

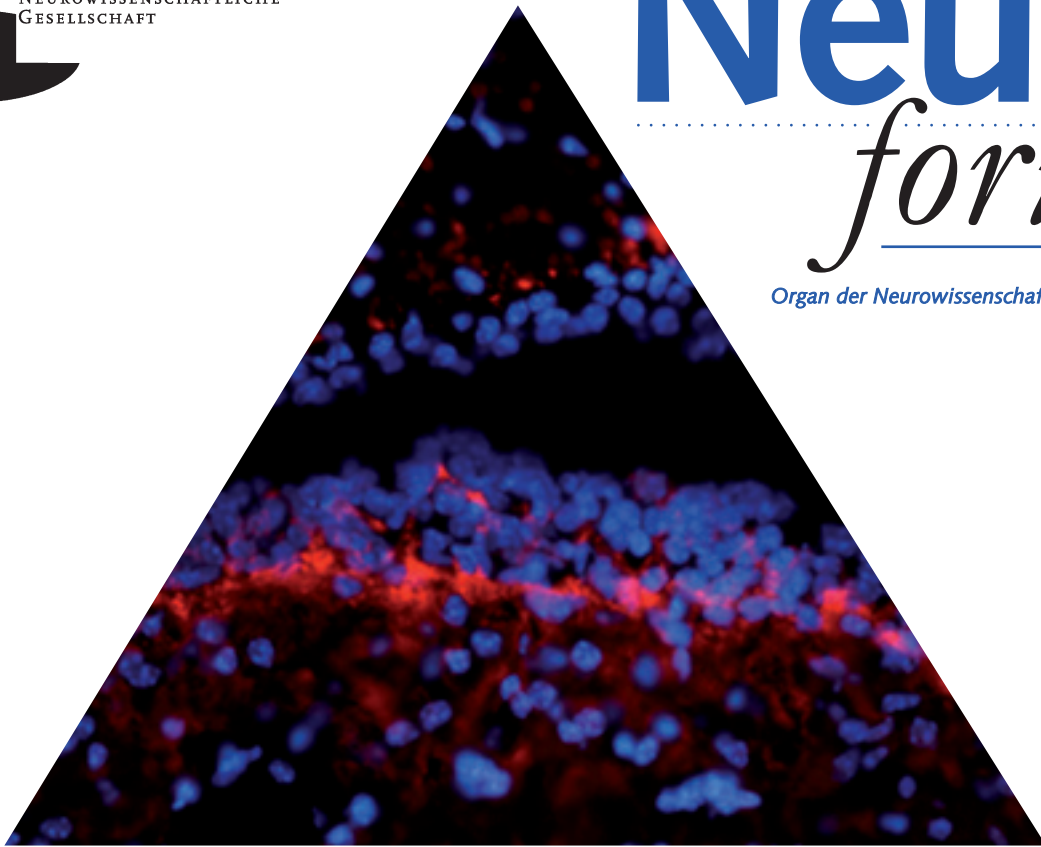
2.09

Perspektiven der Hirnforschung



Neuro forum

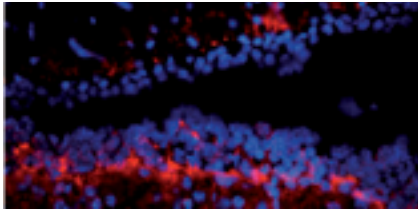
Organ der Neurowissenschaftlichen Gesellschaft



Im gemachten Nest - Struktur und Funktionen neuraler Stammzellnischen

Neuropeptid S: Ein neues Transmittersystem im Gehirn

Functional proteomics identify comichon proteins as auxiliary subunits of AMPA receptors



Zum Titelbild: Die Immunfluoreszenzaufnahme zeigt die Expression des 473HD-Epitopes in der lateralen Ventrikelwand des adulten Säugerhirns als Beispiel spezifischer extrazellulärer Matrixkomponenten der neuralen Stammzellnische (s. Artikel von Holst und Faissner, S. 44).



**Vorstand der
Amtsperiode 2009/2011**

Präsident:
Prof. Dr. Sigrun Korsching, Köln

Vizepräsident:
Prof. Dr. Herta Flor, Mannheim

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. Mathias Bähr, Göttingen

Kognitive Neurowissenschaften:
Prof. Dr. Andreas Engel, Hamburg

Molekulare Neurobiologie:
Prof. Dr. Eckart Gundelfinger, Magdeburg

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

Systemneurobiologie:
Prof. Dr. Stefan Treue, Göttingen

Verhaltensneurowissenschaften
Prof. Dr. Monika Stengl, Kassel

Zelluläre Neurobiologie:
Prof. Dr. Hanns Hatt, Bochum

Inhalt 43

HAUPTARTIKEL

Alexander von Holst und Andreas Faissner 44
Im gemachten Nest – Struktur und Funktionen neuraler Stammzellnischen

**Kay Jüngling, Thomas Seidenbecher, Jörg Lesting,
Rainer K. Reinscheid und Hans-Christian Pape** 56
Neuropeptid S: Ein neues Transmittersystem im Gehirn

ARTIKEL DES QUARTALS

**Schwenk, J., Harmel, N., Zolles, G., Bildl, W., Kulik, A., Heimrich, B.,
Chisaka, O., Jonas P, Schulte U, Fakler B. und Klöcker, N.** 62
Functional proteomics identify cornichon proteins as auxiliary subunits of AMPA receptors.

NACHRUF

Rainer Klinke (1936-2008) 64

HEIMKEHRERBÖRSE

Dorothe A. Poggel, Boston, USA 55

METHODENKURS

Data Analysis in Neural Gene Expression Profiling using Microarrays 65

NACHRICHTEN AUS DER NEUROWISSENSCHAFTLICHEN GESELLSCHAFT

Stellungnahme der NWG zu Tierversuchen 66

Who is who im Vorstand der Neurowissenschaftlichen 67

Gesellschaft – die neuen Vorstandsmitglieder stellen sich vor 69
Protokoll der Mitgliederversammlung

DFG und indisches Department of Science & Technology verbessern 72

die Möglichkeiten für deutsch-indische Projektzusammenarbeit in 72
allen Bereichen der Grundlagenforschung

Neues DFG-Büro in Japan und neues Förderinstrument für deutsch-japanische 72
Forschungskooperationen

Neue Großgeräteinitiative „MR-PET für medizinische Bildgebung“ 72

PREISE

Eric Kandel Young Neuroscientists Prize 2009 73

BÜCHER

Wissen-Hörbuch „Hirnforschung 2 - Wie wir denken und entscheiden“ 73

AUSBLICK

74

IMPRESSUM

74



Im gemachten Nest – Struktur und Funktionen neuraler Stammzellnischen

Alexander von Holst und Andreas Faissner

Zusammenfassung

Die neurale Stammzellnische sorgt für eine spezialisierte Umgebung, die den Erhalt neuraler Stammzellen in bestimmten Regionen des Vorderhirns sicherstellt und die fortgesetzte Bildung von Gliazellen und Neuronen ermöglicht. Die Nische umfasst verschiedene Zelltypen und eine spezialisierte extrazelluläre Matrix (EZM). Es konnte anhand von Untersuchungen zur Rolle von Tenascin-C (Tnc) für neurale Stammzellen gezeigt werden, dass die EZM der Nische nicht allein permissiv, sondern instruktiv auf das Stammzell Kompartiment wirkt. Diese Erkenntnisse wurden durch den systematischen Einsatz der Induktionsgenfallentechnologie in embryonalen, neuralen Stammzellen gewonnen, der Sam68 als neues Zielgen von Tnc zu Tage gefördert hat. Das alternative Spleißen der großen Tnc-Isoformen wird selektiv durch Sam68 und Pax6 gefördert. Durch den Einsatz der Genfallentechnologie gelang es, mechanistisch neue Wege der EZM-abhängigen Signalisierung aufzuzeigen, die langfristig auch für die translationale Stammzellforschung relevant sind. Es wurde ferner gezeigt, dass die Kohlenhydratstrukturen der Chondroitinsulfat-Proteoglykane (CSPG) auf das Schicksal neuraler Stammzellen einwirken. Das Fehlen der CSPG-Zucker begünstigt die Gliogenese zu Lasten der Neurogenese. Zudem sind die Kohlenhydratstrukturen und deren Sulfatierung für die Proliferation neuraler Stammzellen notwendig. Der EZM kann eine wichtige, instruktive Rolle in der Nische zugeordnet werden, die Überleben, Proliferation, Selbsterhalt und Zellschicksal neuraler Stammzellen orchestriert.

Abstract

Pampered in the Nest – Structure and Functions of Neural Stem Cell Niches.

The neural stem cell niche provides a specialised environment that guarantees the maintenance of neural stem cells in specific regions of the telencephalon and thus secures the continuous generation of glia and neurons. The niche comprises different cell types and a specialised extracellular matrix (ECM). Investigations of the roles of tenascin C (Tnc) for neural stem cells revealed that the ECM of the niche is not only permissive, but also instructive. This result was obtained by the systematic application of the gene trap technology to embryonic neural stem cells that led to the identification of Sam68 as novel target gene of Tnc-dependent signalling. Sam68 and Pax6 selectively promoted the alternative splicing of the large Tnc-isoform. Using the gene trap technology, it was thus possible to uncover novel pathways of ECM-dependent signalling that promise to be relevant for translational stem cell research. It could further be shown that the carbohydrate structures of chondroitin sulfate proteoglycans (CSPGs) influence the fate of neural stem cells. The lack of CSPGs should be CSPG-sugars favours gliogenesis at the expense of neurogenesis. Furthermore, the carbohydrate structures and their sulfation are necessary for neural stem cell proliferation. The ECM may thus be attributed an important functional role in the niche that orchestrates survival, maintenance and fate of neural stem cells.

Keywords: neural stem cell; stem cell niche; neurogenesis; extracellular matrix; gene trap

Einleitung

Die Proliferation neuraler Stammzellen, die Migration von Vorläuferzellen, die Differenzierung von Nervenzellen und Gliazellen sowie die Vernetzung des Zentralnervensystems stellen wichtige Schritte

auf dem Weg zur funktionellen Reifung des Organs dar. Im Laufe der letzten Dekade sind wesentliche Fortschritte im Verständnis der molekularen Grundlagen zellulärer Interaktionen erarbeitet worden. Man unterscheidet gemäß Wirkungsmechanismus Wachstum fördernde sowie inhibitorische

Faktoren, die entweder substrat- bzw. membranassoziiert präsentiert werden. Zudem wurden diffusible chemoattraktive sowie chemorepulsive Faktoren aufgedeckt. Die Aufklärung der Sequenzen dieser Genprodukte legte die Einordnung in eine übersichtliche Zahl distinkter Genfamilien, die durch charakteristische strukturelle Merkmale ausgezeichnet sind, nahe. Hierbei werden der Immunglobulin- (Ig-superfamily) sowie der Cadherin- Superfamilie in erster Linie membranvermittelte, adhäsive Zellinteraktionen zugeordnet, wohingegen die Ephrine und komplementären Eph-Kinasen in der Regel ortsständige Abstoßungs- oder Vermeidungsreaktionen vermitteln. Vorwiegend fördernde oder hemmende Funktionen werden im Bereich der chemotaktisch wirksamen Faktoren den Netrinen bzw. Semaphorinen und slit zugeschrieben. In der letztgenannten Gruppe ist der Übergang zu lokalen Aufgaben fließend, da chemodiffusible Faktoren mit Komponenten des Extrazellulärtraumes interagieren und dort fixiert werden können.

Vergleichsweise weniger weiß man über die Extrazellulärmatrix (EZM) des ZNS (siehe Exkurs 1), obgleich Moleküle dieser Stoffgruppe in wachsender Zahl nachgewiesen wurden. Die Subgruppe anti-adhäsiver Glykoproteine des ZNS scheint hierbei in besonderer Weise geeignet, die vielfältigen Differenzierungsprozesse zu vermitteln. Die Verfügbarkeit spezifischer Reagenzien sowie molekularbiologische Untersuchungen haben eindeutige Hinweise geliefert, dass diese Komponenten differenziell und topologisch diskret im ZNS exprimiert werden. Über die mögliche funktionelle Bedeutung dieser Regulation ist vergleichsweise wenig bekannt. Hierbei stellen sich mehrere Fragen, z.B. auf welchem Wege die Komponenten der EZM in definierbarer Weise die Differenzierung neuraler Stamm-/Vorläuferzellen beeinflussen, ob die EZM geeignet ist, lokale Spezifitäten zu codieren, und ob die molekularen Komponenten durch geordnete Architekturen den Zellumgebungsraum strukturieren. Ein weiterer bedeutsamer Aspekt betrifft die Regeneration zentralnervöser Gewebe oder adulter neurogener Regionen, ein zentrales Problem der klinischen und experimentellen Neurologie. Arbeiten der letzten Jahre haben verdeutlicht, dass auch im adulten ZNS Stamm-/Vorläuferzellen persistieren, die im Zuge von Läsionen oder Krankheitsprozessen aktivierbar sind. Die hierbei wirksamen Kontrollmechanismen sind erst ansatzweise bekannt, aber von großer Bedeutung, wenn man die Nutzung dieser potenziellen Ressourcen im Kon-

2nd European Synapse Meeting

10-13 November 2009, Göttingen (Germany)

Max Planck Institute for Biophysical Chemistry

Organisers: Reinhard Jahn, Nils Brose and Erwin Neher

Receptors and Postsynaptic Function

Bernhard Bettler
Monica Di Luca
Richard L. Huganir
Christophe Mulle
Roger Nicoll
Yael Stern-Bach

Integrative Synaptic Function and Dysfunction

Thomas Bourgeron
Andreas Lüthi
Daniëlle Posthuma
Nils Brose
Erin M. Schuman

Electrophysiology of Synaptic Transmission in Individual Synapses and Small Synaptic Networks

Michael Häusser
Wade Regehr
Massimo Scanziani
Angus Silver

Membrane Traffic in the Presynapse

Jose Rizo-Rey
Christian Rosenmund
Timothy A. Ryan
Matthijs Verhage

Neurotransmitters

Dwight Bergles
Robert Edwards

Approaches to the Study of Single Synapses

Gerard Borst
Peter Jonas
Thomas Kuner

Keynote Lecture

Thomas C. Südhof

Registration deadline

10 October 2009

ESM2009.mpg.de

Conference fee

200 €

Early Bird rate until 10 August

160 €

Discount for students

40 €





MODI DER STAMMZELLEILUNG

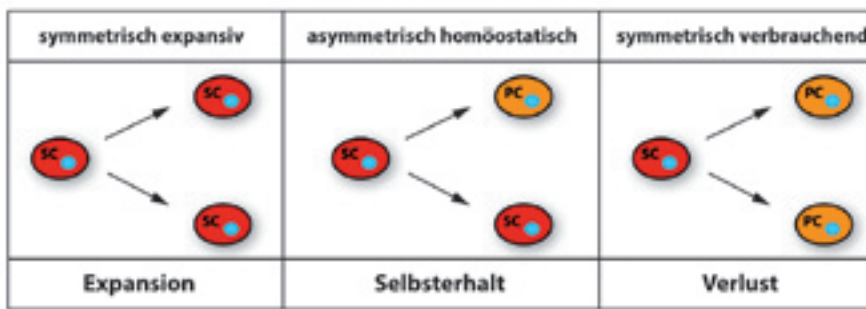


Abb. 1: Schematische Darstellung der verschiedenen Arten der Proliferation von Stammzellen. Die Art der Zellteilung ist nicht symmetrisch oder asymmetrisch im geometrischen Sinn, sondern bezieht sich auf das Zellschicksal der Tochterzellen, die entweder eine Stammzelle (SC) bleiben oder zu einer Vorläuferzelle (PC) werden. Obwohl die asymmetrische Proliferation von Stammzellen den Selbsterhalt gewährleistet, ist so ein Mechanismus nicht notwendig, wenn die Anzahl der symmetrisch expansiven und symmetrisch verbrauchenden Teilungsereignisse ausgeglichen ist.

text der regenerativen Medizin anstrebt. Die Arbeiten unseres Labors gehen davon aus, dass der Zellumgebung eine wichtige, sowohl modulierende als auch instruktive Rolle bei diesen Prozessen zukommt.

Stammzellen und die Stammzellnische

In den meisten Organen stehen somatische Stammzellen an der Basis einer Zellstammbaumhierarchie. Sie sind ein Leben lang für die Erneuerung der Zellen, aus denen das jeweilige Organ besteht, und somit für die Aufrechterhaltung der Organfunktion verantwortlich. Die somatischen Stammzellen sind unter physiologischen Bedingungen in ihrem Organ diejenigen Zellen, die sich durch einen längeren Zellzyklus auszeichnen und sich entsprechend selten teilen. Zentral für die Biologie von Stammzellen ist es, zu verstehen, wie ein Gleichgewicht zwischen dem Selbsterhalt der Stammzellpopulation und der Differenzierung zu den spezialisierten Zelltypen aufrechterhalten wird. Eine Stammzelle kann verschiedene Modi der Zellteilung durchlaufen, die anhand des Zellschicksals der Tochterzellen unterschieden werden (Abbildung 1). So kann eine symmetrische Zellteilung zwei Tochterzellen generieren, die wiederum Stammzellen sind. Dieser Zellteilungsmodus würde zur Expansion der Stammzellpopulation führen. Eine asymmetrische Teilung generiert als Tochterzellen eine Stammzelle und eine sich rasch teilende Vorläuferzelle, wobei letztere bereits unwiderruflich den Weg zur Differenzierung eingeschlagen hat. Ein asymmetrischer Zellteilungsmodus gewährleistet ein Gleichgewicht zwischen Selbsterhalt und Differenzierung. Eine verbrauchende, symme-

trische Zellteilung von Stammzellen bringt zwei sich weiter differenzierende Vorläufer als Tochterzellen hervor. Dieser Fall hat den Verlust der Stammzelle zur Folge und eine Vielzahl solcher Teilungsereignisse würde langfristig zum vollständigen Verbrauch der Stammzellpopulation eines Gewebes führen. Stammzellen sind daher für die meisten mehrzelligen Organismen essenziell.

Die Stammzellen eines Organs sind in einer besonderen Umgebung angesiedelt, die als Stammzellnische bezeichnet wird. Diese Nische stellt eine Region dar, die auf die Selbsterneuerung, das Überleben und den Erhalt von Stammzellen spezialisiert ist. Man nimmt generell an, dass es in jeder Nische neben den Stammzellen mindestens eine weitere Nischenzelle und/oder spezialisierte extrazelluläre Matrix (EZM) - Strukturen gibt, die für die Verankerung und den Erhalt der Stammzellen in der Nische essenziell sind. So ist beispielsweise die Aufrechterhaltung der spermatogonialen Stammzellen im Hoden von Mäusen von dem Repertoire der Gene abhängig, die in den Sertolizellen unter der Kontrolle des Transkriptionsfaktors Erm stehen. Die Erm-defizienten Mäuse sind unfruchtbar, denn alle spermatogonialen Stammzellen differenzieren zu reifen Spermien und hinterlassen eine leere Nische, weil essenzielle Signale der als Nischenzelle fungierenden Sertolizellen zum Selbsterhalt der spermatogonialen Stammzellen fehlen.

Die adulte neurale Stammzellnische

Die neurale Stammzellnische wurde zunächst indirekt als Region im adulten Gehirn beschrieben, in der eine fortgesetzte Neurogenese stattfindet. Die Neurogenese

ist dort auf die subventrikuläre Zone (SVZ) der lateralen Ventrikelwand des Vorderhirns und die subgranuläre Zone im hippocampalen Gyrus dentatus beschränkt. In der lateralen Ventrikelwand finden sich spezialisierte SVZ-Astrozyten, die auch als Typ B-Zellen bezeichnet werden und sich langsam teilende, adulte neurale Stammzellen darstellen (Abbildung 3). Aus ihnen gehen sich rasch teilende Vorläuferzellen hervor, die auch als „transient amplifying cells“ oder Typ C-Zellen bezeichnet werden. Diese sich rasch teilenden Vorläuferzellen generieren wiederum Neuroblasten oder Typ A-Zellen, welche die SVZ verlassen. Die Neuroblasten wandern in Ketten aufgereiht von der lateralen Ventrikelwand über den rostralen Wanderungsstrom (RMS) in den olfaktorischen Bulbus. Die rostrale Orientierung erhalten die Neuroblasten dabei durch einen Gradienten des EZM-Moleküls slit, der über den Fluss der Cerebrospinalflüssigkeit zustande kommt. Für den Gradienten ist der Schlag der Cilien der Ependymzellen, welche die innere Ventrikelwand auskleiden, verantwortlich. Im olfaktorischen Bulbus angekommen, verlassen die Neuroblasten den RMS einzeln in einer radialen Migration, die von den EZM-Molekülen Tenascin-R und Reelin abhängt. Die aus der SVZ stammenden Neuroblasten differenzieren sich schließlich im Bulbus zu inhibitorischen, olfaktorischen Interneuronen (periglomerulären Zellen und Körnerzellen). Zur zellulären Komplexität der adulten neuralen Stammzellnische zählen auch die Endothelzellen der Blutkapillaren.

In den letzten Jahren wurden zahlreiche Faktoren identifiziert, welche die Neurogenese in der neuralen Stammzellnische des erwachsenen Gehirns steuern. Obwohl die zellulären Quellen und Zielzellen noch nicht im Detail verstanden sind, kann man diese Faktoren anhand ihrer Wirkungsweise oder Herkunft in verschiedene Klassen unterteilen. Zunächst sind Zell-Zell-Interaktionen zu nennen, die durch diffusible Morphogene oder Wachstumsfaktoren und ihre Rezeptoren vermittelt werden, wie beispielsweise sonic hedgehog (shh), Mitglieder der Wnt-Genfamilie, EGF oder PEDF. Hierzu gesellen sich klassische Signale der Jagged/Notch oder der Ephrin/Eph-Kinase-Interaktionen. Außerdem sind weit reichende Signale wie der Neurotransmitter GABA und der Co-Transmitter ATP oder das Hormon Prolactin zu berücksichtigen. Schließlich spielen die zellulären Interaktionen mit der extrazellulären Matrix, die in der SVZ als „Frakton“ bezeichnet wurde, eine Rolle (siehe Exkurs 1).

Exkurs 1

Die extrazelluläre Matrix (EZM) des Nervensystems

Man unterscheidet bei der Extrazellulärmatrix die Glykoproteine einerseits und die Proteoglykane andererseits. Innerhalb der Klasse der Glykoproteine wird die Gruppe der Faser bildenden Proteine, die in der großen Genfamilie der Kollagene mit mehr als 20 Genen zusammengefasst sind, von den übrigen Proteinen unterschieden. Kollagene treten im ZNS in der Regel in der Nachbarschaft glialer Endfüßchen oder in Verbindung mit der Basalmembran der Blutgefäße auf. Laminin-111 ist ein klassischer Baustein der Basalmembran und gehört ebenfalls einer wachsenden Genfamilie an, die mehr als zehn Mitglieder umfasst. Die Laminine werden durch Kombination einzelner Ketten (α -, β - und γ - Ketten), die zu Heterodimeren oder -trimeren gefügt werden, gebildet. Charakteristisch ist ein multimodularer Aufbau mit mehreren Ketten, mit einer Vielzahl von EGF-artigen, cysteinreichen Motiven. Es sind mehrere Mutationen innerhalb der Familie beschrieben worden, die unter anderem im Menschen Subformen der muskulären Dystrophie verursachen.

Eine weitere, große Gruppe von EZM-Proteinen umfasst die anti-adhäsiven Glykoproteine des ZNS, die Mitglieder der Thrombospondin- sowie der Tenascin-Genfamilien enthalten. Thrombospondin wurde ursprünglich in Blutplättchen gefunden und ist durch die TSP-Domänen charakterisiert. Thrombospondine sind auch im Nervensystem präsent und vermitteln fördernde Einflüsse der Astrozyten auf die Synaptogenese. Die Tenascine umfassen die Gene Tenascin-C, -R, -W und -X und lassen sich erstmals bei den Urochordaten nachweisen, nicht aber in Insekten. Damit bilden die Glykoproteine eine evolutionsbiologisch vergleichsweise rezente Gruppe. Tenascin-C und Tenascin-R stellen hierbei die aktuell am besten charakterisierten EZM-Proteine des Nervensystems dar. Strukturell ist Tenascin-C durch einen cysteinreichen Aminoterminus, 13,5 „egf-type repeats“, einer Reihe von Fibronectin-TypIII (FNIII)-Modulen und einer karboxyterminalen Homologie zu Fibrinogen-b/g gekennzeichnet. Mehrere Arbeitsgruppen haben ein Struktur funktionsmodell für Tenascin-C erarbeitet und u.a. die das Axonwachstum stimulierende Region lokalisiert. Es zeigte sich, dass auch die alternativ gespleißten FNIII-Domänen von Tnc funktionelle Eigenschaften vermitteln. Eine systematische Analyse neuraler Transkripte ergab, dass eine große Zahl distinkter Isoformen existiert, die durch variable Kombination von FNIII-Domänen generiert werden. Damit eröffnet sich die Perspektive, dass Tenascin-C-Varianten lokale Spezifitäten perineuraler Räume determinieren könnten.

Im Hinblick auf die Rezeptoren für distinkte, funktionelle Tenascin-C-Domänen wurden das Ig-Superfamilienmitglied F3/Contactin/F11, verschiedene heterodimere Integrine sowie die Chondroitinsulfat-Proteoglykane (CSPGs) Neurocan und Phosphacan (s.u.) beschrieben. DSD-1-PG/Phosphacan, das Maushomolog des Chondroitinsulfat-Proteoglykans Phosphacan, wird von Gliazellen sezerniert und stellt eine Spleißvariante der Rezeptorprotein-Tyrosinphosphatase- β/ζ (RPTP- β/ζ) dar, die in einer kleinen und einer großen transmembranären Variante vorkommt. RPTP- β/ζ gilt als möglicher Rezeptor für Tenascin-C und könnte eine Verbindung zu Tenascin-C-abhängigen Signaltransduktionsketten knüpfen.

Die CSPGs stellen eine Subgruppe der größeren Familie der Proteoglykane dar. Kennzeichnendes Merkmal dieser Gruppe ist, dass einem Proteinkern post-translational mindestens eine spezifische Glykosaminoglykan-Seitenkette angeheftet wird. Es handelt sich hierbei um lange Zuckerketten aus bis zu hundert Kohlenhydrat-Dimeren, die als Grundbausteine der komplexen Zucker fungieren. Man differenziert zwischen Heparan-, Chondroitin-, Dermatan und Keratansulfaten, sowie der Hyaluronsäure. Chondroitinsulfate z.B. werden von Dimeren aus Galaktosamin und Glucuronsäure (in 1,4-Verknüpfung) aufgebaut. Die Ketten sind in der Regel O-glykosidisch an die Aminosäuren Serin oder Threonin des Kernproteins gebunden. Die Komplexität der Verbindungen wird dadurch gesteigert, dass die Kohlenhydratdimere an distinkten Positionen sulfatiert werden. Die räumliche Verteilung der Sulfatgruppen stiftet einen sog. Sulfatierungscode, der biologisch signifikant ist. So konnte gezeigt werden, dass sulfatierte Motive in Heparansulfat-Bindungsstellen für Anti-Thrombin, „platelet-derived growth factor“ (PDGF) und den „fibroblast growth factor“ (FGF) darstellen. Proteoglykane werden nach der Natur der Zuckerketten in Subgruppen gegliedert, z.B. Chondroitinsulfat- und Heparansulfat-Proteoglykane. Eine weitere Spezifizierung wird auf der Grundlage der Kernproteine vorgenommen. Heparansulfat Proteoglykane des ZNS sind in der Regel membranständig und unterteilen sich in die Syndekane mit Transmembrandomäne und die Glypikane, die Glykosylphosphatidylinositol-(GPI)-gekoppelt vorliegen. Aufgrund



UNCOMPROMISING QUALITY.

