

SEPTEMBER 2009
XV. JAHRGANG

D 13882 F
ISSN 0947-0875

3.09

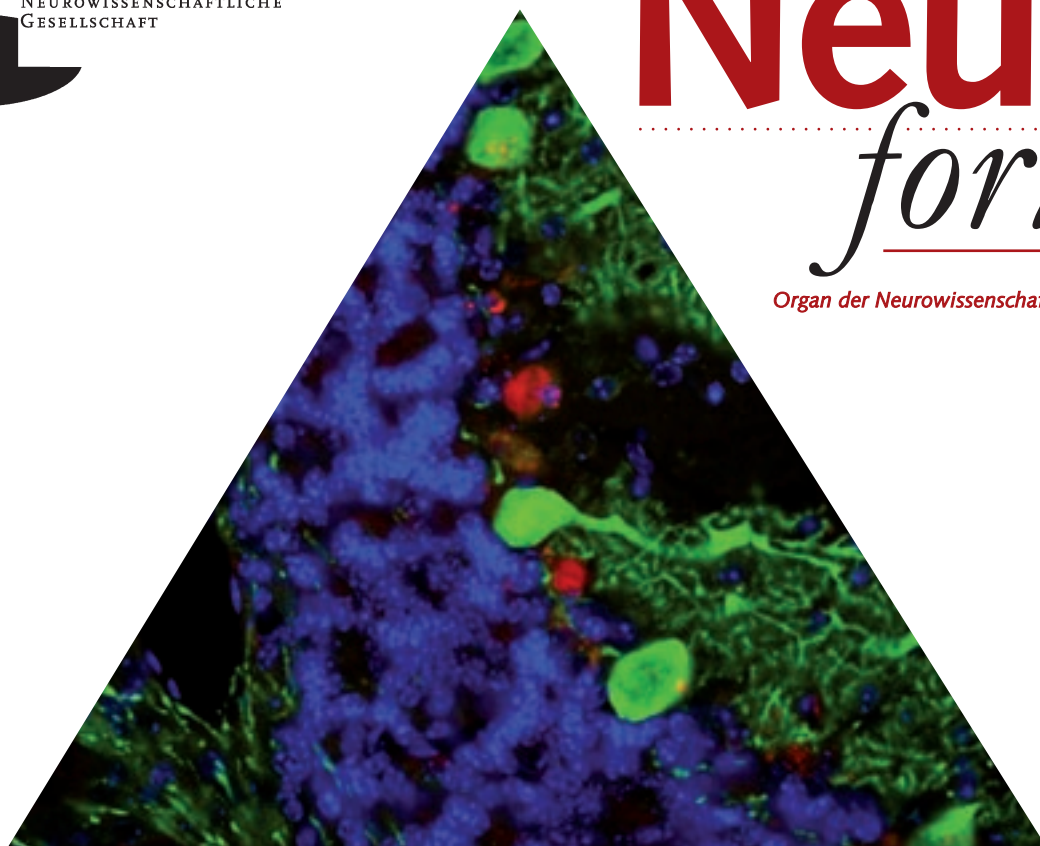
Perspektiven der Hirnforschung



NEUROWISSENSCHAFTLICHE
GESELLSCHAFT

Neuro forum

Organ der Neurowissenschaftlichen Gesellschaft



Die modifizierte Amyloid-Hypothese der Alzheimer-Demenz

Die Mobilität der synaptischen Vesikel

Brain extracellular matrix affects AMPA receptor lateral mobility and short-term synaptic

Spektrum
AKADEMISCHER VERLAG

Call for Symposia

Symposia dealing with all areas of neuroscience research are invited.

The applicant should submit a proposal containing the title of the planned symposium, the name(s) and address(es) of the organizer(s), a short description of the aims of the symposium and the names, addresses and topics of the speakers to be invited. The NWG strives to increase the proportion of women as organizers and speakers of symposia.

The gender distribution within each proposal will therefore be one selection criterion. The application must be submitted via the Society's website: <http://nwg.glia.mdc-berlin.de>

Deadline for submission of a symposium proposal:

February 1, 2010

Ninth Göttingen Meeting of the German Neuroscience Society

Stipends:

The German Neuroscience Society will provide stipends for young qualified researchers. Details will be announced at <http://www.nwg-goettingen.de/2011/>



March 23–26, 2011

Programme Committee:

Prof. Dr. Sigrun Korsching (Chair)
Prof. Dr. Ad Aertsen
Prof. Dr. Mathias Bähr
Prof. Dr. Ulrich Dirnagl
Prof. Dr. Andreas Draguhn
Prof. Dr. Andreas Engel
Prof. Dr. Herta Flor
Prof. Dr. Michael Frotscher
Prof. Dr. Eckart Gundelfinger
Prof. Dr. Hanns Hatt
Prof. Dr. Erwin Neher
Prof. Dr. Rainer Schwarting
Prof. Dr. Monika Stengl
Prof. Dr. Stefan Treue

Local Organizers:

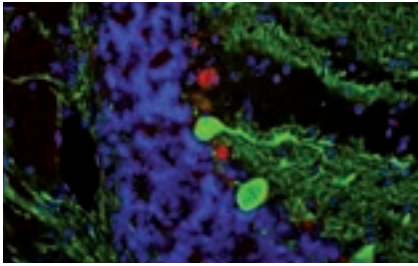
Prof. Dr. Mathias Baehr
(mbaehr@gwdg.de)
Prof. Dr. Inga Zerr
(ingazerr@med.uni-goettingen.de)
Dr. Uta Heinemann
(uta.heinemann@med.uni-goettingen.de)
Universitätsklinik Göttingen
Robert-Koch-Str. 40
37075 Göttingen

Organization:

Neurowissenschaftliche Gesellschaft e. V.
Max Delbrueck Center for Molecular Medicine
Robert Roessle Str. 10
D-13092 Berlin
Germany
Phone: +49 30 9406 3133
Fax: +49 30 9406 2813
E-Mail: gibson@mdc-berlin.de
Homepage: <http://nwg.glia.mdc-berlin.de>

The programme of the last meetings are available at <http://nwg.glia.mdc-berlin.de/de/conference/archive/>

Abbildung: Jochen Meier



Zum Titelbild: Doppel-Färbungen von Purkinjezellen mit Calbindin (grün) und Aβ-Peptiden (rot) zeigen einen deutlichen Nervenzellverlust (s. Artikel Wirths und Bayer, S. 82).



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	75
--------	----

HAUPTARTIKEL

Oliver Wirths und Thomas A. Bayer	76
--	----

Die modifizierte Amyloid-Hypothese der Alzheimer-Demenz –
intraneuronales Abeta induziert Neurodegeneration

Dirk Kamin und Silvio O. Rizzoli	84
---	----

Die Mobilität der synaptischen Vesikel

ARTIKEL DES QUARTALS

Renato Frischknecht, Martin Heine, David Perrais, Constanze I. Seidenbecher, Daniel Choquet und Eckart D. Gundelfinger	94
---	----

Brain extracellular matrix affects AMPA receptor lateral mobility and
short-term synaptic plasticity

FORSCHUNGSFÖRDERUNG

Forscherguppe 1103:	96
---------------------	----

Neurodegeneration und -regeneration bei ZNS-Erkrankungen des Hundes

NACHRICHTEN AUS DER DEUTSCHEN FORSCHUNGSGEMEINSCHAFT

Startförderung – Maßnahmenpaket für den wissenschaftlichen Nachwuchs	99
--	----

Sechste Ausschreibung im Programm Klinische Studien	99
---	----

Steigerung der Attraktivität und Wettbewerbsfähigkeit von	99
---	----

DFG-Projektstellen für Promovierende

NACHRICHTEN AUS DER NEUROWISSENSCHAFTLICHEN GESELLSCHAFT

7 th FENS Forum of European Neuroscience July 3 – 7, 2010, Amsterdam	101
---	-----

Kursprogramm 2010 der neurowissenschaftlichen Graduiertenkollegs	102
--	-----

in Verbindung mit der Neurowissenschaftlichen Gesellschaft e.V.

