpunkt aus ist das Verständnis dieser grundlegenden Vorgänge wichtig, sondern es ist auch von hoher klinischer Relevanz. Die Modulierung der Chromatinstruktur verspricht Möglichkeiten zur Therapie neurodegenerativer Erkrankungen, die dringend benötigt werden (Fischer et al. 2007).

Noch ist jedoch vieles ungeklärt und die Forschung hält mit Sicherheit noch zahlreiche Überraschungen zur Rolle der Histon-Modifizierungen in Lern- und Gedächtnisvorgängen bereit. Die allermeisten der hier präsentierten Ergebnisse wurden überhaupt erst dadurch ermöglicht, dass HDACs recht leicht pharmakologisch inhibiert werden können. Andere wichtige Histon - Modifikationen, wie die Phosphorylierung oder die Methylierung, sind nicht so einfach pharmakologisch spezifisch zu modulieren. Es bedarf daher zukünftiger Untersuchungen von Knock-Out-Mäusen mit Defekten in einzelnen Chromatin modifizierenden Enzymen, um auch die Rolle dieser Modifikationen in den oben beschriebenen Prozessen gezielt zu

untersuchen. Es ist also anzunehmen, dass bei der momentanen Rasanz, in der neue Entdeckungen auf diesem Gebiet gemacht werden, wir schon bald deutlich mehr über das komplexe Zusammenspiel der einzelnen Faktoren und Modifikationen in der Plastizität wissen und vielleicht auch schon bald erste gezielte Eingriffe zur Modulation der Vorgänge im menschlichen Gehirn möglich sein könnten.

Literatur

- Alarcon, J.M., Malleret, G., Touzani, K., Vronskaya, S., Ishii, S., Kandel, E.R. und Barco, A. (2004): Chromatin acetylation, memory, and LTP are impaired in CBP[±] mice: a model for the cognitive deficit in Rubinstein-Taybi syndrome and its amelioration. *Neuron* 42: 947-59.
- Canettieri, G., Morante, I., Guzman, E., Asahara, H., Herzig, S., Anderson, S.D., Yates, J.R., 3rd und Montminy, M. (2003): Attenuation of a phosphorylation-dependent activator by an HDAC-PP1 complex. *Nat Struct Biol* 10: 175-81.
- Chawla, S., Hardingham, G.E., Quinn, D.R. und Bading, H. (1998): CBP: a signal-regulated transcriptional coactivator controlled by nuclear calcium and CaM kinase IV. *Science* 281: 1505-9.
- Fischer, A., Sananbenesi, F., Wang, X., Dobbin, M. und Tsai, L.H. (2007): Recovery of learning and memory is associated with chromatin remodeling. *Nature* 447: 178-82.
- Guan, Z., Giustetto, M., Lomvardas, S., Kim, J.H., Miniaci, M.C., Schwartz, J.H., Thanos, D. und Kandel, E.R. (2002): Integration of long-term-memory-related synaptic plasticity involves bidirectional regulation of gene expression and chromatin structure. *Cell* 111: 483-93.
- Impey, S., Fong, A.L., Wang, Y., Cardinaux, J.R., Fass, D.M., Obrietan, K., Wayman, G.A., Storm, D.R., Soderling, T.R. und Goodman, R.H. (2002): Phosphorylation of CBP mediates transcriptional activation by neural activity and CaM kinase IV. *Neuron* 34: 235-44.
- Korzus, E., Rosenfeld, M.G. und Mayford, M. (2004): CBP histone acetyltransferase activity is a critical component of memory consolidation. *Neuron* 42: 961-72.
- Kouzarides, T. (2007): Chromatin modifications and their function. *Cell* 128: 693-705.
- Kumar, A. et al. (2005): Chromatin remodeling is a key mechanism underlying cocaine-induced plasticity in striatum. *Neuron* 48: 303-14.
- Lubin, F.D. und Sweatt, J.D. (2007): The IkappaB kinase regulates chromatin structure during reconsolidation of conditioned fear memories. *Neuron* 55: 942-57.
- Miller, C.A. und Sweatt, J.D. (2007): Covalent modification of DNA regulates memory formation. *Neuron* 53: 857-69.
- Milner, B., Squire, L.R. und Kandel, E.R. (1998): Cognitive neuroscience and the study of memory. *Neuron* 20: 445-68.
- Putignano, E., Lonetti, G., Cancedda, L., Ratto, G., Costa, M., Maffei, L. und Pizzorusso, T. (2007):

Developmental downregulation of histone posttranslational modifications regulates visual cortical plasticity. *Neuron* 53: 747-59.

Renthal, W. et al. (2007): Histone deacetylase 5 epigenetically controls behavioral adaptations to chronic emotional stimuli. *Neuron* 56: 517-29.

Danksagung

Die Autoren danken Prof. Dr. Hilmar Bading für ausführliche Kommentare zum Manuskript. Unsere Arbeiten werden durch Mittel der Deutschen Forschungsgemeinschaft (SFB 488, Teilprojekt B7), der Universität Heidelberg und der Studienstiftung des Deutschen Volkes (S.B.E.W.) gefördert.

Kurzbiografien

Kerry L. Tucker: geb. 12.10.1968 in Massachusetts, U.S.A. Studium der Biochemie am Harvard College. Doktorarbeit bei

Prof. Dr. Rudolf Jaenisch, Massachusetts Institute of Technology, Cambridge, Mass., U.S.A. Postdoc am Max-Planck-Institut für Neurobiologie, Martinsried, und am Friedrich-Miescher-Institut, Basel, im Labor von Prof. Dr. Yves-Alain Barde. Seit Okt. 2003 Nachwuchsgruppenleiter im SFB 488 an der Ruprecht-Karls-Universität Heidelberg und Mitglied des Interdisziplinären Zentrums für Neurowissenschaften (IZN).

Steffen B. E. Wolff: geb. 20.08.1982 in Emden, Deutschland. Studium der molekularen Biotechnologie an der Ruprecht-Karls-Universität Heidelberg mit Forschungsaufenthalt bei Prof. Dr. Paul Worley an der Johns Hopkins University in Baltimore, U.S.A. Stipendiat der Studienstiftung des Deutschen Volkes. Masterarbeit zum Thema „Nuclear-cytoplasmic shuttling of

histone deacetylases and its role in neurogenesis“ unter Betreuung von Dr. Kerry L. Tucker und Prof. Dr. Stefan Wöfl. Seit 2008 Promotion am Friedrich-Miescher-Institut in Basel und der Universität Basel in der Gruppe von Prof. Dr. Andreas Lüthi.

Korrespondenzadresse

Dr. Kerry L. Tucker

Interdisziplinäres Zentrum für Neurowissenschaften (IZN)

der Ruprecht-Karls-Universität Heidelberg
Im Neuenheimer Feld 307

69120 Heidelberg

Tel.: +49 (0)6221 54 8687

Fax: +49 (0)6221 54 4952

E-Mail: kerry.tucker@urz.uni-hd.de

www.izn.uni-heidelberg.de/index.php?option=com_content&task=view&id=81&Itemid=257

ARTIKEL DES QUARTALS

Vorgestellt von Carsten T. Wotjak, AG „Neuronale Plastizität“, Max-Planck-Institut für Psychiatrie, Kraepelinstr. 2, 80804 München

Neuropeptide S-mediated control of fear expression and extinction: role of intercalated GABAergic neurons in the amygdala

Kay Jüngling, Thomas Seidenbecher, Ludmila Sosulina, Jörg Lesting, Susan Sangha, Stewart D. Clark, Naoe Okamura, Dee M. Duangdao, Yan-Ling Xu, Rainer K. Reinscheid und Hans-Christian Pape

Erschienen in: *Neuron* 59: 298-310 (2008)

Angststörungen gehören zu den häufigsten psychiatrischen Erkrankungen des Menschen. Ihre Behandlung basiert vorwiegend auf der Gabe von Benzodiazepinen (die den Einstrom von Chloridionen über GABA_A-Rezeptoren verstärken) und selektiven Serotoninwiederaufnahmehemmern. Zudem kommen kombinierte kognitive und verhaltenstherapeutische Ansätze zur Anwendung, die auf der Konfrontation der Patienten mit angstauslösenden Stimuli und dem Bewältigen des sich hieran anschließenden negativen Affekts basieren.

Angst- und Furchtzustände gehen mit der Aktivierung phylogenetisch älterer Strukturen des Säugergehirns einher. Eine herausragende Rolle spielt in diesem Zusammenhang der Mandelkern (Amygdala), eine komplexe Ansammlung von Kerngebieten, die in unterschiedliche Aspekte des Emotionalverhaltens einbezogen sind. Homologien in anatomischen und neurochemischen Substraten zwischen dem Menschen auf der einen und Laborratten bzw. Labormäusen auf der anderen Seite gestatten es, grundlegende Prinzipien der

Entstehung und Überwindung von Angst im Tiermodell zu untersuchen.

Ontogenetisch und histologisch wird bei der Amygdala zwischen kortikalen und striatalen Bestandteilen unterschieden. Sensorische Reize gelangen über thalamische und kortikale Bahnen zunächst in kortikale Bereiche, d.h. zur lateralen (LA) und basolateralen Amygdala (BLA). Beide Kerngebiete projizieren zum zentralen Kern der Amygdala (engl. central nucleus of the amygdala oder kurz central amygdala, CeA), der histochemisch große Ähnlichkeit mit anderen Strukturen des ventralen Striatums aufweist. Die CeA ist die zentrale Ausgangsstelle für die Generierung defensiver Antworten auf verschiedenen Ebenen, seien es Angstverhalten (Bewegungsstarre, Schreckreaktionen oder Fluchtreaktionen), Veränderungen in autonomen Parametern (Blutdruck, Herzschlag, Aktivierung von Schweißdrüsen) oder die Sekretion von Stresshormonen.

Wurde der Begriff „Amygdala“ bereits zu Beginn des 19. Jahrhunderts geprägt, so wurde den Wissenschaftlern erst in den letzten zehn Jahren in zunehmendem Maße bewusst, dass Bestandteile der kortikalen Amygdala von einer Reihe GABAerger Interneuronen gleich einem Saum eingefasst werden, der sie lateral von neokortikalen Regionen und medial von der CeA trennt. Die Neuronen dieser Zellpopulation werden als interkalierte Neuronen (engl. intercalated bzw. paracapsular neurons) bezeichnet (Abbildung 1A).

Die interkalierten Neuronen empfangen Afferenzen vom Präfrontalkortex und der LA



und senden Efferenzen zur CeA. Dies legt den Schluss nahe, dass ihnen eine wichtige Rolle bei der Orchestrierung von Angst- und Furchtverhalten zukommen könnte. Die beiden Forschergruppen um Hans-Christian Pape von der Universität Münster und Rainer Reinscheid von der University of California (Irvine) sind mit ihrer jüngsten Publikation der Entschlüsselung der physiologischen Relevanz der interkalierten Neuronen einen entscheidenden Schritt näher gekommen. Ihnen gelang der Nachweis, dass das erst kürzlich von der Gruppe Reinscheid identifizierte, aus 20 Aminosäuren bestehende Neuropeptid S (NPS; Xu et al. 2004), bei lokaler Applikation in die laterale Amygdala (Abbildung 2A) sowohl angeborenes (Abbildung 2B) als auch erworbenes Angst- und Furchtverhalten (Abbildung 2C) reduziert. Die Autoren demonstrieren ferner, dass NPS seine Effekte spezifisch über die Modulation der Aktivität der interkalierten Neuronen zu vermitteln scheint.