Fine Science Tools is committed to serving the world's scientific and biomedical research communities with a full range of precision surgical and micro-surgical instruments. Unparalleled quality and customer service has made us the leading global distributor of fine European surgical tools.

finescience.de
+49 (0) 6221 905050

F · S · T[®]
FINE SURGICAL INSTRUMENTS FOR RESEARCH™



der spezifischen Bindungsstellen spielen diese Proteoglykane eine wichtige Rolle bei Signalierungsprozessen, z.B. für FGF-2, PDGF und auch sonic hedgehog (shh), wobei die Proteoglykane die Faktoren immobilisieren und den spezifischen Rezeptoren präsentieren.

Die Chondroitinsulfat Proteoglykane treten im ZNS in der Regel als lösliche Komponenten des Extrazellulärraums auf. Die wichtigste Gruppe sind hierbei die Lectinane, deren Proteinkerne eine lectinartige Domäne sowie eine Bindungsstelle für Hyaluronsäure besitzen. Bekannte Mitglieder sind Versican, Neurocan und Brevican, die im ZNS auftreten. Neurocan ist als ein Tnc-Ligand beschrieben worden, sodass die Lectinane zur Vernetzung der Glykoproteine der EZM einerseits und der Hyaluronsäure andererseits beitragen. Membrangebundene CSPGs sind das bereits erwähnte RTP-

β/ζ sowie NG2, ein CSPG, das als Marker für Oligodendrozyten eingesetzt wird. Auch auf der Ebene der CSPGs findet sich ein Sulfatcode der Chondroitinsulfate, der spezifische Bindungsstellen für diverse Faktoren generiert, z.B. für Pleitrophin und Midkine, Faktoren, die auch die Proliferation neuraler Stamm/Vorläuferzellen modulieren. Unsere Arbeitsgruppe hat mithilfe des monoklonalen Antikörpers 473HD das sog. DSD-1-Epitop entdeckt, das sich in der Folge als Oberflächenmarker radialer Glia und neuraler Stamm/Vorläuferzellen herausgestellt hat. Das Epitop beruht auf Chondroitinsulfat-D-Motiven und spezifisch positionierten Sulfatgruppen im Kohlenhydratgerüst.

Die EZM bildet aufgrund der Interaktion ihrer Komponenten ein komplexes Netzwerk miteinander verknüpfter Makromoleküle. Zunächst wurden die strukturellen Funktionen der EZM in den Vordergrund gestellt,

z.B. im Bindegewebe. In der Folge zeigte sich, dass die Komponenten der EZM zahlreiche spezifische Bindungsstellen für zelluläre Rezeptoren und extrazelluläre Liganden besitzen. Eine Funktion der EZM besteht darin, Zytokine, Wachstumsfaktoren, chemotaktische Faktoren und Morphogene zu immobilisieren und zu speichern. Daraus ergeben sich vielfältige Einflüsse auf Proliferations-, Migrations- und Differenzierungsprozesse. Eine weitere Funktion der Matrix besteht in der Stabilisierung von Geweben nach Läsionen. Im ZNS ist die EZM eine wesentliche Struktur der Narbe. Hierbei werden insbesondere die CSPGs inhibitorische Funktionen zugeschrieben. In jüngerer Zeit wurden Ansätze entwickelt, durch den Verdau der Extrazellulärmatrix mit dem bakteriell abgeleiteten Enzym Chondroitinase ABC, das selektiv die Chondroitinsulfate und Hyaluronan degradiert, die Regenerationsfähigkeit nach Rückenmarksläsionen zu steigern. In diesem Bereich wird auch der therapeutische Einsatz im Menschen vorbereitet.

In Anbetracht der funktionellen Konnotationen haben die Ablationen von EZM-Komponenten ein variables Bild ergeben. Einerseits sind einzelne Laminine und Fibronectin für die embryonale Entwicklung von Säugern unverzichtbar. Andererseits sind Knock-out-Experimente mit Mitgliedern der Tenascin-Familie oder verschiedenen CSPG-Genen mit dem Leben und der Haltung homozygoter Mutantenkolonien vereinbar. Allerdings erbrachten Feinanalysen in jüngerer Zeit zahlreiche Abweichungen und Auffälligkeiten. Zum Beispiel führt die Eliminierung der Tenascin-C-Proteine zu subtilen Veränderungen neurochemischer Subsysteme, des Verhaltens, der Neuroanatomie, der sog. „long term potentiation“, einem Parameter der synaptischer Plastizität, und des Stammzellkompartiments im Nervensystem, aber auch in anderen Organen. Damit erscheint die EZM als ein wichtiger und facettenreicher Bestandteil der Stammzellnische.

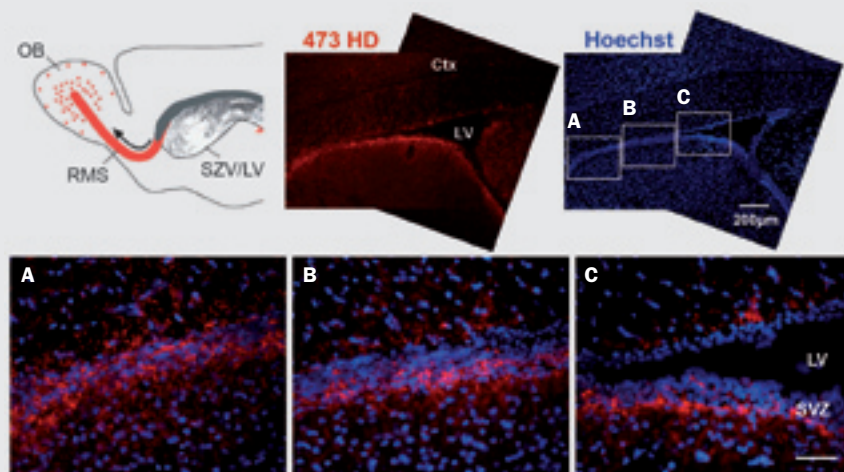


Abb. 2: Expression von 473HD-immunoreaktiven Chondroitinsulfaten in der neuralen Stammzellnische. Schematische Darstellung der Neurogenese aus neuralen Stammzellen der subventrikulären Zone (SVZ) der lateralen Ventrikelwand im Vorderhirn adulter Nagetiere. Die neugeborenen Neuroblasten erreichen den olfaktorischen Bulbus (OB) über den rostralen Wanderungsweg (RMS). Die Tafeln zeigen immunzytochemische Färbungen gegen 473HD-Epitope (rot) in sagittalen Schnitten in der Übersicht (oben) und in Ausschnittsvergrößerungen (Rahmen A, B und C). Es fällt auf, dass 473HD-Epitope tragende Chondroitinsulfate selektiv in der lateralen Ventrikelwand exprimiert sind. Die Zellkerne sind durch Hoechst markiert (blau). Abkürzungen Ctx – Kortex, LV – lateraler Ventrikel. Maßstabsbalken in C: 50 μ m.

Die embryonale neurale Stammzellnische

Die adulte neurale Stammzellnische wurde anatomisch und ultrastrukturell gut charakterisiert. Die embryonale neurale Stammzellnische, aus der die adulte Nische hervorgeht, stellt eine sehr dynamische Struktur dar. Sie verändert sich im Laufe der Entwicklung bezüglich der molekularen Zusammensetzung,

der Identität der neuralen Stammzellen und der unterschiedlichen Nachkommen, die zu definierten Entwicklungsstadien hervorgebracht werden. Gemäß dem momentanen Verständnis entsprechen während der frühen Entwicklung neuroepitheliale Zellen den neuralen Stammzellen, die sich in der Expansionsphase symmetrisch teilen und dadurch weitere neurale Stammzellen erzeugen. Neuroepitheliale Zellen wandeln sich in radiale

Gliazellen, die mit einem basalen Fortsatz an der pialen und mit einem apikalen Fortsatz an der ventrikulären Oberfläche verankert sind. Während des Zellzyklus zeigen die radialen Gliazellen in der ventrikulären Zone (VZ) das Phänomen der interkinetischen Kernmigration. Das Soma der radialen Gliazellen wandert während der G1-Phase zur basalen Seite der VZ, wo die S-Phase durchlaufen wird und in der G2-Phase zur ventrikulären Oberfläche,

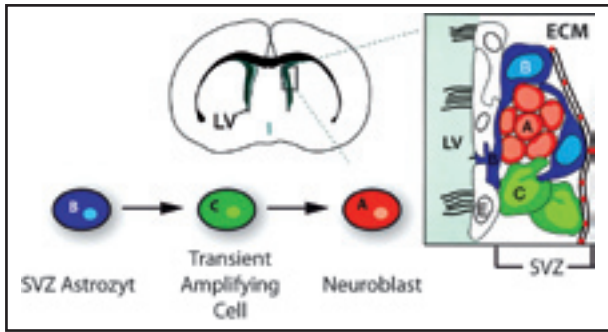


Abb. 3: Aufbau der adulten neuralen Stammzellnische der lateralen Ventrikelwand. Der schematische Querschnitt zeigt die Lage des lateralen Ventrikels (LV) im adulten Vorderhirn an. Die Vergrößerung verdeutlicht die räumliche Anordnung der verschiedenen Zelltypen in der lateralen Ventrikelwand an. Die subventrikuläre Zone (SVZ) schließt sich unmittelbar an die Ependymzellschicht (E) an. Aus den adulten neuralen Stammzellen (blau, auch SVZ-Astrozyt oder Typ B-Zelle) gehen die sich rasch teilenden Vorläuferzellen (grün, transient amplifying cell oder Typ C-Zellen) hervor, die wiederum die Neuroblasten (rot, auch Typ A-Zellen) generieren. Alle Zellen sind von spezialisierter extrazellulärer Matrix (ECM – weiße Zwischenräume) umgeben. Die ebenfalls zur Nische gehörenden Kapillaren und Endothelzellen sind angedeutet. (Modifiziert nach Doetsch et al. 1999)

wo die Mitose stattfindet. Während der Neurogenese teilen sich radiale Gliazellen asymmetrisch und bringen ein postmitotisches Neuron und eine teilungsaktive Vorläuferzelle hervor. Anschließend verlässt das Neuron die ventrikuläre Zone und wandert entlang der radialen Gliafaser in Richtung der pialen Oberfläche in einem charakteristischen „inside-out“ Muster, sodass am Ende der Vorderhirnentwicklung später geborene Neurone in den äußeren Schichten und früher geborene Neurone in den tieferen Schichten des Kortex positioniert sind. Die andere Tochterzelle verbleibt als Vorläuferzelle in der ventrikulären Zone und durchläuft erneut den Zellzyklus. Diese Vorläuferzelle kann wiederum eine radiale Gliazelle sein, die den Zellzyklus in der beschriebenen Art durchläuft, oder aber eine basale Vorläuferzelle, die zur basalen Seite der VZ wandert, sich dort symmetrisch teilt und zwei postmitotische Neurone erzeugt. Um den Geburtszeitpunkt endet die Neurogenese in den meisten Regionen des ZNS und die neuralen Stammzellen durchlaufen die gliogene Phase, in der überwiegend Oligodendrozyten und Astrozyten entstehen. Zuletzt transformieren sich die radialen Glia zu Astrozyten. Eine spezielle astrogliale Subpopulation der SVZ-Astrozyten verbleibt in der Nische, um Neurogenese im adulten Vorderhirn zu gewährleisten. Um semantische Missverständnisse zu vermeiden und aus Gründen der Einfachheit wird der Begriff „neurale Stammzellen“ für die verschiedenen Vorläuferzelltypen wie neuroepitheliale Zellen oder radiale Gliazellen verwendet. Der vorsichtiger Terminus „neurale Stamm-/Vorläuferzellen“ soll klar machen, dass eine Unterscheidung schwierig ist, da endgültige Marker fehlen.

Expression von Tenascin-C in der neuralen Stammzellnische

Während der Entwicklung des zentralen Nervensystems ist Tenascin-C (Tnc, siehe Exkurs 1) prominent in der ventrikulären und subventrikulären Zone exprimiert, welche die teilungs-

aktiven Regionen umfassen, in denen sich die neuralen Stammzellen befinden. Am Embryonaltag 13 (E13) der Entwicklung wird Tnc im Vorderhirn auf radial angeordneten Fortsätzen in unmittelbarer Nachbarschaft zu teilungsaktiven, BrdU-positiven Zellen gefunden. Es ist daher anzunehmen, dass Tnc zu diesem Entwicklungszeitpunkt nicht nur von radialen Gliazellen freigesetzt wird, sondern auch in einem auto- und/oder parakrinen Modus auf diese einwirken kann. Radiale Glia bildet also die Tnc-Quelle während der frühen Entwicklung und wird auch zu späteren Entwicklungsstadien von diesem Zelltyp synthetisiert und freigesetzt. Interessanterweise hat sich herausgestellt, dass neurale Stammzellen in Form frei schwimmender Neurosphären oder in adhärenter Kultur Tnc exprimieren. Die frühe postnatale Expression von Tnc im Gehirn ist weitestgehend auf Astrozyten und Oligodendrozytenvorläuferzellen (OPC) beschränkt, bevor Tnc mit der Ausnahme der lateralen Ventrikelwand und des RMS weitgehend verschwindet.

Die subgranuläre Region des Gyrus dentatus im Hippocampus ist die zweite Region des adulten Gehirns, in der Neurogenese ein Leben lang stattfindet. Auch dort kann die Expression von Tnc nachgewiesen werden. Zudem wurden auch im Hypothalamus adulter Gehirne Hinweise auf Neurogenese unter physiologischen Bedingungen und nach BDNF-Infusion gefunden. Interessanterweise wird in dieser Hirnregion die Expression von Tnc ebenfalls postnatal erhalten. Es besteht also in allen adulten neurogenen Regionen die Korrelation mit kontinuierlicher Tnc-Expression, während Tnc in den nicht-neurogenen Regionen des ZNS nicht persistiert. Kürzlich konnten die SVZ-Astrozyten (Typ B-

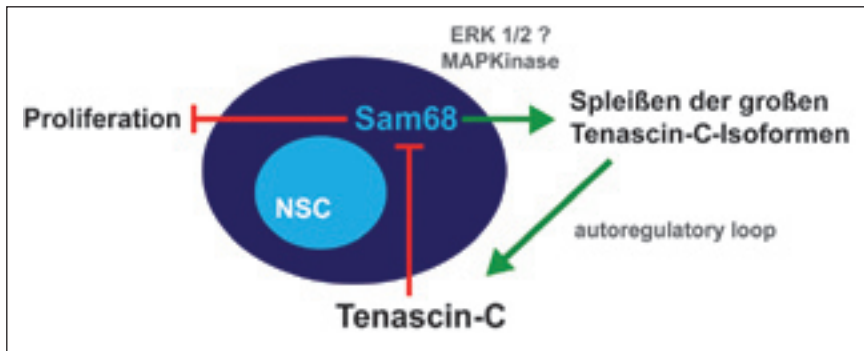


Abb. 4: Modell der Funktion von Tnc in der neuralen Stammzellnische. Tenascin-C reguliert die Expression von Sam68 auf Proteinebene herab und Sam68 unterdrückt die Proliferation neuraler Stammzellen (NSC). Zugleich fördert Sam68 phosphorylierungsabhängig das alternative Spleißen der großen Tnc-Isoformen. Diese involviert vermutlich die MAPK Kinase und erzeugt eine autoregulatorische Schleife, die eine Selbstorganisation der lokalen EZM erlauben könnte.

Zellen) in der adulten Nische als zelluläre Quelle der Tnc-Expression nachgewiesen werden. Es war außerdem bekannt, dass die Astroglia des RMS, die eine Art Tunnel für die wandernden Neuroblasten (Typ A-Zellen) aufbauen, Tnc synthetisiert. Möglicherweise wird Tnc überdies von den Typ C-Zellen sekretiert, da diese Zellen nach Infusion des Wachstumsfaktors EGF in den lateralen Ventrikel Tnc hoch regulieren.

Funktion von Tenascin-C in der neuralen Stammzellnische

Tnc-defiziente Mäuse wurden initial als phänotypisch normal beschrieben. Mittlerweile haben detaillierte Studien deutlich gemacht, dass diese Tiere zelluläre und physiologische Auffälligkeiten aufweisen. So finden sich im somatosensorischen und im motorischen Kortex etwa 25% mehr Neurone und Astroglia im Vergleich zu den Gehirnen wildtypischer Wurfgeschwister. Trotzdem ist die Anzahl der Parvalbumin-positiven Interneurone signifikant reduziert. Die Morphologie der apikalen Dendriten in kortikalen Pyramidenneuronen und in bedornten Sternzellen der Schicht V ist verändert. Diese Veränderungen zusammen mit den reduzierten Mengen der Neurotransmitter Serotonin, Dopamin und Neuropeptid Y lassen ein Ungleichgewicht zwischen Erregung und Inhibition vermuten. Dieses Missverhältnis liegt vermutlich den veränderten somatosensorisch evozierten Potenzialen, der reduzierten hippocampalen synaptischen Plastizität, der verzögerten Geruchsantwort, der Hyperlokomotion und der schlechten Schwimffähigkeit zu Grunde.

Die Anzahl teilungsfähiger, BrdU-positiver neuraler Stamm- und Vorläuferzellen ist

in der SVZ Tnc-defizienter Mäuse reduziert. Dabei sind sowohl Oligodendrozytenvorläufer als auch radiale Gliazellen betroffen. Diese Befunde legen nahe, dass Tnc nicht nur für eine normale Proliferationsrate notwendig ist, sondern dass die zellulären und physiologischen Veränderungen in der Tnc-defizienten Maus auf einem Entwicklungsdefekt beruhen könnten. Es besteht daher die Möglichkeit, dass die Anwesenheit von Tnc in der MGE essenziell für die zeitlich koordinierte Entstehung von Parvalbumin-positiven Interneuronen ist.

Tnc reguliert den neuralen Stammzellpool während der Entwicklung über die Modulation der Sensitivität für die Wachstumsfaktoren EGF und FGF-2. Diese Faktoren sind für die Entstehung von Neurosphären notwendig. Neurosphären sind freischwimmende zelluläre Aggregate, die durch Proliferation aus einer einzelnen Stamm-/Vorläuferzelle hervorgehen. Sie stellen ein weit verbreitetes Modell für die Kultivierung neuraler Stammzellen aus dem ZNS dar, denn dieses Modellsystem erfüllt die zwei kardinalen Stammzellkriterien Selbsterhalt und Multipotenz. In Neurosphärenkulturen erhöht Tnc die Sensitivität neuraler Stamm-/Vorläuferzellen für FGF-2 und unterdrückt den BMP4-Signalisierungsweg. Beide Wachstumsfaktoren sind wichtig für die korrekte zeitliche Expression des EGF-Rezeptors während der Vorderhirnentwicklung, wobei FGF-2 die Expression des EGF-Rezeptors fördert und BMP-Signalisierung dessen Expression unterdrückt. Tatsächlich ist die Fähigkeit Tnc-defizienter, telencephaler, neuraler Stamm-/Vorläuferzellen auf EGF zu antworten zu frühen Stadien nicht vorhanden und entwickelt sich erst zu späteren Stadien. Zugleich ist die Expression des EGF-Rezeptors im Vorderhirn in vivo ver-

zögert. Zusammenfassend kann man sagen, dass Tnc in der embryonalen Stammzellnische als Modulator der Wachstumsfaktor-Responsivität wirkt und dort den Übergang von frühen, FGF-2-responsiven zu späten FGF-2 und EGF-responsiven neuralen Stammzellen fördert.

Signalisierung durch Tenascin-C

Aufgrund seiner multimodularen Struktur (siehe Exkurs 1) kann Tnc mit einer Vielzahl von Zelloberflächenrezeptoren interagieren, die individuelle Domänen erkennen. Zehn unterschiedliche Domänen interagieren mit acht bekannten Rezeptoren, woraus eine erhebliche Komplexität möglicher Signalisierungen resultiert. In telencephalen Neurosphärenkulturen werden die bekannten Rezeptoren für Tnc exprimiert. Außerdem konnten 20 verschiedene Tnc-Isoformen in neuralen Stamm-/Vorläuferzellen nachgewiesen werden. Funktionell sind in der alternativ gespleißten Region von Tnc wenigstens zwei aktive Domänen verankert, die das Neuritenwachstum zentralnervöser Neurone steuern. Die Aktivität der TNfnD-Domäne für sich genommen beruht auf der Interaktion mit dem Integrinrezeptor $\alpha 7 \beta 1$, während die Wirkung der Domänen TNfnBD selektiv von der Interaktion mit dem Zelladhäsionsmolekül F3/contactin abhängt.

Die EGF-ähnlichen Domänen von Tnc könnten als niederaffine Liganden für den EGF-Rezeptor wirken. Es wurde beschrieben, dass in NR6-Fibroblasten die Phosphorylierung des EGF-Rezeptors, die Stimulierung des MAPK-Signalweges und der Zellteilungsaktivität hierdurch auslösbar ist. Die Stimulierung mit der 14. EGF-ähnlichen Domäne von humanem TNC bewirkt außerdem das Verbleiben des EGF-Rezeptors an der Zelloberfläche und eine Stimulierung der Zellmigration. Demgegenüber verursacht der Wachstumsfaktor EGF eine Signaltransduktion über endosomale Kompartimente und die Aktivierung der MAP-Kinase, die zur Zellteilung führt. Die ultra-niederaffine Aktivität des Tnc könnte daher als lokale, Motilität auslösendes Matrixsignal interpretiert werden. Tnc könnte daher den EGF-Rezeptor direkt aktivieren, falls die Konzentration in der Nische hoch genug ist. Bemerkenswerterweise wird durch die Infusion von EGF in den lateralen Ventrikel nicht nur eine massive Proliferation neuraler Stamm-/Vorläuferzellen ausgelöst, sondern auch ein Anstieg der Expression von Tnc in der SVZ hervorgerufen.

Die Integrin Itg $\beta 1$ - und Itg $\alpha 7$ -Rezeptoruntereinheiten sind in der adulten SVZ über in situ Hybridisierung nachgewiesen

worden. Die mögliche Interaktion zwischen Tnc und $\alpha7\beta1$ Integrin-Rezeptoren ist besonders attraktiv, weil das Itgb1-Integrin die Proliferation und das Überleben neuraler Stamm-/Vorläuferzellen reguliert. Beta1-Integrine sind am Selbsterhalt neuraler Stammzellen beteiligt. Es wurde vorgeschlagen, dass Laminin2 als wichtiger Ligand der neuralen Stammzellnische des sich entwickelnden Vorderhirns über $\alpha6/\beta1$ Integrin-Rezeptoren wirkt. Tnc könnte entsprechend über Signalisierung durch $\alpha7/\beta1$ Integrin-Rezeptoren zum Selbsterhalt und/oder zur Proliferation neuraler Stammzellen beitragen.

Der Pairedbox-Transkriptionsfaktor Pax6 reguliert selektiv die Expression der großen Tnc-Isoformen und der Itga7-mRNA in Neurosphären hoch. Es konnte eine neue Rolle für Pax6 als Regulator des alternativen Spleißens identifiziert werden. Im Gegensatz zur Überexpression ist die Expression von Tnc in Vorläuferzellen des Vorderhirns der *small eye* Mausmutante (*sey*), in denen kein funktionelles Pax6 vorhanden ist, stark verringert. Ebenso wird in telencephalen Neurosphärenkulturen aus *sey*-Tieren eine geringere Tnc-Expression und der selektive Verlust der großen Tnc-Isoformen beobachtet. Pax6 ist ein starkes neurogenes Signal für neurale Stamm-/Vorläuferzellen *in vitro* und in der postnatalen SVZ *in vivo*. Tnc könnte über seine eindeutige Regulation durch Pax6 eines der wichtigen Zielgene zur Vermittlung der Pax6-Funktion darstellen.

Die Identifikation von Tenascin-C-Zielgenen

Die Genfallentechnologie bietet einen Ansatz (siehe Exkurs 2), auf eine unvoreingenommene und systematische Weise Tnc-Zielgene in neuralen Stammzellen zu untersuchen. Die Induktionsgenfallentechnologie wurde auf embryonale, neurale Stammzellen angewendet, um die molekularen Ereignisse Tnc-abhängiger Signalisierung zu erhellen. Es wurde eine Bank von mehr als 500 unabhängigen Genfallenvektorintegrationen erzeugt und ein Protokoll zur Absuche dieser Bank nach Tnc-regulierten Zielgenen entwickelt. Dieser Ansatz führte zur Identifizierung zweier hoch interessanter Gene, die durch Tnc reprimiert werden. Erstens Vav3, ein Guanin-Nukleotid-Austauschfaktor (GEF) der db1-Familie von Rho-GEFs, der durch Tyrosinphosphorylierung aktiviert wird und GTPasen der Rho- und Rac-Familie anschaltet. Die Vav3-Aktivierung kann u.a. durch die Rezeptortyrosinkinasen PDGFR und EGFR erfolgen. Interessanterweise ist Tnc für das PDGF-vermittelte Überleben und die PDGF-abhängige Proliferation von Oligodendrozytenvorläuferzellen notwendig. PDGFR α -positive NSC (Typ B-Zellen) der adulten SVZ generieren Neurone und Oligodendrozyten und die Entstehung von Oligodendrozyten ist von der Anwesenheit des PDGFR α abhängig. EGF stimuliert die Zellteilungsaktivität der Typ C-Zellen und reguliert Tnc, wie bereits oben ausgeführt. Somit könnte Tnc sowohl die EGF-vermittelte als auch die PDGF-vermittelte Proliferation neuraler Stammzellen in der adulten SVZ und die Bildung von Oligodendrozyten über einen Mechanismus orchestrieren, der Vav3 einschließt. Vav3 erscheint hierbei als ein exzellenter Kandidat für die Integration von wachstumsfaktorinduzierter Rezeptortyrosinkinase- und EZM-induzierter Integrin-Rezeptor-Signalisierung.