„Jugend forscht“ – Sonderpreis der Neurowissenschaftlichen Gesellschaft 2009	103
--	-----

Neurowissenschaften in der gymnasialen Oberstufe 2009/2010	104
--	-----

FILM

Ein Nobelpreisträger als Hollywood-Star	104
---	-----

BÜCHER

Lehrbuch mit Personenkult	105
---------------------------	-----

AUSBLICK

	106
--	-----

IMPRESSUM

	106
--	-----



Die modifizierte Amyloid-Hypothese der Alzheimer-Demenz – intraneurales Aβ induziert Neurodegeneration

Oliver Wirths und Thomas A. Bayer

Zusammenfassung

Im vorliegenden Referat wird eine kurze Übersicht über die molekulare Pathologie der Alzheimer-Demenz (AD) gegeben, sowie die wichtigsten Tiermodelle und die möglichen Konsequenzen für neue Therapiestrategien besprochen. Die zurzeit zugelassenen und nur gering wirksamen Medikamente behandeln nur die Symptome der AD, eine kausale Therapie ist noch nicht möglich. Genetische, neuropathologische und biochemische Daten unterstreichen die Bedeutung der Amyloid-Hypothese der AD, welche die zurzeit einflussreichste Hypothese ist. Die daraus resultierenden neuen Forschungsansätze haben, so ist die Hoffnung, krankheitsmodifizierendes Potenzial. Auf der Grundlage der Amyloid-Hypothese wurden viele Behandlungsstrategien in präklinischen Tiermodellen ausgesprochen erfolgreich durchgeführt. Allerdings steht ein Behandlungserfolg bei Alzheimer-Patienten bislang leider noch aus. Das könnte daran liegen, dass die bisher genutzten Tiermodelle nur geringe Verhaltensdefizite und keinen alzheimer-typischen Nervenzellverlust hatten, obwohl sie alle mehr oder weniger viele Plaques entwickelt haben. Wir wissen heute, dass die Alzheimer-Plaques nicht für den massiven Zelltod verantwortlich sind. Seit einigen Jahren sind neuartige Tiermodelle entwickelt worden, die frühe intraneuronale Aβ-Akkumulationen, massiven Nervenzellverlust und robuste Verhaltensdefizite zeigen. Die erfolgreiche Behandlung eines Tiermodells mit solch einem Phänotyp wäre sicherlich vielversprechend und könnte vermutlich besser in die Klinik übertragen werden, als das bisher möglich ist. Die abschließende Validierung oder Falsifizierung der Amyloid-Hypothese und der darauf beruhenden Behandlungsstrategie kann jedoch nur durch eine klinische Prüfung erfolgen.

Abstract

The modified amyloid hypothesis of Alzheimer dementia – intraneuronal Aβ induces neurodegeneration

The present short review recapitulates the molecular pathology of Alzheimer's disease and discusses the most important animal models and current treatment strategies. The currently approved and only mildly efficient drugs treat only symptoms. Genetical, neuropathological and biochemical data support the importance of the amyloid hypothesis of Alzheimer's disease, which is at the moment the most influential hypothesis. The resulting research approaches have disease-modifying potential. At the basis of the amyloid hypothesis many treatment strategies have been performed, which were markedly successful in preclinical animal models. However, the treatment success in Alzheimer patients is unfortunately still lacking. This could be due to the used animal models showing mostly only marginal behavioural deficits and no Alzheimer-like nerve cell loss, although they all developed a more or less pronounced plaque load. We know however today, that Alzheimer plaques are not mainly responsible for the cell loss. Therefore novel animal models have been developed that show early intraneuronal Aβ accumulation, massive neuron loss and robust behavioural deficits. A successful treatment of an animal model with such a phenotype would be very likely better suited to be transferred into the clinic. The final validation or falsification of distinct Alzheimer hypotheses and the resulting treatment strategies will be obtained however only after clinical proof.

Keywords: intraneuronal Aβ42; amyloid; transgenic mice; neurodegeneration; treatment

Einleitung

Die Alzheimer-Demenz (AD) ist die häufigste Form der senilen Demenzen. Sie ist charakterisiert durch extrazelluläre Plaques, intrazelluläre Neurofibrillenbündel, Synapsen- und Nervenzellverlust, Hippokampusatrophie und Gedächtnisverlust. Die charakteristischen extrazellulären Plaques bestehen hauptsächlich aus β-Amyloid (Aβ)-Peptiden, welche durch proteolytische Spaltung des längeren Amyloid-Vorläufer-Proteins (APP) entstehen. Mutationen im Gen für APP und Präsenilin-1/-2 (PS1/PS2) sind für die meisten familiären AD-Fälle verantwortlich. Alle Mutationen führen zu einer verstärkten Ablagerung von Aβ, wobei zumeist die Bildung der mit der Aminosäure 42 endenden längeren Variante favorisiert wird. Neuere Forschungsergebnisse deuten auf eine entscheidende Rolle von Aβ-Peptiden hin, die innerhalb von Nervenzellen aggregieren und nicht in Form extrazellulärer Plaques abgelagert werden. Das Konzept der β-Amyloid-Kaskade besteht seit ca. 15 Jahren und bildet eine vernünftige Basis für die Entwicklung von Therapiestrategien. Allerdings war die Amyloid-Hypothese auch stets umstritten, weil die topografische Lage und Anzahl der Plaques nicht mit den klinischen Beobachtungen oder mit dem Nervenzellverlust korrelieren, ganz im Gegensatz zu Verteilung und Vorkommen der Tau-Neurofibrillenbündel. Man kann heute davon ausgehen, dass vor allem intrazelluläre Mechanismen und nicht Plaques bei der Aβ induzierten AD-Pathologie entscheidend sind.

APP Prozessierung

Die bei der Alzheimer-Erkrankung als toxisches Agens angesehenen Aβ-Peptide entstehen durch proteolytische Spaltung des längeren Amyloid-Vorläufer-Proteins (APP), das ein Typ-I-Membranprotein mit einer großen extrazellulären Domäne und einem kurzen zytoplasmatischen Anteil darstellt (Abbildung 1). Die Prozessierung erfolgt dabei auf zwei unterschiedlichen Wegen: Bei der nicht-amyloidogenen Prozessierung wird durch eine sequenzielle Spaltung der α- und nachfolgend der γ-Sekretase die Bildung von Aβ-Peptiden verhindert. Für den Schnitt an der α-Sekretase-Stelle sind Mitglieder aus der Familie der Disintegrin-Metalloproteasen verantwortlich, welche auch als ADAM („a disintegrin and metalloprotease“) bezeichnet werden. Bei der als pathologisch relevant eingestuften amyloidogenen Prozessierung erfolgt zunächst eine Spaltung

durch die β -Sekretase, die zur Bildung eines 99 Aminosäure langen membrangebundenen Fragments führt (C99). Für diese Spaltung ist in erster Linie das Enzym BACE1 („beta-site APP cleaving enzyme 1“) verantwortlich, ein Mitglied der Familie der Aspartylproteasen. Durch den nachfolgenden β -Sekretase-Schnitt kommt es zur Freisetzung von A β -Peptiden, die in der Regel 40-42 Aminosäuren lang sind. Bei der γ -Sekretase handelt es sich um einen Enzymkomplex, der mindestens aus den Komponenten Präsenilin, Nicastrin, APH-1 („anterior pharynx defective 1“) und PEN-2 („presenilin enhancer 2“) besteht (Blennow 2006).

Genetischer Einfluss

Bei der AD handelt es sich um eine heterogene Erkrankung mit sowohl familiären als auch sporadischen Formen, die sich bezüglich des Krankheitsbeginns, der Dauer und im Verlauf unterscheiden. Bei den frühen familiären Formen treten die Symptome in der Regel vor dem Alter von 65 Jahren auf. Diese familiären Fälle sind nur für einen Bruchteil der Gesamtzahl der Erkrankungen verantwortlich, während die im späteren Lebensalter auftretenden sporadischen Formen den überwiegenden Anteil ausmachen. Schon früh konnte nachgewiesen werden, dass der autosomal dominanten familiären Variante eine Mutation im Amyloid-Vorläufer-Protein (APP) Gen auf Chromosom 21 zugrunde liegt. Weitere Untersuchungen an anderen betroffenen Familien führten zur Identifikation weiterer APP-Mutationen, sowie zur Entdeckung von Mutationen in den Präsenilin-Genen (PS1-Chromosom 14, PS2-Chromosom 1), die für den überwiegenden Anteil der familiären AD-Fälle und einen in der Regel sehr frühen Krankheitsbeginn (zum Teil im Alter von 30 Jahren) verantwortlich sind. Alle diese Mutationen führen zu einer geänderten proteolytischen Prozessierung von APP und damit zu einer Erhöhung der Menge an A β -Peptiden. Es kommt dabei sowohl zu einer erhöhten Gesamtmenge an A β als auch zur gesteigerten Bildung der besonders toxisch geltenden A β 1-42 Peptide (Hardy 1996).