Um angeborenes, angstähnliches Verhalten im Tiermodell messen zu können, werden die Tiere in eine Konfliktsituation

gebracht, in der sie – ihrer Neugier folgend – geschützte Areale der Testapparatur verlassen müssen, um neue Territorien zu erkunden. Die Motivation hierfür resultiert aus der Suche nach Nahrung, Fluchtmöglichkeiten, Sozialpartnern und potenziellen Fressfeinden. Aus der Intensität der Exploration der ungeschützten Areale lassen sich Rückschlüsse auf das Angstverhalten der Tiere ziehen, wobei sich ängstliche Tiere in der Regel in der Nähe von Wänden und in dunklen Kompartimenten aufhalten, wohingegen weniger ängstliche auch die exponierten, in der Regel offenen und hell erleuchteten Gebiete aufsuchen. Die Applikation von NPS in die laterale Amygdala bewirkte, dass die Labormäuse das offene Zentrum der Testbox deutlich mehr explorierten als die Kontrolltiere (Abbildung 2B). Wurden hingegen die örtlichen NPS-Rezeptoren durch einen selektiven Antagonisten blockiert, so hielten sich die Tiere unverhältnismäßig lange im sicheren Randbereich auf (Abbildung 2B). Anders als bei einer intrazerebroventrikulären Behandlung (Xu et al. 2004), bei der das

gesamte Gehirn mit NPS überschwemmt wird, hatte die lokale Gabe von NPS bzw. des NPS-Rezeptorantagonisten keinen Einfluss auf die allgemeine Aktivität, was die spezifische Einbeziehung von NPS in die Regulation des Angstverhaltens auf Ebene der LA nahe legt. Ähnliche Ergebnisse ergaben sich im Zusammenhang mit der Extinktion konditionierter Furcht. Hierbei lernen die Tiere zunächst, ein neutrales Tonsignal mit einem aversiven Reiz zu assoziieren. Werden die Tiere anschließend erneut dem Tonsignal ausgesetzt, so zeigen sie – in Erwartung des aversiven Reizes – Furchtverhalten. Mit wiederholter Tonexposition lernen die Tiere jedoch, dass das vorhergesagte unangenehme Erlebnis ausbleibt. Als Resultat dieses Umlernprozesses fällt die Furchtantwort zunehmend geringer aus, nimmt jedoch bei Tongabe im ursprünglichen Konditionierungskontext wieder zu (Wiederherstellung; Abbildung 2C). Dies verdeutlicht, dass es im Zuge der Extinktion des aversiven Gedächtnisinhaltes nicht zum Auslöschen der ursprünglichen Gedächtnisspur kommt, sondern zur Bildung eines neuen, inhibitorischen Gedächtnisses. Die lokale Gabe von NPS in die LA zwei Stunden vor Beginn des Extinktionstrainings (d.h. zu einem Zeitpunkt, zu dem NPS – wie die Autoren zeigen konnten – keine unmittelbaren Auswirkungen auf angeborenes Angstverhalten mehr hat) beschleunigte die Extinktion, ohne jedoch anhaltende Effekte auf die Ausprägung des Furchtgedächtnisses am nächsten Tag zu haben (Abbildung 2C). Die Applikation des NPS-Rezeptorantagonisten hingegen hatte akut und einen Tag nach Behandlung im Extinktionstraining (Abbildung 2C) ein erhöhtes Furchtverhalten zur Folge. Der weitgehend parallele Verlauf der Extinktionskurven der drei Gruppen wirft jedoch die Frage auf, ob NPS neben dem Umlernprozess nicht auch die Ausprägung des Furchtgedächtnisses beeinflusst.

In einer Reihe eleganter und aufschlussreicher Experimente gingen die Autoren anschließend der neuronalen Signatur der NPS-Effekte auf den Grund. Unter Verwendung konditionaler Mausmutanten mit spezifischer Expression des Enhanced Green Fluorescence Proteins (EGFP) in Interneuronen konnten sie zeigen, dass NPS spezifisch die Erregung von interkalierten Interneuronen aus dem medialen Bereich erhöht (Abbildung 1B), ohne einen ähnlichen Einfluss auf interkalierte Interneuronen aus dem lateralen Bereich bzw. auf lokale Interneuronen der LA zu haben. Überraschenderweise scheint NPS seine Wirkung über NPS-Rezeptoren zu vermit-

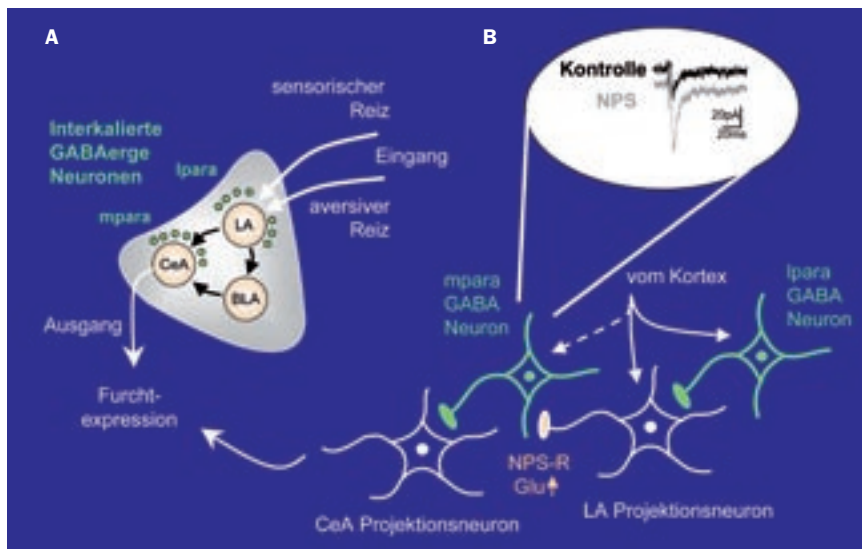


Abb 1: Neuropeptid S (NPS) verstärkt die synaptische Aktivierung von GABAergen Neuronen in der Amygdala. A. Funktionelle Organisation der Amygdala. Das laterale Kerngebiet (LA) fungiert als Haupteingangsstation für sensorische und aversive Signale, das zentrale Kerngebiet (CeA) stellt die Hauptausgangsstation für die verarbeiteten Signale und die Vermittlung der Furchtexpression im Verhalten dar. Zwischen den Hauptkerngebieten bilden Gruppen von „interkalierten“ GABAergen Neuronen wichtige Elemente der synaptischen Signalverarbeitung. B. Modell der spezifischen Wirkung von NPS im synaptischen Netzwerk der Amygdala. NPS Rezeptoren (NPS-R) sind in LA Projektionsneuronen lokalisiert, die synaptisch mit dem medialen Anteil an interkalierten GABAergen Neuronen (mpara) verbunden sind. Wie die Originalspuren zeigen (whole cell patch-clamp Registrierung in identifizierten Neuronen im Schnittpräparat der Amygdala der Maus *in vitro*), führt die Gabe von NPS zu einer Verstärkung glutamaterger postsynaptischer Ströme in eben diesen GABAergen Neuronen. In Folge der verstärkten Aktivierung der medialen interkalierten GABAergen Neuronen kommt es zu einer verstärkten Inhibition der Projektionsneuronen der CeA, was in einer Reduktion des Angst- und Furchtverhaltens resultieren kann.

teln, die sich präsynaptisch auf glutamatergen Prinzipalneuronen der LA befinden, wobei die Bindung an NPS-Rezeptoren, die zur 7-transmembranalen G-Protein gekoppelten Rezeptorfamilie gehören, die Freisetzung von Glutamat fördert (Fig. 1B). Dies erklärt auch, warum die Expression der NPS-Rezeptoren in eben jenen Prinzipalneuronen, nicht jedoch in den verschiedenen Klassen von Interneuronen, nachgewiesen werden konnte. In einem abschließenden Experiment zeigten die Autoren, dass die durch NPS verstärkte Aktivierung der interkalierten Interneuronen des medialen Bereiches eine verstärkte Inhibition von Projektionsneuronen der CeA zur Folge hat (Fig. 1B). Berücksichtigt man, dass die LA die zentrale Eingangsstation und die CeA die zentrale Ausgangsstation der Amygdala sind, so erscheint es mehr als wahrscheinlich, dass NPS seine angst- und furchtdämpfenden Effekte über eben diesen Mechanismus ausübt.

Zusammengefasst ist den Autoren ein spektakulärer Durchbruch in Hinblick auf unser Verständnis der Regulation von Angst- und Furchtverhalten in der Amygdala gelungen. NPS und sein Rezeptor liefern sicherlich einen äußerst vielversprechenden Ansatz für die Entwicklung neuer Pharmaka zur Behandlung von Angststörungen, die das bisherige Portfolio an Wirkprinzipien herkömmlicher Anxiolytika um einen neuen Mechanismus erweitern (Okamura und Reinscheid 2007). Der Weg hierhin ist jedoch noch weit, vor allem, wenn man berücksichtigt, dass die Effekte von NPS in der Amygdala noch weitaus komplexer sein dürften, als in der Arbeit beschrieben (siehe z.B. Meis et al. 2008). Ich bin mir jedoch sicher, dass wir auch in näherer Zukunft Großes auf diesem Gebiet von der Arbeitsgruppe um Hans-Christian Pape, der bereits im letzten Jahr (gemeinsam mit Ray Dolan vom University College London) den Max-Planck-Forschungspreis für seine bahnbrechenden Untersuchungen zu zellulären und molekularen Grundlagen von Furcht und Furchtgedächtnis erhalten hat, erwarten dürfen.

Literatur

- Meis, S., Bergado-Acosta, J. R., Yanagawa, Y., Obata, K., Stork, O. und Munsch, T. (2008): "Identification of a neuropeptide S responsive circuitry shaping amygdala activity via the endopiriform nucleus", *PLoS.ONE.*, vol. 3, no. 7, p. e2695.
- Okamura, N. und Reinscheid, R. K. (2007): "Neuropeptide S: a novel modulator of stress and arousal", *Stress.*, vol. 10, no. 3, pp. 221-226.

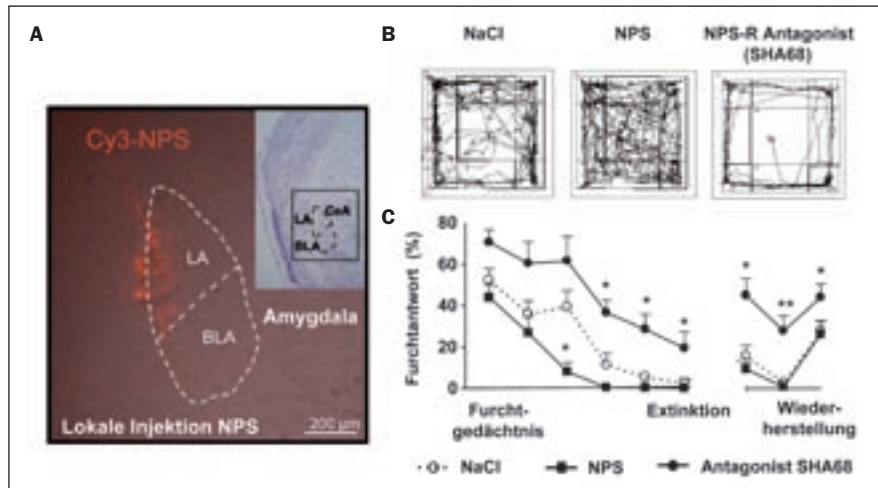


Abb 2: NPS in der Amygdala induziert anxiolytische Effekte und erleichtert die Extinktion konditionierter Furcht. A. Das histologische Präparat verdeutlicht, dass fluoreszenzmarkiertes (Cy3) NPS, das lokal in die Laterale Amygdala (LA) der Maus appliziert wurde, vor allem im Bereich der LA nachzuweisen ist, ohne in nennenswerten Konzentrationen in die Basolaterale Amygdala (BLA) bzw. die Zentrale Amygdala (CeA) zu diffundieren. B. Rolle von exogenem und endogenem NPS auf das Angstverhalten im Offenfeld (Open Field)-Test. Dieser Test gestattet nicht nur Aussagen über die allgemeine lokomotorische Aktivität, sondern auch über angstähnliches Verhalten, wobei sich ängstliche Tiere vor allem in der Randzone der Testbox aufhalten, wohingegen weniger ängstliche Tiere verstärkt das Zentrum der Testbox erkunden. Wie die Bewegungspfade repräsentativer Tiere verdeutlichen, erkunden Mäuse, denen NPS in die LA appliziert wurde, das Zentrum der Versuchsanlage in stärkerem Maße als kontrollbehandelte Mäuse (NaCl). Werden hingegen die NPS-Rezeptoren durch die lokale Gabe eines spezifischen Antagonisten (SHA68) blockiert, so halten sich die Tiere verstärkt im Randbereich auf. Diese Ergebnisse legen den Schluss nahe, dass sowohl exogenes als auch endogenes NPS angstlösende Wirkungen auf Ebene der LA haben. C. Konditionierte Furchtantworten nehmen während des Extinktionslernens ab (Extinktion) und können kontextabhängig wieder hergestellt werden. Lokales NPS in der Amygdala hat keine Veränderungen der initialen konditionierten Furchtantworten zur Folge, bewirkt jedoch eine beschleunigte Furchtextinktion. Der NPS-Antagonist (SHA68) induziert hingegen eine Beeinträchtigung der Furchtextinktion. Dargestellt sind die Mittelwerte (\pm S.E.M.) der Furchtantworten („freezing“) in Mäusen nach Pawlowscher Furchtkonditionierung (* $p < 0.05$, ** $p < 0.01$).

Xu, Y. L., Reinscheid, R. K., Huitron-Resendiz, S., Clark, S. D., Wang, Z., Lin, S. H., Brucher, F. A., Zeng, J., Ly, N. K., Henriksen, S. J., de Lecea, L. und Civelli, O. (2004): "Neuropeptide S: a neuropeptide promoting arousal and anxiolytic-like effects", *Neuron*, vol. 43, no. 4, pp. 487-497.

Kurzbiografien

Kay Jüngling: 1997 bis 2002 Studium der Biologie an der Ruhr-Universität Bochum mit dem Schwerpunkt Zellbiologie. Von 2002 bis 2006 Promotion in Biologie an der Ruhr-Universität Bochum in der Arbeitsgruppe von Dr. K. Gottmann. Titel der Dissertation: „Molekulare Mechanismen von Synaptogeneseprozessen“. Während der Promotion Stipendiat im DFG Graduiertenkolleg 736: „Development and Plasticity of the Nervous System“.