Das zweite Zielgen wurde als *Khdrbs1* identifiziert, das besser als Sam68 (Src associated in mitosis 68 kDa) bekannt ist. Sam68 ist ein RNA bindendes Protein der STAR (signal transducing and activation of RNA) Familie, die sich durch die besondere Eigenschaft auszeichnet, externe Signale mit dem RNA-Metabolismus zu koppeln. Sam68 spielt in verschiedenen

Signalübertragungswegen und zellbiologischen Prozessen wie der Zellzyklusregulation, Apoptose und Tumorgenese eine Rolle. Die Aktivität von Sam68 wird über Serin/Threonin- und Tyrosinphosphorylierung gesteuert. So konnte gezeigt werden, dass die Ser/Thr-Phosphorylierung von Sam68 durch die MAPKinase das alternative Spleißen des Exons5 des Hyaluranrezeptors CD44 begünstigt. Dagegen bewirkt die Tyr-Phosphorylierung von Sam68 durch die Kinase Fyn das alternative Spleißen der kurzen proapoptischen Bcl-x(s) Variante gegenüber der langen, antiapoptischen Form Bcl-x(L) des Bcl-x Genes und kann damit die apoptotische Aktivität von Sam68 erklären. Im Lichte dieser Befunde wurde die Aktivität von Sam68 auf das alternative Spleißen der Tnc-Isoformen in neuralen Stammzellen untersucht. Die Überexpression von Sam68 in Neurosphärenzellen bewirkte einen Anstieg der großen Tnc-Isoformen, ähnlich wie die Überexpression von Pax6. Außerdem wirkte die Überexpression von Sam68 anti-proliferativ in neuralen Stammzellen. Dies passt zu der Beobachtung, dass in der perinatalen SVZ Tnc-defizienter Mäuse die Anzahl teilungsaktiver Vorläuferzellen reduziert ist. Durch die wechselseitige Beeinflussung von Tnc und Sam 68 und die selektive Hochregulation der großen Tnc-Isoformen konnte ein neues Prinzip der EZM-Auto-Regulation erkannt werden (Abbildung 4). Damit konnte erstmalig eine Funktion von Sam68 in primären Zellen des ZNS gezeigt werden. Diese Befunde stellen den ersten Nachweis dar, dass die lokale Umgebung neuraler Stammzellen ihre eigene Zusammensetzung durch autocrine und/oder paracrine Mechanismen steuern und modifizieren kann.

International Symposium December 10 - 12, 2009 Münster, Germany



Organized by the SFB/TRR 58
Münster/Hamburg/Würzburg/Mainz

Office:

A. Borgmann, aborgman@uni-muenster.de
Phone: +49 251 83 55530

H.-C. Pape (coordinator SFB), papechris@ukmuenster.de
Phone: +49 251 83 55532

Local organizer:

T. Seidenbecher, seidenbe@uni-muenster.de
Phone: +49 251 55320

Homepage and info: <http://sfbtrr58.uni-muenster.de>
Deadline for registration: October 31, 2009



Exkurs 2

Die Genfallentechnologie

Die Methode basiert auf der zufälligen Integration eines Genfallenvektors in das Genom. Der Genfallenvektor enthält ein Reporter-gen ohne eigenen Promotor, das von einer Spleißakzeptorregion flankiert ist und ein Selektorgen, sodass der Genfallenvektor bei Integration in einen abgelesenen Genlocus als künstliches Exon wirkt (Abbildung 5). Aufgrund der Selektorgenkassette können viele, unabhängige Integrationen erhalten und klonal expandiert werden. Die Reporter-genkassette erlaubt den Nachweis der Genexpression, da durch das Spleißen des vor der Integration liegenden Exons zunächst eine Fusions-mRNA und dann ein funktionelles Fusionsprotein gebildet wird. Da das Reporter-gen nun unter der Kontrolle der endogenen Regulationselemente steht, kann man Veränderungen in der Expression dieses „gefangenen“ Gens als Antwort auf verschiedenste exogene Stimuli sichtbar machen. Die Technologie der Genfalle wurde ursprünglich in ES-Zellen entwickelt, um entwicklungsabhängig regulierte Gene zu identifizieren und zu mutieren. Letzteres ist durch die Herstellung transgener Tiere aus den ES-Zellen mit einer Genfallenvektorintegration und Kreuzung zur Homozygotität

des Allels möglich, da anzunehmen ist, dass die Insertion eines Reporter-gens die endogene Funktion des betroffenen Genproduktes zerstört oder verändert. Die Anwendung der Technologie wurde durch verschiedene Induktionsgenfallenprotokolle erweitert, beispielsweise um Retinsäure-abhängige, engrailed Homöoprotein-regulierte oder BDNF-regulierte Zielgene zu identifizieren. Außer in ES-Zellen wurde die Genfallentechnologie auch in Endothelzellen und für adulte neurale Stamm-/Vorläuferzellen aus dem Hippocampus erfolgreich eingesetzt. Wenn man die methodische Seite der Genfallentechnologie ins Auge fasst und sie den Hochdurchsatzverfahren der Proteom- und Transkriptomanalyse gegenüberstellt, lässt sich sagen, dass diese Herangehensweisen eher komplementär als kompetitiv sind. Es ist ermutigend, dass Microarray- und Genfallenansätze Sam68 als wichtige neurale Stammzell-nischenkomponente identifiziert haben. Der Vorteil auf Seite der Genfallentechnologie ist, dass die Informationen auf Proteinebene gesammelt werden und dass direkte, überprüfbare Beziehungen zwischen zwei Molekülen durch diesen Ansatz vorhergesagt werden. Die Genfallentechnologie verspricht als nützliches Handwerkszeug weiterhin zu einem besseren molekularen Verständnis von Nischenmolekülen beizutragen.

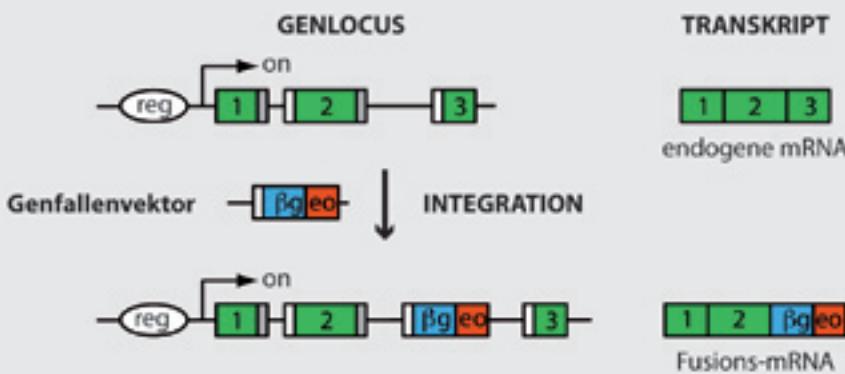


Abb. 5: Das Prinzip der Genfalle. Ein über die Steuerung regulativer Elemente (reg) abgelesenes Gen (on) erzeugt durch Spleißen über die Spleißdonor- (grau) und Spleißakzeptor- (weiß) Elemente eine endogene mRNA, die in diesem schematischen Beispiel aus den 3 Exons (1-3, grün) besteht. Durch die zufällige Integration des Genfallenvektors, der mit seinen Elementen Spleißakzeptor (weiß), Reporter (blau lacZ) und Selektor (orange neo) als artifizielles Exons wirkt, wird eine Fusions-mRNA durch Spleißen erzeugt, welche die vor der Integration liegenden Exons (1-2) und die lacZ neo Kassette (als sogenannte βgeo-Fusion) enthält. Nach Translation der Fusions-mRNA spiegelt die β-Galaktosidase-Aktivität das endogene Genprodukt wider, und die neo-Phosphotransferase erlaubt die Selektion solcher Integrationsereignisse.

Tenascin-C in anderen Stammzellnischen

Die Expression von Tnc ist nicht auf das Nervensystem beschränkt. Tatsächlich ist im Vergleich zu den teilungsaktiven Regionen der neuralen Stammzellnische das Vorkommen von Tnc in mesenchymalen Strukturen und anderen Organen wesentlich prominenter. Tnc könnte also in anderen Stammzellnischen eine Rolle spielen. So wird Tnc von Stromazellen des Knochenmarks exprimiert und die hämatopoietische Aktivität Tnc-defizienter Blutzellen ist in Koloniebildungs-Assays reduziert. In der Stammzellnische der Haar-follikel der Haut wurde Tnc im Rahmen einer eleganten Studie als sehr selektiv exprimiert beschrieben, und vor allem die Expression von β1-Integrin auf den Stammzellen der Haut lässt eine Interaktion vermuten. Tnc-defiziente Mäuse haben zwar ein normales Fell, aber bei Hautverletzungen, die das Stammzellkompartiment stark stimulieren, wird Tnc hochreguliert und dieser Reparaturmechanismus ist in Tnc-defizienten Mäusen verändert. Tnc wird nicht allein bei Hautverletzungen hochreguliert, sondern bei einer ganzen Reihe pathophysiologischer Veränderungen, wie Läsionen und Tumoren. Diese Korrelation ist besonders im Zusammenhang mit der kürzlich vorgenommenen Identifizierung von Tumorstammzellen und der Beschreibung von Vav3 und Sam68 als Onkogenen bei verschiedenen Krebserkrankungen zu beachten. Man könnte die Expression von Tnc unter pathophysiologischen Bedingungen als Bildung vorübergehender oder permanenter Mikro-stammzellnischen interpretieren, die als Folge von Verletzungen oder neoplastischen Veränderungen entstehen.

Struktur und Synthese von Chondroitinsulfaten

Eine zweite strukturell wichtige Gruppe von EZM-Molekülen sind die Chondroitinsulfat-Proteoglykane (CSPG), die im sich entwickelnden Nervensystem prominent vertreten sind. CSPGs sind durch langkettige, unverzweigte Kohlenhydratketten – die CS-Glycosaminoglykane (GAG) – gekennzeichnet, die über Serin und eine kurze Verbindungsregion kovalent mit dem Kernprotein der CSPG verknüpft sind. Einzelne CSPG der Lektikan-Familie, zu denen Aggrecan, Neurocan, Brevican und Versican gehören, interagieren mit Tnc. Das sekretierte DSD-1-Proteoglycan/Phosphacan und die membranständige Rezeptorprotein-Tyrosinphosphatase-β (RTPP-β) sind Chondroitinsulfat (CS)-tragende, alternativ gespleißte Varianten des Ptpz1-Gens). RTPPβ könnte als Tnc-Rezeptor wirken, wie

es für die Zelladhäsion glialer Tumorzelllinien gezeigt wurde. Diese Isoformen des Ptpz1-Gens lassen sich mit dem monoklonalen Antikörper 473HD visualisieren, der das in den CS-GAG-Ketten lokalisierte DSD-1-Epitop erkennt. Die CSPG-Isoformen des Ptpz1-Gens sind in den teilungsaktiven Regionen des sich entwickelnden Nervensystems vorhanden und verbleiben postnatal prominent in den adulten neuralen Stammzellnischen des Vorderhirnes erhalten - sowohl in der lateralen Ventrikelwand als auch in der subgranulär Zone des Gyrus dentatus.

Die CS-GAG-Ketten bestehen aus sich wiederholenden Disacchariden, wobei eine Einheit aus einer Hexuronsäure (hexUA) und einem N-acetyl-Galaktosamin (GalNAc) besteht und die Grundstruktur der CS-GAG-Ketten (GAG) bildet. Durch Aktivität der C5-Epimerase kann die Hexuronsäure entweder Glucuronsäure (GlcUA) oder Iduronsäure (IdoUA) sein und die Disaccharidketten sind dann entsprechend Chondroitin-(GlcUA) oder Dermatanulfate (IdoUA). Die Komplexität der GAG-Ketten wird durch die Sulfatierung definierter Positionen dramatisch erhöht, welche durch wenigstens acht verschiedene Chondroitinsulfotransferasen (CST) vermittelt wird. Entsprechend der Position der Sulfatgruppen kann man sechs Disaccharideinheiten unterscheiden, die nicht sulfatierte CS-O (GlcUA-GalNAc), die einfach sulfatierten CS-A (GlcUA-GalNAc[4S]) und CS-C (GlcUA-GalNAc[6S]), sowie die disulfatierten, CS-B (GlcUA[2S]-GalNAc[4S]), CS-D (GlcUA[2S]-GalNAc[6S]) und CS-E (GlcUA-GalNAc[4S][6S]) Einheiten. Diese Komplexität wird von einem Enzymsystem erzeugt, das nach heutigem Stand acht Gene umfasst und im Golgi Apparat lokalisiert ist. Durch die Aktivität dreier C4ST-Gene kann die CS-A-Einheit synthetisiert werden, welches die Voraussetzung für die Synthese der CS-E-Einheit darstellt, die durch das Enzym GalNAc4S-6ST bewerkstelligt wird. Durch die Aktivität von zwei C6ST-Genen wird die CS-C-Einheit erzeugt, die wiederum die Basis für die Erzeugung von CS-B und CS-D-Einheiten durch das Enzym UA2OST darstellt. Zuletzt gibt es noch ein D4ST-Gen, welches preferenziell Iduronsäure enthaltende Disaccharide an der Position 4 des N-acetyl-Galaktosamins (GalNAc) sulfatiert und ebenfalls die Voraussetzung für die Synthese der CS-B-Einheit schafft.

Funktion von Chondroitinsulfaten

Das Sulfatierungsmuster macht die GAG-Ketten nicht nur komplex, sondern erzeugt schon innerhalb einer Kette eine ungeheure Vielfalt möglicher Kombinationen, da jedes

Disaccharid innerhalb einer Kette bei freier Kombinatorik elf verschiedene Formen annehmen könnte. Diese umfangreiche Kombinatorik des Sulfatierungsmusters könnte ein Signalisierungssystem darstellen, und diese Idee wurde die Heparansulfat (HS)-Code- bzw. für die CS-GAG-Ketten CS-Code-Hypothese genannt. Tatsächlich wurde die HS-Code-Hypothese nach der Analyse von *C. elegans*-Mutanten aufgestellt, deren HS-modifizierende Sulfotransferasen inaktiv waren. Dadurch traten Fehler in der axonalen Projektion bestimmter Neurone auf. Diese Fehler waren abhängig von der betroffenen Sulfatierungsposition in distinkten Neurotypen zu finden und wurden über unterschiedliche Zelloberflächen Rezeptoren vermittelt.

Die Sulfatierung erzeugt ein leicht angesäuertes, wässriges Milieu, in dem basische Wachstumsfaktoren gebunden werden können. CS-GAG-Ketten sind gemeinsam mit den bekannteren HS-GAG-Ketten essenziell für die normale Embryonalentwicklung von Wirbellosen und Wirbeltieren. Vor allem die Analyse der *Drosophila*-Mutanten „sugarless“ und „sulfateless“ hat gezeigt, dass Mutationen, welche die HS-GAG-Ketten oder deren Sulfatierung betreffen, zu Phänotypen von *Drosophila* führten, die Mutationen im FGF- und wingless/wnt-Signalisierungsweg trugen. Daher gilt als etabliert, dass HSPGs als Co-Rezeptoren für FGF-Signalisierung essenziell sind. Funktionell und auf Strukturebene konnte gezeigt werden, dass der hoch affine FGF-Rezeptor aus einem dreiteiligen Komplex von Ligand, Rezeptor und HS-GAGs besteht.

Zusammengefasst führen Mutationen in Genen, welche die GAG-Synthese oder GAG-Sulfatierung betreffen, zu Fehlbildungen in der Embryonal- und Organentwicklung bei *C. elegans*, bei *Drosophila* und bei Säugern. Mutationen im HS-GAG-Syntheseweg beeinträchtigen in starkem Maße auch die Entwicklung des Nervensystems der Maus. Wird das Ext-1 Gen in einer Mauslinie nervensystemspezifisch deletiert, können in der Folge keine HS-GAG-Ketten mehr an die Kernproteine angeheftet werden. Das hat zur Folge, dass vollständige Hirnstrukturen wie der olfaktorische Bulbus oder das Cerebellum fehlen und andere Regionen fehlentwickelt sind. Vergleichbare Mutationen, die selektiv die CS-GAG-Ketten eliminieren, sind bislang nicht berichtet worden. Wir konnten jedoch zeigen, dass der enzymatische Abbau von CS-GAG-Ketten mithilfe des bakteriellen Enzyms Chondroitinase ABC (ChABC) während der Vorderhirnentwicklung die Proliferation und Differenzierung neuraler Stammzellen ver-

ändert. Dies legt eine essenzielle Rolle auch der CS-GAG-Ketten im ZNS nahe, der auf einem Verlust spezifischer Bindungsstellen für Wachstumsfaktoren beruhen könnte.

Funktion von Chondroitinsulfaten in der neuralen Stammzellnische

Die CS-tragenden Isoformen des Ptpz1-Gens (siehe Exkurs 1), RPTP- β und die sekretierte Spleißvariante DSD-1-PG/Phosphacan besitzen ein einzigartiges CS-Sulfatierungsabhängiges Zelloberflächenepitop, das vom monoklonalen Antikörper 473HD erkannt wird. 473HD-Phosphacan stellt die sekretierte Variante der Rezeptorform dar, die intrazellulär zwei Tyrosinphosphatase-Domänen aufweist. Das 473HD-Epitop beruht auf einer einzigartigen CS/DS-GAG-Struktur, die CS-A-, CS-D- und CS-B-Einheiten enthält. Die Erkennungssequenz umfasst mindestens ein Hexamer mit der Tetrasaccharid-Kernstruktur A-D or D-A als notwendigem Bestandteil. Das 473HD-Epitop ist in einem radiären Muster auf teilungsaktiven Zellen der ventrikulären Zone exprimiert und kann zur Immunoisolierung 473HD-positiver Zellen eingesetzt werden. Anhand der Expression der Marker BLBP, RC2 und GLAST wurde die 473HD-positive Zellpopulation unabhängig vom Zeitpunkt der Isolation als eine Subpopulation radialer Gliazellen identifiziert. Die zellbiologische Charakterisierung erbrachte, dass die 473HD-positive Population die Kennzeichen neuraler Stammzellen aufwies, während in der 473HD-negativen Kontrollpopulation nur wenige Neurosphären bildende Zellen nachweisbar waren. Die Neurosphären aus der 473HD-positiven Zellpopulation waren sowohl expandierbar als auch multipotent und verhielten sich wie Neurosphären, die unter Standardbedingungen hergestellt wurden. Unter Bedingungen, welche die Entstehung von Neuronen, Astrozyten oder Oligodendrozyten erlauben, differenzierten die 473HD-positiven Zellen beinahe ausschließlich zu Neuronen. Die 473HD-positiven Zellen stellen daher eine neurogene, radiale Glia-Subpopulation mit neuralen Stammzelleigenschaften dar. Der Umfang der 473HD-positiven Zellpopulation nimmt im Laufe der Entwicklung ab, wie für neurale Stammzellen erwartet. In der neurogenen Stammzellnische der adulten SVZ ist das 473HD-Epitop vorhanden (Abbildung 2) und auch aus dieser Quelle lassen sich die 473HD-positiven Zellen isolieren. Die immunisolierten Zellen tragen den neuralen Stammzellmarker LewisX und verhalten sich in Kultur wie multipotente neurale Stammzellen. Die 473HD-positiven Zellen entsprechen überwiegend den Typ C-Zellen (Abbildung 2), wenngleich auch einzelne GFAP-positive



SVZ-Astrozyten das 473HD-Epitop tragen. Damit konnten wir das 473HD-Epitop als Marker neuraler Stammzellen entlang der gesamten neuralen Stammzellentwicklungslinie, ausgehend von neuroepithelialen Zellen über radiale Glia bis hin zu den adulten SVZ Astrozyten, etablieren.

Im Neurosphärenmodell zeigte sich, dass die Zugabe des monoklonalen Antikörpers 473HD die Bildung von Neurosphären reduzierte, während ein gegen LewisX gerichteter monoklonaler Antikörper die Neurosphärenbildung nicht beeinflusste. Das 473HD-Epitop codiert vermutlich diverse funktionelle Elemente, die für die Proliferation oder den Selbsterhalt neuraler Stammzellen wichtig sind. Diese funktionellen Elemente könnten Bindestellen für Wachstumsfaktoren, z.B. Pleiotrophin/Midkine oder FGF umfassen. Sowohl Pleiotrophin als auch FGF-abhängige Signalisierung sind für die Kontrolle der Proliferation neuraler Stammzellen entscheidend. In Übereinstimmung mit diesen Beobachtungen wurde kürzlich berichtet, dass insbesondere die CS-GAG-Ketteneinheiten CS-B, -D und -E in der Lage sind, die FGF-2-vermittelte Proliferation neuraler Stammzellen zu fördern.

Tatsächlich wird durch die selektive Entfernung der CS-GAG-Ketten mithilfe des bakteriellen Enzymes ChABC oder die Unterdrückung der Sulfatierung durch Chlorat-Behandlung (Abbildung 6) die Proliferation und die Neurosphärenbildung kultivierter, neuraler Stammzellen stark eingeschränkt. Diese Behandlung führt ebenfalls zu einer Einschränkung bezüglich der Bildung sekundärer Neurosphären. Hieraus folgt, dass CS-GAG-Ketten offenkundig für den Selbsterhalt neuraler Stammzellen in vitro notwendig sind. Die Behandlung mit ChABC veränderte zudem das Differenzierungsverhalten der neuralen Stammzellen, die nach dem Verlust der CS-GAG-Ketten weniger Neurone und mehr astrogliale Zellen erzeugten. Diese Beobachtungen lassen den Schluss zu, dass CS-Strukturen zu den fundamentalen Stammzeleigenschaften Selbsterhalt, Teilungsfähigkeit und Differenzierungsschicksal beitragen. Es ist besonders hervorzuheben, dass ähnliche Beobachtungen in vivo nach der intraventrikulären Injektion von ChABC gemacht wurden. Der Verlust der CS-GAG-Ketten führte bei E14 zu einer Abnahme der teilungsaktiven, BrdU-positiven und der mi-

totischen, PH3-positiven Zellen, und mithin eindeutig zu einer veränderten Proliferation in der ventrikulären Zone. Überdies legte die Positionierung der neuralen Stammzellen innerhalb der ventrikulären Zone nahe, dass die interkinetische Zellkernmigration verändert ist. Konsequenterweise wurde eine Änderung des Zellschicksals verzeichnet, denn als Folge der ChABC-Behandlung war die neuronale Zellpopulation auf Kosten der glialen Zellpopulation in Kultur und in vivo reduziert.

Ausblick

Die Untersuchungen der Arbeitsgruppe haben gezeigt, dass die Stammzellnische durch eine komplexe Mikroarchitektur der Extrazellulärmatrix gekennzeichnet ist. Glykoproteine, Proteoglykane, Wachstumsfaktoren und Morphogene bilden eine hochdifferenzierte Umgebung, die durch spezialisierte Rezeptorsysteme neuraler Stammzellen ausgelesen wird. Die Vielfalt der Signale erzeugt die privilegierte Umgebung, die für den Erhalt der Stammzellen unverzichtbar ist und instruktiv in alle Aspekte der Stammzellbiologie eingreift.

Literatur

Bulow, H. E. und Hobert, O. (2006): The molecular diversity of glycosaminoglycans shapes animal development. *Annu Rev Cell Dev Biol* 22: 375-407.

Garcion, E., Halilagic, A., Faissner, A. und Ffrench-Constant, C. (2004): Generation of an environmental niche for neural stem cell development by the extracellular matrix molecule tenascin C. *Development* 131: 3423-32.

Gotz, M. und Huttner, W. B. (2005): The cell biology of neurogenesis. *Nat Rev Mol Cell Biol* 6: 777-88.

Jones, D. L. und Wagers, A. J. (2008): No place like home: anatomy and function of the stem cell niche. *Nat Rev Mol Cell Biol* 9: 11-21.

Moritz, S., Lehmann, S., Faissner, A. und von Holst, A. (2008): An induction gene trap screen in neural stem cells reveals an instructive function of the niche and identifies the splicing regulator sam68 as a tenascin-C-regulated target gene. *Stem Cells* 26: 2321-31

Sirko, S., von Holst, A., Wizenmann, A., Gotz, M. und Faissner, A. (2007): Chondroitin sulfate glycosaminoglycans control proliferation, radial glia cell differentiation and neurogenesis in neural stem/progenitor cells. *Development* 134: 2727-38.

Stanford, W. L., Cohn, J. B. und Cordes, S. P. (2001): Gene-trap mutagenesis: past, present and beyond. *Nat Rev Genet* 2: 756-68.

Eine vollständige Literaturliste kann bei den Autoren angefordert werden.

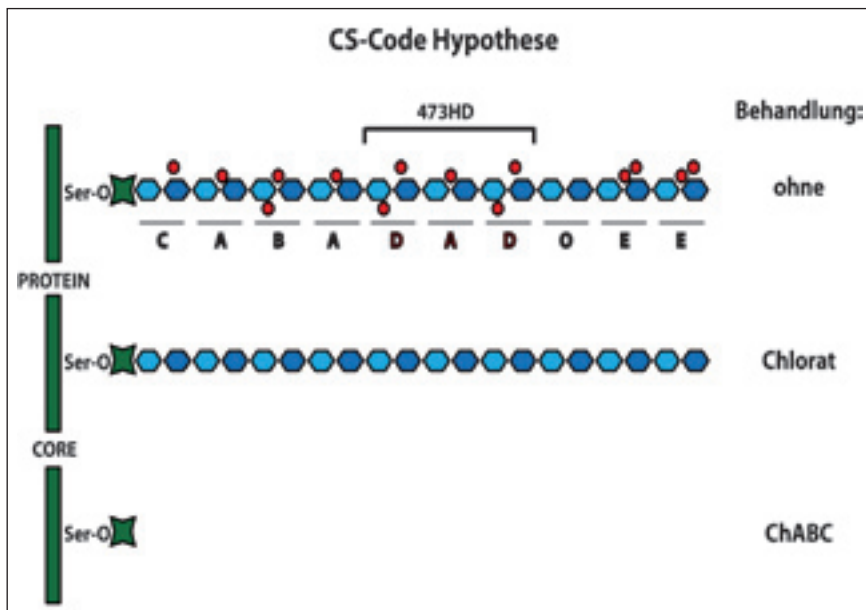


Abb. 6: Schematische Darstellung der Chondroitinsulfatseitenketten, der CS-Code-Hypothese und der Folgen der experimentellen Manipulationen. Die langkettigen Disaccharideinheiten (je ein hell- und ein dunkelblaues Sechseck) sind über eine Linkerregion (Stern) mit Serin-Seitenketten des Proteinrückgrates (grün) der CSPG verknüpft. Durch die Aktivität von definierten CS-Sulfotransferasen entsteht ein Sulfatierungsmuster (rote Punkte), das als Signalisierungssystem dienen dürfte und als CS-Code-Hypothese bezeichnet wird. So erkennt der monoklonale Antikörper 473HD beispielsweise das D-A-D-Motiv sehr gut und der Antikörper kompetiert teilweise mit Wachstumsfaktorbindungsstellen. Die Behandlung mit Chlorat blockiert die Sulfatierung während der Biosynthese im Golgi-Apparat, während die Zugabe des bakteriellen Enzyms ChABC die Disaccharide bis zur Linkerregion an der Zelloberfläche entfernt

Danksagungen

Wir danken der Deutschen Forschungsgemeinschaft für die finanzielle Unterstützung und allen Mitarbeitern des Labors für ihre Beiträge zur Forschung an neuronalen Stammzellen.