Während Mutationen im APP und den PS-Genen ausschließlich die frühen familiären Fälle betreffen, wurde bei den sporadischen Formen eine Assoziation mit dem ϵ 4- Allel des Apolipoprotein E (ApoE) Gens gefunden, die den bislang einzigen gesicherten genetischen Risikofaktor für die sporadische Variante darstellt. Eine Reihe weiterer Faktoren wurde in den letzten Jahren identifiziert, konnten jedoch bislang nicht konsistent repliziert werden. Bei anderen multifaktoriellen polygenen Störungen sind die wahren genetischen Faktoren mit jeweils geringen Effekten auch nicht konsistent replizierbar. Interessanterweise ist bekannt, dass Mutationen im Tau-Gen nicht zur AD führen, sondern zu einer anderen Form dementieller Erkrankungen, den Fronto-Temporalen Demenzen (FTD), die ebenfalls, wie AD durch die Bildung von Neurofibrillenbündeln gekennzeichnet ist. Allerdings finden sich keine Plaques. Dieser Befund unterstreicht die Bedeutung der Amyloid-Hypothese bei der Pathogenese der AD.

Die Amyloid-Hypothese

Die ursprüngliche Amyloid-Hypothese der AD geht von einer zentralen Rolle des A β -Peptids in der pathologischen Kaskade aus, dem weitere neuropathologische Veränderungen, wie die Bildung von Neurofibrillenbündeln, nachgeschaltet sind (Hardy 1991). Während bei der familiären Form Mutationen im APP und den Präsenilin-Genen als Ausgangspunkt gelten, sind

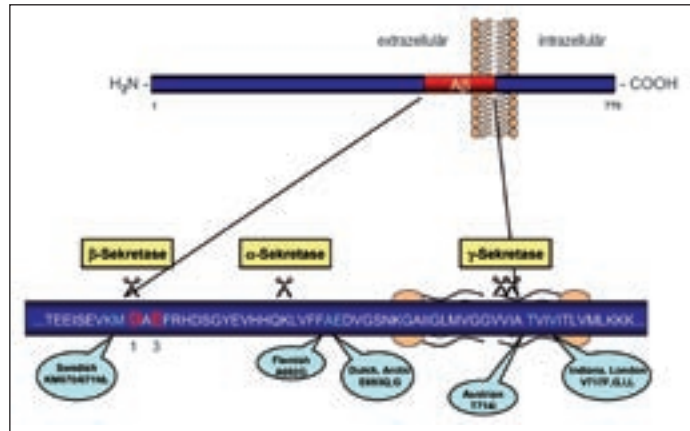


Abb. 1: Schematische Darstellung der Prozessierung von APP. Für die Freisetzung von A β -Peptiden sind zunächst ein Schnitt durch die β -Sekretase und ein nachfolgender Schnitt durch die γ -Sekretase notwendig. Bei der familiären Form vorkommende Mutationen führen zu einer geänderten Prozessierung mit in der Regel gesteigerter A β -Produktion.

bei der sporadischen Form lediglich Risikofaktoren, wie z. B. hohes Lebensalter, Bluthochdruck und Übergewicht bekannt. In jedem Fall führen jedoch erhöhte A β -Spiegel, vermehrte extrazelluläre Plaque-

EXQUISITE DETAIL.

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™ FINE SCIENCE TOOLS



Ablagerungen, Dysfunktion von Nervenzellen und Synapsen, Nervenzellverlust sowie eine Atrophie spezieller Hirnregionen schließlich zur Ausprägung einer AD mit ihren typischen klinischen Symptomen (Abbildung 2, A).

Spiele intraneuronale A β -Peptide eine Rolle bei der AD?

Die Präsenz und die pathologische Relevanz intraneuronaler A β -Akkumulationen sind Gegenstand aktueller wissenschaftlicher Diskussionen. Es gibt zurzeit nur eine relativ begrenzte Anzahl von Studien, in denen A β -Peptide in Nervenzellen von Alzheimer-Patienten nachgewiesen wurden. Es scheint allerdings so zu sein, dass sich die A β -Peptide innerhalb der Nervenzellen vor allem in Patienten mit beginnender Demenz und kurzer Krankheitsdauer nachweisen lassen (Gouras 2000). Interessanterweise finden sich diese A β -Akkumulationen auch in Nervenzellen von sehr jungen Patienten mit Down-Syndrom, die aufgrund einer zusätzlichen Kopie des Chromosoms 21, auf dem das APP-Gen lokalisiert ist, erhöhte A β -Spiegel aufweisen. Bei diesen Patienten konnte gezeigt werden, dass intrazelluläres A β der extrazellulären Plauepathologie vorausgeht und das mit zunehmendem Alter und damit einhergehender gesteigerter extrazellulärer Ablagerung von A β -Peptiden in Form klassischer Amyloid-Plaques, ein Rückgang der intrazellulären Akkumulationen verbunden war (Gyure 2001).

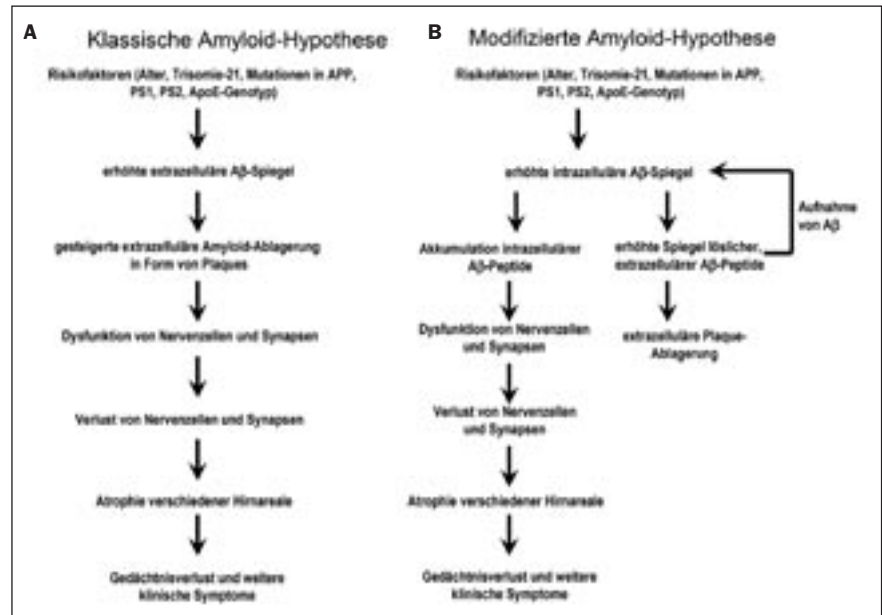


Abb. 2: Schematische Übersicht der Amyloid-Hypothese, die von einer zentralen Rolle des A β -Peptids in der Pathogenese der AD ausgeht (A). Aufgrund neuerer Erkenntnisse, die vor allem auf Experimenten in transgenen Mäusen beruhen, wird eine modifizierte Amyloid-Hypothese vorgeschlagen, in denen intrazelluläre Akkumulation von A β -Peptiden im Gegensatz zu extrazellulärer Plaueablagerung von zentraler Bedeutung sind (B).