Anschließend Post-Doc bei K. Gottmann an der Heinrich-Heine-Universität Düssel-



dorf. Seit Mitte 2006 Post-Doc bei Prof. H.-C. Pape an der Westfälischen Wilhelms-Universität Münster.

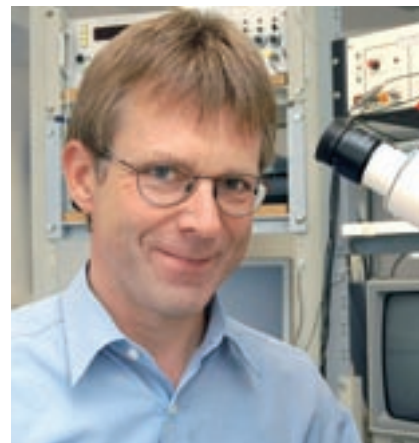


Thomas Seidenbecher: 1981-1986 Studium der Biologie an der Martin-Luther-Universität Halle-Wittenberg (Diplom: „Untersuchungen zum Einfluss der Gruppengröße auf Enzymaktivitäten in der Niere der Labormaus“). 1989-1995 Doktorarbeit am Institut für Neurobiologie und Hirnforschung in Magdeburg (Promotion: „Modulation der LTP im Hippocampus der Ratte durch appetitive und aversive



Stimuli“). 1996-2004 Postdoktorand am Institut für Physiologie der Otto-von-Guericke-Universität Magdeburg bei Prof. H.-C. Pape. Seit 2005 Postdoktorand am Institut für Physiologie I der Westfälischen Wilhelms-Universität in Münster (Untersuchungen neuronaler Aktivitäten für die Organisation von Furchtgedächtnis und Extinktion).

Hans-Christian Pape: hat Biologie an der Ruhr-Universität Bochum studiert, in der Abteilung für Neurophysiologie von Ulf Eysel an der Medizinischen Fakultät promoviert (1986) und in Physiologie habilitiert (2003). Er war von 1994 bis 2004 Direktor des Institutes für Physiologie an der Otto-von-Guericke-Universität Magdeburg und dort Sprecher des SFB 426 „Limbische Strukturen und Funktionen“. Seit Ende 2004 leitet er das Institut für Physiologie I (Neurophysiologie) an der Westfälischen Wilhelms-Universität Münster, wo er 2008 den transregionalen SFB-TRR58 „Furcht, Angst, Angsterkrankungen“ gemeinsam mit Christian Büchel/



Hamburg und Jürgen Deckert/Würzburg initiierte und als Sprecher vertritt. Auszeichnungen: 1990 Bennigsen-Förderpreis NRW, 1993 Heisenberg-Stipendium der DFG, 1997 Forschungspreis der Otto-von-Guericke-Universität Magdeburg, 1999 Gottfried-Wilhelm-Leibniz-Preis der DFG, 2006 Lehrer des Jahres Universität Münster, 2007 Max-Planck-Forschungspreis.

IK2009 – Rhythm and Timing 6. – 13. März, 2009 Günne/Möhneseesee

Das Interdisziplinäre Kolleg (IK) ist ein jährliches einwöchiges Frühjahrsseminar einem intensiven aktuellen Kursprogramm in den Fächern Neurobiologie, Neuroinformatik, Kognitionswissenschaften / Psychologie, Künstliche Intelligenz, Robotik und Philosophie. Es richtet sich an Studenten, Doktoranden und Wissenschaftler. Die Kombination von Geisteswissenschaften, Naturwissenschaften und Technologie führt zu einem lebendigen Dialog und neuen Vernetzungen zwischen den einzelnen Disziplinen. Die Teilnehmer kommen hauptsächlich aus Europa, die Dozenten aus der ganzen Welt. Kurssprache ist Englisch. Die Kurse umfassen aktuelle Einführungen in die Hauptbereiche sowie Spezialkurse aus den verschiedenen Disziplinen zum Fokus-thema, welches jedes Jahr wechselt. Und nicht zuletzt ist das IK ein einmaliges soziales Event. An den Abenden können die Teilnehmer die sehr spezielle Atmosphäre genießen: beim Bier, in der Jam-Session, beim Tischtennis, an der Kegelbahn oder im Schwimmbad können die Querver-

bindungen des Tages aufgenommen und vertieft werden.

Fokus Thema: Rhythm and Timing

Wir leben: wir atmen, wir laufen, wir sprechen und denken – unser ganzes Dasein entfaltet sich im Fluss der Zeit. Dies ist so trivial und gleichzeitig schwer zu verstehen. Das IK 2009 stellt sich den wissenschaftlichen Fragen zum Thema Zeit. Die Kurse umfassen die Vielfalt des Rätsels Zeit: Biologische Uhren und Rhythmen, Zeitverarbeitung in biologischen und künstlichen neuronalen Netzen, Sprache und soziale Interaktion, Oszillation und Synchronisation in Neuronen, Hirnen, Körpern und Gesellschaften, Metrum in Musik und Tanz, Subjektive Erfahrung von Zeit, Planen, Handeln und Entscheiden in Systemen künstlicher Intelligenz, Bedeutung der Zeit in Physik und Philosophie. Verschiedene Methodenkurse zeigen wissenschaftliche Ansätze zum Behandeln der Zeit. Praktika in Musik, Tanz und Kunst bilden ein bodenständiges Gegengewicht zur geballten Theorie.



Detaillierte Informationen und Anmeldung über www.ik2009.de

Frühbucher-Rabatt bis 11. Januar 2009!

Korrespondenzadresse

Dr. med. Thomas Kammer

Klinik für Psychiatrie und

Psychotherapie III

Universität Ulm

Leimgrubenweg 12

89075 Ulm

Tel.: +49 (0)731 500-61544

Fax: +49 (0)731 500-61542

E-Mail: thomas.kammer@uni-ulm.de

Neurobiologie – die Sachwalterin einer „zivilen Evolution“?

Ein Interview von Rosemarie Grantyn

Professor Gerhard Neuweiler, der langjährige Inhaber des Lehrstuhls für Zoologie und vergleichende Anatomie an der Ludwig-Maximilians-Universität München, hat uns, bereits schwer an Leukämie erkrankt, vom 11. bis 13. März 2008 ein ausführliches Interview gewährt. Die folgende Kurzfassung konnte von ihm nicht mehr autorisiert werden. Wir hoffen jedoch, dass es in seinem Sinne ist, wenn wir ihn hier so erscheinen lassen, wie er uns in diesen letzten Gesprächen gegenüber trat, souverän, gelassen, ja heiter. Wir werden den Wissenschaftler und Mensch Gerhard Neuweiler nie vergessen!

Neuroforum: Herr Neuweiler, Ihr wissenschaftlicher Weg beschränkte sich auf nur drei Stationen – die Universitäten Tübingen, Frankfurt und München...

Gerhard Neuweiler: Ja, auch in dieser Hinsicht bin ich ein Begünstigter meiner Zeit, ich musste meine Energie nicht auf die Anpassung an immer neue Orte verschwenden und konnte mein Leben lang an dem bereits in jungen Jahren gewählten Thema arbeiten.

Neuroforum: Wollten Sie denn schon „immer“ Forscher werden?

Gerhard Neuweiler: Keineswegs! Als Sohn eines Volksschullehrers in Nagold im Schwarzwald geboren, wäre mir ein solcher Wunsch vermessen vorgekommen. Aber das intensiv beobachtende Erleben der Natur zu allen Jahreszeiten, besonders auf dem täglichen Weg zu meinem Gymnasium in Calw, war schon allein durch das Vorbild meines Vaters selbstverständlich und weckte den Wunsch, biologischen Fragen auf den Grund zu gehen. So stand für mich sehr früh fest, dass ich mich dem Studium der Naturwissenschaften zuwenden würde, allerdings zunächst mit dem Ziel, Gymnasiallehrer zu werden.

Neuroforum: Sie haben in Tübingen Biologie, Chemie, Physik und Biochemie studiert und ihr Studium 1962 mit einer Promotionsarbeit zum Thema „Bau und Leistung des Auges bei dem Flughund *Pteropus giganteus*“ abgeschlossen. Hatten Sie mit Ihrem Doktorvater Professor Franz Peter Möhres einen guten Lehrer und Mentor gefunden?

Gerhard Neuweiler: Franz Peter Möhres war insofern sehr wichtig, als er mich – zunächst etwas widerstrebend, muss ich wohl sagen – an das Thema der Echoortung heranführte. Auch fand ich an seinem Lehrstuhl für Zoologie in Tübingen meine erste Arbeitsstelle. Gleichzeitig verkörperte er einen Typ von Ordinarius, der mir in jenen späten sechziger Jahren überhaupt nicht mehr zeitgemäß erschien, er provozierte geradezu den Rebellen in mir!

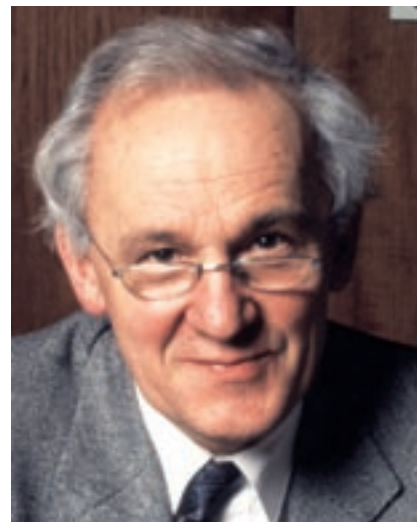
Neuroforum: Beschreiben Sie doch mal, wie es in den späten Sechzigern so zugeing an der Uni Tübingen!

Gerhard Neuweiler: Nun, meine Wahrnehmung war vor allem die Wahrnehmung eines jungen Mannes, der mit modernen Geräten aussagekräftige elektrophysiologische Experimente zum Hören und zur Echoortung machen wollte. Ich erwartete, dass sich der Ordinarius auch um die für die Forschung notwendige Infrastruktur kümmert und die wissenschaftlichen Ambitionen seiner Schüler fördert und unterstützt. Das war jedoch nicht in dem Maße der Fall, wie ich mir das gewünscht hatte. Mitunter kam sogar das Gefühl auf, dass verknöcherte Universitätsstrukturen den jungen Wissenschaftlern meiner Generation die Flügel stutzten. Deshalb bäumte ich mich dagegen auf...

Neuroforum: ... und Sie schrieben jenen legendären Artikel in der „Zeit“ (1967), wo Sie ganz vehement die Umsetzung einer Hochschulreform einklagten. Es heißt dort wörtlich: „Die absolutistischen Machtbefugnisse eines Ordinarius werden (nach wie vor) verbissen verteidigt!“

Gerhard Neuweiler: Ja, ich war damals Vorsitzender des Vereins Tübinger Assistenten und schrieb mir in diesem Artikel meinen Frust vom Leibe! Hatte gar nicht damit gerechnet, dass „Die Zeit“ meinen Brief auch publizieren würde. Das war dann aber doch der Fall, mit dem Verweis, dass sich hier erstmals ein wissenschaftlicher Assistent, ein Vertreter des „akademischen Mittelbaus“, zu Worte meldete.

Neuroforum: Um was genau ging es Ihnen?



Prof. Neuweilers wissenschaftliches Interesse galt zeitlebens dem auditorischen System der Fledermäuse, speziell den Mechanismen der Echoortung, wobei es ihm gelang, Ansätze der Verhaltensökologie, vergleichenden Anatomie, Elektrophysiologie und Systemtheorie zu verknüpfen. Von 1993 bis 1994 war er Vorsitzender des Wissenschaftsrates und hat in dieser Funktion ganz wesentlich zur Neuordnung der Forschungslandschaft in den neuen Ländern beigetragen.

Gerhard Neuweiler: Es ging vor allem um flachere Hierarchien als Grundvoraussetzung für effektivere Forschung. Es schien mir, dass die alten Ordinarien Sparsamkeit und Bescheidenheit der Untergebenen vor allem deshalb als oberste Tugend priesen, weil sie sich nicht um die Finanzierung und zeitgemäße Organisation der universitären Forschung kümmern wollten. So nahm ich das in die eigenen Hände, wollte dann aber auch die volle Kontrolle der Forschungsthematik und ihrer experimentellen Umsetzung.

Neuroforum: Woher kamen letztlich die Mittel für Ihre Forschung in Tübingen?

Gerhard Neuweiler: Ich hatte das große Glück, und es war dies für meine Entwicklung als Wissenschaftler wirklich entscheidend, dass ich als noch junger Assistent einen heute vielleicht undenkbaren Vertrauensvorschuss von Seiten der Stiftung Volkswagenwerk erhielt, indem mir die damals astronomische Fördersumme von nahezu einer halben Million DM gewährt wurde. Diese Förderung löste an meinem Institut große Aufregung aus, weil sofort erkennbar wurde, dass mit der finanziellen Unterstützung auch die Unabhängigkeit



meiner wissenschaftlichen Arbeit gewährleistet war.