Kurzbiografien

Alexander von Holst: 1985-1991 Studium der Biologie in Bayreuth, Heidelberg und Zürich. 1991-1994 Doktorarbeit bei Prof. Dr. H. Rohrer am MPI für Hirnforschung. 1995 Promotion an der Goethe-Universität Frankfurt. 1995-1997 Postdoc am MPI für Hirnforschung, Postdoc an der GSF (Helmholtz Center München) bei Prof. Dr. W. Wurst. 2001-2008 Landesassistent und wissenschaftlicher Mitarbeiter am Lehrstuhl für Zellmorphologie und molekulare Neurobiologie der Ruhr-Universität in Bochum. 2008 Habilitation im Fach zelluläre und molekulare Neurobiologie. Seit 2008 Inhaber einer eigenen Stelle durch die DFG und Leitung der Projektgruppe Biologie neuraler Stammzellen am Lehrstuhl für Zell-

morphologie und molekulare Neurobiologie der Ruhr-Universität in Bochum.

Andreas Faissner: 1981 Promotion am DKFZ über Virusbiochemie, 1981-1985 postdoktorale Ausbildung bei Prof. M.C. Raff (MRC Neuroimmunology Unit, University College London) und Prof. M. Schachner, Neurobiologie der Universität Heidelberg. 1985 Projektleiter im SFB 317, 1990 Habilitation im Fach Neurobiologie. 1991 Oberassistent und unabhängiger Gruppenleiter, ab 1993 Hermann-und-Lilly-Schilling-Stiftungsprofessor an der Neurobiologie der Universität Heidelberg (Leiter: Prof. Dr. W.B. Huttner). 1997 Ruf auf eine Professur für Zelluläre und Molekulare Neurobiologie der Université Louis-Pasteur und Ernennung zum Direktor der Abteilung „Laboratoire de Neurobiologie du Développement et de la Régénération (LNDR, UPR)“ des CNRS am Centre de Neurochimie in Straßburg. 1998 Ernennung zum Professor „1ère classe“ (äquivalent C4). Im Jahre 2000 C4-Ruf auf den Lehrstuhl für Zellmorphologie und molekulare Neurobiologie der Ruhr-Universität in

Bochum an. Seit 2008 Prodekan der Fakultät für Biologie und Biotechnologie.

Korrespondenzadressen

Prof. Dr. Andreas Faissner
Lehrstuhl für Zellmorphologie und Molekulare Neurobiologie
Fakultät für Biologie und Biotechnologie
Ruhr-Universität Bochum
NDEF 05/594, Universitätsstr. 150
44801 Bochum
Tel.: +49 234 3223851
Fax: +49 234 3214313
E-Mail: Andreas.Faissner@rub.de

PD Dr. Alexander von Holst
Lehrstuhl für Zellmorphologie und Molekulare Neurobiologie
Fakultät für Biologie und Biotechnologie
Ruhr-Universität Bochum
NDEF 05/339, Universitätsstr. 150
44780 Bochum
Tel.: +49 234 3225812
Fax: +49 234 3214313
E-Mail: Alexander.vonHolst@rub.de

HEIMKEHRERBÖRSE**Dorothe A. Poggel, Boston, USA**

- Psychologie-Studium (Diplom 1995) TU Berlin
- Visiting Student St. Catherine's College Oxford 1991-1992, DAAD-Stipendium
- Promotion 1996-2001, Otto-von-Guericke-Universität Magdeburg, DFG-Graduierertenkolleg: Nutzung visuell-räumlicher Aufmerksamkeit für die Rehabilitation hirngeschädigter Patienten; Untersuchung residualer Sehfunktionen mit neuropsychologischen, psychophysischen, elektrophysiologischen und bildgebenden Methoden
- Postdoktorandin 2001-2003, Generation Research Program, Ludwig-Maximilians-Universität München: Aufbau des Sehlabs; gesundes Altern von Sehfunktionen; zeitliche Aspekte visueller Wahrnehmung; Training visueller Funktionen; Halluzinationen und Funktionserholung
- Research Associate seit 2003, Boston Retinal Implant Project (VA Medical Center, Harvard Medical School, MIT) & Boston University Center for Biomedical Imaging: fMRT Untersuchung von Sehkortextfunktionen bei Patienten mit retinalen Sehau-

fällen; räumliche und nicht-räumliche Funktionsrepräsentation im Parietalkortex; Sehtestbatterie für Implantatpatienten

Forschungsinteresse

Rehabilitationsforschung auf neurowissenschaftlicher Basis, klinische Neuropsychologie, kognitive Neurowissenschaften

Ausgewählte Publikationen

- Poggel, D.A., Kasten, E. und Sabel, B.A. (2004): Attentional cueing improves vision restoration therapy in patients with visual field defects. *Neurology* 63(11): 2069-2076.
- Poggel, D.A., Treutwein, B., Calmanti, C. und Strasburger, H. (2006): Increasing the temporal g(r)ain: Double-pulse resolution is affected by the size of the attention focus. *Vision Research* 46 (18): 2998-3008.
- Poggel, D.A., Muller-Oehring, E.M., Gothe, J., Kenkel, S., Kasten, E. und Sabel, B.A. (2007): Visual hallucinations during



spontaneous and training-induced visual field recovery. *Neuropsychologia* 45 (11): 2598-2607.

Verfügbarkeit

ab sofort, spätestens 1.1.2010

Kontakt

Dorothe A. Poggel, PhD
Center for Innovative Visual Rehabilitation
Boston VA Medical Center,
Mail Stop 151 E
150 South Huntington Ave.
Boston, MA 02130 / USA
Tel.: +1 857 364-2897 oder
+1 617 414-2366
E-Mail: dapoggel@gmail.com



Neuropeptid S: Ein neues Transmittersystem im Gehirn

Kay Jüngling, Thomas Seidenbecher, Jörg Lesting, Rainer K. Reinscheid und Hans-Christian Pape

Zusammenfassung

Das vor wenigen Jahren entdeckte Neuropeptid S stellt zusammen mit seinem Rezeptor ein hochinteressantes System der Neuromodulation mit einzigartigem Wirkungsspektrum dar. NPS steigert zum einen Wachheit und Aufmerksamkeit. Das NPS-System wirkt zum anderen anxiolytisch (angstlösend), sowohl akut auf Ängstlichkeit als auch anhaltend auf spezifische Aspekte des Furchtgedächtnisses (Verminderung von Kontextfurcht; Verbesserung von Furchtextinktion). Die Hauptquelle von NPS im Gehirn sind NPS-positive Neurone im Hirnstamm. NPS bindet an einen in Vertebraten hochkonservierten, G-Protein gekoppelten Rezeptor, dessen Stimulation zur Mobilisierung von intrazellulärem Ca^{2+} und Aktivierung von Proteinkinasen führt. In synaptischen Schaltkreisen der Amygdala, die für die Expression von Furcht sowie die Bildung und die Expression des Furchtgedächtnisses relevant sind, führen diese Wirkungen zu einer gesteigerten Freisetzung des exzitatorischen Transmitters Glutamat, vor allem in synaptischen Verbindungen zu bestimmten Populationen GABAerger Interneurone. Polymorphismen des NPSR-Gens im Menschen sind mit Veränderungen im Schlafzyklus sowie Panikerkrankungen assoziiert. Insgesamt zeigt das NPS-System ein einzigartiges Profil bezüglich Spezifität und Zeitkonstanten der Wirkung, das zum einen für die Grundlagenforschung und zum anderen für potenzielle klinische Anwendungen von großem Interesse ist.

Abstract

Neuropeptide S: a new transmitter system in the brain.

The recently discovered Neuropeptide S represents – together with its cognate receptor – a highly interesting system of neuromodulation with a unique spectrum of effects. On one hand, NPS promotes wakefulness and arousal. On the other, NPS produces anxiolytic (fear reducing) effects, both on acute fear expression as well as persistent effects on specific aspects of fear memories (by reducing contextual fear memory and enhancing fear extinction). The main source of NPS in the brain are NPS-positive neurons in the brainstem. NPS is binding to a G-protein-coupled receptor that has been highly conserved among vertebrates and receptor binding stimulates mobilization of intracellular Ca^{2+} and activation of protein kinases. In synaptic circuits of the amygdala that are relevant for expression of fear or formation and recall of fear memories these effects produce enhanced release of the excitatory transmitter glutamate, especially in synaptic junctions to specialized populations of GABAergic interneurons. Polymorphisms in the human NPSR gene have been associated with changes in sleep behaviors as well as panic disorders. Overall, the NPS system displays a unique profile of specificity and temporal activity that could be highly interesting for both basic research as well as possible clinical applications.

Keywords: neuropeptide S; G-Protein-coupled receptor; amygdala; fear behaviour; anxiety disorder

Einleitung

Etwa 10 bis 15% der Menschen im Alter zwischen 18 bis 65 Jahren leiden in Deutschland unter klinisch relevanten Angsterkrankungen oder posttraumatischem Stress. Chronische Angsterkrankungen führen zu erheblichen Einbußen der Lebensqualität der Betrof-

fenen. Die Erforschung der neurobiologischen Grundlagen von Angst und Stress ist demzufolge gleichsam wissenschaftlich als auch klinisch und gesundheitspolitisch von großem Interesse. Vor allem in ein besseres Verständnis intra- und interzellulärer Signalwege in den kritisch involvierten synaptischen Netzwerken des Gehirns wer-

den große Erwartungen für die Entwicklung gezielter medikamentöser Therapieansätze gesetzt. Neben der Rolle der „klassischen“ Neurotransmitter treten immer mehr die Neuropeptidsysteme in den Fokus der Forschung. Diese spielen offenbar eine zentrale Rolle bei der Modulation der Informationsübertragung in Hirnabschnitten, die mit der Äußerung von Angst und Stress in engem Zusammenhang stehen. Ein vor wenigen Jahren entdecktes Neuropeptidsystem, bestehend aus dem Neuropeptid S (NPS) und seinem Rezeptor, zeigte in ersten Verhaltensstudien ein für die Angstforschung interessantes Wirkungsspektrum. NPS wirkt in Mäusen und Ratten anxiolytisch („angstlösend“) und steigert die Wachheit der Versuchstiere (Xu et al. 2004). Darüber hinaus erbrachten genetische Studien erste Hinweise auf eine Rezeptorvariante mit deutlich reduzierter NPS - Wirksamkeit, die mit Panikerkrankungen in Verbindung zu stehen scheint (Gottlieb et al. 2007). Im Folgenden werden neue Erkenntnisse der NPS -Wirkung vorgestellt, die die Mechanismen auf molekularer, zellulärer und Verhaltensbene aufschlüsseln.

Neuropeptid S und der Neuropeptid S-Rezeptor

Das im Jahre 2004 erstmalig beschriebene NPS und der NPS-Rezeptor (NPSR) repräsentieren ein neues Transmittersystem, das in verschiedenen Spezies vorkommt und dort vor allem - aber nicht ausschließlich - im Gehirn wirkt. Das NPS ist ein 20 Aminosäuren langes Peptid mit einer in verschiedenen Wirbeltierspezies hoch konservierten Sequenz, dessen Benennung nach dem aminoterminalen Serinrest (S) erfolgte (Abbildung 1 A). NPS entsteht durch Spaltung eines längeren Vorläuferpeptids (89 Aminosäuren in der Ratte (Xu et al. 2004)). Im Gehirn von Ratte und Maus wird NPS-mRNA mittels *in situ*-Hybridisierung vor allem in drei Kerngebieten des Hirnstammes nachgewiesen: einem Areal zwischen dem *Locus coeruleus* und *Barrington's Nucleus* (Abbildung 1 B), einer Region nahe dem *Nucleus parabrachialis lateralis*, sowie in der Nähe des sensorischen Hauptkerns (*Nucleus principalis*) des trigeminalen Systems (Xu et al. 2004). NPS wird in Neuronen exprimiert, die zusätzlich erregende bzw. stimulierende Neurotransmitter wie z.B. Glutamat, Acetylcholin oder CRF („corticotropine-releasing factor“) bilden. Welche Areale im zentralen Nervensystem von diesen NPS-positiven Neuronen innerviert werden, bleibt unbekannt und ist Gegenstand aktueller Forschungsaktivitäten. Außerhalb des ZNS wird das NPS-Vorläuferpeptid hauptsächlich in endokrinen Geweben gebildet.

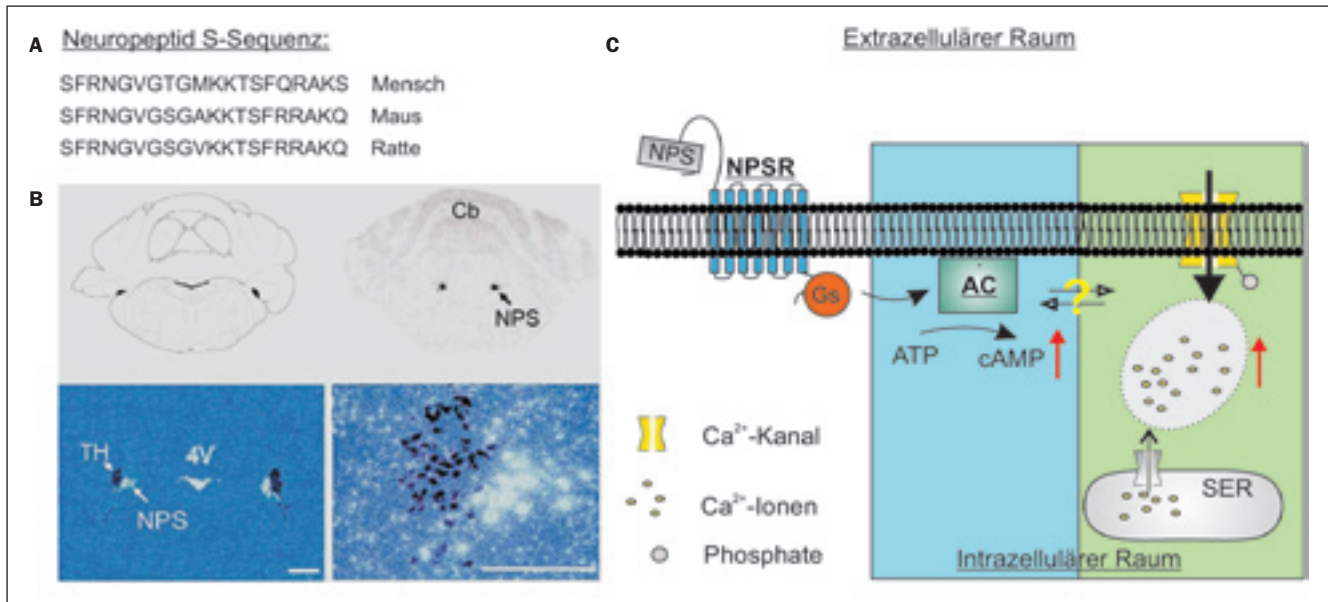


Abb. 1: NPS und der NPS-Rezeptor. A) Das 20 Aminosäuren lange Peptid Neuropeptid S besitzt zwischen Mensch, Ratte und Maus eine hohe Sequenzhomologie. Das NPS kann in allen bisher untersuchten Tetrapoden gefunden werden, fehlt allerdings bei den Fischen. B) Nachweis von NPS-exprimierenden Zellen im Hirnstamm der Ratte mittels *in situ* Hybridisierung gegen die mRNA des NPS-Vorläuferpeptids (weiß). Die NPS-positiven Zellen liegen neben den Tyrosinhydroxylase-positiven (TH) Zellen des *Locus coeruleus*, kolokalisieren aber nicht mit diesen. 4V = 4. Ventrikel, Cb = Cerebellum. C) Die Bindung von NPS an den NPS-Rezeptor (NPSR) führt über ein stimulierendes G-Protein (Gs) und der Aktivierung einer Adenylatcyclase (AC) intrazellulär zu einer vermehrten Synthese von cAMP. Des Weiteren führt die Aktivierung des NPSR zu einem Anstieg der intrazellulären Ca²⁺-Konzentration. Diese Zunahme der Ca²⁺-Konzentration kann durch Öffnen von Kalziumkanälen in der Zellmembran und/oder von Kanälen im endoplasmatischen Retikulum (SER) vermittelt werden. (A bis C modifiziert nach Xu et al. 2004).

Der NPSR gehört zur Familie der G-Protein gekoppelten Rezeptoren (GPCR). Weitere Bezeichnungen des Rezeptors sind: GPR154, VRR1 oder GPRA. Der NPSR wird vorwiegend im ZNS exprimiert. NPSR-mRNA findet sich zum einen in Regionen, die mit der Informationsverarbeitung des Geruchssinnes in Zusammenhang stehen (z.B. anteriore Teile des *Bulbus olfactorius*, prä-/endopiriformer Kortex). Zum anderen wurde NPSR-mRNA in Arealen des ZNS nachgewiesen, die essenziell für die Verarbeitung von furcht- und angstrelevanten Informationen sind (z.B. Amygdala und paraventriculäre Kerngebiete des Hypothalamus), sowie in Regionen, denen eine regulierende Rolle im Wach-Schlaf-Rhythmus zukommt (z.B. intralaminäre Kerne des Thalamus, präoptische und supra-chiasmatische Kerne des Hypothalamus) (Xu et al. 2004). Der NPSR ist intrazellulär an G_q- und G_s-Proteine gekoppelt. Die Bindung des Agonisten an den Rezeptor führt auf zellulärer Ebene zu einer Erhöhung der intrazellulären Ca²⁺-Konzentration und zu einer Zunahme der cAMP-Konzentration über Aktivierung einer Adenylatcyclase (Abbildung 1 C). Zusätzlich erfolgt eine Phosphorylierung der MAPK („mitogen-activated protein kinase“). Die Bindung von NPS an seinen Rezeptor aktiviert also eine Reihe von essenziellen intrazellulären Signalkaskaden, welche ein

umfangreiches Wirkungsspektrum innerhalb der Zelle haben. Der NPSR kann durch erst kürzlich entwickelte bicyclische Piperazine (z.B. SHA66 und SHA68) effektiv blockiert werden (Okamura et al. 2008). Die Abläufe der an die Rezeptoraktivierung angeschlossenen intrazellulären Signaltransduktion sind im Detail noch nicht bekannt und bieten Anlass für weitere Untersuchungen.

Das humane NPSR-Gen enthält mindestens neun Exone und ist auf dem Chromosom 7p14 lokalisiert. Eine Reihe von Polymorphismen des NPSR sind bislang bekannt, die den Rezeptor mit einem erhöhten Risiko für Asthmaerkrankungen oder Störungen des zirkadianen Rhythmus (Gottlieb et al. 2007) in Zusammenhang bringen. Ein spezifischer Polymorphismus betrifft einen Asn-Ile-Austausch an Position 107, der zu einer veränderten Wirksamkeit des Agonisten am Rezeptor bei unveränderter Bindungsaffinität führt. Die klinische Bedeutung dieses Polymorphismus zeigen Ergebnisse einer kürzlich publizierten Studie, in der das Allel mit der weniger aktiven Isoform (NPSR Asn (107)) in einer männlichen Population von Panikpatienten unterrepräsentiert gefunden wurde, während Vergleichskohorten von Patienten mit Schizophrenie oder Aufmerksamkeitsdefizitssyndrom keine Assoziation mit einem der NPSR-Allele zeigten. Demzufolge

scheint der NPS-Rezeptor für die Pathogenese von Angst- und Panikerkrankungen von Bedeutung zu sein, möglicherweise in einer geschlechtspezifischen Anlage (Okamura et al. 2007).

Gezielte Kontrolle der Transmitterfreisetzung in der Amygdala durch NPS

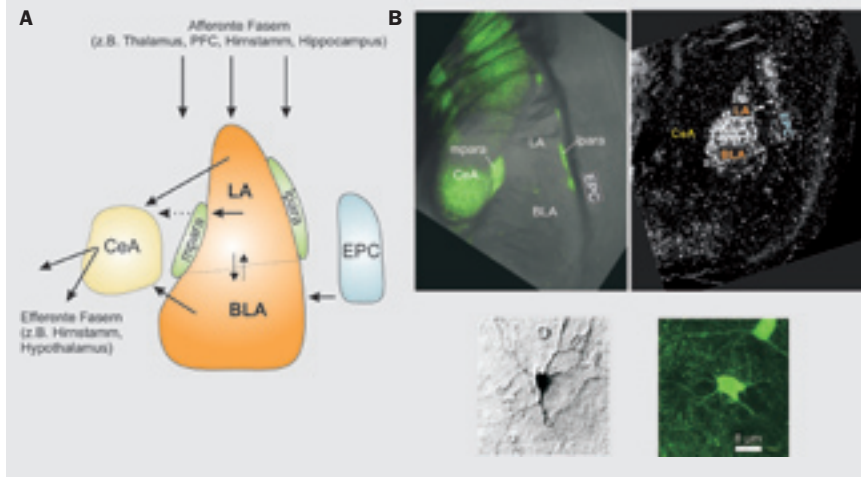
Die Amygdala stellt eine Schlüsselstation des sogenannten limbischen Systems dar, die im Temporallappen des Gehirns lokalisiert ist und aus einer Reihe anatomisch-funktionell differenzierbarer Kerngruppen aufgebaut ist (Exkurs 1). Sie spielt eine zentrale Rolle für die Verarbeitung und Äußerung von Emotionen, insbesondere für die Bildung und die Stabilisierung angstrelevanter Gedächtnisspuren. Für die Signalverarbeitung innerhalb der Amygdala sind neben exzitatorischen Projektions- oder Prinzipalneuronen vor allem Interneurone von Bedeutung, die den inhibitorischen Transmitter Gamma-Aminobuttersäure (GABA) enthalten. Diese GABAergen Interneurone existieren in zwei Hauptpopulationen: zum einen als lokale Interneurone, die inhibitorische Wechselwirkungen innerhalb der Kerngruppen vermitteln, und zum anderen in Gruppen von Neuronen, die zwischen den Kerngruppen angeordnet sind und die demzufolge als interka-



Exkurs 1

Funktionelle und strukturelle Organisation der Amygdala in der Maus

A) Kernstrukturen der Amygdala. Die Amygdala, eine im Temporallappen des Gehirns gelegene Struktur, besteht aus einer Reihe von Kerngebieten und Regionen. Hier stark vereinfacht dargestellt: die laterale Amygdala (LA), und die basolaterale Amygdala (BLA), die zusammen mit der basomedialen Amygdala den basolateralen Komplex bildet, sowie die zentrale Amygdala (CeA). Lateral und medial des basolateralen Komplexes befinden sich Ansammlungen von inhibitorischen Interneuronen in den sogenannten interkalierten oder paracapsulären Gruppen, die in einen lateralen und medialen Teil untergliedert werden (lpara und mpara). Die LA erhält afferenten Zustrom aus verschiedenen Hirnregionen (z.B. Thalamus, präfrontaler Kortex (PFC), Hirnstamm, Hippocampus) und projiziert ihrerseits sowohl in die BLA als auch in die CeA. Eine Subpopulation von Neuronen der LA innerviert die mpara-Interneurone, die ihrerseits inhibitorisch auf die Neurone der CeA verschaltet sind. Die BLA erhält Informationen aus der LA, dem



lierte oder parakapsuläre Neurone bezeichnet werden. Diese interkalierten, parakapsulären Neurone werden wiederum in zwei Teilgruppen unterschieden: eine laterale parakapsuläre Gruppe, die vor der Haupteingangsstation der Amygdala, dem lateral/basolateralen Kernkomplex (LA/BLA), gelegen ist, sowie einer medialen parakapsulären Gruppe, die vor der Hauptaussgangsstation der Amygdala, dem zentralen Kernkomplex (CeA), angesiedelt ist (Exkurs 1). Aus dieser anatomischen Lage wird bereits die Hauptfunktion der lateralen

endopiriformen Kortex (EPC) und anderen Hirnregionen und sendet Informationen in die LA und CeA. Die zentrale Amygdala ist der Hauptaussgang der Information aus der Amygdala und sendet Fasern zum Beispiel in den Hirnstamm und Hypothalamus.

B) Identifizierung von GABAergen Neuronen und NPS-Rezeptoren in der Amygdala der Maus. In einer transgenen GAD67-GFP-Maus (oben links) sind GABAerge Neurone selektiv über das GABA-Syntheseenzym „Glutamic Acid Decarboxylase“ (GAD) durch das „Green Fluorescent Protein“ (GFP) markiert (Tamamaki et al. 2003). In einem Himschnittpräparat der Amygdala sind die GABAergen Neurone durch die GFP-Markierung gut identifizierbar, vor allem die der parakapsulären Areale (mpara und lpara) und die der CeA. Bei höherer Vergrößerung sind die Projektionsneurone (unten links; intrazellulär gefärbt mit Biocytin) und die GABAergen Interneurone (unten rechts; Fluoreszenzaufnahme eines GAD67-GFP positiven Interneurons) morphologisch unterscheidbar. Der Nachweis der NPS-RezeptormRNA mittels *in situ*-Hybridisierung (oben rechts) zeigt, dass der NPSR vorwiegend in Bereichen der lateralen Amygdala und dem endopiriformen Kortex lokalisiert ist.

und parakapsulären GABAergen Neurone angezeigt: Kontrolle der Eingangs- und Ausgangssignale der Amygdala. Wichtige afferente Eingangssysteme der Amygdala vermitteln sensorische Signale, vor allem aus dem Thalamus und aus dem Kortex. Der Transmitter NPS greift modulierend in dieses Netzwerk der Signalverarbeitung ein. Der NPSR wird von exzitatorischen Projektionsneuronen in LA und BLA sowie von den Projektionsneuronen des endopiriformen Kortex (EPC) exprimiert (Exkurs 1 B). In

Hirnschnittpräparaten von Mäusen konnten Meis et al. (2008) mittels elektrophysiologischer Messungen an einzelnen Neuronen des EPC zeigen, dass nach Applikation von NPS in diesen Zellen ein depolarisierender Membranstrom ausgelöst wird, der eine Steigerung der Zellerregbarkeit zur Folge hat (Abbildung 2 EPC). Die Projektionsneurone des EPC (EPC PN) wirken über den Transmitter Glutamat erregend auf die Zielneurone in der Amygdala. Die gesteigerte Aktivität der EPC PN hat innerhalb des basolateralen Komplexes der Amygdala zwei Auswirkungen (Abbildung 2 BLA): zum einen eine gesteigerte Antwort in den direkt monosynaptisch verbundenen Projektionsneuronen sowie in den lokalen inhibitorischen Interneuronen, die als erhöhte Frequenz spontaner exzitatorischer postsynaptischer Ströme (sEPSCs) in beiden Neuronentypen im Experiment bestimmt werden kann (Abbildung 2 BLA 1). Zum anderen sind die lokalen Interneurone über die GABAergen Synapsen mit den Projektionsneuronen der BLA verschaltet, sodass sich die NPS-Wirkung in den Projektionsneuronen auch in einer Erhöhung der durch die Interneurone vermittelten inhibitorischen (di-)synaptischen, postsynaptischen Ströme (sIPSCs) abbildet (Abbildung 2 BLA 2).