Tiermodelle sind für das Verständnis krankheitsrelevanter molekularer Prozesse unverzichtbar

Transgene Mäuse, die das humane APP-Gen überexprimieren, haben sich in den letzten Jahren als hervorragende

Modellsysteme der modernen Alzheimer-Forschung etabliert. Diese Modelle unterscheiden sich unter anderem durch die exprimierte APP-Isoform, APP-Mutationen, sowie die Höhe der Expressions-Spiegel und die Art der verwendeten Promotoren, die für die zellspezifische Expression des

Maus-Modell	Mutation APP	Mutation PS1	Promotor	Beginn der Plaue-Ablagerung	Nervenzell-verlust	Verhaltens-defizite	Referenz
APP695SDLx PS1M146L	Swedish, Durch, London	M146L	PDGF (APP) HMG-CoA (PS1)	8m	nein	n.a.	Wirths 2001
APP751SLx PS1M146L	Swedish, London	M146L	Thy1 (APP) HMG-CoA (PS1)	3m	ja (17m)	n.a.	Wirths 2002 Schmitz 2004
Tg2576	Swedish	-	Hamster Prion Protein	12m	nein	ja	Takahashi 2002, 2004
3xTg-AD	Swedish	M146V	Thy1 (APP, Tau) PS1 knock-in	6m	n.a.	ja	Oddo 2003 Billings 2005
APP751SL/PS1KI	Swedish, London	M233T, L235P	Thy1 (APP) PS1 knock-in	2m	ja (6m)	ja	Casas 2004; Wirths, 2007, 2008
Tg-APP(Arcswe)	Swedish, Arctic	-	Thy1	5-6m	n.a.	n.a.	Lord 2006
arcA β	Swedish, Arctic	-	Maus Prion Protein	7m	n.a.	ja	Knobloch 2007
5xFAD	Swedish, Florida, London	M146L, L286V	Thy1 (APP, PS1)	2m	ja	ja	Oakley 2006
APP-Au	Austrian	-	PDGF	-	n.a.	mild	Van Broeck 2008
TBA2	-	-	Thy1	2m	Ja	Ja	Wirths 2009



Transgens verantwortlich sind. Des Weiteren wurden Modelle entwickelt, die neben humanem APP auch mutante Formen des humanen Präsenilin-Gens exprimieren und als doppelt-transgen bezeichnet werden. Ein valides Alzheimer-Tiermodell sollte möglichst viele pathologische Veränderungen der humanen Erkrankung abbilden. Während die meisten Modelle durchaus eine altersabhängige extrazelluläre Plaquepathologie, assoziierte Entzündungsreaktionen in Form von Mikro- und Astroglie und zum Teil auch Verhaltensdefizite aufweisen, ist der bei der humanen Erkrankung charakteristische Nervenzellverlust in der Regel nicht nachweisbar (Games 2006).

In den letzten zehn Jahren wurden eine Reihe unterschiedlicher Mausmodelle beschrieben, in denen frühe intraneuronale Akkumulationen von A β -Peptiden der extrazellulären Plaque-Pathologie vorausgehen (siehe Tabelle 1). Die meisten dieser Mauslinien zeigen deutliche Akkumulationen von A β -Peptiden im somato-dendritischen Kompartiment von Nervenzellen des Subiculum, der CA1-Region des Hippokampus, sowie in kortikalen Bereichen, wobei das Ausmaß und die genaue Lokalisation in Abhängigkeit des verwendeten Promotor-Konstruktes variieren. Subzelluläre Untersuchungen mittels Immunfluoreszenz-Techniken in einem Modell, das sowohl mutantes humanes APP als auch mutantes humanes Präsenilin-1 exprimiert (APP/PS1) konnten zeigen, dass die A β -Peptide intrazellulär mit lysosomalen Markern co-lokalisiert sind. In weiterführenden elektronenmikroskopischen Untersuchungen wurden A β -Peptide im Lumen von multivesikulären Einschlusskörpern („multi vesicular bodies – MVBs“) detektiert (Takahashi 2002; Langui 2004). Bei diesen MVBs handelt es sich um eine spezielle Form später Endosomen, deren Inhalt unter physiologischen Bedingungen durch Fusion mit Lysosomen degradiert wird. Ein weiterer interessanter Aspekt dieses Mausmodells ist ein altersabhängiger Verlust von Nervenzellen im CA1-Feld des Hippokampus, der in dieser Größenordnung erstmalig in einem Tiermodell der Alzheimer-Krankheit nachgewiesen werden konnte und in einem Alter von 17 Monaten etwa 25% beträgt. Das Ausmaß des Nervenzellverlustes in dieser speziellen Hirnregion ist größer als das es durch die Anzahl extrazellulärer Plaques in dieser Region erklärbar wäre, sodass im Umkehrschluss andere Mechanismen, wie z.B. die stark ausgeprägten intrazellulären A β -Akkumulationen, am Zelltod beteiligt sein müssen (Schnitz 2004).

Ein vergleichbarer Phänotyp zeigte sich in verstärkter Form in einem weiterentwickelten Mausmodell, in dem humanes APP mit zwei Mutationen („Swedish, London“) auf einem homozygoten mutanten murinen Präsenilin - „knock-in“ - Hintergrund exprimiert wurde (APP/PS1KI). Das Wildtyp-Präsenilin wurde in diesem Modell durch mauseigenes mutantes Präsenilin ersetzt, sodass kein funktionelles endogenes Präsenilin mehr vorhanden ist. Die Ablagerung erster extrazellulärer Plaques ist bereits im Alter von zwei Monaten nachweisbar, denen massive intrazelluläre A β -Akkumulationen im Hippokampus, Kortex und Motoneuronen des Rückenmarks vorausgehen (Abbildung 3). Diese Tiere weisen im Alter von sechs Monaten bereits einen Nervenzellverlust von etwa 30% im CA1-Feld des Hippokampus auf und zeigen darüber hinaus ausgeprägte Verhaltensdefizite, die sich z.B. in Tests für Angstverhalten oder Arbeitsgedächtnis abbilden lassen. Zusätzlich sind im Alter von sechs Monaten auch pathologische Veränderungen in elektrophysiologischen Parametern, wie eine verminderte Langzeitpotenzierung, messbar (Abbildung 3), obwohl sich interessanterweise auch bei diesem Modell nur eine begrenzte Anzahl von Plaques in dieser Hirnregion finden lässt (Casas 2004; Breyhan 2009).

Intraneuronale A β -Akkumulationen (und nicht extrazelluläre Amyloid-Plaques) korrelieren mit Nervenzellverlust

Ob und in welchem Ausmaß extrazelluläre Plaques am Untergang von Nervenzellen beteiligt sind ist ebenfalls Gegenstand aktueller Forschungsarbeiten. Während Plaques vor einigen Jahren noch als ursächliches toxisches Agens betrachtet wurden, haben vermehrte Berichte über fehlende Korrelationen zwischen Plaquepathologie, kognitivem Status und Nervenzellverlust die Amyloid-Hypothese in ihrer ursprünglichen Form in Frage gestellt. Der Zusammenhang zwischen einer potenziellen Toxizität extrazellulärer Plaques und dem Verlust von Nervenzellen wurde in dem zuvor beschriebenen APP/PS1KI - Mausmodell überprüft. Dazu wurden mit dem frontalen Kortex und dem Thalamus zwei Hirnregionen ausgewählt, in denen Mäuse im Alter von 12 Monaten vergleichbare Mengen an extrazellulären Plaques aufweisen (~ 13%) (Abbildung 4). Mittels stereologischer Methoden wurde die Anzahl an Nervenzellen in APP/PS1KI und PS1KI-Kontrolltieren in beiden Regionen zu verschiedenen Zeitpunkten bestimmt. Während sich die Anzahl der Nervenzellen im Thalamus der APP/PS1KI-Tiere zu keinem Zeitpunkt von der der Kontrolltiere unterscheidet, ist im frontalen Kortex der APP/PS1KI - Tiere bereits im Alter von sechs Monaten eine signifikante Verminderung der Nervenzellzahl um etwa 28% erkennbar. Im Gegensatz zur extrazellulären Plaquepathologie unterscheiden sich Kortex und Thalamus durch die Präsenz intraneuronaler A β -Peptide. Während im Thalamus zu

World Precision Instruments

Anaesthesia
Blood Pressure
Stereotaxics
Behaviour
Biosensing
Electrophysiology

Neuroscience Solutions from
World Precision Instruments

Product Focus

The WPI Stereotaxic Frames are now available with the Neurostar Stereodrive system. The Stereodrive allows for motorized, computer-controlled stereotaxic positioning in all three orthogonal axes for electrophysiology and stereotaxic injections. Now you can toss the reference book and atlas. With Stereodrive, coordinates are at your fingertips.

for more information please visit
www.wpi-europe.com

World Precision Instruments Germany GmbH
Zossener Str. 55-58 D-10961 Berlin, Germany
Tel. +49 (0)30 6188845 Fax +49 (0)30 6188670
E-mail: wpi@wpi-europe.com