Neuroforum: Wie haben Sie Ihre selbstständige Arbeit organisiert, und was ist bei diesem Projekt am Ende herausgekommen?

Gerhard Neuweiler: Ich muss anmerken, dass diesem Antrag ein fast zweijähriger Auslandsaufenthalt vorausgegangen war.

Neuroforum: Sicher waren Sie an einer der Eliteeinrichtungen in den USA, in Boston, New York oder Washington?

Gerhard Neuweiler: Das stand in der Tat zur Debatte, aber ich habe mich ganz anders entschieden. Sehen Sie, ich bin eben Zoologe, stehe in der Tradition von Karl von Frisch. Als sich mir also 1963/64 die Möglichkeit bot, mit einem Stipendium des DAAD an das Department of Zoology nach Madras, Indien, zu gehen, konnte und wollte ich nicht widerstehen! Es war für meine weitere Tätigkeit auf dem Gebiet der Neurophysiologie der Echoortung, aber auch für mein Verständnis der Verantwortlichkeit eines Wissenschaftlers und schlicht Bürgers dieser Welt absolut wichtig, dass ich mich in Indien, damals noch „Entwicklungsland“, ganz selbständig einem verhaltensökologischen Thema widmen durfte. Ich habe auf einem selbstgebauten Beobachtungsturm das Sozialverhalten von Flughunden studiert, und bei dieser Gelegenheit meldeten sich auch die Fragen, welche mich dann viele Jahre im Bann hielten.

Neuroforum: Zum Beispiel?

Gerhard Neuweiler: Ich wollte wissen, welche neuronalen Verschaltungen der Echoortung zugrunde liegen.

Neuroforum: Welche methodischen Ansätze erschienen Ihnen zu jener Zeit am aussichtsreichsten?

Gerhard Neuweiler: Am Ende meiner Zeit in Madras hatte ich das Gefühl, für ein ganzes Zoologenleben genug beobachtet zu haben. Jetzt wollte ich die zugehörigen Mechanismen mit den Methoden der Mikroelektroden- und/oder Tracer-Technik erforschen. Ich hatte meine Hoffnung in die sogenannte „Elektroanatomie“ gesetzt.

Neuroforum: Wo haben Sie sich die elektro-physiologischen Methoden angeeignet?

Gerhard Neuweiler: Ich durfte ein paar Monate im damaligen Mekka der deutschen Elektrophysiologie verbringen, in der Abteilung von Otto Creutzfeldt, am Max-Planck-Institut

für Psychiatrie in München. Aus dieser Zeit stammt auch meine erste publizierte Arbeit, mit D. Mergenhagen und O. Creutzfeldt.

Neuroforum: Eine Arbeit über die zellulären Grundlagen des Elektroenzephalogramms, wobei Sie auf Antrieb die Position des „Letztautors“ bezogen haben! - Wie entwickelte sich nun Ihr eigenes Projekt?

Gerhard Neuweiler: Dank der Volkswagenstiftung konnte ich zwei Physiker und einen Nachrichteningenieur in die Gruppe rekrutieren. Aus den Reihen der jungen Biologen kam ein Mitarbeiter, der quasi aus dem Nichts eine effektive neuroanatomische Forschung aufgebaut hat. Diese interdisziplinäre Vorgehensweise war, so glaube ich, der Schlüssel zu unserem Erfolg. Ich selber hatte ja herausgefunden, dass das Hörsystem der Hufeisennase über ein extrem schmalbandiges Frequenzfilter verfügt, das auf die Sendefrequenz dieser Fledermausart genau abgestimmt ist, wie ein Rundfunkempfänger auf die einer Senderstation. Dazu passte sehr gut ein Ergebnis von H.U. Schnitzler, der bereits als Doktorand die Entdeckung gemacht hatte, dass diese Fledermaus beim Fliegen ihre Senderfrequenz so weit absenkt, dass der durch den Flug entstehende Dopplereffekt kompensiert wird und das zurückkehrende Echo stets eine gleichbleibende Frequenz aufweist, nämlich die des Empfangsfilters im auditorischen System der Fledermaus.

Die Trennschärfe war überraschend hoch für ein biologisches Frequenzfilter. Uns interessierten deshalb natürlich Aufbau und Wirkungsweise dieses Filters. Eine weitere Frage war: Wie funktioniert der Regelkreis, der die Ortungsfrequenz jeweils so anpasst, dass die Frequenz des Echos auf 0.15% konstant gehalten werden kann? Und wie adaptiert das jeweilige Regelsystem der Echoortung an das jeweilige Verhalten? - Die Antworten auf diese Fragen fielen aber schon in die Frankfurter Zeit.

Neuroforum: Mit 37 Jahren wurden Sie nun selber „Ordinarius“, d.h. Sie erhielten den Ruf an die Universität Frankfurt/M., verbunden mit der Position des Leiters des Lehrstuhls für Zoologie. Damit hatten Sie tatsächlich wunderbare Voraussetzungen, Ihr Thema unbelastet von Finanzierungssorgen weiter zu entwickeln. Was hat Sie dazu gebracht, den Filtermechanismus in der Cochlea zu lokalisieren?

Gerhard Neuweiler: Die entscheidenden Fortschritte bei der Aufklärung des Filtermechanismus kamen überraschenderweise aus der funktionellen Morphologie. Wir fanden me-

chanische Spezialisierungen in einem Bereich des Corti-Organs, welcher der speziellen Ortungsfrequenz der Hufeisennase entspricht. In Analogie zur Region des höchsten räumlichen Auflösungsvermögens in der Netzhaut haben wir für diesen Bereich dann die Bezeichnung „Fovea“ gewählt. Im Weiteren gelangten wir zu der Auffassung, dass das Innenohr der Säuger über regionale Spezialisierungen verfügt, die dem spezifischen Verhalten der Tiere angepasst ist. Aus dieser Idee entwickelte sich mit der Zeit ein eigenständiges neues Arbeitsgebiet, die vergleichende funktionelle Anatomie des Innenohrs...

Neuroforum: ...das in Ihren populären Lehr- und Handbüchern einen angemessenen Platz findet...

Gerhard Neuweiler: ...ja, in Band 2 der „Vergleichenden Tierphysiologie“ (2005) und in der „Biologie der Fledermäuse“ (1993), die 2000 auch auf Englisch erschienen ist.

Neuroforum: Abgesehen von Ihren Entdeckungen zum Filtermechanismus im Innenohr hat Ihre Arbeitsgruppe ja auch ganz Wesentliches zur zentralnervösen Organisation des auditorischen Systems geleistet.

Gerhard Neuweiler: Ja, G. Schuller, der aus der Physik zu uns gestoßen war, hat wichtige Beiträge zur tonotopen Organisation des Colliculus inferior geliefert. Aus der Münchner Zeit sind die Arbeiten meines Nachfolgers B. Grothe hervorzuheben. B. Grothe hat sich nach seiner Postdoc-Zeit bei D. H. Sanes mit der auditorischen Informationsverarbeitung im unteren Hirnstamm befasst, unter anderem mit dem Richtungshören. Auf Grund seiner Experimente gelangten wir und andere zu der Auffassung, dass die Fledermäuse trotz des kleinen Abstands zwischen beiden Ohren Zeitdifferenzen für die Codierung der Schallrichtung benutzen, was bis dahin sehr unwahrscheinlich erschienen war.

Neuroforum: Es fällt auf, dass Sie bei den meisten Arbeiten aus Ihrer Abteilung nicht als Mitautor auftreten. Haben Sie Ihre Lehrstühle in Frankfurt (1972-1980) und in München (1980-2003) ganz anders geführt als Ihr erster Chef, Herr Professor Möhres in Tübingen?

Gerhard Neuweiler: Ganz sicher, wobei ich natürlich auch „Lehrgeld“ zahlen musste, und die eine oder andere Enttäuschung nicht ausgeblieben ist.

Neuroforum: Als Sie nach Frankfurt berufen wurden, galt der dortige Lehrstuhl für Zoologie ja als ziemlich „schwierig“. Nicht nur in

Frankfurt, in ganz Deutschland waren an den deutschen Universitäten der siebziger Jahre die verschiedensten Reformversuche zu verarbeiten. Was hat sich bei Ihnen bewährt, und welche liebgegewonnene Illusion musste verabschiedet werden?

Gerhard Neuweiler: Überaus bewährt hat sich die Forschungsfinanzierung über Drittmittel, die von der Deutschen Forschungsgemeinschaft exzellent organisierte Begutachtung der einzelnen Forschungsprojekte über peer reviewing, auch das System der Sonderforschungsbereiche zur regionalen Konzentrierung von Forschungsaktivitäten. Darauf können wir auch in internationalem Maßstab sehr stolz sein.

Neuroforum: 1978 haben Sie mit Herrn Scheich einen SFB zum Thema „Vergleichende Neurobiologie des Verhaltens“ gegründet. Zudem waren Sie viele Jahre lang Gutachter für die DFG und von 1991 bis 1997 sogar Mitglied des Senats und Hauptausschusses der DFG. Wie aber lief es in Frankfurt in Ihrer eigenen Arbeitsgruppe?

Gerhard Neuweiler: Es war insgesamt eine sehr fruchtbare Zeit, aber auch eine Zeit voller Widersprüche. In meiner eigenen Arbeitsgruppe haben wir zunächst die gleichberechtigte Mitbestimmung aller Mitglieder praktiziert. Das betraf z. B. die Einstellung neuer Mitarbeiter, die Prioritätenliste für Investitionen, die Zuordnung von Doktoranden und die Publikation der Ergebnisse.

Neuroforum: Das waren wahrscheinlich sehr gezählte „Tage der Kommune“?

Gerhard Neuweiler: Ich muss zugeben, es hat nicht wirklich funktioniert. Allzu oft gab es divergierende Einzelinteressen und entsprechend „faule Kompromisse“. Auch ich selbst konnte mich nicht unbedingt leicht mit mehrheitlichen Entscheidungen abfinden, wenn diese nach meinem Eindruck einer allzu großen Unerfahrenheit geschuldet waren. Solche Entscheidungen habe ich dann eben doch „unterwandert“. Zudem habe ich mit großem Bedauern beobachtet, dass manche Kollegen, die im Ergebnis der Hochschulreformen mit sehr viel Selbstbestimmung und auch existenzieller Absicherung ausgestattet waren, ihr Engagement in der Forschung ziemlich bald dramatisch reduzierten.

Neuroforum: Herr Neuweiler, wenn Sie jetzt, gegen Ende Ihrer so erfolgreichen Forscher-tätigkeit ein Leitmotiv für die Nachfolgenden formulieren sollten, was würden wir da hören?

Gerhard Neuweiler: Mich interessiert heute vor allem die Rolle des menschlichen Denkens als gestaltender Faktor der Evolution. In diesem Sinne lautet mein Motto „Den Weg der Vernunft gehen!“.

Die Leiden und auch Gefahren, denen menschliche Wesen zu begegnen haben, sind ja nach wie vor so groß, dass wir in keiner Weise auf größtmöglichen Fortschritt im Verständnis der Natur verzichten können. Gleichzeitig befähigen uns die Ergebnisse dieser Forschung immer mehr, in die natürliche Evolution einzugreifen und diese im Interesse der Spezies Mensch zu modifizieren. Wer die Welt umfassender erkennt und auf Veränderungen rasch reagieren kann, hat Selektionsvorteile! Schon in sehr naher Zukunft könnte die Spezies Mensch in der Lage sein, effektiv dafür zu sorgen, dass keine andere Art an ihr vorbei zieht, oder sie auch nur bedroht! Die Geschichte des Lebens auf unserer Erde ist also auch eine Geschichte der Emanzipation des menschlichen Lebens von der Natur, eine Befreiungsgeschichte.

Wenn der Mensch sich nun zunehmend vom Objekt in ein Subjekt der Evolution wandelt, dann gewinnen seine Denkweise, seine Art zu fühlen, seine zwischenmenschlichen Konventionen, sein Wertesystem überragende Bedeutung, ebenso natürlich auch die Forschung zu diesem Gegenstand. Insofern werden, wie ich bereits in einem Aufsatz formuliert habe (1999), auf neurobiologischer Forschung basierende Strategien in Erziehung/Bildung, Ökonomie und Politik zu wesentlichen Voraussetzungen des zivilisatorischen Fortschritts. Sie ermöglichen, wenn man es so ausdrücken will, eine „zivile Evolution“. Ja, die Neurowissenschaften sollen die Menschen in die Lage versetzen, ihrer Verantwortung für die Natur insgesamt gerecht zu werden! In diesem Sinne, meine ich, müssen wir einfach den Weg gehen, den die VERNUNFT uns weist. Und so wird es auch geschehen. Sie sehen, ungeachtet der vielen selbstverschuldeten Katastrophen in der Menschheitsgeschichte bleibe ich doch ein unverbesserlicher Optimist!

Neuroforum: Herr Neuweiler, wir dürfen also noch einmal ein großes Buch zum Thema „Mensch und Evolution“ von Ihnen erwarten?