In einer zweiten Arbeit im selben Jahr zeigten Jüngling et al. (2008) einen spezifisch-regulierenden Effekt von NPS direkt im synaptischen Netzwerk der Amygdala. Wichtige Grundlage war der Nachweis einer zelltypspezifischen Expression von NPSR in den Projektionsneuronen der Amygdala, insbesondere von LA/BLA. In den GABAergen Interneuronen selbst wird der NPSR nicht exprimiert. Eine Subpopulation der LA-PN bildet erregende Synapsen auf die medial parakapsulären Interneurone (mpara) aus, die zwischen dem LA/BLA-Komplex und der zentralen Amygdala (CeA) lokalisiert sind (Exkurs 1). Durch elektrische Stimulation mittels einer extrazellulären Reizelektrode innerhalb der LA konnte die synaptische Übertragung auf die mpara-Interneurone ausgelöst und die postsynaptische Antwort (eEPSC) registriert werden (Abbildung 2 mpara). Die Aktivierung des NPSR durch Applikation von NPS führte zu einer deutlichen Zunahme der evozierten postsynaptischen Ströme an den mpara-IN. Gleichzeitig erhöhte sich die Freisetzungswahrscheinlichkeit des Transmitters an den präsynaptischen Endigungen der LA-PN. Diese Befunde deuten auf eine spezifische Modulation der synaptischen Übertragung zwischen LA-PN und mpara-IN hin. Der genaue Mechanismus der erhöhten Transmitterausschüttung ist bisher ungeklärt. Denkbar ist, dass eine Aktivierung der präsynaptischen Proteinkinase A

(PKA) durch cAMP zu einer veränderten Freisetzungswahrscheinlichkeit führt. Dieser Mechanismus konnte bereits an präsynaptischen Terminalen des LA/BLA-Komplexes nachgewiesen werden. Die Ergebnisse legen die Vermutung nahe, dass eine gesteigerte synaptische Exzitation der mpara-IN eine Erhöhung ihrer eigenen Aktivität zur Folge hat. Diese Vermutung konnte indirekt durch Ableitungen von biphasischen, postsynaptischen Strömen an Projektionsneuronen der zentralen Amygdala (CeA) bestätigt werden. Biphasische Ströme setzen sich aus einem monosynaptischen, (direkt) erregenden und einer di-synaptischen (vermittelt durch ein zwischengeschaltetes Interneuron), inhibitorischen Stromkomponente (IPSC) zusammen (Abbildung 2 CeA). Bei Ableitungen dieser biphasischen Ströme an CeA-PN, die durch extrazelluläre Reizung innerhalb der LA evoziert wurden, zeigte sich, dass die Applikation von NPS spezifisch die IPSC-Komponente der postsynaptischen Antwort erhöht, während die exzitatorische Komponente unverändert bleibt. Es tritt demnach eine verstärkte vorwärtsgerichtete Inhibition der CeA-PN auf, welche wahrscheinlich durch die mpara-IN vermittelt wird.

Die Arbeiten von Meis et al. (2008) und Jüngling et al. (2008) verdeutlichen in einem ersten Ansatz, dass NPS über den NPSR in der Lage ist, sowohl den afferenten als auch den efferenten Informationsfluss der Amygdala gezielt zu modulieren.

Verringerte Ängstlichkeit und moduliertes Furchtgedächtnis unter Wirkung von NPS

Welche system- und verhaltensphysiologischen Konsequenzen hat diese sehr spezifische Regulation der synaptischen Funktionen in der Amygdala durch NPS? In ersten experimentellen Studien wurde die Wirkung von NPS in Verhaltenstests in Nagetieren untersucht. Die intracerebroventrikuläre Injektion (i.c.v.) von NPS führte bei Mäusen zu einer erhöhten Ausschüttung von „Corticotropine-releasing hormone“ (CRH) und Adrenocorticotropin in das Plasma über eine Aktivierung der sogenannten Stressachse (Smith et al. 2006) sowie zu einer verringerten Dauer verschiedener Schlafstadien (Xu et al. 2004). Begleitend zeigte sich eine unter NPS dosisabhängig erhöhte lokomotorische Aktivität (Abbildung 3 A). Jüngere Studien verwendeten anstelle der i.c.v. - Injektion eine bilateral lokale Applikation von NPS in die Amygdala und benachbarte Regionen in Kombination mit spezifischen Verhaltenstests auf Ängstlichkeit und Furchtgedächtnis.

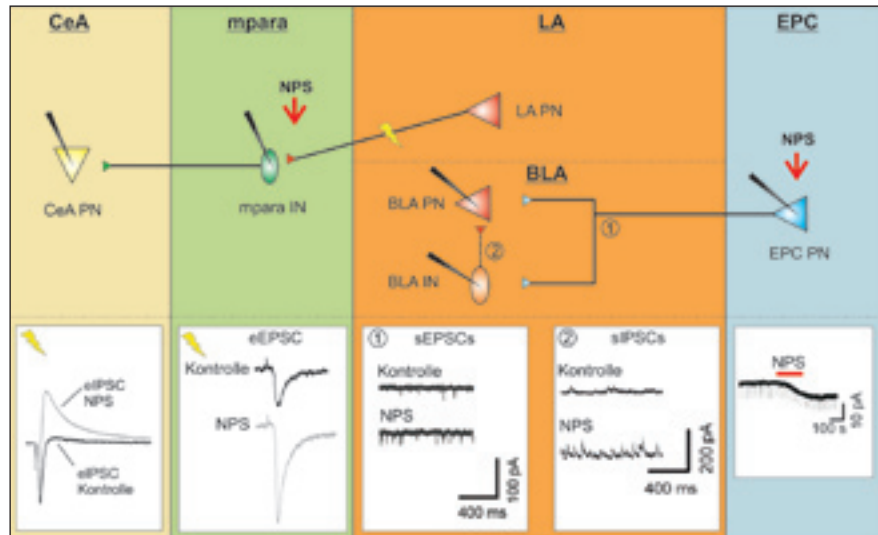


Abb. 2: NPS moduliert die synaptische Transmission in furchtrelevanten Arealen. EPC: Die Applikation von NPS im endopiriformen Kortex (EPC) führt in den Projektionsneuronen (EPC PN) zu einem depolarisierenden Einwärtsstrom und erhöht die Erregbarkeit dieser Zellen. **BLA:** In der basolateralen Amygdala (BLA) kommt es dadurch zu einer Zunahme der spontanen exzitatorischen postsynaptischen Ströme (sEPSCs) in den BLA-Projektionsneuronen und Interneuronen (1; BLA PN und BLA IN). Getrieben durch diese Erhöhung der erregenden Eingänge steigt auch die Frequenz der inhibitorischen postsynaptischen Ströme (sIPSCs) in den BLA PN (2; EPC und BLA modifiziert nach Meis et al. 2008). **mpara:** In Anwesenheit von NPS steigt die Amplitude von eEPSCs, die durch Stimulation in der LA ausgelöst werden, in mpara-Interneuronen (mpara) signifikant um mehr als 200% an. NPS wirkt hier direkt auf die präsynaptische Transmitterfreisetzung. **CeA:** In Projektionsneuronen der zentralen Amygdala (CeA PN) kommt es bei Stimulation in der LA in Anwesenheit von NPS zu einer deutlichen Zunahme der inhibitorischen Komponente (eIPSC) disynaptischer Ereignisse. Dies deutet auf eine verstärkte vorwärtsgerichtete Hemmung hin, die wahrscheinlich über die mpara-IN vermittelt wird. (mpara und CeA modifiziert nach Jüngling et al. 2008).

Ängstlichkeit und Furchtverhalten lassen sich zuverlässig mit einer Reihe von standardisierten Verhaltenstests in Nagetieren überprüfen (Exkurs 2). Zur Überprüfung der generellen Ängstlichkeit wird zum Beispiel der sogenannte Test im offenen Feld („open field test“) verwendet. In diesem Test haben die Tiere in einem wandumgebenen Terrain die Möglichkeit, entweder die „geschützten und sicheren“ Randbereiche oder die „ungeschützten und unsicheren“ Areale des Zentrums aufzusuchen. Als akuter Effekt von NPS zeigte sich sowohl nach i.c.v. - Injektion (Xu et al. 2004) als auch nach lokaler bilateraler Applikation in den LA/BLA-Komplex (Jüngling et al. 2008) eine signifikante Abnahme der generellen Ängstlichkeit. Indikatoren dieses anxiolytischen Effekts sind vermehrte Aufenthaltsdauer und Aktivität der Tiere im zentralen „ungeschützten“ Bereich im „open field“-Test. Nach i.c.v.-Injektion bewirkt NPS darüber hinaus eine gesteigerte lokomotorische Aktivität (Abbildung 3 A unten), die nach lokaler Applikation in die amygdalären Kerngebiete nicht auftritt (Jüngling et al. 2008). Andere Tests auf Ängstlichkeit,

wie „elevated plus maze“ oder „light-dark avoidance“, bestätigten die anxiolytische Wirkung von NPS in der Amygdala (Jüngling et al. 2008). Um zwischen der Wirkung des exogenen NPS und der Wirkung des endogenen NPS-Systems zu unterscheiden wurde ein spezifischer NPSR-Antagonist (SHA68) in die Amygdala injiziert. Tatsächlich zeigte dieser eine anxiogene Wirkung in den verschiedenen Verhaltenstests, sodass von einer endogen-anxiolytischen Wirkung des NPS-Systems ausgegangen werden kann (Jüngling et al. 2008). Die Bedingungen und Mechanismen, unter denen NPS freigesetzt wird, bleiben allerdings unbekannt.

Ein etabliertes Modell für emotionales Gedächtnis ist die Pawlowsche Furchtkonditionierung, die in tierexperimentellen Ansätzen sowie – in modifizierter Form – auch im Menschen angewendet wird (LeDoux 2000). In diesem Paradigma wird ein aversiver Stimulus (unkonditionierter Reiz, US; z.B. kurzer elektrischer Fußreiz) mit einem neutralen Stimulus (konditionierter Reiz, CS) assoziiert, wenn diese zeitlich korrelieren (Exkurs 2). Der konditionierte Stimulus kann



Exkurs 2

Generelle Ängstlichkeit und konditionierte Furcht im Verhaltensversuch

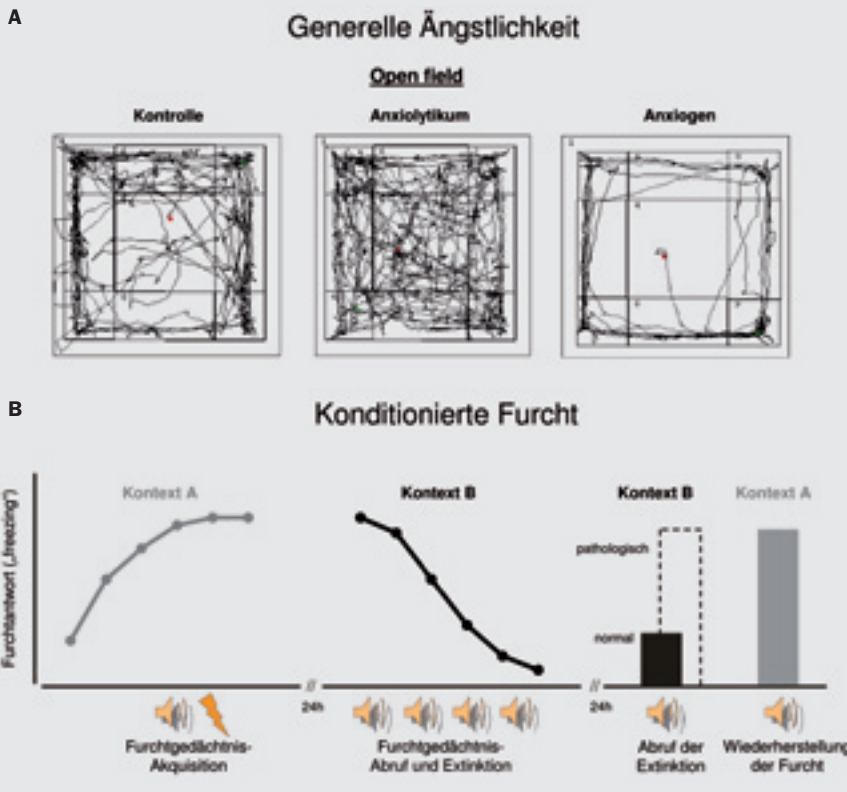
A) Eine Reihe von etablierten Verhaltenstests dient der Überprüfung genereller Ängstlichkeit. Hier ist der „open-field“-Test dargestellt: Das Zentrum der Versuchsanordnung stellt für das Tier ein aversives, ungeschütztes Areal dar. Die Tendenz, diesen Bereich zu meiden, gilt als Maß für die Ängstlichkeit eines Tieres. Dargestellt sind die Laufwege einer Maus mit Blick auf die Testarena von oben. Der Startpunkt ist rot markiert. Unter Kontrollbedingungen hält sich das Versuchstier bevorzugt in den Randbereichen der Versuchsanordnung auf, unterbrochen durch kurzzeitige Explorationen im Zentrum. Unter der Wirkung angstlösender Pharmaka (Anxiolytika) erhöhen sich Aufenthaltsdauer und Laufwege im Zentrum, während Angst induzierende Pharmaka (Anxiogene) eine entgegengesetzte Wirkung entfalten.

B) Die Pawlowsche Furchtkonditionierung ist ein etabliertes experimentelles Modell für erlernte Furcht („Furchtge-

dächtnis“). Während der Akquisition wird z.B. ein Ton (bedingter Reiz, conditioned stimulus CS) wiederholt mit einem aversiven Reiz (unbedingter Reiz, unconditioned stimulus US) in einem spezifischen Kontext (Kontext A) gepaart. Die Paarung von bedingtem und unbedingtem Reiz führt zu einer konditionierten Furchtantwort („freezing“), selbst bei alleiniger Präsentation des bedingten Reizes (conditioned response) in einem neutralem Kontext (Kontext B). Die typischerweise hohe Furchtantwort nach Abruf des Furchtgedächtnisses nimmt bei wiederholter (alleiniger) Präsentation des konditionierten CS ab, den Vorgang des Extinktionslernens anzeigend. Die Konsolidierung der Extinktion kann wiederum zu einem späteren Zeitpunkt überprüft werden (Abruf der Extinktion). Nach erfolgreicher Extinktion bewirkt die Konfrontation mit dem CS im initialen Kontext A eine Wiederherstellung („renewal“) der Furcht, angezeigt durch die Steigerung der konditionierten Furchtantwort. Dieses Ergebnis ist ein Hinweis darauf, dass die initiale Gedächtnisspur durch Extinktion nicht gelöscht wurde, sondern kontextabhängig abrufbar bleibt. (modifiziert nach Jüngling et al. 2008, Quirk und Mueller 2008).

spezifisch objekt- (Verwendung z.B. eines Tons oder Lichtreizes) oder kontextbezogen (Verwendung z.B. olfaktorischer, visueller, taktiler Umgebungsreize) sein. Nach dem Training (CS-US-Paarungen) wird das assoziative Furchtgedächtnis durch Präsentation des CS überprüft, wobei ein Furchtverhalten sehr zuverlässig durch das sogenannte „freezing“ (Schreckstarre) angezeigt wird. Beobachtungen zu unterschiedlichen Zeiten nach Training lassen Kurz- und Langzeitgedächtnisphasen erkennen. Bei wiederholter Präsentation des CS ohne aversiven Reiz wird typischerweise eine abklingende Furchtreaktion beobachtet, die die sogenannte Gedächtnisextinktion anzeigt. Gängige Theorien weisen der Extinktion einen erneuten Lern- und Gedächtnisvorgang zu, demzufolge Extinktion weniger ein „Löschen“ von Gedächtnisinhalten als eine Neuanlage einer Gedächtnisspur darstellt, die mit der initialen Gedächtnisspur quasi konkurriert. Für diese Hypothese spricht das auch nach Extinktion zu beobachtende, spontane oder induzierte Wiederauftreten der initialen Gedächtnisinhalte. Dieses Wiederauftreten ist für Furcht und Ängstlichkeit zum Beispiel im Rahmen des Wiedererlebens von traumatischen Ereignissen von erheblicher klinischer Bedeutung.

Demzufolge wurde die Wirkung von NPS auf das emotionale Gedächtnis in tierexperimentellen Ansätzen unter Anwendung der Pawlowschen Furchtkonditionierung erfasst. Dabei wurden einerseits spezifisch objektbezogene und kontextbezogene Aspekte des Furchtgedächtnisses unterschieden, und andererseits die Gedächtnisbildung, -stabilisierung und -extinktion vergleichend betrachtet. Nach Kontextkonditionierung in Mäusen führte die lokale Injektion von NPS in den endopiriformen Kortex (EPC) zu einer deutlichen Abnahme des konditionierten Furchtverhaltens über die Zeit (Abbildung 3 B). Im Gegensatz dazu trat kein Effekt von NPS auf die Bildung, die Konsolidierung und den Abruf des spezifisch objektbezogenen Furchtgedächtnisses auf (Meis et al. 2008; Jüngling et al. 2008). Erst in den Experimenten zur Extinktion des Furchtgedächtnisses zeigte sich ein spezifischer Einfluss dieses Transmitters. Nach lokaler Injektion von NPS in den LA/BLA-Komplex der Amygdala wurde eine beschleunigte Abnahme der konditionierten Furchtantwort bei wiederholter Präsentation des furchtkonditionierten Reizes (CS) beobachtet, ein beschleunigtes Extinktionslernen andeutend. Entsprechend zeigten Mäuse, in denen das endogene NPS-System durch den spezifischen NPSR-Antagonisten SHA68 blockiert wurde, ein deutlich verzögertes Extinktionslernen sowie eine Verschlechterung von Konsolidierung und Abruf der Extinktion



nach 24 Stunden (Abbildung 3 C; Jüngling et al. 2008). Weder die Expression der Furcht noch die Bildung des Furchtgedächtnisses als solche waren unter Wirkung von NPS beeinflusst.

Zusammengefasst wirkt das NPS-System sowohl akut anxiolytisch als auch anhaltend auf spezifische Aspekte des Furchtgedächtnisses (Verminderung von Kontextfurcht; Verbesserung von Furchtextinktion) und besitzt damit ein für potenzielle klinische Anwendungen höchst interessantes Wirkprofil.

Literatur

Gottlieb, D.J., O'Connor, G.T. und Wilk, J.B. (2007): Genome-wide association of sleep and circadian phenotypes. *BMC Med Genet.* 19:8;

Jüngling, K., Seidenbecher, T., Sosulina, L., Lesting, J., Sangha, S., Clark, S.D., Okamura, N., Duangdao, D.M., Xu, Y.L., Reinscheid, R.K. und Pape, H.C. (2008): Neuropeptide S-mediated control of fear expression and extinction: role of intercalated GABAergic neurons in the amygdala. *Neuron* 31;59(2): 298-310.

LeDoux, J. (2000): Emotion circuits in the brain. *Annual Reviews Neuroscience* 23: 727-738.

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* 16;3(7): e2695.

Okamura, N., Hashimoto, K., Iyo, M., Shimizu, E., Dempfle, A., Friedel, S. und Reinscheid, R.K. (2007): Gender-specific association of a functional coding polymorphism in the Neuropeptide S receptor gene with panic disorder but not with schizophrenia or attention-deficit/hyperactivity disorder. *Prog Neuropsychopharmacol Biol Psychiatry* 1;31(7): 1444-8.

Okamura, N., Habay, S.A., Zeng, J., Chamberlin, A.R. und Reinscheid, R.K. (2008): Synthesis and pharmacological in vitro and in vivo profile of 3-oxo-1,1-diphenyl-tetrahydro-oxazolo[3,4-a]pyrazine-7-carboxylic acid 4-fluoro-benzylamide (SHA 68), a selective antagonist of the neuropeptide S receptor. *J Pharmacol Exp Ther* 325(3): 893-901.

Quirk, G.J. und Mueller, D. (2008): Neural mechanisms of extinction learning and retrieval. *Neuropsychopharmacology* 33(1): 56-72.

Smith, K.L., Patterson, M., Dhillon, W.S., Patel, S.R., Semjonous, N.M., Gardiner, J.V., Ghatei, M.A. und Bloom, S.R. (2006): Neuropeptide S stimulates the hypothalamo-pituitary-adrenal axis and inhibits food intake. *Endocrinology* 147(7): 3510-8.

Tamamaki, N., Yanagawa, Y., Tomioka, R., Miyazaki, J., Obata, K. und Kaneko, T. (2003): Green fluorescent protein expression and colocalization with calretinin, parvalbumin, and somatostatin in the GAD67-GFP knock-in mouse. *J Comp Neurol* 1;467(1): 60-79.

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* 19;43(4): 487-97.

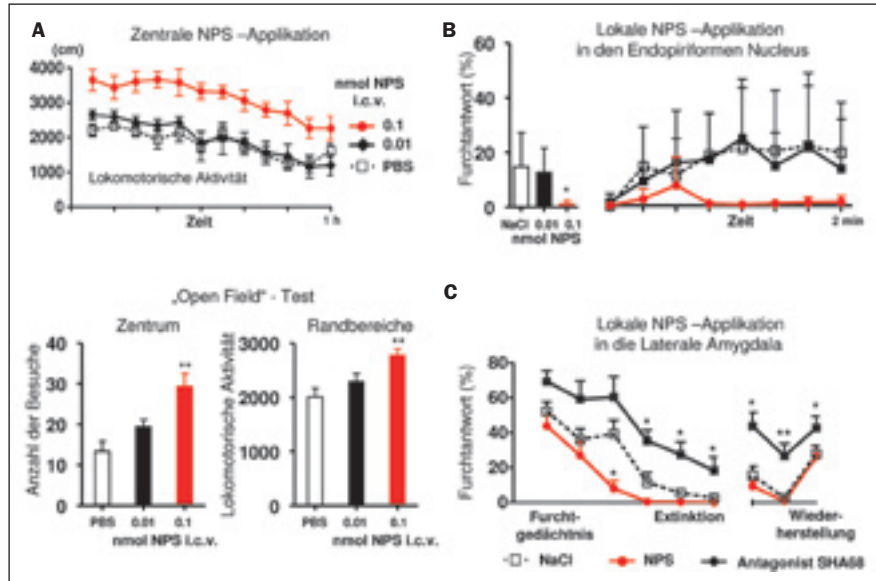


Abb. 3: Effekte zentraler und lokaler Applikation von NPS auf das Verhalten. A) Oberer Teil: Die zentrale Gabe von NPS (intracerebroventriculäre [i.c.v.] Applikation, fünf Minuten vor Testbeginn) induziert eine signifikante konzentrationsabhängige Hyperlokomotion in naiven Mäusen in einer neuen und unbekanntem neutralen Testapparatur. Unterer Teil: Im sogenannten „open-field“-Test bewirkt die i.c.v.-Gabe von NPS einen anxiolytischen Effekt, der in einem (dosisabhängig) signifikant häufigeren Aufsuchen des „ungeschützten“ Zentrums sichtbar wird (Mittelwerte ± SEM; ** p<0.01 im Vergleich zum Vehikel PBS). Darüber hinaus nehmen die Laufwege in den „geschützten“ Randbereichen zu, vermutlich aufgrund des lokomotorischen Effektes von NPS (modifiziert nach Xu et al. 2004). B) Die lokale Injektion von NPS in den endopiriformen Nucleus führt zu einer dosisabhängigen Verringerung kontextkonditionierter Furchtantworten. Im Zeitverlauf des Abrufs des kontextuellen Furchtgedächtnisses über zwei Minuten (30 min nach NPS-Gabe) werden signifikant verringerte Furchtantworten im Vergleich zu Kontrolltieren nach NaCl-Injektion deutlich (0.1 nmol, roter Balken und rote Spur, Mittelwerte + SEM; * p<0.05) (modifiziert nach Meis et al. 2008). C) Während des Extinktionslernens nehmen objektbezogene (CS) konditionierte Furchtantworten (Furchtgedächtnis) kontinuierlich ab (Extinktion), können allerdings kontextabhängig wieder hergestellt werden (Wiederherstellung). Lokale Injektion von NPS in die Amygdala hat keine Veränderung der initialen konditionierten Furchtantwort zur Folge, bewirkt allerdings eine signifikant beschleunigte Furchtextinktion. Der NPSR-Antagonist (SHA68) bewirkt dagegen eine signifikante Beeinträchtigung der Furchtextinktion. Dargestellt sind gemittelte Ergebnisse (+ S.E.M.) von Furchtantworten in Mäusen nach Pawlowscher Furchtkonditionierung. * p < 0,05, ** p<0.01 (modifiziert nach Jüngling et al. 2008).

ropeptide promoting arousal and anxiolytic-like effects. *Neuron* 19;43(4): 487-97.

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 Düsseldorf. Seit Mitte 2006 Post-Doc bei

Prof. H.-C. Pape an der Westfälischen Wilhelms-Universität Münster.

Thomas Seidenbecher: studierte von 1981-1986 Biologie an der Martin-Luther-Universität Halle-Wittenberg. 1995 promovierte er am Institut für Neurobiologie und Hirnforschung in Magdeburg in der Abteilung von K. Reymann und war anschließend als Postdoktorand im Institut für Physiologie der Otto-von-Guericke-Universität in Magdeburg bei Hans-Christian Pape tätig (1996-2004). Seit 2005 ist er wiss. Assistent im Institut für Physiologie I der Westfälischen Wilhelms-Universität in Münster. Gemeinsam mit Hans-Christian Pape und Kai Jüngling erhielt er 2008 den Forschungspreis der Westfälischen Wilhelms-Universität Münster.



Jörg Lesting: hat Biologie an der Universität Bielefeld studiert und in der Abteilung für Neuroanatomie von Gertraud Teuchert-Noodt an der biologischen Fakultät promoviert (2005). Seit 2006 arbeitet er als Postdoc am Institut für Physiologie I (Neurophysiologie) an der Westfälischen Wilhelms-Universität Münster.

Rainer K. Reinscheid: hat an der Westfälischen Wilhelms-Universität in Münster von 1983-1988 Pharmazie studiert und dann 1993 am Zentrum für Molekulare Neurobiologie der Universität Hamburg promoviert. Nach einer Zeit als Postdoktorand bei Hoffmann-La Roche in Basel (1993-1997) wurde er für kurze Zeit Nachwuchsgruppenleiter an der Universität Hamburg bevor er im Jahr 1999 zur University of California in Irvine ging. Dort ist er derzeit Associate Professor im Department of Pharmaceutical Sciences. Auszeichnungen: 2004 Young Investigator Award der National Alliance for Research on Schizophrenia and Depression (NARSAD).

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 (1993). Er war von 1994 bis 2004 Direktor des Instituts 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, 2008 Forschungspreis der Westfälischen Wilhelms-Universität Münster (gemeinsam mit Kay Jüngling und Thomas Seidenbecher).

Korrespondenzadresse

Hans-Christian Pape
 Institut für Physiologie I
 Westfälische Wilhelms-Universität Münster
 Robert-Koch-Str. 27A, 48149 Münster
 E-Mail: papechris@ukmuenster.de
 homepage: <http://physiologie1.klinikum.uni-muenster.de>

ARTIKEL DES QUARTALS

Vorgestellt von Dietmar Schmitz, Stephan Sigrist, Sarah Shoichet, Neurowissenschaftliches Forschungszentrum der Charité, Charitéplatz 1, 10117 Berlin

Functional proteomics identify cornichon proteins as auxiliary subunits of AMPA receptors.