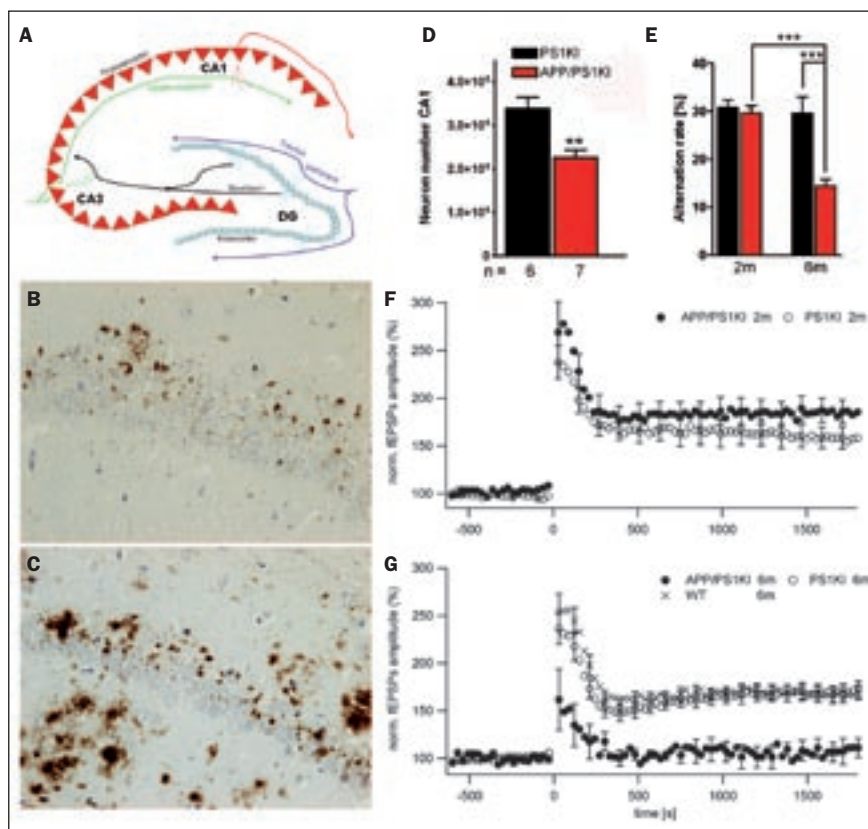


Abb. 3: In APP/PS1KI - Mäusen ist im Alter von sechs Monaten im CA1-Feld des Hippokampus (A) ein Nervenzellverlust von ~30% nachweisbar (C, D), dem intrazelluläre Akkumulationen von A β -Peptiden vorausgehen (2m, B). Außerdem sind zu diesem Zeitpunkt bereits Verhaltensdefizite in Alternierungstests (E) und Defizite in der synaptischen Übertragung in Form gestörter Langzeitpotenzierung nachweisbar (F, G).

keinem Zeitpunkt intraneuronales A β vorhanden ist, zeichnet sich der Kortex durch massive intrazelluläre A β -Akkumulationen aus, die bereits vor Auftreten der Plaque-pathologie nachweisbar sind (Abbildung 4; Christensen 2008). Dieser Befund legt nahe, dass extrazelluläre Plaques per se keine neurotoxische Funktion haben und wird durch die Tatsache gestützt, dass die meisten APP-basierten transgenen Alzheimer-Mausmodelle zwar enorme Mengen an A β -Plaques aufweisen, ein signifikanter Nervenzellverlust mit Ausnahme der zuvor besprochenen Modelle aber nicht auftritt. Wie bereits eingangs erwähnt, gibt es inzwischen eine Reihe von Modellen mit frühen intrazellulären A β -Akkumulationen, ein Nervenzellverlust ist allerdings auch in diesen Mäusen in der Regel nicht feststellbar (siehe Tabelle 1).

Was unterscheidet also das APP/PS1KI-Modell von anderen Mausmodellen der Alzheimer-Krankheit? Mit Hilfe von 2D-Gel-Analysen konnte gezeigt werden, dass neben den als für die Erkrankung kritisch angesehenen A β 1-42 - Peptiden auch eine

ganze Reihe weiterer Peptide zu finden sind, die Trunkierungen am Aminoterminus von A β aufweisen (z.B. A β 3-42, A β 4-42 u.ä.) (Casas 2004). Besonders hervorzuheben sind hier Pyroglutamat-3-42-modifizierte Peptide (A β 3pE-42), bei denen die freie Aminogruppe der in der Wildtyp-A β -Sequenz an Position 3 befindlichen Aminosäure Glutamat durch einen Ringschluss ein Lactam bildet (Abbildung 5). Diese Pyroglutamat-Peptide sind auch Bestandteil von Plaques im Gehirn von Alzheimer-Patienten und machen dort etwa 25% an der Gesamtheit der A β -Peptide aus (Harigaya 2000). Des Weiteren scheinen diese modifizierten Peptide eine stärkere Resistenz gegen proteolytischen Abbau sowie eine gesteigerte Aggregationsfähigkeit zu besitzen. Um die Hypothese zu überprüfen, dass die intrazelluläre Akkumulation von A β 3(pE)-42 - Peptiden mit einer gesteigerten Toxizität einhergeht, wurde ein Mausmodell entwickelt, das diese Peptide unter der Kontrolle eines nervenzellspezifischen Promotors exprimiert. Dabei wurde nur die Aminosäuresequenz

für A β 3-42, aber nicht die gesamte Sequenz des Vorläufers APP verwendet. Um möglichst hohe A β 3(pE)-42-Spiegel zu generieren, wurde das Glutamat an Position 3 durch die Aminosäure Glutamin ersetzt, da N-terminale Glutamine spontan zu Pyroglutamat zyklisieren können und Pyroglutamat sowohl aus einem endständigen Glutamat oder Glutamin gebildet werden kann (Abbildung 5). Die so generierten TBA2-Mäuse zeigen deutliche Akkumulationen von A β -Peptiden im Hippokampus und Kortex, die sich fast ausschließlich intrazellulär und nicht extrazellulär in Form von Plaques nachweisen lassen. Die Mäuse sind ferner durch schwerwiegende neurologische Defizite in Form von Bewegungsstörungen gekennzeichnet und haben eine deutlich reduzierte Lebenserwartung von etwa drei Monaten. Bei genauerer neuropathologischer Untersuchung fiel eine massive Akkumulation von A β -Peptiden in Purkinjezellen des Kleinhirns auf, die gut mit dem motorischen Phänotyp korreliert. Durch Doppelfärbungen mit A β und Calbindin konnte eine selektive Degeneration der A β -akkumulierenden Nervenzellen im Kleinhirn nachgewiesen werden (Wirh's 2009).

Die modifizierte Amyloid-Hypothese

Auf der Basis der zuvor erwähnten Ergebnisse in transgenen Mausmodellen sowie neueren Erkenntnissen aus Zellkultur-Experimenten und post-mortem Analysen, geht man heutzutage davon aus, dass intrazelluläre Akkumulationen von A β -Peptiden neben extrazellulärer Plaque-Ablagerung, eine zentrale Rolle in der pathologischen Kaskade einnehmen (Wirh's 2004). Demzufolge gehen der extrazellulären Plaque-Pathologie erhöhte Spiegel an intrazellulären A β -Peptiden voraus, was insbesondere in einer vermehrten Akkumulation der schlechter sekretierbaren und toxischeren A β 42-Varianten resultiert. Dies führt, vermutlich durch eine Beeinträchtigung intrazellulärer Transportvorgänge, im Ergebnis ebenfalls zu synaptischer und neuronaler Dysfunktion und den weiteren pathologischen Veränderungen, die bereits in der klassischen Amyloid-Hypothese besprochen wurden (Abbildung 2, B).