Gerhard Neuweiler: Ja, trotz Krankheit habe ich das Manuskript fertig stellen können und auch schon zum Verlag geschickt.

Neuroforum: Sie haben hier, unter dem Dach Ihres Hauses in Seefeld bei München, ein komplett eingerichtetes Büro, das sehr nach Arbeiten aussieht. Gleichzeitig sind Sie seit über vier Jahren im sogenannten Ruhestand. Wie haben Sie sich damit eingerichtet?

Gerhard Neuweiler: Ich glaube, recht gut! Die modernen Kommunikationshilfen und der Zugang zu den elektronischen Zeitschriften über die Bibliothek meiner Universität ermöglichen ja den täglichen Kontakt mit den Kollegen und erlauben mir auch jederzeit den Zugriff auf aktuelle Publikationen. So kann ich gut arbeiten und genieße dabei den Blick über das wunderschöne Voralpenland.

Neuroforum: Nach dem Tod Ihrer Gattin, mit der Sie drei Kinder großgezogen haben, leben Sie nun allein in diesem großen schönen Haus und arbeiten sehr viel. Haben Sie das Bedürfnis, Kontakte/Aktivitäten außerhalb Ihres professionellen Wirkungskreises zu pflegen? Und wenn ja, gelingt dies auch?

Gerhard Neuweiler: Es ist ein Glück, dass meine Tochter mit ihrer Familie nur wenige Straßen von diesem Haus entfernt wohnt. Und mit tiefer Dankbarkeit profitiere ich immer noch von dem sozialen Netzwerk, dass meine Frau mir nach Ihrem frühen Tod im Jahr 1989 hinterlassen hat. Sie war künstlerisch tätig, hat Freundschaften für uns beide geknüpft und gepflegt. Ja, davon zehre ich immer noch! Ansonsten war ich eigentlich niemals der Mann für große Partys, ich schätze eher das in die Tiefe gehende Gespräch mit Einzelnen, gern auch mit Menschen aus einem anderen Fach. In den letzten Jahren des vorigen Jahrhunderts, nun, da gab es vielleicht Momente, wo mir dieses Haus zu groß und zu still vorkam und ich mir mehr Anregungen wünschte...

Neuroforum: Die erhielten Sie auch, als Sie 2000-2001 Fellow des Berliner Wissenschaftskollegs wurden.

Gerhard Neuweiler: Nicht nur das, in dieser Zeit wurde mir noch einmal eine neue große Freundschaft mit dem Wiener Komponisten György Ligeti zuteil, der sich lebhaft für akustische Wahrnehmung interessierte und mich darüber hinaus dazu anregte, endlich auch den motorischen Systeme den notwendigen Tribut zu zollen. Wir haben sogar ein gemeinsames Buch zu diesem Thema geschrieben.



Neuroforum: Herr Neuweiler, wir danken Ihnen sehr für die offene Auskunft über Ihre Arbeit und Ihr Leben!

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 und zelluläre Grundlagen von Intelligenz.

Kurzbiografie

Gerhard Neuweiler wurde 1935 in Nagold im Schwarzwald geboren, promovierte 1962 in Tübingen zum Dr. rer. nat. med. Von 1972 bis 1980 war er Direktor des Lehrstuhls für Zoologie an der Goethe-Universität Frankfurt, und von 1980 bis 2003 leitete er den Lehrstuhl für Zoologie und vergleichende Anatomie an der Ludwig-Maximilians-Universität München. Von 1993 bis 1994 war er

Vorsitzender des Wissenschaftsrates. 1990 erhielt er den Karl- Ritter-von-Frisch-Preis der Deutschen Zoologischen Gesellschaft. Er war Mitglied der Bayerischen Akademie der Wissenschaften, der Leopoldina, der Academia Europaea und Honorary Fellow of the Indian Academy of Science. Er starb 2008 in München an den Folgen von Leukämie.

Prof. Dr. Dr. h.c. Gerhard Neuweiler (1935 – 2008)

Prof. Dr. Benedikt Grothe

Gerhard Neuweiler, Inhaber des Lehrstuhls für Zoologie und vergleichende Anatomie an der LMU von 1980 bis 2003, ist am 15. August 2008 nach langer Krankheit verstorben. Er wurde am 18. Mai 1935 im Schwarzwald geboren, studierte ab 1955 an den Universitäten Tübingen und München Naturwissenschaften und promovierte 1962 bei Franz Peter Möhres in Tübingen am Lehrstuhl für Zoophysiology über die Physiologie des Sehens bei Flughunden. Als Postdoc setzte er seine Studien an Flughunden an der Universität Madras in Indien fort. Mit der Universität Madras blieb er, wie viele seiner späteren Mitarbeiter, lebenslang verbunden. Zurück in Tübingen konzentrierte er als Assistent und später als Leiter einer Arbeitsgruppe, die durch die Volkswagenstiftung gefördert wurde, seine Forschung auf die Hörphysiologie echoortender Fledermäuse. Dabei gelang ihm eine bei Wirbeltieren bis dahin wohl einmalige Kombination von Verhaltensbiologie und Elektrophysiologie.

Als Sprecher der wissenschaftlichen Assistenten in Süddeutschland übernahm er früh politische Initiative und förderte lautstark weitgehende Reformen. Deutschlandweit bekannt wurde er 1969 durch eine schonungslose Analyse des Zustandes deutscher Universitäten in einem Artikel in DIE ZEIT, die extra betonte, dass der Name des Autors tatsächlich G. Neuweiler sei. Dieser Artikel definierte seine politische Stellung in der Hochschullandschaft der damaligen Zeit. Neben Lehre und Forschung blieb er stets wissenschaftspolitisch aktiv, unter anderem als Senatsvorsitzender der DFG, Vorsitzender des Deutschen Wissenschaftsrates (1993-1994), sowie in zahlreichen Verbänden, Institutionen und Beiräten.

1972 folgte Gerhard Neuweiler einem Ruf an die Goethe-Universität Frankfurt, wo er den Lehrstuhl für Zoologie übernahm. Seine Frankfurter Arbeitsgruppe war wissenschaftlich äußerst produktiv und innovativ trotz oder wegen ihrer berühmt berüchtigten basisdemokratischen Struktur. Diese Zeit machte ihn zu einer der festen Größen innerhalb der Neuroethologie, nicht zuletzt durch die Entdeckung der akustischen Fovea bei einigen spezialisierten Fledermausarten.

Im Jahr 1980 nahm er den Ruf auf den Lehrstuhl für Zoologie und vergleichende Anatomie der Ludwig-Maximilians-Universität München an und wurde damit Nachfolger von von Siebold, Richard Hertwig, Karl von Frisch und Hansjochen Autrum. Mit seinen vielfältigen und stets vergleichenden experimentellen Ansätzen führte er die Tradition dieses Lehrstuhls auf höchstem Niveau fort. Hier erweiterte er seine Arbeitsgruppe noch einmal konzeptionell und experimentell, nicht zuletzt durch Hinzunahme verhaltensökologischer Ansätze. Sein ungewöhnlich breiter und kompletter Blick auf die Hauptobjekte seiner Studien ist in dem Buch „The Biology of Bats“ (Oxford University Press, 2000) und in einigen hervorragenden Übersichtsartikeln dokumentiert (z.B. *Physiol Rev*, 70: 615, 199).

Stimuliert durch seine Begegnung mit dem Komponisten György Ligeti während seines Aufenthaltes als Fellow des Wissenschaftskollegs zu Berlin 2001/02 und vor allem seit seiner Emeritierung im Oktober 2003, beschäftigte er sich mit der Evolution motorischer Fähigkeiten bei Primaten. Deren Schlüsselrolle für die Evolution des Menschen beschreibt er gemeinsam mit Ligeti in

dem 2007 erschienenen Buch „Motorische Intelligenz - Zwischen Musik und Naturwissenschaft“ (Wagenbach, Berlin). Im Herbst wird sein letztes, mit Sicherheit wieder provozierendes Werk „Und wir sind es doch – die Krone der Evolution“ erscheinen.

Die herausragende wissenschaftliche Leistung von Gerhard Neuweiler ist die erfolgreiche Integration von Neurophysiologie und Neuroanatomie mit Psychophysik und Verhaltensökologie. Sie führte zu einem vertieften Verständnis einer der interessantesten Verhaltensstrategien im Tierreich, der Echoortung der Fledermäuse, und deren Evolution.

Sein wissenschaftliches und politisches Engagement führte zu zahlreichen Ehrungen und Preisen, unter anderen zur Karl-von-Frisch-Medaille der Deutschen Zoologischen Gesellschaft, einem Dr. honoris causa, zum Bundesverdienstkreuz und zu Mitgliedschaften in der Bayerischen Akademie der Wissenschaften, der Leopoldina, der Academia Europaea und der Indian Academy of Science.

Gerhard Neuweiler war außerdem eine begeisterter Lehrer. Unprätentiös, in die Tiefe der Materie eindringend, ohne je den Blick auf das Wesentliche zu verlieren vermittelte er auf eine sehr ungewöhnliche und einnehmende Art Zoologie, Tierphysiologie und Neurobiologie. Die Breite seines Wissens und Verstehens ist in dem im Jahr seiner Emeritierung erschienenen Lehrbuch „Vergleichende Tierphysiologie“ (Band I, Neuro- und Sinnesphysiologie, Springer-Verlag, 2003) auf beeindruckende Art und Weise dokumentiert.

Vor allem aber war Gerhard Neuweiler ein außergewöhnlicher Mensch, der gleichzeitig Begeisterung, Bestimmtheit und menschliche Wärme ausstrahlte.

Prof. Dr. Benedikt Grothe
Ludwigs-Maximilians-Universität
Biologie II
Großhadernstr. 02
82152 Martinsried

Kursprogramm 2009

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



▷ 1. - 2. Dezember 2008: Vergleichende Grundlagen der Organisation des Säuger-Gehirns

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

Anmeldeschluss: 31. Oktober 2008

Themen: Makroskopische und mikroskopische Anatomie der Gehirne von Maus, Affe und Mensch. Studium und Präparation von fixierten Gehirnen in situ und „in tabula“; Studium von plastinierten Schnittserien, Hirnstamm- und Faserpräparaten.

Maximale Teilnehmerzahl: 20

Gebühr für Nichtmitglieder: 50,- Euro

Organisation und Anmeldung: Prof. Dr. H.-J. Wagner, Tel.: 07071 297 3019, Fax: 07071 294014, E-Mail: hjwagner@anatu.uni-tuebingen.de, E. Küppers, Tel: 07071 2973022, Fax: 07071 294014, E-Mail: eva.kueppers@uni-tuebingen.de

▷ 17. - 19. Februar 2009: Transkranielle Magnet- und Gleichstromstimulation (TMS/tDCS)

Ort der Veranstaltung: Abteilung Klinische Neurophysiologie, Universität Göttingen, Robert-Koch-Straße 40, 37075 Göttingen

Anmeldeschluss: 15. Januar 2009

Themen: Theoretische Grundlagen und praktische Anwendungen nicht-invasiver Hirnstimulation am Menschen: (repetitive) transkranielle Magnetstimulation, transkranielle Gleichstromstimulation und Wechselstromstimulation.

Maximale Teilnehmerzahl: 60

Gebühr für Nichtmitglieder: 50,- Euro

Organisation und Anmeldung: PD Dr. Andrea Antal, Tel.: 0551 398461, Fax: 0551 398126, E-Mail: AAntal@gwdg.de

▷ 3. - 5. März 2009: Immunohistochemistry in Neurobiology

Ort der Veranstaltung: Universität Leipzig, Paul-Flechsig-Institut für Hirnforschung, Jahnallee 59, 04109 Leipzig

Anmeldeschluss: 15. Januar 2009

Themen: Multiple fluorescence labelling of neuronal, glial and vascular markers in the rat brain, detection of markers for neurogenesis, plasticity and extracellular matrix, demonstration of neurotransmitter transporters, simultaneous visualization of calcium-binding proteins, immunoperoxidase double staining, digoxigenin-conjugated primary antibodies for immunolabelling,

combined lectin- and immunohistochemical approaches, preparation and application of fluorochromated antibodies, analysis of stained tissue sections with fluorescence microscopy and confocal laser-scanning microscopy.

Maximale Teilnehmerzahl: 15

Gebühr für Nichtmitglieder: 100,- Euro

Organisation und Anmeldung: PD Dr. Wolfgang Härtig, Tel.: 0341 9725772, Fax: 0341 9725749, E-Mail: hartig@medizin.uni-leipzig.de

▷ 1. - 3. April 2009: Data Analysis in Neural Gene Expression Profiling using Microarrays

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

Anmeldeschluss: 31. Januar 2009

Themen: Experimental design (traumatic injury models of CNS and PNS), Raw data analysis (MAS5, MBEI, RMA, GC-RMA, PLIER), Statistical analysis, Biological pathways and gene ontology information (KEGG, PathwayArchitect).