Schwenk, J.*, Harmel, N.*, Zolles, G.*, Bildl, W., Kulik, A., Heimrich, B., Chisaka, O., Jonas, P., Schulte, U., Fakler, B., Klöcker, N.

* these authors contributed equally to this work

Erschienen in: *Science*. 2009 Mar 6;323(5919):1313-9.

Synaptische Kommunikation wird im zentralen Nervensystem vornehmlich von AMPA-Rezeptoren (AMPA-Rs) vermittelt. Die Regulierung synaptischer AMPARs ist von besonderem Interesse, weil plastische Veränderungen in der Lokalisation und Funktion dieser Rezeptoren vermutlich bestimmten Formen von Lernen und Gedächtnis zugrunde liegen.

AMPA-Rezeptoren interagieren robust mit einer Familie von Proteinen, den sogenannten *Transmembranären AMPAR-Regulatorischen Proteinen* (TARPs). TARPs regulieren sowohl die Oberflächenexpression als auch die biophysikalischen Eigenschaften von AMPARs (Nicoll et al. 2006; Ziff 2007). Stargazin, das prototypische TARP, wurde ursprünglich als

entscheidend notwendig für die Oberflächenexpression von AMPARs und deren postsynaptische Lokalisation in den Körnerzellen des Kleinhirns identifiziert (Chen et al. 2000). Zusätzlich zu Stargazin, auch γ -2 genannt, umfasst die TARP-Familie noch γ -3, -4, -5, -7 und -8. Diese transmembranären Proteine sind im ZNS weit verbreitet und ihre biologische Funktion ist eng mit der der AMPARs verbunden – von der Synthese bis hin zur Oberflächenexpression und zur synaptischen Lokalisation. TARP-Proteine werden durch Sequenzmotive in ihrem intrazellulären Carboxy-Terminus, die an PDZ-Domänen von Gerüstproteinen wie z.B. PSD-95 binden, an die Postsynapse lokalisiert. Darüber hinaus sind TARPs potente Modulatoren der Biophysik und Pharmakologie von AMPAR: Sie verlangsamen die Deaktivierung und Desensibilisierung der Kanäle, und vergrößern ihre Einzelkanal-Leitfähigkeit; sie konvertieren den partiellen Agonisten Kainat in einen vollständigen Agonisten und bewirken, dass der kompetitive Antagonist CNQX sich als partieller Agonist verhält (Milstein and Nicoll 2007).

In *Science* beschreiben nun Schwenk et al. die unerwartete Interaktion zwischen AMPARs und einer neuen Familie von Transmembranproteinen, die mit dem französischen Wort für ‚Gewürzgurke‘ bezeichnet werden: Cornichons. Ähnlich den TARPs scheinen Cornichons den intrazellulären Transport und die biophysikalischen Eigenschaften von AMPARs zu beeinflussen (siehe Abbildung 1). Die Autoren hatten eine proteomanalytische Herangehensweise gewählt, um die Bestandteile nativer AMPAR-Komplexe umfassend zu bestimmen. Dazu haben sie mithilfe von Antikörpern hochmolekulare

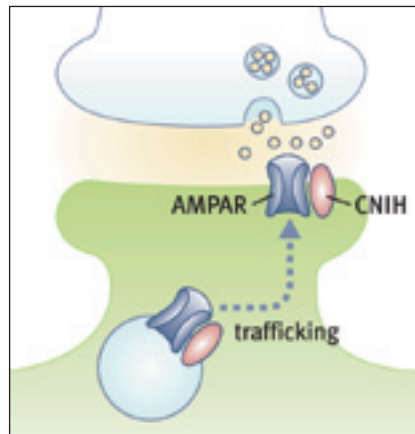


Abb. 1: Cornichon-Homologe (CNIH) sind beta-Untereinheiten der Glutamaterezeptoren vom AMPA Subtyp (AMPA-R). Sie fördern die Expression von AMPARs an der Zelloberfläche und verändern deren biophysikalischen Eigenschaften.

AMPA-Komplexe aus dem Gehirn der Ratte aufgereinigt und diese anschließend mit hochauflösender Massenspektrometrie analysiert. Sie identifizierten dabei zwei Proteine, die bislang nicht mit dem subzellulären Transport von Glutamaterezeptoren oder mit synaptischer Transmission in Zusammenhang gebracht wurden – die Cornichon Proteine CNIH-2 und CNIH-3.

Diese Mitglieder der CNIH-Familie der Säugetiere sind homolog zu den Cornichon-Proteinen, die bislang nur in der Fliege und Hefe näher charakterisiert wurden. Cornichon scheint hier beim Export von Liganden des epidermalen Wachstumsfaktor-Rezeptors (EGFR) aus dem endoplasmatischen Retikulum eine wichtige Rolle zu spielen (Roth et al. 1995; Bökel et al. 2006).

Wie so oft bei provokativen und aufregenden Entdeckungen ergeben sich rasch neue Fragen. Die Daten von Schwenk et al. legen nahe, dass native AMPARs in sich gegenseitig ausschließende Subpopulationen geteilt werden können – in eine, die mit TARPs und in eine andere, die mit CNIHs interagiert. TARPs weisen carboxy-terminal ein PDZ-Liganden-Motiv auf, CNIHs besitzen dieses jedoch nicht. Es ist verlockend zu spekulieren, dass es zwischen diesen zwei Gruppen von Hilfsproteinen eine Art Arbeitsteilung im Hinblick auf das subzelluläre Targeting gibt. Existieren für AMPARs zwei unterschiedliche subzelluläre Transportwege, ein TARP-abhängiger und ein CNIH-abhängiger? Werden TARPs und CNIHs während des Transports von einem subzellulären Kompartiment zu einem anderen ausgetauscht, oder von extrasynaptischer zur synaptischer Lokalisation? Oder können TARPs, CNIHs und AMPARs ggf. doch ternäre Komplexe bilden?

Ähnlich den TARPs sind CNIHs weit im Gehirn verteilt und in den prinzipialen Neuronen, aber auch lokalen Interneuronen und Gliazellen des Hippocampus, Kleinhirns und Neokortex exprimiert. Eine Ausnahme bilden die zerebellären Körnerzellen, in denen keine CNIH-Expression nachgewiesen werden konnte. Interessanterweise hängt in genau diesen Zellen die Oberflächenexpression und das synaptische Targeting von AMPARs klar von TARPs ab (γ -2) (Chen et al. 2000). Daher liegt die Vermutung nahe, dass sich TARPs und CNIHs zu einem gewissen Grad komplementieren könnten. Allerdings könnte die spezifische Ausstattung von Zellpopulationen mit TARPs und/oder CNIHs auch direkten Einfluss auf die spezifischen Eigenschaften ihrer AMPAR-Population nehmen. Ebenfalls interessant ist, dass zwei weitere Mitglieder der Säugetier-Cornichon-Familie, CNIH-1 und CNIH-4, in weiten Teilen des Gehirns der Maus exprimiert sind. Ob die differenzielle

Expression von TARPs und CNIHs zelltypspezifisch ist, und wie deren Funktionen segregieren oder in Zellen überlappen, sind Fragen, die sicher die Neugier von Forschern dieses Gebietes wecken werden.

Eine andere Eigenschaft, die CNIHs mit TARPs gemeinsam haben, ist, dass sie nicht nur den subzellulären Transport von AMPARs modulieren, sondern auch ihre Deaktivierungs- bzw. Desensibilisierungskinetik dramatisch verlangsamen. Dadurch könnten sie eventuell den mit synaptischen Ereignissen verbundenen Ladungstransfer erhöhen. Faszinierend ist, dass das Ausmaß der Auswirkung von CNIHs auf die AMPAR-Kinetik das von γ -2 weit übertrifft. Es wird wichtig sein festzustellen, welche anderen Effekte CNIHs auf die biophysikalischen Eigenschaften und die Pharmakologie von AMPARs haben, besonders im Vergleich zu den bekannten Effekten von TARPs. Was z.B. ist der Einfluss der CNIH-Interaktion auf die Einzelkanal-Leitfähigkeit der AMPARs? Ist die Glutamat-Affinität durch die CNIH-AMPA Interaktion geändert? Und können CNIHs TARP-enhaltende AMPARs modifizieren und umgekehrt?

Die Entdeckung der ‚Gewürzgurke‘ als AMPAR-Interaktionsprotein wird sicherlich in naher Zukunft viele neue Forscheraktivitäten initiieren, nicht nur in Freiburger Laboratorien...

Literatur

- Nicoll, R.A. et al. (2006): Auxiliary subunits assist AMPA-type glutamate receptors. *Science* 311: 1253-1256.
- Ziff, E.B. (2007): TARPs and the AMPA receptor trafficking paradox. *Neuron* 53: 627-633
- Chen, L. et al. (2000): Stargazin regulates synaptic targeting of AMPA receptors by two distinct mechanisms. *Nature* 408 (6815): 936-943
- Milstein, D.A. und Nicoll, R.A. (2008): Regulation of AMPA receptor gating and pharmacology by TARP auxiliary subunits. *Trends Pharmacol. Sci.* 29: 333-339
- Roth, S. et al. (1995): Cornichon and the EGF receptor signaling process are necessary for both anterior-posterior and dorsal-ventral pattern formation in *Drosophila*. *Cell* 81: 967-978
- Bökel, C. et al. (2006): *Drosophila* Cornichon acts as cargo receptor for ER export of the TGF α -like growth factor Gurken. *Development* 133: 459-470

Kurzbiografien

Jochen Schwenk: 1997-2003 Studium der Technischen Biologie an der Universität Stuttgart. 2003 Diplomarbeit in der Gruppe „Genomics, Proteomics and Screening“ am Fraunhofer-Institut für Grenzflächen- und Bioverfahrenstechnik in Stuttgart bei PD Dr. S. Rupp. 2003-2006 Mitglied des Graduierten-



tenkollegs 843 „Mechanismen neuronaler Signaltransduktion“ an der Albert-Ludwigs-Universität Freiburg, Promotion bei Prof. Dr. B. Fakler. Seit 2007 Postdoktorand am Physiologischen Institut der Albert-Ludwigs-Universität Freiburg.



Nikolaj Klöcker: 1989-1995 Studium der Humanmedizin an der Westfälischen Wilhelms-Universität (WVU) Münster. 1996 Promotion am Physiologischen Institut der WVU Münster bei Prof. Dr. E. J. Speckmann. 1995-1999 Postdoktorand an der Neurologischen Universitätsklinik Tübingen. 1999-2001 Assistent am Physiologischen Institut der Eberhard-Karls-Universität Tübingen. 2001 Forschungsaufenthalt an der University of California San Francisco (UCSF). 2002 Habilitation im Fach Physiologie bei Prof. Dr. J. P. Ruppertsberg. Seit 2002 Oberassistent am Physiologischen Institut der Albert-Ludwigs-Universität Freiburg. Forschungsschwerpunkt: Prozessierung und subzelluläre Verteilung von Ionenkanälen und Rezeptoren.

Korrespondenzadresse

PD Dr. Nikolaj Klöcker
 Physiologisches Institut
 Universität Freiburg
 Engesser Str. 4, 79108 Freiburg
 Tel.: +49 761 203 5141
 E-Mail: nikolaj.kloecker@physiologie.uni-freiburg.de



Rainer Klinke (1936-2008)

Horst-Werner Korf, Thomas Deller und Herbert Zimmermann

Professor Dr. med. Rainer Klinke, langjähriger Direktor des Instituts für Physiologie II am Fachbereich Medizin der Johann-Wolfgang-Goethe-Universität Frankfurt am Main verstarb am 8. September 2008 nach kurzer schwerer Krankheit. Mit ihm haben wir einen hervorragenden Neurowissenschaftler, akademischen Lehrer und geschätzten Kollegen verloren, der den neurowissenschaftlichen Schwerpunkt der Goethe-Universität und der Medizinischen Fakultät maßgeblich geprägt hat.

Rainer Klinke wurde 1936 in Landsberg, Oberschlesien, geboren und wuchs in Franken auf. Von 1954-1963 studierte er Medizin in Erlangen, Wien und Heidelberg und wurde mit einer Arbeit „Experimentelle Untersuchungen über die Speicherung von radioaktiven Phosphor in Tumorgewebe“ zum Dr. med. promoviert. Von 1964 bis 1966 war er als wissenschaftlicher Mitarbeiter am Physiologischen Institut der Universität Erlangen tätig und wechselte 1966 an das von Prof. O.-J. Grüsser geleitete Institut für Physiologie der Freien Universität Berlin. Hier habilitierte er sich mit einer Arbeit über „Die funktionelle Bedeutung der efferenten Innervation im vestibulären und akustischen System“ und wurde 1971 zum Professor ernannt. 1977 folgte Rainer Klinke einem Ruf an die Johann-Wolfgang-Goethe-Universität Frankfurt am Main an den Lehrstuhl für Physiologie und leitete das Institut für Sinnes- und Neurophysiologie bis zu seiner Emeritierung im Jahr 2004. Auch als Emeritus arbeitete er hoch engagiert weiter - bis zum Ausbruch seiner schweren Krankheit im Frühsommer 2008. Rainer Klinke war Sprecher zweier Sonderforschungsbereiche (45 und 269) der Deutschen Forschungsgemeinschaft.

Rainer Klinke war fasziniert von den Mechanismen und Prozessen neuronaler Plastizität, nicht nur im akustischen System, seinem ureigenen Forschungsgebiet, das er durch fundamentale Entdeckungen vorantrieb. Bereits als junger Assistent (1968) beobachtete er, dass die Wegnahme eines einzigen Reizes nach einer regelmäßigen Serie von akustischen Reizen zu einer spezifischen Antwort führte. Dieser Befund war zu jener Zeit völlig überraschend, er bildet jedoch heute eine wichtige Grundlage für neurowissenschaftliche und medizinische Standard-



untersuchungen (z.B. das EEG). Rainer Klinke entdeckte, dass Glutamat der entscheidende exzitatorische Transmitter in der Cochlea ist und dass Schleifendiu-retika die Abstimmbarkeit der Hörnerven reduzieren, ein erster Hinweis auf aktive Verstärkungsprozesse in der Cochlea. Mit seinen Mitarbeitern führte er wegweisende Untersuchungen zur vergleichenden Hörphysiologie, zur efferenten Innervation der Cochlea und zu Regenerationsprozessen nach Schalltrauma durch. Sein besonderes Interesse galt der Frage, ob und wie frühe Cochlea-Implantationen die bei Taubheit oder Hörverlust auftretenden Defizite des zentralen auditorischen Systems günstig beeinflussen können. Die Befunde an tauben Katzen, dass chronische Elektrostimulation der Cochlea funktionelle Reifungsprozesse im primären auditorischen Kortex entscheidend fördern, liefern das neurobiologische Fundament für die heute gängige Behandlung ertaubter Kinder mit Cochlea-Implantaten.

Rainer Klinke war ein gefragter Gutachter. Er diente im Herausbergremium von

„Hearing Research“ und von „Audiology and Neurootology“, er war ein begeisterter und begeisternder Wissenschaftler und akademischer Lehrer, der in rhetorisch geschliffenen Vorlesungen und Vorträgen seine Zuhörer, Studierende, Mitarbeiter und Kollegen in seinen Bann zog. Das von Klinke, Pape und Silbernagel herausgegebene Lehrbuch der Physiologie ist ein Standardwerk, das mittlerweile in viele Sprachen übersetzt wurde.

Wir vermissen Rainer Klinke in unseren Reihen und danken ihm für sein unermüdliches Engagement für die Neurowissenschaften und seine oftmals erfahrene persönliche Unterstützung.

Korrespondenzadresse

Prof. Dr. med. Horst-Werner Korf
Geschäftsführender Direktor der
Dr. Senckenbergischen Anatomie
Fachbereich Medizin
J.-W.-Goethe-Universität Frankfurt am
Main
Theodor-Stern-Kai 7
60590 Frankfurt am Main
Tel.: +49 69 63016040
E-Mail: korf@em.uni-frankfurt.de

Fehlende Mitgliederadressen

Von folgenden Mitgliedern fehlt uns die korrekte Anschrift:

Gillen, Dr. Clemens (vormals: Aachen)
Kresse, Wolfgang (vormals: Berlin)
Linke, Peter (vormals: Berlin)
Muth, Kathrin (vormals: Wiesbaden)
Sibug, Dr. Rosana M. (vormals Rijswijk, Niederlande)
Tran, Viet Phuong, (vormals Münster)
Weber, Dr. Martin (vormals Bern)
Zippel, Dr. Ursula (Rentnerin, vormals Berlin)

Für Hinweise sind wir dankbar.

METHODENKURS DER MWG

Data Analysis in Neural Gene Expression Profiling using Microarrays

1. – 4. April 2009 in Düsseldorf



In den letzten Jahren wurden große Fortschritte darin erzielt, zelluläre Vorgänge auf molekularer Ebene zu erfassen. Neue Hochdurchsatztechniken ermöglichen mittlerweile die gleichzeitige Untersuchung von Tausenden von Genen. Ziel ist es dabei, aus einem einzigen Experiment ein Gesamtbild der Genexpression in Zellen oder Geweben zu gewinnen, um dann deren Veränderungen unter definierten Bedingungen analysieren zu können. Voraussetzung für diese Art der „high-throughput“-Analytik war die Entwicklung der Microarray-Technik.

Jedoch werden experimentell meistens nur wenige Expressionsprofile pro Kondition erstellt, welche dann die Aktivität von Tausenden von Genen widerspiegeln. Man verfügt also in der Regel über kleine Stichprobengrößen, hohe Dimensionalität der Daten und meist korrelierte biologische oder auch technische Variablen. Aus diesem Grund ist für eine objektive Auswertung das sorgfältige Planen eines Microarray-Experiments sehr wichtig. Daneben sind regelmäßige Qualitätskontrollen sowie an das Experiment angepasste Auswertalgorithmen und statistische Methoden entscheidende Qualitätsparameter für die Auswertung und Interpretation eines Microarrays-Experiments. Viele Molekularbiologen fühlen sich jedoch von den mathematischen Herausforderungen und der Datenflut eines solchen Microarray-Experiments überfordert und suchen nach sinnvollen Strategien zur Datenanalyse, -klassifikation und -visualisierung.

Der von der Arbeitsgruppe für molekulare Neurobiologie unter Leitung von Prof. Hans Werner Müller Anfang April über die NWG angebotene Methodenkurs „Data Analysis in Neural Gene Expression Profiling using Microarrays“ richtete sich speziell an diese Zielgruppe von Anwendern, die selbstständig Analysen von Genexpressionsdaten durchführen oder planen.

Mithilfe von theoretischen Einführungen, Fallbeispielen und dem direkten praktischen Umgang mit unterschiedlichen Softwareplattformen versuchten die Dozenten Dr.



Frank Bosse und Fabian Kruse den Teilnehmern an drei Tagen eine solide Basis zur Planung und Auswertung von Microarray-Experimenten zu vermitteln. Dabei wurden nicht nur Fragestellungen nach dem passenden Versuchsdesign, nach ausreichenden Fallzahlen, nach Quellen systematischer und stochastischer Variabilität behandelt, sondern auch Methoden der „Low-Level-Analyse“ (notwendige Qualitätskontrollen, Datenerhebung und -vorverarbeitung, Normalisierung,

statistische Tests und Fehlerkorrekturen) und zur explorativen „High-Level“-Datenanalyse (Clustering, Gene-Ontology-Datenbanken, oder Annotationen und Analyse von biologischen Pathways). Dabei stand die direkte Interaktion/Diskussion mit den Teilnehmern immer im Vordergrund des Bemühens der Dozenten, um die Bedürfnisse der Kursteilnehmer möglichst umfassend abzudecken.

Ein gemeinsames Essen in der Düsseldorfer Altstadt gab darüber hinaus die Gelegenheit, sich auch abseits der Zwänge eines Methodenkurses ein wenig gegenseitig kennen zu lernen, Kontakte für zukünftige Interaktionen zu knüpfen oder einfach nur den Kurs gemütlich abzurunden. Den Veranstaltern hat dieser Kurs auf jeden Fall wieder viel Spaß und Lust auf eine weitere Runde im nächsten Jahr gemacht!

Kommentare der Teilnehmer

„Ein didaktisch sehr gut präsentierter Kurs, der einen aktuellen Überblick über die Anwendbarkeit von Microarrays verschafft. Der Kurs ermöglicht sowohl Anfängern als auch Fortgeschrittenen vertiefte Einblicke in die Durchführung dieser speziellen Labortechnik. Anhand von Beispiel-Experimenten können die Kursteilnehmer die Handhabung von Auswertesoftware selbst erfahren. Ein rundum empfehlenswerter Kurs für alle, die den Einsatz von Microarrays planen.“ (Dr. Heike Siebert, Universitätsmedizin Göttingen)

„Dieser didaktisch sehr spannend vermittelte Methodenkurs erlaubte einen höchst willkommenen und sehr informativen Überblick über das Gebiet der Neuronalen Genexpressionsanalyse mittels Microarrays. Eine heterogene und sehr wissbegierige Teilnehmerschaft wurde zur Interaktion und Fragen ermuntert, die mit beeindruckender und breiter Fachkompetenz seitens der Referenten beantwortet wurden und somit sehr zum Verständnis der Materie beitragen.“ (Prof. Dr. B. W. Urban, Klinik für Anästhesiologie, Universität Bonn).

Kontakt

Dr. Frank Bosse

Frank Kruse, Prof. Dr. Hans Werner Müller
Labor für Molekulare Neurobiologie
Neurologische Klinik
Heinrich-Heine-Universität
Moorenstr. 5
40225 Düsseldorf
Tel.: +49 211 8118410
Fax: +49 211 8118411
E-Mail: HansWerner.Mueller@uni-duesseldorf.de



Stellungnahme der NWG zu Tierversuchen

In der aktuellen Diskussion über den Nutzen und die Berechtigung von Tierversuchen wird die Stimme der Wissenschaft oft nicht genügend gehört. In unseren Kreisen ist es Allgemeinwissen, dass Tierversuche für die moderne biomedizinische Forschung unverzichtbar sind, und dass die scheinbar zweckfreie Grundlagenforschung für weitere medizinische Fortschritte gleichermaßen unverzichtbar ist, weil nur sie neuartige Wege zur Diagnose und Behandlung weiterer Krankheiten eröffnen kann.

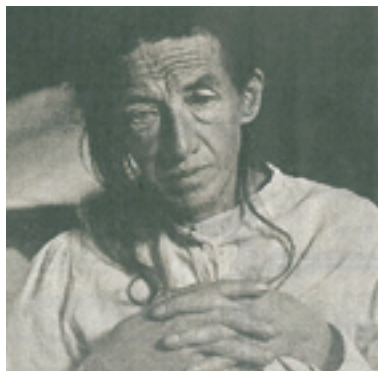
In der breiten Bevölkerung ist das großen-teils nicht klar.

Die NWG hat daher eine Stellungnahme der Gesellschaft zu Tierversuchen in Form einer Anzeige erarbeitet, die bereits in ersten Zeitungen (Schwäbisches Tagblatt, Tübingen sowie Göttinger Tagblatt, Göttingen) erschienen ist. Neben einer Betonung der oben genannten Punkte enthält die Anzeige auch Kurzzitate wissenschaftlicher Organisationen und Ärztervertretungen, um den breiten Konsens der Fachöffentlichkeit zu der Wichtigkeit

von (ethisch vertretbaren und klar geregelten) Tierversuchen zu demonstrieren. Gerade eine Veröffentlichung in solchen regionalen Zeitungen halten wir für eine gut geeignete Möglichkeit, die breite Bevölkerung angemessen zu informieren.

Die Anzeige ist im pdf Format als Anhang in dieser E-Mail zu finden und frei verwendbar für alle an der weiteren Verbreitung interessierten NWG Mitglieder, wir bitten nur um eine kurze Rückmeldung an das Sekretariat, wo und wann die Anzeige geschaltet werden soll.

Tierexperimente sind in der neurowissenschaftlichen Forschung unverzichtbar: sie versprechen die Linderung menschlichen Leidens



„Wie heißen Sie?“
 „Auguste.“

„Familiennamen?“
 „Auguste.“

„Wie heißt Ihr Mann?“
 „Ich glaube Auguste.“

*Patientin Auguste D.
 Mit ihrem Tod am 8. April 1906
 beginnt die Erforschung
 der Alzheimerschen Krankheit*

Biomedizinische Forschung ist die Grundlage unserer modernen Medizin, die vielen Erkrankungen wie etwa Infektionen ihre Schrecken genommen hat. Allein fortgesetzte biomedizinische Forschung verspricht Heilung und Linderung vieler bislang nicht oder nur unbefriedigend behandelbarer Erkrankungen wie Querschnittslähmungen, Schlaganfälle oder der Alzheimerschen Erkrankung. Scheinbar zweckfreie, primär vom Erkenntnisdrang bewegte **Grundlagenforschung** ist ein unverzichtbarer Teil biomedizinischer Forschung, weil sie immer wieder neue, bislang unbekannte Wege zum Ziel einer verbesserten Diagnostik und Behandlung eröffnet. Angewandte, zielorientierte biomedizinische Forschung ohne Verwurzelung in Grundlagenforschung gliche einem Baum, der verwelken müsste, weil seine Wurzeln gekappt wurden.

Die **Neurowissenschaften** sind der Teil der Biomedizin, der sich mit dem Gehirn befasst, dem komplexesten Organ, das unsere Natur hervorgebracht hat. Um es zu verstehen und seine Erkrankungen heilen zu können, sind in vielen Fällen Tierexperimente unverzichtbar, da wir weit davon entfernt sind, die Komplexität des Gehirns im Reagenzglas, in der Zellkultur oder im Computer nachvollziehen zu können. Gerade die Erforschung höherer Hirnleistungen erfordert nicht zuletzt auch den Einsatz vergleichsweise hochentwickelter Tiere, wie etwa Rhesusaffen. **Die Würde des Menschen** und insbesondere die Würde des leidenden Menschen, dem Hirnerkrankungen die Bewegungsfähigkeit, die Wahrnehmungsfähigkeit, die Sprache, das Gedächtnis und bisweilen auch die Identität rauben, verlangt es, vor dieser Notwendigkeit nicht die Augen zu verschließen. Wenn sich Neurowissenschaftler dieser Notwendigkeit stellen, dann tun sie dies nicht leichtfertig und ohne Respekt vor der genutzten Kreatur. Sie folgen vielmehr einer **konsequenten ethischen Abwägung**, die die Belange des kranken Menschen über die unserer nichtmenschlichen Mitgeschöpfe stellt, hierbei immer bemüht, Leiden von Tieren zu minimieren und wann immer möglich zu vermeiden. Dass diese Abwägung tatsächlich geleistet wird, stellen die bewährten Instrumente des international vorbildlichen **deutschen Tierschutz-Rechtes** sicher.