In der vorliegenden Übersicht haben wir verschiedene Tiermodelle für die AD besprochen mit Hauptaugenmerk auf dem APP/PS1KI-Mausmodell, da es bislang als eines der wenigen Modelle einen massiven Nervenzellverlust im Hippokampus zeigt. Der ausgeprägte Nervenzellverlust, die Hippokampusatrophie und der synaptische

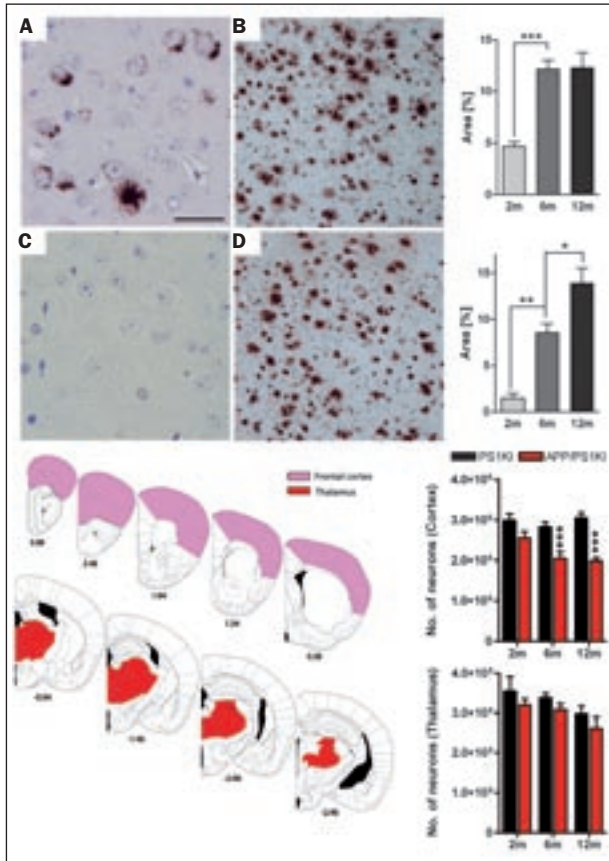


Abb. 4: Vergleichende Analyse der Pathologie und Nervenzellzahl im frontalen Kortex und Thalamus in APP/PS1KI - Mäusen. Im Alter von 12 Monaten findet sich kein Unterschied im Plaque-Load zwischen frontalem Kortex (B) und Thalamus (D). Intrazelluläre A β -Akkumulation lässt sich hingegen nur im frontalen Kortex (A), aber nicht im Thalamus nachweisen (C). Interessanterweise findet sich ein ~30%-iger Nervenzellverlust im frontalen Kortex, der offensichtlich durch die intrazelluläre Akkumulation von A β -Peptiden verursacht wird. Plaques haben keinen Einfluss auf den Nervenzellverlust, da in beiden Hirnregionen die gleiche Plaque-Belastung im Alter von 12 Monaten auftritt, im Thalamus aber keine Neurodegeneration nachweisbar ist.

Funktionsverlust entwickeln sich aufgrund der intraneuronalen Amyloid-Pathologie und nicht als Folge der extrazellulären Plaque-Ablagerungen. Diese aktuellen Befunde werfen die Frage auf, ob die alleinige Reduzierung extrazellulärer Plaques, z. B. durch Immunisierung, ausreichen wird, um die neurodegenerativen Veränderungen im Gehirn von Alzheimer-Patienten nachhaltig zu beeinflussen.

Literatur

- Bayer, T.A. und Wirths, O. (2008): Review on the APP/PS1KI mouse model: intraneuronal Abeta accumulation triggers axonopathy, neuron loss and working memory impairment. *Genes Brain Behav* 7 Suppl 1: 6-11.
- Casas, C., Sergeant, N., Itier, J.M., Blanchard, V., Wirths, O., van der Kolk, N., Vingdoux, V., van de Steeg, E., Ret, G., Canton, T., Drobecq, H., Clark, A., Bonici, B., Delacourte, A., Benavides, J., Schmitz, C., Tremp, G., Bayer, T.A., Benoit, P. und Pradier, L. (2004):

Massive CA1/2 neuronal loss with intraneuronal and N-terminal truncated Abeta42 accumulation in a novel Alzheimer transgenic model. *Am J Pathol* 165: 1289-1300.

Christensen, D.Z., Kraus, S.L., Flohr, A., Cotel, M.C. Wirths, O. und Bayer, T.A. (2008): Transient intraneuronal Abeta rather than extracellular plaque pathology correlates with neuron loss in the frontal cortex of APP/PS1KI mice. *Acta Neuropathol* 116: 647-655.

Games, D., Buttini, M., Kobayashi, D., Schenk, D. und Seubert, P. (2006): Mice as models: Transgenic approaches and Alzheimer's disease. *J Alzheimers Dis* 9: 133-149.

Gouras, G.K., Tsai, J., Naslund, J., Vincent, B., Edgar, M., Checler, F., Greenfield, J.P., Haroutunian, V., Buxbaum, J.D., Xu, H., Greengard, P. und Relkin, N.R. (2000): Intraneuronal Abeta42 accumulation in human brain. *Am J Pathol* 156: 15-20.

Wirths, O., Multhaup, G. und Bayer, T.A. (2004): A modified beta-amyloid hypothesis: intraneuronal accumulation of the beta-amyloid peptide - the first step of a fatal cascade. *J Neurochem* 91: 513-520.

Kurzbiografien

Prof. Thomas A. Bayer: 1984-1989 Studium der Biologie an der Universität Stuttgart und Florida in Gainesville, USA. 1993-1997 Promotion an der Universität zu Köln. 1997-2003 Postdoc am Institut für Neuropathologie und in der Klinik für Psychiatrie der Universität Bonn. 2000 Habilitation an der Universität Bonn. 2003 -2007 Leiter der Forscher-