Maximale Teilnehmerzahl: 6

Gebühr für Nichtmitglieder: 125,- Euro

Organisation und Anmeldung: Dr. Frank Bosse, Tel.: 0211 8118984, Fax: 0211 8118411, E-Mail: bosse@uni-duesseldorf.de

▷ 20. - 21. April 2009: Methods in Cerebral Ischemia Research

Ort der Veranstaltung: Department of Experimental Neurology, Charité Berlin, Charitéplatz 1, 10117 Berlin

Anmeldeschluss: 1. Februar 2009

Themen: Induction of pure neocortical infarction in the rat: The 'Brint'-model: Video, demonstration, specific hardware, histology and assessment of damage, striatal/neocortical ischemia in the mouse: the filament occlusion model 'Video, demonstration, preparation of thread, laser Doppler monitoring, behavioral testing after mild focal cerebral ischemia in the mouse, cell culture / OGD demonstration and discussion in the lab (half of the participants, 45 min each), in vivo ischemia demonstration and discussion in the lab (half of the participants, 45 min each)

Homepage: <http://methodenkurs.expneuro.de>

Maximale Teilnehmerzahl: 10-15

Gebühr für Nichtmitglieder: 50,- Euro

Organisation und Anmeldung: Gabriela Seidel-Hart, Tel.: 030 450560122; Fax: 030 450560942; E-Mail: gabriela.seidel@charite.de

▷ 27. - 29. Mai 2009: Organotypische Hirnschnittkulturen als Plattform-Technologie für die Neurowissenschaften

Ort der Veranstaltung: Neuropathologisches Institut, Universität Erlangen-Nürnberg, Schwabachanlage 6, 91054 Erlangen

Anmeldeschluss: 18. April 2009

Themen: Praktische Arbeiten und theoretisches Wissen zur Herstellung organotypischer Hirnschnittkulturen (Hippocampus/Ratte) für die Verwendung von experimentellen Transplantationsarbeiten oder translationelle Anwendung in den Neurowissenschaften.

Homepage: www.epilepsie-register.de

Maximale Anzahl externer Teilnehmer: 6

Gebühr für Nichtmitglieder: 100,- Euro

Organisation und Anmeldung: Prof. Dr. I. Blümcke; Tel.: 09131 8526031, Fax: 09131 8526033, E-Mail: bluemcke@uk-erlangen.de

▷ 22. - 24. Juni 2009: Methoden der Mutationsdetektion

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

Anmeldeschluss: 30. April 2009

Themen: Theoretische Einführung in verschiedene Methoden der Mutationsdetektion (SSCP, DHPLC, Heteroduplex sowie Kapillarelektrophorese- und Real-Time PCR-basierende Methoden); praktische Durchführung von Mutationsanalysen: SSCP, Sequenzierung, Genotyping.

Homepage: www.uniklinik-duesseldorf.de/neuropathologie

Maximale Teilnehmerzahl: 10

Gebühr für Nichtmitglieder: 125,- Euro

Organisation und Anmeldung: Dr. Marietta Wolter, Tel.: 0211 811 8652, Fax: 0211 811 8836, E-Mail: wolter@med.uni-duesseldorf.de

▷ 12. - 16. Oktober 2009: Analysis and Models in Neurophysiology

Ort der Veranstaltung: BCCN Freiburg, Hörsaal und CIP-Pool, Hansastr. 9a, 79104 Freiburg

Anmeldeschluss: 30. Juni 2009



Themen: Lectures and exercises (in Mathematica and Matlab) about: Neuron models and point processes, systems and signals, spike train statistics and correlation measures, local field potentials, synaptic plasticity.

Homepage: <http://www.bccn.uni-freiburg.de/news/events/nwg-course2009>

Maximale Teilnehmerzahl: 16

Gebühr für Nichtmitglieder: 125,- Euro

Organisation und Anmeldung: Dr. Janina Kirsch, Tel.: 0761 203 9575, Fax: 0761 203 9559, E-Mail: nwg-course@bccn.uni-freiburg.de

▷ **Oktober 2009: Magnetoencephalography**

Ort der Veranstaltung: MEG Center, Otfried-Müller-Straße 47, 72076 Tübingen
Anmeldeschluss: 1. August 2009

Themen: The course provides basic and advanced knowledge of MEG - introduction into the basic principles, the methodology and experimental procedure, state-of-the-art developments, lectures in special and advanced data analysis, and the opportunity to put knowledge to work in hands-on sessions.

Maximale Teilnehmerzahl: 40

Gebühr für Nichtmitglieder: 100,- Euro

Organisation und Anmeldung: Dipl.-Ling. Tanja Mathis, Tel.: 07071 2987689, Fax: 07071 29 5706, E-Mail: tanja.mathis@med.uni-tuebingen.de

Fehlende Mitgliederadressen

Von folgenden Mitgliedern fehlt uns die korrekte Anschrift:

Albrecht, Jan Dominik (vormals: Magdeburg)
Babu, Herr Harish (vormals: Berlin)
Frech, Dr. Moritz J. (vormals: Kessin)
Franke, Prof. Dr. Christian (vormals: München)
Heil, Jan Erik (vormals: Martinsried)
Klempin, Friederike (vormals: Berlin)
Linke, Peter (vormals: Berlin)
Moerth, Sascha (vormals: Magdeburg)
Puller, Christian (vormals: Frankfurt)
Rillich, Jan (vormals: Leipzig)
Schnaedelbach, Dr. Oliver (vormals: Lemgo)
Siegmond, Anja (vormals: München)
Usnich, Tatiana (vormals: Berlin)
Voitcu, Roxana (vormals: Berlin)

Für Hinweise sind wir dankbar.

Neurowissenschaften in der gymnasialen Oberstufe 2009

Die Neurowissenschaftliche Gesellschaft e.V. (NWG) bietet bundesweit kostenlose Fortbildungsveranstaltungen für Lehrer der gymnasialen Oberstufe an. Interessierte Lehrer sind herzlich zur Teilnahme eingeladen.

▷ **10. November 2008 / Berlin**

Immer der Nase nach: Riechen beim Menschen – vom Molekül zur Wahrnehmung

Kontakt: Helga Fenz
Tel.: 030-94796033
E-Mail: helgafenz@aol.com

▷ **12. Februar 2009 / Tübingen**
Klinische Neurowissenschaften

Kontakt: Prof. Dr. Uwe Ilg
Tel.: 07071-2987602
E-Mail: uwe.ilg@uni-tuebingen.de

▷ **11. März 2009 / Münster**

Männliches Gehirn - Weibliches Gehirn. Gibt es geschlechtsspezifische Unterschiede der Gehirnfunktionen?

Kontakt: Dr. Katharina Krüger
Tel.: 0251-8355544 (Prof. Straub)
E-Mail: katharina.krueger@uni-muenster.de

▷ **18. März 2009 / Magdeburg**

6. Magdeburger Tag der Erziehung – Neurobiologische und entwicklungspsychologische Aspekte der frühkindlichen Bindung.

Kontakt: Dr. Michael Gruss
Tel.: 0391-6755008
E-Mail: michael.gruss@ovgu.de

▷ **19. März 2009 / Berlin**

Molekulare Mechanismen im ZNS

Kontakt: Dr. Anja U. Bräuer
Tel.: 030-450 52 8405
E-Mail: anja.braeuer@charite.de

▷ **20. März 2009 / Heidelberg**

Kognitive Neurowissenschaften - Konzepte, Anwendungen, Menschenbilder

Kontakt: Prof. Dr. Andreas Draguhn
Tel.: 06221-544 056
E-Mail: andreas.draguhn@physiologie.uni-heidelberg.de

▷ **31. März 2009 / Leipzig**

Einblicke ins hirnbildgebende Verfahren in Forschung und Medizin

Kontakt: Prof. Dr. Reinhard Schliebs
Tel.: 0341-97-25734
E-Mail: schre@medizin.uni-leipzig.de

▷ **11. Mai 2009 / Bielefeld**

Neurobiologie der Aufmerksamkeits-/Hyperaktivitätsstörung (ADHS) und Wege aus der Entwicklungsstörung

Kontakt: Dr. Keren Grafen
Tel.: 0521-106 5703
E-Mail: keren.grafen@uni-bielefeld.de

▷ **26. Mai 2009 / Berlin**

Arbeitsteilung und Lernen bei Honigbienen

Kontakt: PD Dr. Ricarda Scheiner
Tel.: 030-314 73 345
E-Mail: Ricarda.Scheiner-Pietsch@TU-Berlin.de

▷ **2. Juni 2009 / Aachen**

Grundlegende Neurobiologie

Kontakt: Prof. Dr. Hermann Wagner
Tel.: 0241-8024 835
E-Mail: wagner@bio2.rwth-aachen.de

▷ **24. September 2009 / Göttingen**

Primatenforschung: Von Genen zum Verhalten

Kontakt: Dr. Dr. Michael Schwibbe
Tel.: 0551-3851-120
E-Mail: s@dpz.eu

▷ **20. Oktober 2009 / Magdeburg**

Zwischen Gen und Umwelt – Wie Ererbtes und Erlerntes das Verhalten steuern

Kontakt: Dr. Constanze Seidenbecher
Tel.: 0391-6263 218
E-Mail: WO@ifn-magdeburg.de

Weiteres Informationsmaterial für Lehrer ist auf der Homepage der NWG zu finden:

Kosmos Gehirn als Download (<http://nwg.glia.mdc-berlin.de/de/info/cosmos.html>)
Bilddatenbank (<http://nwg.glia.mdc-berlin.de/de/picturedb/>)

Kleines Sachwörterbuch der Neurowissenschaften (<http://nwg.glia.mdc-berlin.de/de/courses/education/glossar.html>)

Unterlagen zur Lehrerfortbildung (<http://nwg.glia.mdc-berlin.de/de/courses/education/documents/>)



Schwerpunktprogramm 1226 „Nicotine: Molecular and Physiological Effects in the Central Nervous System (CNS)“ – Aufruf für die zweite Antragsperiode

Schwerpunktprogramm 1226 „Nicotine: Molecular and Physiological Effects in the Central Nervous System (CNS)“ wurde 2006 gegründet. Nun können Anträge für die zweite Förderperiode in englischer

Sprache bis 20. Februar 2009 eingereicht werden.

Informationen zum Schwerpunktprogramm sind zu finden unter www.nicotine-research.com.

DFG

Weitere Informationen erteilt
Prof. Dr. med. Georg Winterer
Heinrich-Heine-Universität Düsseldorf
Klinik und Poliklinik für Psychiatrie und
Psychotherapie
Rheinische Landes- und Hochschul-Klinik
Bergische Landstraße 2, 40629 Düsseldorf
E-Mail: Georg.Winterer@uni-duesseldorf.de

Dr. Astrid Golla, DFG
E-Mail: Astrid.Golla@dfg.de

DAAD übernimmt Förderung von Kongress- und Vortragsreisen ins Ausland

Zum 1. Januar 2009 übernimmt der DAAD das bisher von der DFG verwaltete Programm „Kongress- und Vortragsreisen ins Ausland“. Mit diesem Förderinstrument wird die Teilnahme an internationalen wissenschaftlichen Veranstaltungen, zum Beispiel Kongresse, Symposien oder Kolloquien, im Ausland unterstützt. Das vom Auswärtigen Amt finanzierte Programm wird mit geringen Modifikationen vom DAAD weitergeführt.

Die DFG wird noch bis zum 31.12.2008 Anträge für das Programm annehmen. Ab dem 1. Januar 2009 sind alle Förderanträge an den DAAD zu richten.

Weitere Informationen zum Programm finden sich unter: http://www.dfg.de/forschungsfoerderung/wissenschaftliche_kontakte/kongress_reisen/kompaktdarstellung_kongressreisen.html

Ansprechpartnerin beim DAAD ist

Dr. Birgit Klüsener
Tel.: +49 (0)228 882-339
E-Mail: Kluesener@daad.de

Ansprechpartnerinnen im Bereich
„Internationale Zusammenarbeit“
der DFG sind

Cora Laforet
Tel.: +49 (0)228 885-2232
E-Mail: Cora.Laforet@dfg.de

Brigitta Schreiner
Tel.: +49 (0)228 885-2400,
E-Mail: Brigitta.Schreiner@dfg.de

Entmoralisierung des Rechts – Maßstäbe der Hirnforschung für das Strafrecht

Besprochen von *Georg W. Kreutzberg, MPI für Neurobiologie, 82152 Martinsried*

Unser Kollege Gerhard Roth (Bremen) hat gemeinsam mit dem Frankfurter Philosophen Klaus-Jürgen Grün und dem TV-bekanntem Publizisten und Juristen Michel Friedman ein Buch ediert, das einem heiß umstrittenen Thema, nämlich der Wirkung der heutigen Hirnforschung auf unser Menschenbild gewidmet ist. Das Buch basiert auf Vorträgen, die an der Uni Frankfurt/M. 2007 gehalten wurden, ergänzt durch einige weitere Beiträge. Der

Titel „Entmoralisierung des Rechts“ ist zugleich Programm und Forderung, die sich an den Ergebnissen der Hirnforschung und den daraus resultierenden tiefen Zweifeln an der Existenz eines bewussten freien Willens orientiert. Die Autoren gehören mit Abstufungen alle dem Lager der Deterministen an, vertreten also die Auffassung, dass der uns als Handlungsautonomie erscheinende bewusste freie Wille eine soziokulturelle Fiktion ist, auch wenn er

von uns als subjektive Wirklichkeit erlebt wird und als solche Bewusstsein und Handeln zu bestimmen scheint.