- „Kritisch geplante und interdisziplinär begutachtete Tierversuche, auch an nicht-menschlichen Primaten, sind unerlässlich für wesentliche Fragestellungen gerade auch der Medizin. Gerade die Medizin musste und muss immer wieder erkennen, dass echte Fortschritte nur bedingt planbar und nur zu häufig unerwarteten Erkenntnissen in den Grundlagenwissenschaften zu verdanken sind.“ **Wissenschaftlicher Beirat der Bundesärztekammer**
- „Die Bundestierärztekammer sieht, dass der Einsatz von Tieren in der wissenschaftlichen Forschung zum gegenwärtigen Zeitpunkt unerlässlich ist, um Menschen, Tiere und Umwelt vor Gefahren hinreichend zu schützen und um das Wissen über Gesundheit und Wohlbefinden von Mensch und Tier zu erweitern.“ **Bundestierärztekammer**
- „Fortschritte in der Medizin sind untrennbar mit der Grundlagenforschung und dem Einsatz von Tierversuchen verbunden.“ **Deutsche Forschungsgemeinschaft**
- „Tierexperimente in der Grundlagenforschung sind insbesondere dann unerlässlich, wenn sie langfristig dazu beitragen, Schmerz und Krankheit vom Menschen abzuwenden. Die Wissenschaft muss vorausdenken, muss unbekanntes Neuland betreten.“ **Max-Planck-Gesellschaft**
- „Grundlagenforschung gegenüber der angewandten Forschung kategorisch abzusetzen, ist ethisch nicht begründbar. Angewandte Forschung baut immer auf Grundlagenforschung auf. Ohne Grundlagenforschung verliert die angewandte Forschung ihre Grundlage.“ **Leibniz-Gemeinschaft**
- „Freie Wissenschaft ist ureigenster Ausdruck des Menschlichen, Grundvoraussetzung objektiver Wahrheitsfindung sowie Grundlage jeglichen Fortschritts zum Wohl unserer Gesellschaften.“ **Deutsche Akademie der Naturforscher Leopoldina**

Who is who im Vorstand der Neurowissenschaftlichen Gesellschaft – die neuen Vorstandsmitglieder stellen sich vor



Prof. Dr. Herta Flor
Vizepräsidentin



Beruflicher Werdegang

Psychologie-Studium an der Universität Tübingen; mehrjährige Forschungsaufenthalte an der Yale University und University of Pittsburgh, USA; 1991–1993 Heisenberg-Stipendiatin der DFG

1993–1995: C3-Professorin für Klinische Psychologie und Psychosomatik, Humboldt-Universität zu Berlin

1995–2000: C4-Professorin für Klinische Psychologie und Verhaltensneurowissenschaft, Humboldt-Universität zu Berlin

seit 2000: Wissenschaftliche Direktorin des Instituts für Neuropsychologie und Klinische Psychologie, Universität Heidelberg, Zentralinstitut für Seelische Gesundheit, Mannheim

2006: Kooptierung an die Fakultät für Sozialwissenschaften der Universität Mannheim

Forschungsprojekte

Mehr als 40 Projekte zu den Themen Schmerz, Lernen, kortikale Reorganisation, Konditionierung, gefördert durch die Deutsche Forschungsgemeinschaft (DFG), das Bundesministerium für Bildung und Forschung, die Deutsche Gesellschaft für Verhaltenstherapie, den Deutschen Akademischen Auslandsdienst, das British Council, den Humboldt-Forschungsfonds, das Deutsch-Amerikanische Konzil, die American Tinnitus Association, die Tinnitus Research Initiative und die Europäische Union. Sprecherin der durch die DFG geförderten Forschergruppe „Kortikale Plastizität: Psychophysiologische Untersuchungen zu läSIONs- und verhaltensinduzierten Funktionsveränderungen kortikaler Areale“ (1995–2001), Sprecherin des Graduiertenkollegs GRK 423 „Klinische und kogni-

tive Neurowissenschaften“ (1997–2000) der DFG, Leiterin der Klinischen Forschergruppe 107 „Neuronale Plastizität und Lernprozesse bei der Schmerzchronifizierung: Grundlagen, Prävention und Therapie“ (2001–2004) der DFG, Sprecherin des Sonderforschungsbereichs 636 „Lernen, Gedächtnis und Plastizität des Gehirns – Implikationen für die Psychopathologie“ (2004–2011) der DFG; Förderung des Projekts „Phantom phenomena: A window to the mind and the brain“ (PHANTOMMIND) durch das ‚European Research Council‘ (ERC; 2009–2014).

Wissenschaftliche Schwerpunkte

Psychobiologie, Diagnostik und Behandlung chronischer und akuter Schmerzen; kortikale Reorganisation und Rehabilitation; Psychobiologie von Lernen und Gedächtnis; emotionales Lernen und Psychopathologie.

Adresse

Prof. Dr. Herta Flor
Institut für Neuropsychologie und
Klinische Psychologie
Universität Heidelberg
Zentralinstitut für Seelische Gesundheit J 5
68159 Mannheim
Tel.: 49 621 17036 302
Fax: 49 621 17036 305
E-Mail: Herta.Flor@zi-mannheim.de
Homepage: www.zi-mannheim.de/

Prof. Dr. Andreas Engel
Sektionssprecher
„Kognitive Neurowissenschaften“



Beruflicher Werdegang

1979-1982: Studium der Humanmedizin an der Universität des Saarlandes, Homburg

1982-1986: Studium der Humanmedizin an der Technischen Universität München

1986: Ärztliche Prüfung, Approbation als Arzt

1987-1990: Philosophiestudium an der Universität Frankfurt

1983-1987: Doktorand am Max-Planck-Institut für Psychiatrie, München

1987: Promotion zum Dr. med., Technische Universität München

1987-1995: Wissenschaftlicher Mitarbeiter am Max-Planck-Institut für Hirnforschung, Frankfurt/M.

1995: Habilitation im Fach Physiologie am Fachbereich Humanmedizin der Universität Frankfurt/M.

1995-2002: Privatdozent für Physiologie, Universität Frankfurt/M.

1996-2000: Leitung einer Nachwuchsgruppe am Max-Planck-Institut für Hirnforschung als Heisenberg-Stipendiat der Deutschen Forschungsgemeinschaft

1997-1998: Daimler-Benz-Fellow am Wissenschaftskolleg zu Berlin

2000-2002: Leitung der Arbeitsgruppe „Zelluläre Neurobiologie“ am Institut für Medizin, Forschungszentrum Jülich

2002: Facharztanerkennung für das Gebiet Physiologie

2002: apl. Professur für Physiologie, Universität Frankfurt/M.

seit 2002: Professor für Physiologie und Direktor des Instituts für Neurophysiologie und Pathophysiologie, Universitätsklinikum Hamburg-Eppendorf

seit 2004: kooptiert als Professor für Psychologie, Fachbereich Psychologie der Universität Hamburg

Wissenschaftliche Schwerpunkte

Die Arbeitsgruppe beschäftigt sich mit den neuronalen Grundlagen kognitiver Prozesse, insbesondere mit der funktionellen Bedeutung neuronaler Synchronisationsprozesse in thalamokortikalen Systemen. Im Institut stehen die Techniken für *in vivo* Multielektrodenableitungen an anästhesierten und wachen Tieren sowie für EEG- und MEG-Ableitungen am Menschen zur Verfügung. In Kooperation mit anderen Arbeitsgruppen werden fMRI-Untersuchungen und EEG-Mikroelektrodenstudien in klinischen Kontexten durchgeführt.



Inhaltlich bestehen folgende Forschungsschwerpunkte: Informationsverarbeitung im visuellen, somatosensorischen und motorischen System; Dynamik distribierter sensorischer Repräsentationen; Rolle von neuronaler Synchronisation und Oszillationen für Bindungsprozesse; Rolle zeitlicher Bindungsmechanismen für intermodale und sensomotorische Integration; computationale Theorien von Wahrnehmung und Repräsentation; neuronale Mechanismen von top-down-Verarbeitung, Aufmerksamkeit, Arbeitsgedächtnis, Bewusstsein; klinische Anwendung von Modellen zur neuronalen Dynamik (u.a. Störungen von Aufmerksamkeit, Arbeitsgedächtnis, Bewegungssteuerung); technische Umsetzung dynamischer Bindungsprinzipien in Robotersystemen.

Adresse

Prof. Dr. Andreas K. Engel
 Uniklinikum Hamburg-Eppendorf
 Institut für Neuro- und Pathophysiologie
 Martinistr. 52
 20246 Hamburg
 Tel.: +49 40 428036170 (Sekt.)
 Fax: +49 40 428037752
 E-Mail: ak.engel@uke.uni-hamburg.de

Prof. Dr. Stefan Treue
 Sektionsprecher
 „Systemneurobiologie“



Beruflicher Werdegang

1983-1986: Studium der Biologie in Frankfurt/Main und Heidelberg
1986-1987: 'graduate student' am Department of Zoology, Duke University, Durham, NC, USA
1987-1992: Doktorand am Department of Brain and Cognitive Science, Massachusetts Institute of Technology, Cambridge, USA
1992: Promotion zum Ph.D. of Neuroscience Titel: „Encoding Surfaces from Motion in the Primate Visual System“
1992-1993: Postdoctoral Fellow bei Prof. Andersen, Massachusetts Institute of Technology, Cambridge, USA
1993-1995: Postdoctoral Fellow bei Prof. Maunsell am Baylor College of Medicine, Houston, USA

1995-2001: Leiter einer unabhängigen Nachwuchsgruppe in der Neurologischen Uniklinik Tübingen im Rahmen des Förderprogramms Neurobiologie des Landes Baden-Württemberg
2000: Habilitation und Lehrbefugnis im Fach Tierphysiologie an der Fakultät für Biologie, Universität Tübingen.
2000-2001: Lehrstuhlvertretung, Univ. Tübingen, Tierphysiologie (Prof. Schnitzler)
seit 2001: Direktor des Deutschen Primatenzentrums (DPZ), Leiter der Abteilung Kognitive Neurowissenschaften am DPZ, C4-Professor für Kognitive Neurowissenschaften und Biopsychologie, Fakultät für Biologie, Universität Göttingen

Wissenschaftliche Schwerpunkte

Sensorische Informationsverarbeitung, neuronale Codierung, Aufmerksamkeit, visuelle Bewegung

Methoden

Einzelzellableitung im Primatenkortex, Psychophysik im Menschen und in nicht-humanen Primaten, funktionelle Bildgebung, Computational Neuroscience

Adresse

Prof. Dr. Stefan Treue
 Deutsches Primatenzentrum GmbH
 Abteilung Kognitive Neurowissenschaften
 Kellnerweg 4
 37077 Göttingen
 Tel.: +49 551 3851 117
 Fax: +49 551 3851 183
 E-Mail: treue@gwdg.de

Prof. Dr. Monika Stengl
 Sektionsprecherin
 „Verhalten“



Beruflicher Werdegang

1978-85: Maximilians-Universität Würzburg, (Biologie, Psychologie)
1980: Vordiplom (Biologie)
1981-82: State University of Albany, N.Y., USA (Neurobiologie)

1982: Universität von Caen, Frankreich (Französisch)
1984: Technische Universität Berlin, (Neurophysiologie) Prof. Dr. J. Erber und Prof. Dr. R. Menzel
1984-85: Diplom, Universität Würzburg, (Biologie) (Lehrstuhl für Neurogenetik, Prof. Dr. M. Heisenberg)
1985: Marine Biological Laboratory, Woods Hole, Neural Systems and Behavior
1985-89: University of Arizona, Tucson, Ph.D.-Programm am Department of Cellular and Molecular Biology
1988: Cold Spring Harbor Laboratories, Ion Channels, Function and Expression
1989/90: Ph.D., University of Arizona, Tucson, Center for Insect Sciences, Department of Cellular and Molecular Biology/ Arizona Research Laboratories, Prof. Dr. J.G. Hildebrand
1990 Jan.-Sep.: Postdoc, Arizona Research Laboratories, Prof. Dr. J.G. Hildebrand
1990-92 Nov.: Forschungsstipendium der DFG, Universität Konstanz, Fakultät für Biologie (Lehrstuhl Prof. Dr. W. Rathmayer)
1992-98 Mai: Wissenschaftliche Assistentin (C1), Institut für Zoologie, Universität Regensburg (Lehrstuhl Prof. Dr. H. Altner)
1996 Juni: Habilitation im Fach Zoologie
1998 Mai: Hochschuldozentur (C2) Philipps-Universität Marburg
2004: Akad. Rätin (Sept.), apl. Professorin (Juni)
seit April 2007: W3 Universität Kassel

Wissenschaftliche Schwerpunkte

Mich interessiert, wie biologische Uhren ein Zeitgefüge aufbauen und Verhalten ebenso wie stoffwechselphysiologische Prozesse in einem Organismus steuern. Mein erster Schwerpunkt liegt auf der Analyse des zentralnervösen zirkadianen Netzwerkes der Schabe *Leucophaea maderae*. Dabei interessiert mich besonders, welche Rolle die ungewöhnlich hohe Dichte von Neuropeptiden im zirkadianen Schrittmacherzentrum bei der Steuerung von Lokomotion und Fressen spielen. Mit verschiedenen elektrophysiologischen Methoden (*patch clamp*, intra-, extrazelluläre Ableitungen), neuroanatomischen, molekulargenetischen Analysen und Verhaltensexperimenten untersuche ich die Rolle verschiedener Neuropeptide als zirkadiane und ultradiane Kopplungsfak-

toren. Mein zweiter Schwerpunkt liegt auf der Analyse von olfaktorischen Rezeptorneuronen des Schwärmers *Manduca sexta*, als offensichtliche periphere zirkadiane Oszillatoren. Dabei interessiert mich besonders die Charakterisierung der Pheromontransduktion und die zirkadiane Modulation der olfaktorischen Transduktion durch biogene Amine und Neuropep-

tide. Diese Fragestellung untersuchen wir vor allem mit *patch clamp*-Experimenten an primären Zellkulturen und mit *tip-recordings* von Geruchssensillen am intakten Tier, ebenso wie mit Ionenkanal-Klonierungen und Verhaltensanalysen.

Adresse

Prof. Dr. Monika Stengl
 Universität Kassel
 FB 18, Naturwissenschaften, Biologie, Tierphysiologie, 34132 Kassel
 Tel.: +49 561 8044564
 Fax: +49 561 8044146
 E-Mail: stengl@uni-kassel.de



Protokoll der Mitgliederversammlung am Samstag, 27. März 2009, 12.00 – 13.00 Uhr, während der Göttinger Jahrestagung

Versammlungsleiter ist der Präsident der Neurowissenschaftlichen Gesellschaft, Prof. Dr. Mathias Bähr

Protokollführer ist der Generalsekretär der Neurowissenschaftlichen Gesellschaft, Prof. Dr. Ulrich Dirnagl

Die Zahl der erschienenen Mitglieder beträgt 114.

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

Beginn: 12.00 Uhr

Ende: 13.00 Uhr

Tagesordnung

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

Begrüßung durch den Präsidenten

M. Bähr begrüßt die Anwesenden und eröffnet die Sitzung.

Bestätigung des Protokolls der letzten Mitgliederversammlung

Das Protokoll der letzten Mitgliederversammlung vom 14. Juli 2008 ist in Ausgabe 3/2008 von Neuroforum erschienen. Es wird mit 114 Ja-Stimmen, 0 Nein-Stimmen und 0 Enthaltungen angenommen.

Mitteilungen

Mitgliederzahlen

Mitgliederzahlen steigen kontinuierlich und gehen rasch auf die 2.000er Marke zu. Für das 2.000ste Mitglied ist ein Jahr freie Mitgliedschaft und ein kleines Geschenk vorgesehen.

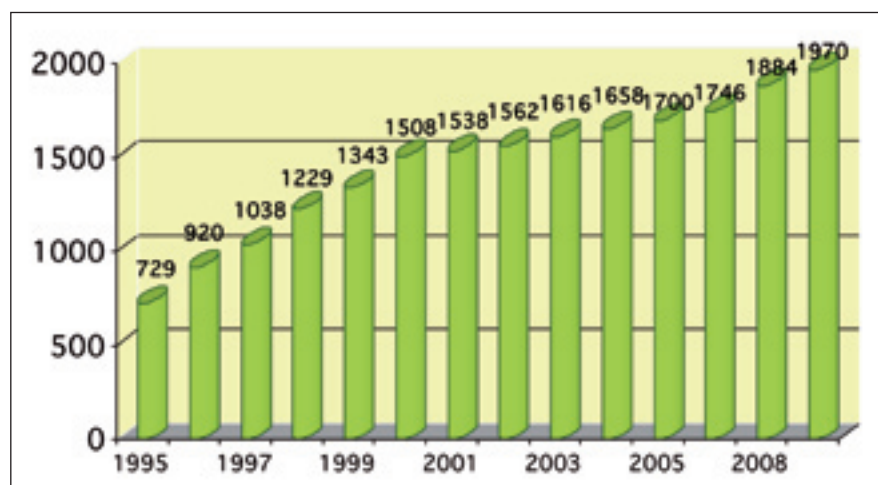


Abb. 1: Entwicklung der Mitgliederzahlen: die Mitgliederzahlen steigen seit Gründung der NWG konstant an und werden voraussichtlich in diesem Jahr noch die 2.000er Marke überschreiten.

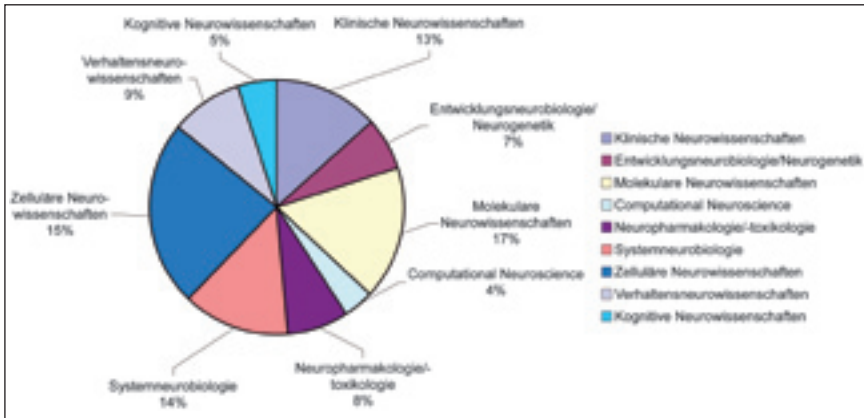


Abb. 2: Sektionszugehörigkeit der NWG-Mitglieder

Die Reinhart-Kosseleck-Projekte, eine Förderung für innovative und risikobehaftete Projekte, haben eine Laufzeit von fünf Jahren. Eine weitere Neuerung ist die Förderung der Zusammenarbeit mit japanischen Wissenschaftlern.

Bericht des Schatzmeisters

A. Draguhn erläutert die Jahresabrechnung 2008. Das positive Resultat von 184.000 € darf allerdings nicht zu optimistisch interpretiert werden, da im Jahr 2008 ein Großteil der Tagungsbeiträge für die Göttinger Tagung eingegangen sind, die

Zahlungen für die Tagung aber erst 2009 anfallen.

Die Mitgliederversammlung entlastet den Schatzmeister auf der Grundlage des Berichts der Kassenprüfer mit 113 Ja-Stimmen, 1 Enthaltung und 0 Nein-Stimmen.

M. Bähr schlägt der Mitgliederversammlung als Kassenprüfer für die Prüfung der Jahresabrechnung 2009 wieder Prof. Dr. Rüdiger Veh und Prof. Dr. Hans-Joachim Pflüger, beide Berlin, vor. Die Mitgliederversammlung stimmt dem Vorschlag mit 114 Ja-Stimmen, 0 Enthaltung und 0 Nein-Stimmen zu.

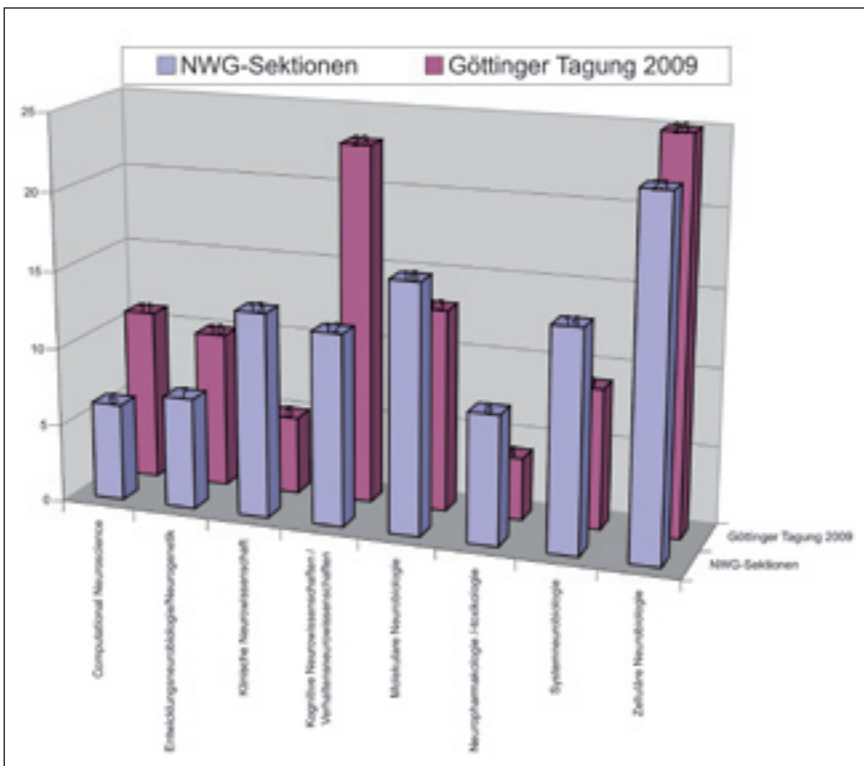


Abb. 3: Vergleich Sektionszugehörigkeit der NWG-Mitgliedern mit den Interessenschwerpunkten der Teilnehmer der Göttinger Tagung.

Bericht zur Göttinger Tagung

M. Bähr stellt fest, dass die Göttinger Tagung im Vergleich zu 2007 weiter gewachsen ist und inzwischen fast 2.000 Teilnehmer verzeichnet. Über 40 % der Teilnehmer sind Studenten, ca. 200 Teilnehmer sind aus dem Ausland. Er kommentiert die Teilnehmerstatistiken in Hinblick auf eine Gegenüberstellung der Sektionen der NWG und der Zuordnung, die die Tagungsteilnehmer für sich vorgenommen haben. Vergleicht man die Sektionen der NWG mit den von den Teilnehmern der Göttinger Tagung angegebenen Interessensgebieten, zeigt sich, dass Computational Neuroscience in Göttingen überproportional stark vertreten ist, während die Sektionen Neuropharmakologie/-toxikologie und Klinische Neurowissenschaften nach wie vor unterrepräsentiert sind.

Bei einem Blick auf die Herkunft der Teilnehmer zeigt sich, dass naturgemäß Göttingen am stärksten vertreten ist, gefolgt von München/Martinsried, Bochum und Berlin.

M. Bähr dankt U. Heinemann und I. Zerr als lokalen Organisatoren sowie der Berliner Geschäftsstelle für die hervorragende Organisation der Tagung.

Aus den Reihen der Mitglieder wird der Wunsch nach einer Kinderbetreuungsstelle, nach mehr (Steh-) Tischen und seitens der Industrie nach einer akkuraten Einhaltung der Standpläne vorgebracht.

Aktivitäten der Gesellschaft

Lehrerfortbildung

Die Lehrerfortbildung ist eine Erfolgsgeschichte der NWG. Die Materialien der Lehrerfortbildungen sind für alle zugänglich auf der Website zu finden. 2009 werden zwölf Veranstaltungen angeboten. Im Mai wird ein Aufruf an die Mitglieder ergehen, Angebote für Lehrerfortbildungen für das Jahr 2010 einzureichen.

Methodenkurse

Die Methodenkurse der NWG werden in Zusammenarbeit mit den neurowissenschaftlichen Graduiertenkollegs organisiert und von A. Reichenbach/Leipzig koordiniert. Für 2009 stehen neun Kurse auf dem Programm.

Hertie-Biografienprojekt

Die Gemeinnützige Hertie-Stiftung hat ein von R. Grantyn und H. Kettenmann initiiertes Pilotprojekt zur Erstellung von zunächst drei biografischen Interviews mit bedeutenden deutschen Neurowissenschaftlern finanziert. Die Interviews wurden gefilmt,

geschnitten und sind nun als ca. 50-minütige Filme auf DVD erhältlich. Eine Kurzfassung der Interviews in schriftlicher Form wurde bereits in Neuroforum veröffentlicht. Die ersten Interview-Partner waren G. W. Kretuzberg, G. Neuweiler und J. Dichgans. Die DVDs sind zu einem Selbstkostenpreis von 5 Euro bei der Geschäftsstelle der NWG erhältlich. Ein Antrag zur Fortführung des Projekts zur Erstellung von 27 weiteren biografischen Interviews über eine Laufzeit von sechs Jahren wurde bereits an die Hertie-Stiftung gestellt und ist in der Begutachtung.

Hertie-Internetportal

Ein weiteres gemeinsames Projekt mit der Gemeinnützigen Hertie-Stiftung, für das die NWG am Vortag einen Vertrag mit der Hertie-Stiftung unterzeichnet hat, hat zum Ziel, ein Internetportal zum Thema Gehirn aufzubauen. Dieses soll auf verschiedenen Schwierigkeitsebenen Informationen zum Gehirn vermitteln – vom Allgemeinwissen bis hin zu wissenschaftlichen Fragestellungen. Die NWG ist Projektleiter und wird das Vorhaben wissenschaftlich betreuen.

Wahl des neuen Vorstands

M. Bähr verabschiedet aus dem Vorstand 2007-2009 die Sektionsprecher N. Birbaumer (Kognitive Neurowissenschaften), U. Eysel (Systemneurobiologie), H.–P.

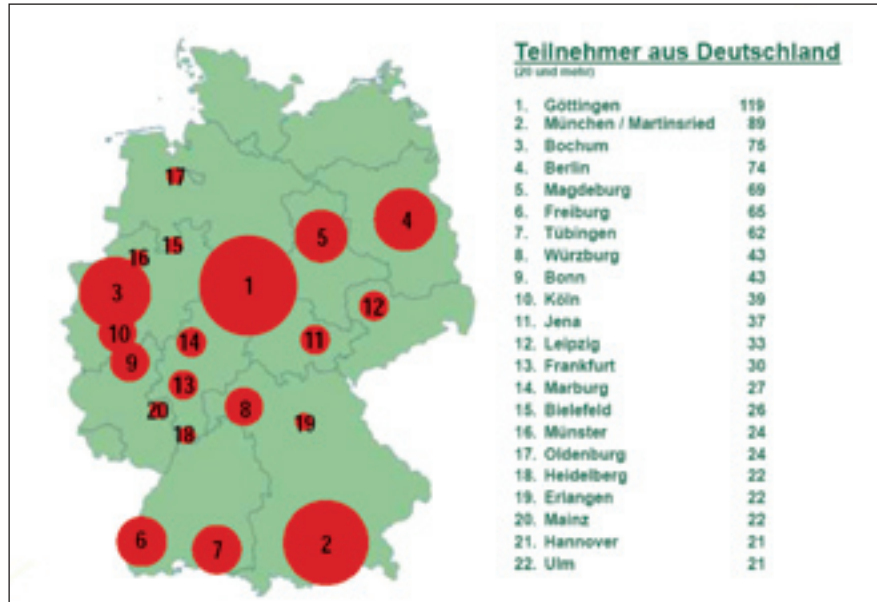


Abb. 4: Geografische Verteilung der Göttinger Tagungsteilnehmer aus Deutschland

Hartung (Klinische Neurowissenschaften) und Uwe Homberg (Verhaltensneurowissenschaften). Als Mitglieder des neuen Vorstands begrüßt er A. Engel (Kognitive Neurowissenschaften), H. Flor als Vizepräsidentin, S. Treue (Systemneurobiologie) und Monika Stengl (Verhaltensneurowissenschaften). Er selbst wird die Sektion Klinische Neurowissenschaften in Zukunft vertreten. Er begrüßt S. Korsching als neue Präsidentin der NWG.