International Symposium

Structure and Function of Synapses

04 – 05 December 2009, Lecture Hall Physiology
Freiburg, Germany



Sonderforschungsbereich 780 - Albert-Ludwigs-Universität Freiburg

Organization: Peter Jonas and Michael Frotscher

Deadline for Registration: 20 November 2009

www.sfb780.uni-freiburg.de



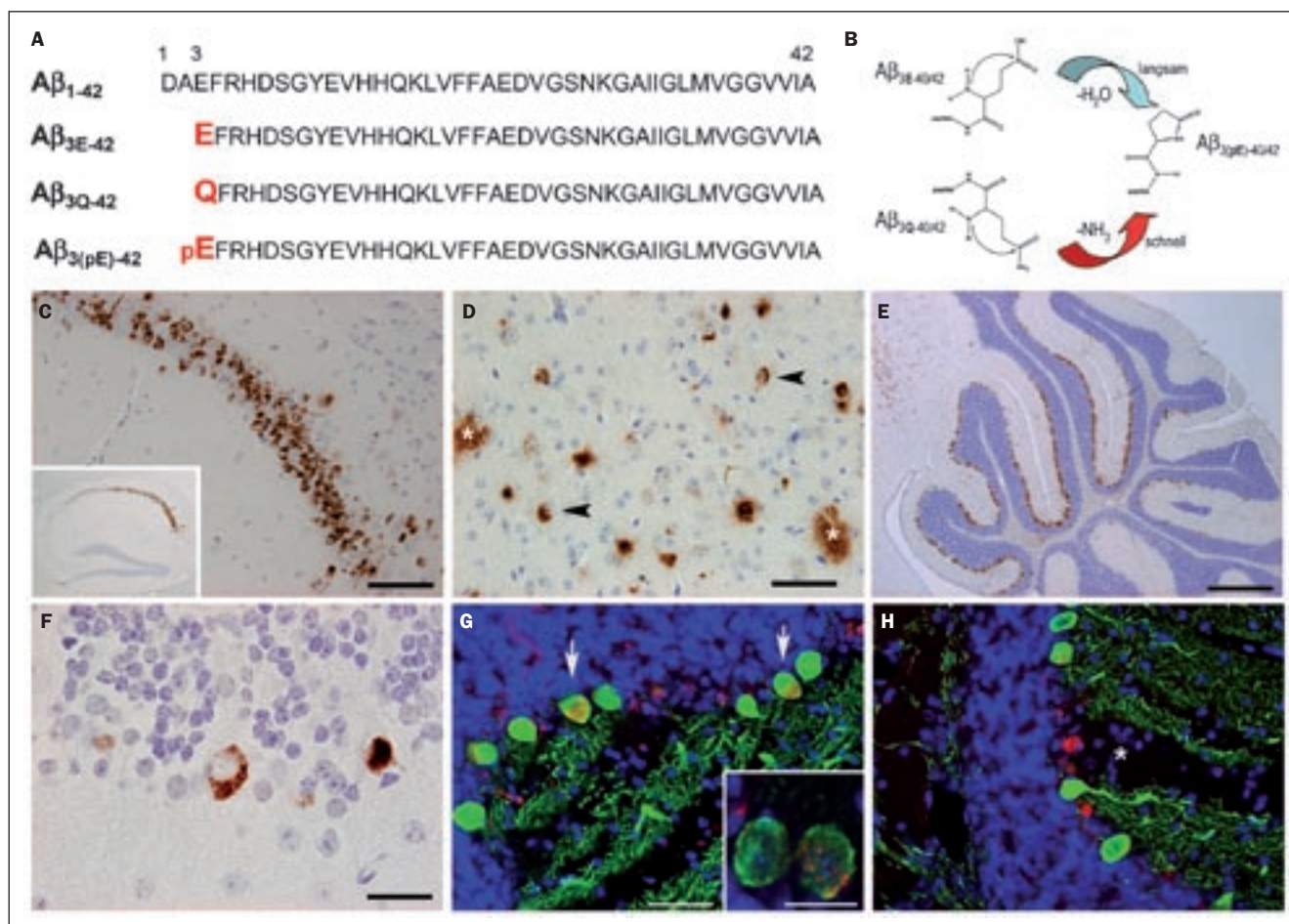


Abb. 5: Pyroglutamat Aβ ist toxisch *in vivo*. Sequenz von Aβ₁₋₄₂ und N-terminal trankiertem Aβ beginnend mit Position 3. (A). Aβ₁₋₄₂ beginnt mit Aspartat (D), Aβ_{3E-42} an Position 3 mit Glutamat (E) und Aβ_{3Q-42} mit Glutamin (Q). Sowohl N-trunkierte Aβ_{3E-42} als auch Aβ_{3Q-42} Peptide können in Pyroglutamat konvertiert werden. Die Umsetzung zu Pyroglutamat aus einem N-terminalen Glutamat (E) erfolgt langsam im Gegensatz zu einer raschen Bildung von Pyroglutamat aus einem N-terminalen Glutamin (Q) (B). TBA2-Mäuse zeichnen sich durch deutliche intrazelluläre Aβ-Akkumulationen im Hippokampus (C), Kortex (Pfeile, D) und Kleinhirn (E – H) aus, während extrazelluläre Plaques (Sternchen in D) nur vereinzelt auftreten. Purkinjezellen des Kleinhirns akkumulieren Pyroglutamat-Aβ-Peptide (F). Doppel-Färbungen von Purkinjezellen mit Calbindin (grün) und Aβ-Peptiden (rot) zeigen einen deutlichen Nervenzellverlust (G, H).

gruppe für Neurobiologie an der Klinik für Psychiatrie der Universitätskliniken des Saarlandes. 2004 Ernennung zum außerplanmäßigen Professor, Universität des Saarlandes. Seit Juni 2007 W2-Professur (auf Lebenszeit) für Molekulare Psychiatrie an der Universität Göttingen. Stipendien und Preise: Studienstiftung des deutschen Volkes (Grund- und Auslandsstipendium), Promotionsstipendium der Fritz-Thyssen-Stiftung, Alzheimer Forschung Initiative e.V. 2000-2001 und 2004-2006, Forschungspreis der „Freunde der Universitätskliniken Homburg“ 2004, 2005 und 2006: International Copper Association.

Sonstiges: Koordinator einer durch die Europäischen Kommission geförderten Alzheimer PhD Graduate School (2006-

2010); www.neurad-alzheimer.de/; seit 2007 Mitglied im Editorial Board «Journal of Biological Chemistry»; Gasteditor für ein 2007 Supplement für Genes, Brain and Behavior; seit 2008 Mitglied im wissenschaftlichen Beirat der «Alzheimer Forschung Initiative e.V.»

Dr. Oliver Wirths: 1994-1999 Studium der Biologie an der Rheinischen-Friedrich-Wilhelms-Universität Bonn. 2000-2003 Promotion an der Universität Bonn. 2003-2004 Postdoktorand in der Klinik für Psychiatrie der Universität des Saarlandes. 2004-2006 wissenschaftlicher Assistent (C1) an der Klinik für Psychiatrie der Universität des Saarlandes. Seit 2006 wissenschaftlicher Mitarbeiter (unbefristet) und Projektleiter an der Klinik für Psychiatrie

der Universität Göttingen, Abteilung für Molekulare Psychiatrie.

Stipendien und Preise: 2001 6-monatiges Forschungsstipendium („Marie Curie Training Site Fellowship“) an der Katholischen Universität Leuven, Belgien; 2003 Ph.D. Zertifikat der European Graduate School of Neuroscience („EURON“).

Korrespondenzadresse

Oliver Wirths, Thomas A. Bayer
Klinik für Psychiatrie
Universitätsmedizin Göttingen
Von-Siebold-Straße 5
37075 Göttingen
Tel.: +49 551 3922912
E-Mail: owirths@gwdg.de
tbayer@gwdg.de

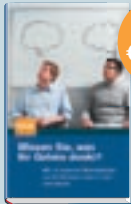


Spektrum Sachbücher

Bildungsfutter und Lesespaß in einem!

Spektrum
AKADEMISCHER VERLAG
Sachbuch

► Können Sie Ihrem Gehirn trauen?



**Jetzt
€ 9,95!**

1. Auflage 2007, 234 S.,
geb. m. SU
€ (D) 9,95 /
€ (A) 10,23 / CHF 14,50
ISBN 978-3-8274-1832-6

Cordelia Fine

Wissen Sie, was Ihr Gehirn denkt?

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

► Bewusstsein: Eines unserer letzten großen Geheimnisse



**Jetzt
€ 19,95!**

1. Auflage 2005, 504 S.,
geb. m. SU
€ (D) 19,95 /
€ (A) 20,50 / CHF 29,–
ISBN 978-3-8274-1578-3

Christof Koch

Bewusstsein – ein neurobiologisches Rätsel

Ein Buch zu dem größten noch ungelösten Problem in der Biologie – geschrieben von einem der renommiertesten Neurowissenschaftler unserer Zeit. Der Autor erklärt das Gedankengerüst, das er und Francis Crick entwickelt haben, um das alte Leib-Seele-Problem zu verstehen. Das Herzstück dieses Gerüsts ist ein tragender Ansatz, die neuronalen Korrelate des Bewusstseins zu entdecken und zu charakterisieren: feine, flackernde Muster von Gehirnaktivität, die wirklich jeder bewussten Erfahrung zugrunde liegen.

► Rock Around the Brain



Neu!

1. Auflage 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. Er schlägt damit Brücken zwischen Kunst und Wissenschaft – zwischen dem Genießen von Musik und den damit einhergehenden Vorgängen in unseren Gehirnzellen sowie den Wirkungen auf unsere Psyche. Levitin arbeitet nicht nur neueste Forschungsergebnisse aus Psychologie und Neurobiologie auf, sondern zieht zur Veranschaulichung auch zahlreiche Musikbeispiele heran – von Mozart bis Metallica.

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



Neu!

1. Auflage 2009, 340 S.,
24 Abb., geb. m. SU
€ (D) 24,95 /
€ (A) 25,65 / CHF 36,50
ISBN 978-3-8274-2099-2

Sandra Blakeslee / Matthew Blakeslee

Der Geist im Körper

In diesem hochaktuellen und faszinierenden Buch erkunden die beiden Wissenschaftspublizisten Sandra und Matthew Blakeslee das spannende neue Forschungsfeld der „Körperkarten“ – detaillierten Repräsentationen der Innen- und Außenwelt im Gehirn – und widmen sich der Frage, wie diese Verbindung von Körper und Geist sich äußert und wie ihre Entschlüsselung unser Leben verändern kann. Warum machen Computerspiele süchtig? Wie können Sie in Ihrem Lieblingssport besser werden, indem Sie nur in Ihrer Vorstellung üben? Antworten auf solche Fragen finden sich in unseren Körperkarten.

► Ein Dialog über die Macht unserer Gefühle und Emotionen



Neu!