Den Auftakt der Beiträge macht K.-J. Grün mit einer reichlich polemischen Auseinandersetzung mit den Positionen der Theologie und vieler Geisteswissenschaften. Aus eigener Erfahrung weiß man, wie schwierig dieser Diskurs ist und wie stark die Gefahr dabei ist, aneinander vorbei zu reden, weil man die Sprache und sachlichen Inhalte des jeweils anderen nicht versteht, geschweige denn mit den Fakten vertraut ist. Auf Polemik können Merkel und Roth verzichten. Ihr Beitrag ist ein ausgewogener Diskurs über die Entsprechungen im Gedankengebäude des Strafrechts mit den Erkenntnissen der Hirnforschung. Hier werden insbesondere die Frage der Schuldfähigkeit und die Zweifel an der strafrechtlichen Schuld,



Ausblick

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

Im gemachten Nest – Struktur und Funktionen neuraler Stammzellnischen
Alexander von Holst und Andreas Faissner

Neuropeptide S: ein neuer Transmitter des Gehirns zur Modulation von Ängstlichkeit und Aufmerksamkeit
Tom Baden, Maja Zorovic und Berthold Hedwig

Genetisch-kodierte optische Sensoren des neuronalen Membranpotentials: Was sind die Perspektiven für die hochauflösende Messung elektrischer Signale in kortikalen Hirnstrukturen?
Walther Akemann und Thomas Knöpfel

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 GmbH)
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
Hammelbächerstr. 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.

die sich jetzt zunehmend in unser Bild
drängen, dargestellt.

Von Piefke und Markowitsch erfahren
wir viele Daten über die biologischen Kor-
relate abnormen Verhaltens, wie sie häufig
der Kriminalität zugrunde liegen. Hier
werden neuroanatomische, genetische,
neurochemische, hormonelle Daten und
die Rolle von Drogen, aber auch die Mög-
lichkeiten von Prävention und Therapie
von Straftätern angesprochen.

Der Beitrag von A. Schiemann über
„Risiken und Nebenwirkungen der Hirn-
forschung für das deutsche Strafrecht“ ist
ein Nachdruck eines z.Zt. vielbeachteten
Aufsatzes in der NJW 2004.

Die lakonische Feststellung im Fazit
„Willensfreiheit, so wie die Rechtspre-
chung sie versteht, gibt es nicht“ imponiert
in ihrer Konsequenz.

Gespannt ist der Leser beim Beitrag
von Michel Friedman angelangt, der
als Rechtsanwalt, Journalist, Publizist,
Moderator, Verleger und Doktorand der
Philosophie vorgestellt wird.

„Un po di tuto“ denkt er und findet sich
dann ganz unerwartet mit den genialen
Ideen von Friedrich Nietzsche konfrontiert,
der den Ursprung des Rechts aus
dem Bedürfnis der Schwachen nach
Rache und Ausgleich herleitet. Friedman
schafft den großen Bogen von Nietzsches
Modernität zu der zeitgenössischen
Auseinandersetzung der Hirnforschung
mit den traditionellen Positionen der
Ethikbegründung wie sie z.B. von Robert
Spaemann vertreten werden. Er stärkt der
Hirnforschung den Rücken, wenn diese
postuliert, unsere Werte und damit auch
die Rechtsordnung an einer neuwissen-
schaftlichen Anthropologie und nicht an
theologischen Dogmen oder Spekulationen
zu orientieren. Die originellen und
gescheiterten Ausführungen von Friedman
werden von ihm selber als „vorläufig“
klassifiziert. Da trifft er sich mit der Be-
scheidenheit der Hirnwissenschaften, die
immer vor Augen haben müssen, dass wir
gute Daten aber keine Gewissheit haben
und dass unser Naturbild von heute und
morgen eine entscheidende Ergänzung
finden kann.

**Klaus-Jürgen Grün, Michel Friedman,
Gerhard Roth (Hg.)**

*Entmoralisierung des Rechts
Maßstäbe der Hirnforschung
für das Strafrecht*

*Vandenhoeck & Ruprecht, 2008 Göttingen
192 Seiten mit 6 Abb., kartoniert
ISBN 978-3-525-49131-7
EUR 14,90*

Index 2007-2008

Hauptartikel

- Schutz oder Neuaufbau: Neuroprotektive Effekte des Transforming Growth Faktors- β , auf Kosten einer reduzierten Neurogenese? (L. Aigner, J. Winkler, U. Bogdahn) *1/07, 4-12*
- Bewegungsplanung in der Großhirnrinde – Signale zur Steuerung von kognitiven Neuroprothesen (A. Gail) *1/07, 12-21*
- Was sind und was können olfaktorische Hüllzellen tatsächlich? (K. Wewetzer, G. Brandes) *1/07, 22-26*
- Dissoziative („psychogene“) Gedächtnisstörungen – Neuropsychologie und funktionelle Hirnbildgebung (M. Brand, H. J. Markowitsch) *2/07, 40-46*
- Demenzen: pathogenetische Grundlagen, biochemische Diagnostik sowie reversible Demenzsyndrome (U. Heinemann, I. Zerr) *2/07, 47-54*
- Visuelle Aufmerksamkeit: Von Orten, Eigenschaften und Kontrasten (S. Treue, T. Womelsdorf, J. C. Martinez-Trujillo) *2/07, 55-60*
- Riechen, Schmecken, Lernen: Verhaltensneurogenetik der Drosophila-Larve (B. Gerber, S. Wegener, T. Hendel) *3/07, 80-92*
- Leuchtende Proteine im Nervensystem der Maus (A. Scheller, F. Kirchhoff) *3/07, 93-98*
- Multimodaler Atlas des menschlichen Gehirns: Ein Weg zur integrierten Struktur-Funktionsanalyse (K. Amunts, K. Zilles) *4/07, 112-121*
- Drosophila-Antenne gewährt Einblicke in grundlegende Mechanismen des Hörens (M. C. Göpfert) *4/07, 122-126*
- Hippokampale Estrogensynthese und synaptische Plastizität (L. Fester, J. Prange-Kiel, G. M. Rune) *4/07, 127-134*
- Neuronale Chloridhomöostase: Entwicklungs- und aktivitätsabhängige Regulation von Chloridtransportern (P. Blaesse, H. G. Nothwang) *1/08, 148-158*
- Pheromonkommunikation bei Mäusen: Vom Gen zum Verhalten (F. Zufall, T. Leinders-Zufall) *1/08, 159-164*
- Schallemissionen aus Insektenohren: Hinweis auf aktives Hören? (M. Kössl, D. Möckel, M. Weber, E.-A. Seyfarth) *1/08, 166-173*
- Optische Messung neuronaler Netzwerkdynamik in 3D (W. Göbel, F. Helmchen) *2/08, 184-189*
- Das Inflammasom: Zentrale Schaltstelle zwischen Stresssignalen und der Entzündungsreaktion bei neurodegenerativen Erkrankungen?! (G. Trendelenburg) *2/08, 190-198*
- Neuronale Entwicklung: Nikotinabhängige morphologische und funktionelle Veränderungen des Zentralnervensystems (C. Wessels, G. Winterer) *2/08, 199-204*

- Gehirn-Computer-Schnittstellen (Brain-Computer Interfaces): Anwendungen und Perspektiven (A. Kübler, C. Neuper) *2/08, 204-210*
- Die Cytomatrix der präsynaptischen Aktiven Zone: Molekulare Organisation und Funktion (T. Mittelstaedt, E. Álvarez-Barón, S. Schoch) *3/08, 217-223*
- Mitochondrien: Von der frühen Evolution zu den altersassoziierten Erkrankungen des Menschen (T. Klopstock, A. Bender) *3/08, 224-232*
- M. Parkinson – Zukünftige Therapieoptionen aus der Grundlagenforschung (V. Ries, C. Depboylu, O. Arias-Carrión, W. H. Oertel, G. U. Höglinger) *3/08, 234-241*
- Das endocannabinoide System des Gehirns – von der Neurobiologie zur klinischen Relevanz (N. Wegener, M. Schneider, M. Koch) *4/08, 256-267*
- Motorische Kontrolle der akustischen Orientierung von Grillen (T. Baden, M. Zorovic, B. Hedwig) *4/08, 267-273*
- Die Rolle der Histon-Acetylierung für Lernen und Gedächtnis (S. Benjamin, E. Wolff, K. L. Tucker) *4/08, 274-279*

Artikel des Quartals

- BKCA-Cav channel complexes mediate rapid and localized Ca^{2+} activated K^+ signalling (H. Berkefeld, C. A. Sailer, W. Bildl, V. Rohde, J. O. Thumfart, S. Eble, N. Klugbauer, E. Reisinger, J. Bischofberger, D. Oliver, H. G. Knaus, U. Schulte, B. Fakler) vorgestellt von P. Pedarzi und M. Stocker, *1/07, 27-30*
- Maplike representation of celestial E-vector orientations in the brain of an insect (S. Heinze, U. Homberg) vorgestellt von R. Strauß, *2/07, 62-63*
- Sensory neuron sodium channel Nav1.8 is essential for pain at low temperatures (K. Zimmermann, A. Leffler, A. Babes, C. M. Cendan, R. W. Carr, J.-I. Kobayashi, C. Nau, J. N. Wood P. W. Reeh) vorgestellt von P. Grafé, *3/07, 100-101*
- From synapse to behaviour: rapid modulation of defined neuronal types with engineered GABA receptors (P. Wulff, T. Goetz, E. Leppä, A. M. Linden, M. Renzi, J. D. Swinny, O. Y. Vekovischeva, W. Sieghart, P. Somogyi, E. R. Korpi, M. Farrant, W. Wisden) vorgestellt von A. Draguhn, *4/07, 134-136*
- Behavioural report of single neuron stimulation in somatosensory cortex (A. R. Houweling, M. Brecht) vorgestellt von D. Feldmeyer, *1/08, 174-175*
- A voice region in the monkey brain (C. I. Petkov, C. Kayser, T. Studel, K. Whittingstall, M. Augath, N. K. Logothetis) vorgestellt von J. P. Rauschecker, *2/08, 211-212*
- Efficient inhibition of the Alzheimer's disease beta-secretase by membrane targeting (L. Rajendran, A. Schneider, G. Schlechtingen, S. Weidlich, J. Ries, T. Braxmeier, P. Schwill, J. B. Schulz, C. Schroeder, M. Simons, G. Jennings, H.-J. Knölker, K. Simons) vorgestellt von U. Konietzko und R. M. Nitsch, *3/08, 242-243*
- Neuropeptide S-mediated control of fear expression and extinction: role of intercalated GABAergic neurons in the amygdala (K. Jüngling, T. Seidenbecher, L. Sosulina, J. Lesting, S. Sangha, S. D. Clark, N. Okamura, D. M. Duangdao, Y.-L. Xu, R. K. Reinscheid, H.-C. Pape), vorgestellt von C. T. Wotjak, *4/08, 279-282*

Historischer Artikel

- In Memoriam Philipp Schwartz (1894-1977) Neuropathologe – Patriot – Weltbürger (G. Kreft) *1/07, 31-33*

Nachrufe

- Uli Schwarz (1934-2006), (von J. V. Höltje) *2/07, 64-65*
- Werner J. Schmidt (1950-2007), (von A. Mayerhofer und B. Kretschmer) *2/07, 65-66*
- Sabine Grüsser-Sinopoli (1964-2008), (von H. Flor) *1/08, 177*
- Gerhard Neuweiler (1935-2008), (von B. Grothe) *4/08, 286*

Forschungsförderung/ Institutsvorstellung

- Gründung des Interdisciplinary Center for Neuroscience (ICN) in Frankfurt am Main (H. Zimmermann und T. Deller) *2/07, 66*
- SGB 654: Plastizität und Schlaf (J. Born), *2/07, 67-68*
- Berlin School of Mind and Brain (A. Villringer), *2/07, 70-71*
- NEURON: ein Netzwerk europäischer Forschungsförderer (M. Dorlöcher, H. Lichtenberg) *4/07, 137-139*
- SFB 779: Neurobiologie motivierten Verhaltens (T. Münte), *1/08, 178-180*
- SFB 780: Synaptische Mechanismen neuronaler Netzfunktionen (Synaptic mechanisms of neuronal network function) (P. Jonas), *2/08, 212-213*
- Das Gehirn als Ziel von entzündlichen Prozessen (F. L. Heppner, F. Zipp), *3/08, 248-250*