Verschiedenes

Entfällt.

Protokollführer

Prof. Dr. Ulrich Dirnagl

(Generalsekretär)

Prof. Dr. Mathias Bähr

(Präsident)

Neueintritte

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

Acker-Palmer, Prof. Dr. Amparo
(Frankfurt am Main)

Aguado Barandiaran, Ainhara (Bochum)

Baden, Dr. Thomas (Cambridge, UK)

Benkner, Boris (Tübingen)

Boeddeker, Dr. Norbert (Bielefeld)

Cichon, Nicole (Hamburg)

Cuypers, Koen (Diepenbeek, Belgien)

Daldrup, Thiemo (Göttingen)

Dimova, Violeta (Saarbrücken)

Długaczyc, Dr. Julia (Erlangen)

Ebner, Friederike (Berlin)

Fregin, Torsten (Hamburg)

Fuchs, Andrea (Frankfurt)

Gelis, Lian (Bochum)

Gründer, Prof. Dr. Stefan (Aachen)

Hawlitschka, Alexander (Rostock)

Heine, Dr. Claudia (Leipzig)

Heise, Christopher (Magdeburg)

Höltje, Markus (Berlin)

Junek, Stephan (Göttingen)

Kaya, Ali Murat (Mainz)

Klaft, Zin-Juan (Berlin)

Koerd, Sophia (Tübingen)

Lange, Maren (Münster)

Lochte, Anja (Göttingen)

Majoul, Dr. Irina (Lübeck)

Meesen, Prof. Dr. Raf (Hasselt, Belgien)

Mortensen, Lena Sünke (Göttingen)

Muellner, Fiona (Martinsried)

Negrello, Mario (Osnabrück)

Neumann, Janine (Bochum)

Normann, Dr. med Claus (Freiburg)

Pötter, Dipl.-Ing. Martin (Teltow)

Respondek, Gesine (Marburg)

Rose, Dr. Tobias (Basel, Schweiz)

Schewtschenko, Dana Janica (Bielefeld)

Schiff, Miriam (Hannover)

Scholz, Dr. Henrike (Würzburg)

Seifert, Stefanie (Berlin)

Steiner, Lutz (Berlin)

Stenzel, Wolfgang (Delmenhorst)

Stoll, Josef (Marburg)

Wefers, Annika Kristina (Bonn)

Der Mitgliedsstand zum 30. April 2009 beträgt 1.991 Mitglieder.



Nachrichten aus der Deutschen Forschungsgemeinschaft

DFG

Neue Großgeräte- initiative „MR-PET für medizinische Bildgebung“

DFG und indisches Department of Science & Technology verbessern die Möglichkeiten für deutsch-indische Projektzusammenarbeit in allen Bereichen der Grundlagenforschung

Auf Basis einer gemeinsamen Vereinbarung vom Oktober 2004 starten DFG und DST jetzt die zweite Initiative zur gemeinsamen Förderung von bilateralen Projekten. Damit können Wissenschaftlerinnen und Wissenschaftler in Deutschland auch im Jahr 2009 im Einzelverfahren Anträge für deutsch-indische Kooperationen auf allen Fachgebieten stellen. Die Frist auf der indischen Seite sollte besonders beachtet werden: 31. Juli 2009

Die DFG bittet um zeitgleiche Einsendung der Anträge bei DST und DFG, um die Koordinierung der Begutachtung zu erleichtern.

Über die gemeinsame Förderung der Anträge wird voraussichtlich im Februar 2010 entschieden.

Weiterführende Informationen

Informationen über Antragsvorgaben und Begutachtungsverfahren beim DST unter:
www.dst.gov.in
www.dfg.de/internationales/dfg_praesenz/indien/download/dst_dfg_proposal_form.pdf

Ansprechpartner in der
DFG-Geschäftsstelle Bonn:
Dr. Priya Bondre-Beil
Tel.: +49 228 885 2488
E-Mail: priya.bondre-beil@dfg.de

Christel Thery
Tel.: +49 228 885 2189
E-Mail: christel.thery@dfg.de

Neues DFG-Büro in Japan und neues Förderinstrument für deutsch-japanische Forschungsk Kooperationen

Die Deutsche Forschungsgemeinschaft (DFG) intensiviert ihre Zusammenarbeit mit der japanischen Wissenschaft und unterstützt Wissenschaftlerinnen und Wissenschaftler aus Deutschland und Japan künftig noch gezielter bei Kooperationen. Am 15. April wurde das neue DFG-Büro unter der Leitung von Frau Dr. Iris Wiczorek in Japan eröffnet. Es ist im Deutschen Kulturzentrum in Tokio angesiedelt und soll deutsche Wissenschaftlerinnen und Wissenschaftler unterstützen, ihre Zusammenarbeit mit japanischen Kolleginnen und Kollegen auszubauen, gleichfalls aber auch Japans Wissenschaft als Anlaufstelle für den Weg nach Deutschland dienen.

Ebenfalls der Unterstützung gemeinsamer wissenschaftlicher Aktivitäten dient das neue Förderinstrument „Initiierung und Intensivierung bilateraler Kooperationen“.

Im Einzelnen können gefördert werden: bis zu dreimonatige Gastaufenthalte an der deutschen oder der ausländischen Partnereinrichtung, gemeinsame Veranstaltungen (Workshops oder Seminare), andere Maßnahmen, die mit den nachfolgend genannten Kostenarten durchgeführt werden können:

- Fahrt- und Flugkosten
- Aufenthaltskosten

Förderanträge können jederzeit gestellt werden.

Weiterführende Informationen

www.dfg.de/internationales/internationale_kooperation/kooperationsprojekte/kompaktdarstellung_bilaterale_kooperation.html

Die Deutsche Forschungsgemeinschaft (DFG) fördert in diesem Jahr im Rahmen einer Großgeräteinitiative die medizinische Bildgebung mit MR-PET (Magnetresonanztomographie). Die Förderung beinhaltet die Bereitstellung eines Ganzkörper-MR-PET-Geräts. Als Magnetfeldstärke für den MR-Teil sind 3 Tesla vorgesehen, da dies dem aktuellen Stand der MR-Forschung für die klinische Anwendung entspricht. Wissenschaftlerinnen und Wissenschaftler, die auf überzeugende Weise darstellen können, dass ihre wissenschaftliche Arbeit vom Einsatz eines 3-Tesla-Ganzkörper-MR-PET-Geräts profitiert, und die andererseits durch die Ausrichtung ihrer Forschung auch dokumentieren, dass und wie sie den Nutzen der MR-PET-Technologie evaluieren können und wollen, sind dazu aufgerufen, ihre Anträge bei der DFG einzureichen. Aus den Anträgen muss erkennbar sein, dass ausgewiesene Expertise und Forschungserfahrung sowohl im Bereich der MR-Bildgebung als auch in der Nuklearmedizin (für PET) vorliegen. Auf dieser Basis soll ein grundlagenorientiertes Forschungsvorhaben formuliert werden, welches die relevanten medizinischen und naturwissenschaftlich-technischen Fächer so miteinander verbindet, dass mithilfe des 3-Tesla-Ganzkörper-MR-PET-Geräts erwartbar neue Erkenntnisse erarbeitet und klinische Anwendungsfelder für die MR-PET-Technologie eröffnet werden.

Vorausgesetzt wird, dass für die Installation eines solchen Geräts geeignete Räumlichkeiten und Infrastruktur sowie ausreichend wissenschaftliches und technisches Personal zur Verfügung stehen. Die Folgekosten für Betrieb und Wartung müssen ebenfalls von den antragstellenden Gruppen übernommen werden.

Forschungsvorhaben, die die Voraussetzungen erfüllen, können in englischer Sprache unter Berücksichtigung des Leitfadens zur Antragstellung bis zum 1. August 2009 bei der Geschäftsstelle der DFG, Kennedyallee 40, 53175 Bonn, unter dem Kennwort „Großgeräteinitiative MR-PET“ eingereicht werden.

Weiterführende Informationen:

Dr. habil. Christian Renner
Tel.: +49 228 885 2324
E-Mail: Christian.Renner@dfg.de

Eric Kandel Young Neuroscientists Prize 2009

Gemeinnützige
Hertie-Stiftung



Die Gemeinnützige Hertie-Stiftung lobt erstmals den „Eric Kandel Young Neuroscientists Prize 2009“ aus. Der Preis soll junge herausragende Forscher auf dem Gebiet der Hirnforschung auszeichnen. Er ist mit 50.000,- € als persönlichem Preisgeld und mit bis zu 25.000,- € für ein Mentoring durch einen der weltweit führenden Experten auf dem Arbeitsgebiet des Preisträgers dotiert. Die Auswahl des Mentors trifft der Preisträger in Abstimmung mit der Gemeinnützigen Hertie-Stiftung.

Der Kandidat sollte Europäer und nicht älter als 40 Jahre sein. Er sollte herausragende neurowissenschaftliche Kompetenz und Produktivität bewiesen haben und dies mit Publikationen in führenden Fachzeitschriften belegen können.

Kandidaten müssen von ihrer Universität/Forschungseinrichtung oder

einem international anerkannten Neurowissenschaftler vorgeschlagen werden. Selbstbewerbungen sind ausgeschlossen. Eine Nominierung sollte aus folgenden Unterlagen bestehen:

- Empfehlungsschreiben (max. zwei Seiten)
- Lebenslauf des Kandidaten
- Publikationsliste des Kandidaten
- PDF-Dateien seiner drei wichtigsten Publikationen
- ein Begleitschreiben des Kandidaten mit den Erwartungen an ein Mentoring mit einem Vorschlag für einen Mentor.

Die Abgabefrist für Nominierungen ist der 31. Juli 2009.

Die Nominierungsunterlagen werden bitte an untenstehende E-Mail-Adresse gesendet. Die Auswahl des Kandidaten erfolgt

durch eine internationale Jury führender Neurowissenschaftler. Die Preisverleihung wird Anfang Oktober 2009 stattfinden.

Die Gemeinnützige Hertie-Stiftung versteht sich als gesellschaftlicher Impulsgeber und Förderer in ihren Schwerpunkten Neurowissenschaften, Europäische Integration und Erziehung zur Demokratie. In den Neurowissenschaften ist die Stiftung die größte private Förderinstitution im Bereich der Hirnforschung in Deutschland.

*Bei Fragen wenden Sie sich bitte an:
Gemeinnützige Hertie-Stiftung*

Dr. Katja Naie

Grüneburgweg 105

60323 Frankfurt

Tel.: +49 30 259219364

E-Mail: NaieK@ghst.de

Wissen-Hörbuch „Hirnforschung 2 - Wie wir denken und entscheiden“

Besprochen von Anja Hoffmann, Bayer Schering Pharma AG

Dieses Audiodossier der Frankfurter Allgemeinen Zeitung ist Teil einer Reihe von Wissen-Hörbüchern und nach „Hirnforschung – Wer ist Käpt'n im Kopf“ bereits die zweite CD zu diesem Thema. Der Hörer findet auf der Doppel-CD eine Zusammenstellung von 13 Artikeln aus der Feder unterschiedlicher Autoren, die im Zeitraum von März 2006 bis März 2008 in der Frankfurter Allgemeinen Zeitung oder in der Frankfurter Allgemeinen Sonntagszeitung erschienen sind. Das Dossier will einen Überblick darüber ermöglichen, wie wir denken und zu Entscheidungen kommen und dabei einen Einblick in die aktuellen Bereiche der Neurowissenschaften geben.

Das Spektrum der vorgestellten Projekte ist in der Tat breit gefächert und deckt nicht nur die klassischen Neurowissenschaften ab, sondern greift auch Gebiete auf, die in Überschneidung zu anderen Fachbereichen entstanden sind wie Neuroökonomie,

Neurogermanistik, Neuroinformatik und –technologie bis hin zu Forschungsaktivitäten an der Grenze zur Philosophie. Neben den verschiedenen wissenschaftlichen Bereichen werden in zwei Artikeln Neurowissenschaftler mit ihrer Arbeit detaillierter vorgestellt. Der Hörer erhält so einen Überblick über verschiedenartigste Fragestellungen, mit denen sich die Hirnforschung derzeit befasst. Die einzelnen Themen sind unterschiedlich ausführlich repräsentiert, wobei die Länge der Beiträge zwischen 5 und 15 Minuten variiert. Den größten Raum nimmt die Neuroökonomie mit drei Artikeln und einem Viertel der gesamten Spieldauer ein. Die Vorstellung der Forschungsbereiche selbst erfolgt sachlich kompetent und neutral.

Wie hat mir nun diese CD gefallen? Und wie platziert sich diese CD in einem Umfeld, in dem es eine Fülle populärwissenschaftlicher Literatur zum Thema Neurowissenschaften gibt?

Um es gleich vorweg zu nehmen: Wenn es um wissenschaftliche Texte geht, bin ich selber eher ein Leser und nicht so sehr ein Hörer – daher ist meine Einschätzung sicher von dieser Voraussetzung geprägt. Aber diese CD hat leider auch nicht dazu beigetragen, mich künftig für den Kauf weiterer Wissen-CDs zu begeistern. Dazu haben verschiedene Umstände beigetragen: Zum einen sind die einzelnen Beiträge zwar sorgfältig recherchiert und sprachlich teilweise sehr ausgefeilt, aber man merkt ihnen an, dass sie für einen Leser – und eben nicht für einen Hörer – verfasst wurden. Die Wissenschaftssprache ist häufig nicht weiter erklärt oder vereinfacht worden. Das ist beim Lesen nicht so problematisch, aber ein langsames Lesen oder Nachblättern zur vorigen Seite bei komplexen Sachverhalten ist bei einer CD ja nicht möglich. So verlangt die CD ein sehr aufmerksames Zuhören.

Zum anderen sind die Beiträge nicht durchgängig nach einem roten Faden zusammengestellt. Die Vorstellungen der beiden Hirnforscher bilden eine sehr schöne Abfolge, weil die Arbeitsgebiete auch inhaltlich aneinander anschließen. Häufig aber fehlt so ein inhaltlicher Zusammenhang. Vielleicht war das vom Konzept nicht so gedacht, denn es handelt sich um



eine Sammlung von Einzelartikeln. An manchen Stellen hätte sich eine gezieltere Zusammenstellung aber angeboten: Ein Beispiel dafür ist der Themenbereich Neuroökonomie, der einerseits sehr ausführlich, andererseits aber nicht durchgehend zusammenhängend und inhaltlich stark überlappend dargestellt wurde.

In der Summe hätte ich mir also eine Überarbeitung der Texte für den Hörer als Adressaten gewünscht. Dabei hätte man dann auch von einer abwechslungsreicheren, lebendigeren Gestaltung Gebrauch machen können, wie z.B. den Einbau von direkten Interviews. Dies wür-

de für mich die zusätzliche Dimension ausmachen, die mich eher zum Hör-Medium greifen ließe.

Inhaltlich gibt es noch einen weiteren Punkt: Die neutrale Darstellung der Forschungsbereiche mag gerade die Intention der Verfasser gewesen sein. Aber an einen Text, der nicht in einem Fachbuch erscheint, sondern in einer allgemeinen Zeitung, habe ich die Erwartung, dass er sich ggf. auch kritisch mit den Inhalten auseinandersetzt und eine Diskussion im gesellschaftlichen Kontext abbildet. Das habe ich bei manchen Texten, z. B. zum Thema Neuroimaging, vermisst.

Was ich auch schade fand, war das Fehlen von jeglichem Informationsmaterial im Booklet. Gewöhnt an teilweise umfangreiche Textwiedergaben und Zusatzinformationen bei CDs mit klassischer Musik hätte ich mir zumindest ein paar weitere Angaben gewünscht. Man hätte zum Beispiel die Namen der Autoren, das Datum und die genaue Quelle der ursprünglichen Veröffentlichung aufführen können. Dies würde ein schnelles Nachschlagen der Texte im Internet ermöglichen (wobei die Texte dort nur gegen Entgelt zur Verfügung stehen). Als weiteren Service hätte man die Namen der erwähnten Wissenschaftler nennen können oder Hinweise auf weiterführende Literatur, wie sie in jedem populärwissenschaftlichen Buch zu finden sind. Diese Möglichkeit wurde leider nicht genutzt.

Somit enthält die CD eine Fülle interessanter Informationen, inhaltlich korrekt und vom Spektrum umfassend wiedergegeben – wirkt aber auf mich lieblos zusammengestellt. Schade. Lassen sich vielleicht komplexe wissenschaftliche Zusammenhänge so nicht vermitteln? Doch, ich denke, das geht. Aber es erfordert eine Anpassung der Darstellungsweise. Dann ist kurzweilige Wissensvermittlung auch auf diesem Weg möglich.

*Wissen-Hörbuch „Hirnforschung 2 - Wie wir denken und entscheiden“
Das Audio-Dossier der
Frankfurter Allgemeinen Zeitung
produziert von der Frankfurter Allgemeinen
Zeitung GmbH – Das F.A.Z.-Archiv
in Zusammenarbeit mit just GmbH – Studios
für audiovisuelle Produktionen, 2008
2 CDs, Gesamtspiellänge 1:53:44
EUR 34,80*

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)
Tiergartenstr. 17, 69121 Heidelberg
Tel.: 06221/9126-300
Fax: 06221/9126-370
<http://www.spektrum-verlag.de>

Geschäftsführer:

Dr. Ulrich Vest

Anzeigen:

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

Satz und Layout:

BIOCOM Projektmanagement GmbH
Brunnenstr. 128, 13355 Berlin
Tel./Fax: 030/264 921-30 /-11

Druck und Auslieferung:

Stürtz GmbH, Würzburg

Abo-Service:

Springer Customer Service Center
Tiergartenstr. 17, 69121 Heidelberg
Tel.: 06221/487-8043
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 55,10, Ausland
EUR 57,20; Firmen, Bibliotheken Inland EUR
99,10, Ausland EUR 101,20; Studenten (bei
Vorlage der Immatrikulationsbescheinigung o.
ä.) Inland EUR 25,10, Ausland EUR 27,20.
Einzelheft Inland EUR 26,75. Alle Preise inkl.
Versandkosten (Abonnement: Inland EUR
10,10, Ausland EUR 12,20; Einzelheft: Inland
EUR 1,75) 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, Erfüllungsort u.
Zahlungsort ist Heidelberg.

Ausblick

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

Bewegung synaptische Vesikel:

Methode oder Wahnsinn?

D. Kamin und S. Rizzoli

Ereigniskorrelierte Potenziale in der Psychophysiologie

*N. Wild-Wall, P. Gajewski, S. Hoffmann,
M. Falkenstein*

Spektrum Sachbücher

Bildungsfutter und Lesespaß in einem!

Spektrum
AKADEMISCHER VERLAG
Sachbuch

► Menschlicher Wille zwischen Determinismus und Verantwortung



Neu

1. Aufl. 2009, 222 S.,
13 Abb., kart.
€ (D) 19,95 /
€ (A) 20,50 / CHF 29,-
ISBN 978-3-8274-2126-5

Wolfgang Seidel
Das ethische Gehirn

Wille und Willensfreiheit sind ein heißes Thema, in der Gehirnforschung ebenso wie in der Philosophie. Wenn der Wille eine Folge biologischer Gehirnfunktionen ist und naturwissenschaftlich beschrieben werden kann, wie muss dann die Frage der ethischen Verantwortung des Einzelnen beantwortet werden? Seidels spannender alltagsphilosophischer Essay lädt zum entspannten Nachdenken über die Gehirnmechanismen und bewusste Entscheidungsfreiheit ein. Dabei setzt sich der Autor ganz besonders mit dem alleinigen Erklärungsanspruch eines naturwissenschaftlichen Determinismus auseinander, der alles Denken und Verhalten in allen Details kausal aus der Gehirnforschung ableiten will.

► Wenn die Seele Trauer trägt



1. Aufl. 2008, 184 S.,
6 Abb., geb. mit SU
€ (D) 16,95 /
€ (A) 17,42 / CHF 25,-
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 Sachbuchs, in dem Thomas Haenel, über die vielen, teils noch unbekanntesten 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. „Ein Übersichtsband, laienverständlich gehalten und immer seriös auf dem aktuellen Forschungsstand.“
ekz-Informationen

► Wie unser Gedächtnis sich selbst austrickt



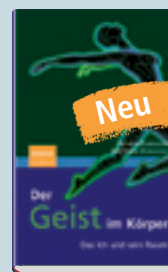
Neu

1. Aufl. 2009, 260 S.,
100 Abb., geb. m. SU
€ (D) 19,95 /
€ (A) 20,50 / CHF 29,-
ISBN 978-3-8274-1805-0

Sina Kühnel / Hans Markowitsch
Falsche Erinnerungen

Die Sünden des Gedächtnisses – von Vergessen bis Umdeuten von Ereignissen – sind Thema dieses Sachbuches, das an den falschen Erinnerungen die Funktionsweise und den richtigen Gebrauch unseres Gedächtnisses verdeutlicht. Neueste Ergebnisse der Hirnphysiologie, wie etwa der Befund, dass Stress genaues Erinnern stark negativ beeinträchtigt, finden in dieses Buch ebenso Eingang wie Tipps zur Vermeidung von falschen Erinnerungen. Aktuelle Hirnforschung: informativ und unterhaltsam präsentiert!

► Was weiß das Gehirn über den Körper und seine Umgebung?



Neu

1. Aufl. 2009, 341 S.,
20 Abb., geb. m. SU
€ (D) 24,95 /
€ (A) 25,65 / CHF 39,-
ISBN 978-3-8274-1805-0

Sandra Blakeslee / Matthew Blakeslee
Der Geist im Körper

Welche Signale liefert der Körper dem Gehirn? Wie hängen Raumwahrnehmung und Ich-Bewusstsein zusammen? Die Autoren erkunden in diesem spannenden Sachbuch das faszinierende Forschungsfeld der „Körperkarten“, der vielfältigen Repräsentationen der Innen- und Außenwelt in unserem Gehirn. Tatsächlich können wir uns der Macht der Körperkarten bedienen, um in vielen Dingen erfolgreicher oder besser zu werden – ob es nun darum geht, Tennis oder Gitarre zu spielen, ein Pferd zu reiten, Walzer zu tanzen, Kinder aufzuziehen oder mit Stress umzugehen.

► Wie unser Gehirn wirklich funktioniert



1. Aufl. 2008, 292 S.,
100 Abb., geb.
€ (D) 24,95 /
€ (A) 25,65 / CHF 36,50
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.

► Rock Around the Brain



Neu

1. Aufl. 2009, 432 S.,
geb. m. SU
€ (D) 26,95 /
€ (A) 27,71 / CHF 42,-
ISBN 978-3-8274-2078-7

Daniel J. Levitin
Der Musik-Instinkt

Musik ist eine uralte, ewig junge menschliche Leidenschaft. Woher bezieht Musik ihre Macht, ihre Magie? Daniel Levitin, der die Neugier des Neurowissenschaftlers mit der Erfahrung des erfolgreichen Musikproduzenten verbindet, erkundet in diesem Buch die vielfältigen Beziehungen zwischen Musik, Gefühl, Gehirn und Geist und schlägt damit Brücken zwischen Kunst und Wissenschaft. Levitin arbeitet nicht nur neueste Forschungsergebnisse aus Psychologie und Neurobiologie auf, sondern zieht zur Veranschaulichung auch zahlreiche Musikbeispiele heran – von Mozart bis Metallica.

Über 12 Monate auf der New York Times-Bestsellerliste!

Erhältlich in jeder Buchhandlung oder direkt beim Verlag:

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

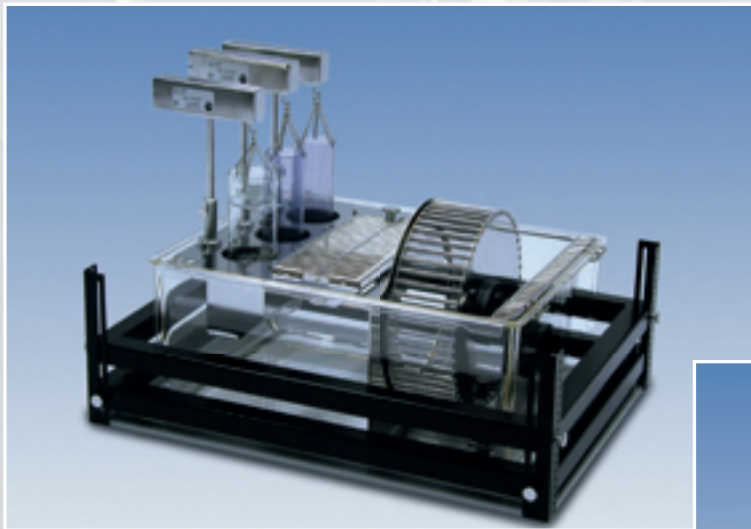
► telefonisch: + 49 6221 345-0
► per Fax: + 49 6221 345-4229

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

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

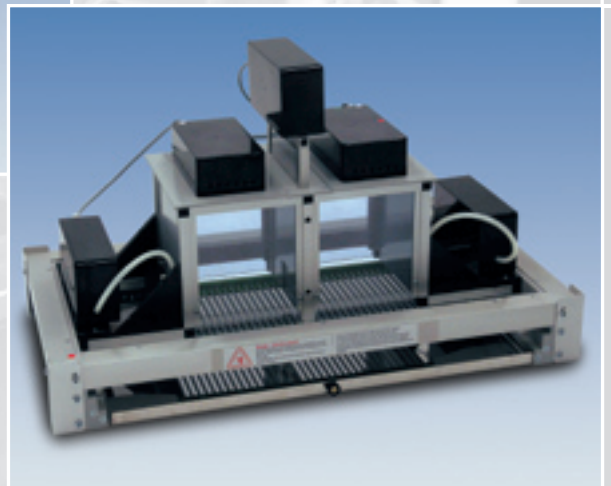
Spektrum
AKADEMISCHER VERLAG

Sophisticated Life Science Research Instrumentation



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

In-Vivo Phenotyping



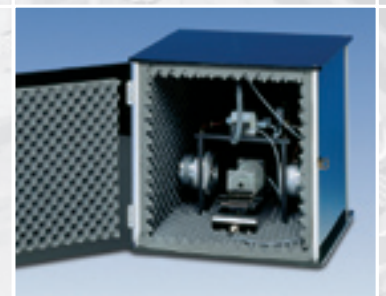
■ *Multi Conditioning System*

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

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



■ *Fear Conditioning System Advanced*



■ *Startle Response / PPI System*

TSE Systems GmbH

a member of the TSE Systems International Group

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

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

Neuroscience – Phenotyping – Drug Screening