Streiflicht

- Heidi Klum und das Modellsystem in der Biologie (J. Schmidt), *4/07, 140*

Portrait

- History is (also) telling stories! (R. Grantyn), *3/08, 244-247*
- Neurobiologie – die Sachverwalterin einer „zivilen Evolution“? (R. Grantyn), *4/08, 283-286*



Buchrezensionen

- M. Spitzer: Gottgen und Großmutterneuron (besprochen von A. Hoffmann) 1/07, 37
- M. Schmidbauer: Der Nerventurm (besprochen von G. W. Kreutzberg) 1/07, 38
- M. Spitzer: Vom Sinn des Lebens – Wege statt Werke (besprochen von A. Hoffmann) 2/07, 78
- K. Kessler, F. Tostdorf, R. Ilg, A. Ruß, S. v. Stuckrad-Barre: Neurobiologie pocket (besprochen von M. Synowitz) 3/07, 110
- J. Schwarz, A. Storch. „Parkinson-Syndrome“ und M. Gerlach, H. Reichmann. P. Riederer „Die Parkinson-Krankheit“ (besprochen von C. J. Möller) 4/07, 145-146
- M. Spitzer, W. Bertram (Hrsg.): Braintertainment – Expeditionen in die Welt von Geist und Gehirn (besprochen von A. Hoffmann) 1/08, 181-182
- O. Speck: Hirnforschung und Erziehung – Eine pädagogische Auseinandersetzung mit neurobiologischen Erkenntnissen (besprochen von M. Grub) 3/08, 253-254
- K. J. Grün, M. Friedmann, G. Roth (Hg): Entmoralisierung des Rechts – Maßstäbe der Hirnforschung für das Strafrecht (besprochen von G. W. Kreutzberg) 4/08, 289-290

Autoren

- Aigner, Ludwig 1/07, 4-12
- Alvarez-Barón, Elena 3/08, 217-223
- Amunts, Katrin, 4/07, 112-121
- Arias-Carrión, Oscar 3/08, 234-241
- Baden, Thomas 4/08, 267-273
- Bender, Andreas 3/08, 224-232
- Benjamin, Steffen 4/08, 274-279
- Blaesse, Peter 1/08, 148-158
- Bogdahn, Ulrich 1/07, 4-12
- Born, Jan 2/07, 67-68
- Brand, Matthias 2/07, 40-46
- Brandes, Gudrun 1/07, 22-26
- Deller, Thomas 2/07, 66-67
- Depboylu, Candan 3/08, 234-241
- Dorlöchter, Marlies 4/07, 137-139
- Draguhn, Andreas 4/07, 134-136
- Eggert, Wolff 4/08, 274-279
- Feldmeyer, Dirk, 1/08, 174-175
- Fester, Lars 4/07, 127
- Flor, Herta, 1/08, 177
- Gail, Alexander 1/07, 12-21
- Gerber, Bertram 3/07, 80-92
- Göbel, Werner 2/08, 184-189
- Göpfert, Martin, 4/07, 122-126
- Grafe, Peter 3/07, 100-101
- Grantyn, Rosemarie 3/08, 244-247, 4/08, 283-286
- Grothe, Benedikt 4/08, 286
- Grub, Michael 3/08, 253-254
- Hedwig, Berthold 4/08, 267-273
- Heinemann, Uta 2/07, 47-54
- Helmchen, Fritjof 2/08, 184-189
- Hendel, Thomas 3/07, 80-92
- Heppner, Frank L. 3/08, 248-250
- Hoffmann, Anja 1/07, 37, 2/07, 78, 1/08, 181-182

- Höglinger, Günter U. 3/08, 234-241
- Höltje, Joachim-Volker 2/07, 64-65
- Jonas, Peter 2/08, 212-214
- Kirchhoff, Frank 3/07, 93-98
- Klopstock, Thomas 3/08, 224-232
- Koch, Michael 4/08, 256-267
- Konietzko, Uwe 3/08, 242-243
- Kössl, Manfred 1/08, 166-173
- Kreft, Gerald 1/07, 31-33
- Kretschmer, Beate 2/07, 65-66
- Kreutzberg, Georg W. 1/07, 38, 4/08, 289-290
- Kübler, Andrea 2/08, 204-210
- Leinders-Zufall, Trese 1/08, 159-164
- Lichtenberg, Hella 4/07, 137-139
- Markowitsch, Hans J. 2/07, 40-46
- Martinez-Trujillo, Julio C. 2/07, 55-60
- Mayerhofer, Andreas 2/07, 65-66
- Mittelstaedt, Tobias 3/08, 217-223
- Möckel, Doreen 1/08, 166-173
- Möller, Carsten J. 4/07, 145-146
- Münste, Thomas 1/08, 178-180
- Neuper, Christa 2/08, 204-210
- Nitsch, Roger M. 3/08, 242-243
- Nothwang, Hans Gerd 1/08, 148-158
- Oertel, Wolfgang 3/08, 234-241
- Pedarzani, Paola 1/07, 27-30
- Prange-Kiel, Janine 4/07, 127-134
- Rauschecker, Josef P. 2/08, 211-212
- Ries, Vincent 3/08, 234-241
- Rune, Gabriele M. 4/07, 127-134
- Scheller, Anja 3/07, 93-98
- Schmidt, Joachim 4/07, 140
- Schneider, Miriam 4/08, 256-267
- Schoch, Susanne 3/08, 217-223
- Seyfarth, Ernst-August 1/08, 166-173
- Stocker, Martin 1/07, 27-30
- Strauß, Roland 2/07, 62-63
- Synowitz, Michael, 3/07, 110
- Trendelenburg, George 2/08, 190-198
- Treue, Stefan 2/07, 55-60
- Tucker, Kerry L. 4/08, 274-279
- Villringer, Arno 2/07, 70-71
- Weber, Melanie 1/08, 166-173
- Wegener, Nico 4/08, 256-267
- Wegener, Stephanie 3/07, 80-92
- Wessels, Carina 2/08, 199-204
- Wewetzer, Konstantin 1/07, 22-26
- Winkler, Jürgen 1/07, 4-12
- Winterer, Georg 2/08, 199-204
- Womelsdorf, Thilo 2/07, 55-60
- Wotjak, Carsten T. 4/08, 279-282
- Zerr, Inga 2/07, 47-54
- Zilles, Karl, 4/07, 112-121
- Zimmermann, Herbert 2/07, 66-67
- Zipp, Frauke 3/08, 248-250
- Zorovic, Maja 4/08, 267-273
- Zufall, Frank 1/08, 159-164
- brain 4/07, 112-121
- brain atlas 4/07, 112-121
- brain development 2/08, 199-203
- Brain-Computer Interfaces (BCI) 2/08, 204-210
- calcium 2/08, 184-189, 4/08, 267-273
- cannabis 4/08, 256-267
- caspase-1 2/08, 190-198
- cation-chloride cotransporter 1/08, 148-158
- CAZ 3/08, 217-223
- CB₁-receptor 4/08, 256-267
- cell therapy 3/08, 234-241
- cerebral cortex 4/07, 112-121
- cerebral ischemia 2/08, 190-198
- channel rhodopsin 3/07, 93-98
- chloride-regulation 1/08, 148-158
- chordotonal organ 4/07, 122-126
- CNS repair 1/07, 4-12
- cochlear amplifier 4/07, 122-126
- cognitive neuroprosthetics 1/07, 12-21
- context integration 1/07, 12-21
- cortex 2/07, 55-61
- CSF 2/07, 47-54
- cytoarchitecture 4/07, 112-121
- cytokines 1/07, 4-12
- danger signal 2/08, 190-198
- dementia 2/07, 47-54
- Drosophila 3/07, 80-92
- electroencephalography 2/08, 204-210
- electromotility 1/08, 166-173
- endocannabinoid 4/08, 256-267
- estrogen 4/07, 127-134
- fluorescent proteins 3/07, 93-98
- gene therapy 3/08, 234-241
- GFP 3/07, 93-98
- HAT 4/08, 274-279
- HDAC 4/08, 274-279
- hearing 4/07, 122-126
- hearing organs 1/08, 166-173
- hippocampus 4/07, 127-134
- histone acetylation 4/08, 274-279
- human 4/07, 112-121
- imaging 2/08, 184-189, 4/08, 267-273
- in vivo* 2/08, 184-189
- inflammasome 2/08, 190-198
- inhibitory synapse 1/08, 148-158
- insect antenna 4/07, 122-126
- interleukin-1 β 2/08, 190-198
- larva 3/07, 80-92
- learning 3/07, 80-92, 4/08, 274-279
- major histocompatibility complex 1/08, 159-164
- mechanosensory 4/07, 122-126
- memory 4/08, 274-279
- memory disorder 2/07, 40-46
- mitochondria 3/08, 224-232
- mitochondrial diseases 3/08, 224-232
- motoneurons 4/08, 267-273
- multifunctional protein 1/08, 148-158
- network 2/08, 184-189
- neural stem cells 1/07, 4-12
- neurodegeneration 3/08, 224-232
- neurodegenerative diseases 1/07, 4-12
- neurofeedback 2/08, 204-210
- neurogenesis 1/07, 4-12
- neuron 2/08, 184-189

Key words

- ADHS 2/08, 199-204
- aging 3/08, 224-232
- Alzheimer's dementia 2/07, 47-54
- aromatase 4/07, 127-134
- auditory system 1/08, 148-158
- autobiographical memory 2/07, 40-46
- biosensor 3/07, 93-98

neuron-glia-interaction 1/07, 22-26
neuroprotection 3/08, 234-241
neurorestoration 3/08, 234-241
nicotine 2/08, 199-203
nicotine dependency 2/08, 199-203
non-linear amplification 1/08, 166-173
OEC 1/07, 22-26
olfaction 3/07, 80-92
olfactory epithelium 1/08, 159-164
olfactory system 1/07, 22-26
otoacoustic emissions 1/08, 166-173
parietal reach region 1/07, 12-21
Parkinson's disease 3/08, 234-241
phenotype 1/07, 22-26
pheromone 1/08, 159-164
phonotaxis 4/08, 267-273
pregnancy 2/08, 199-203
presynaptic cytomatrix proteins 3/08, 217-223
primates 2/07, 55-61
puberty 4/08, 256-267
reactive steering 4/08, 267-273
receptive field 2/07, 55-61
receptor architecture 4/07, 112-121
regeneration 1/07, 22-26
reversible dementia 2/07, 47-54
saliency 2/07, 55-61
schizophrenia 4/08, 256-267
self 2/07, 40-46
sensorimotor transformation 1/07, 12-21
 β -Amyloid 2/07, 47-54
StAR 4/07, 127-134
stress 2/07, 40-46
synaptic plasticity 4/07, 127-134
taste 3/07, 80-92
tau 2/07, 47-54
THC 4/08, 256-267
track ball system 4/08, 267-273
transduction 4/07, 122-126
transgenic mouse 3/07, 93-98
trauma 2/07, 40-46
TRP channel 1/08, 159-164
two-photon 2/08, 184-189
tympanal organ 1/08, 166-173
vesicle docking 3/08, 217-223
vesicle priming 3/08, 217-223
visual perception 2/07, 55-61
vomeronasal organ 1/08, 159-164
WIN 55,212-2 4/08, 256-267

Beitrittserklärung:

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

Eintrag in das Mitgliederverzeichnis:

Name _____

Vorname _____

Titel _____

Dienstadresse

Universität/Institut/Firma _____

Straße _____

PLZ, Ort _____

Tel./Fax/eMail _____

Privatadresse

Straße _____

PLZ, Ort _____

Tel./Fax _____

Datum/Unterschrift des neuen Mitglieds

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

Datum/Unterschrift

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

Datum/Unterschrift

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

D-13092 Berlin

Ich optiere für folgende 2 Sektionen:

(bitte ankreuzen)

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

Ich bin Student

(Bescheinigung anbei)

ja nein

Jahresbeitrag:

(bitte ankreuzen)

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

Überweisung:

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

Einzug über VISA-Kreditkarte:

Einzug über EUROcard:

Kartenummer _____

Exp.Date _____

Betrag _____

Name _____

Unterschrift _____

BANKEINZUGSERMÄCHTIGUNG

Ich ermächtige die Neurowissenschaftliche Gesellschaft e.V. von meinem

Konto Nr. _____

bei der Bank _____

BLZ _____

einmal jährlich den Mitgliedsbeitrag in Höhe von € _____ einzuziehen

Ort, Datum _____

Unterschrift _____

Kontoinhaber _____

Anschrift _____

Der perfekte Einstieg in die Neurowissenschaften

www.spektrum-verlag.de

Jetzt erschienen:



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, 980 S., 700 Abb., geb.
€ (D) 89,95 / € (A) 92,48 / CHF 140,-
ISBN 978-3-8274-2028-2

- ▶ 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: Dezember 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 CHF-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

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

■ **LabMaster** – Integrated Modular Monitoring System



New



■ **MultiConditioning System**



■ **Fear Conditioning System**

New



■ **PhenoMaster** – Fully Automated High Throughput Multi-Dimensional 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