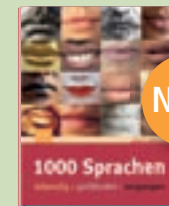
Dalai Lama / Paul Ekman

Gefühl und Mitgefühl

In ihren tiefgründigen Zwiegesprächen ringen der Dalai Lama und Paul Ekman um Antworten auf bedeutende Fragen des emotionalen Erlebens. Wo in der Kultur und in der Evolution sind die Ursprünge für Hass und für Mitgefühl zu suchen? Sollte man sogar einem Folterter mit Mitgefühl begegnen – und ist das biologisch überhaupt möglich? Kann uns die Wissenschaft etwas über den Nutzen der buddhistischen Meditation verraten? Was ist das Geheimnis emotionaler Achtsamkeit? Lässt sich das buddhistische Gedankengebäude in Übungen übersetzen, die jedem einzelnen Menschen helfen, ein besseres Leben zu führen?

1. Auflage 2009, 354 S.,
geb. m. SU
€ (D) 24,95 /
€ (A) 25,65 / CHF 39,–
ISBN 978-3-8274-2117-3

► Eine Entdeckungsreise zu den Sprachen dieser Welt



Neu!

Peter K. Austin (Hrsg.)
1000 Sprachen

Es gibt heute über 6000 Sprachen auf der Welt. Dieses einzigartige Erbe der Menschheit ist bedroht, denn nach Schätzungen von Sprachwissenschaftlern könnte bis zum Jahre 2050 die Hälfte aller derzeit existierenden Sprachen ausgestorben sein. Das vorliegende Buch lädt zu einer linguistischen Entdeckungsreise um den ganzen Globus ein – einer Reise, die durch alle Kontinente führt und uns die Vielfalt, Komplexität und Schönheit der menschlichen Sprache näherbringt, von den großen Welt-sprachen über die regional oder lediglich lokal bedeutsamen Verständigungssysteme bis zu den akut gefährdeten oder schon lange untergegangenen Sprachen.

1. Auflage 2009, 288 S.,
405 Abb., geb. m. SU
€ (D) 39,95 /
€ (A) 41,07 / CHF 62,–
ISBN 978-3-8274-2100-5

Mit vielen Farbfotos



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



Die Mobilität der synaptischen Vesikel

Dirk Kamin und Silvio O. Rizzoli

Zusammenfassung

Synaptische Vesikel sind kleine Organellen, in denen der Botenstoff für die Kommunikation zwischen Nervenzellen sowie zwischen Nervenzellen und anderen Zellen gespeichert wird. In dem sogenannten Vesikelkreislauf fusionieren die Vesikel zum Freisetzen des Botenstoffes mit der Zellmembran (Exozytose), werden anschließend wieder neu geformt (Endozytose) und für eine weitere Runde vorbereitet. Zur Ausführung ihrer Aufgabe ist es notwendig, dass die Vesikel beweglich sind: Sie müssen die aktive Zone erreichen, um fusionieren zu können. Nach der Endozytose müssen sie zurück zum Vesikelcluster gelangen. Darüber hinaus bewegen sich die Vesikel auch von Synapse zu Synapse und von der Synapse zum Zellkörper der Nervenzelle. Wir besprechen hier den derzeitigen Wissensstand der synaptischen Vesikelmobilität – einem komplexen und ziemlich verwirrenden Forschungsbereich. Wir stellen die bedeutsamsten bildgebenden Fluoreszenztechniken dar, die zur Untersuchung der Vesikelbewegung innerhalb von Synapsen verwendet worden sind. Außerdem diskutieren wir das wichtigste Forschungsergebnis, nach dem die Vesikel paradoxerweise bei synaptischer Inaktivität oder während der Stimulierung kaum Mobilität aufweisen. Ebenfalls diskutieren wir Anhaltspunkte einer Beteiligung unterschiedlicher Zellskelettkomponenten bei der Vesikelbewegung: Aktin und Synapsin könnten unentbehrliche Proteine sein, obwohl bei mehreren Studien, in denen diese Proteine ernsthaft zerstört wurden, keine Veränderungen des synaptischen Vesikelzyklus beobachtet wurde. Zum Schluss spekulieren wir über die Beweglichkeit von synaptischen Vesikelkomponenten in der Zellmembran. Dieser Schritt des Vesikelkreislaufs wurde nie direkt erforscht. Außerdem folgern wir, dass nicht alle Vesikel identisch sind, da einige mobil, andere wiederum starr sind. Diese Folgerung könnte bei der Erklärung der komplizierten Beobachtungen in diesem Forschungsbereich weiterhelfen.

Abstract

The mobility of synaptic vesicles.

The synaptic vesicles are small organelles containing the neurotransmitters used to communicate between neurons, and between neurons and other cells. The vesicles fuse with the plasma membrane to release neurotransmitter and are then reformed and prepared for new rounds of release, in what is termed vesicle recycling. In order to fulfill their function, the vesicles need to be mobile: they need to reach the release sites (active zones) for fusion, and then need to be transported back inside the synapse. Moreover, the vesicles move also from synapse to synapse and from the synapse to the cell body of the neuron. We review here the current knowledge on synaptic vesicle movement – a complex and rather confusing field. We present the main fluorescence imaging techniques which have been used to investigate vesicle movement within synapses, and we discuss the general conclusion that, paradoxically, the vesicles are actually not very mobile, both at rest and during stimulation. We discuss also the evidence dealing with the involvement of different cytoskeletal components in vesicle dynamics, with the conclusion that both actin and synapsin may be essential proteins, although, paradoxically again, no difficulties in synaptic vesicle recycling have been noted in several studies where these proteins have been severely perturbed. Finally, we speculate on the mobility of synaptic vesicle components in the plasma membrane, a subject which has never been directly addressed. We also conclude that not all vesicles may be identical, with some being mobile and others stable – a conclusion which may help to explain some of the complex observations in the field.

Keywords: Synapse; synaptic vesicle; vesicle cluster; vesicle mobility; endocytosis; exocytosis; vesicle recycling; intersynaptic vesicle movement; fluorescence labeling; cytoskeleton

Einleitung

Die Basis der inter-neuronalen Kommunikation, der Weiterleitung von Informationen, erfolgt an den sogenannten (chemischen) Synapsen, die auf den Kontakt zwischen Nervenzellen spezialisiert sind. An einer Synapse wird der chemische Botenstoff von der neuronalen (präsynaptischen) Zelle freigesetzt und bindet an Chemorezeptoren in der Zellmembran der (postsynaptischen) Empfängerzelle. Der Botenstoff (oder Neurotransmitter) lagert in der präsynaptischen Nervenzelle in kleinen Organellen, den synaptischen Vesikeln (Durchmesser 30–50nm). Auslöser der synaptischen Übertragung ist das Eintreffen eines Aktionspotenzials in der Präsynapse, wodurch die synaptischen Vesikel an spezialisierten Regionen (aktive Zone) mit der Zellmembran fusionieren (Exozytose). Der Neurotransmitter wird in den Zwischenraum der beiden Zellen (synaptischer Spalt) freigesetzt, diffundiert zur postsynaptischen Zelle und löst dort eine Antwortreaktion aus.

Der synaptische Vesikelkreislauf

Im Ruhezustand liegen alle Vesikel als Gruppe/Einheit in der Synapse vor (in einem sog. Vesikelcluster). Nach dem Exozytosevorgang werden die mit der Zellmembran fusionierten Vesikel neu geformt (Endozytose) und im Inneren der Präsynapse wieder mit Neurotransmitter befüllt (dieser Vorgang wird als Recycling bezeichnet). Sie stehen anschließend für eine weitere Runde der Signalübertragung zur Verfügung. Die Vesikelmobilisierung, Exozytose, Endozytose und das Zurückführen der recycelten Vesikel zum Vesikelcluster sind die Hauptschritte des synaptischen Vesikelkreislaufs (Vgl. Abbildung 1). Aus zwei speziellen Gründen ist dieser Ablauf unerlässlich: Zum einen würde die zusätzlich eingefügte Vesikelmembran die Synapsenoberfläche stark vergrößern; zum anderen müsste die Nervenzelle einen hohen Energieaufwand für die Synthese neuer synaptischer Vesikel im Zellkörper und den Transport dieser entlang des Axons zur Synapse aufwenden.

Der exakte Prozess der Endozytose und des Recyclings der Vesikel wird jedoch seit Jahrzehnten kontrovers diskutiert. Dabei werden drei Formen des Recyclings unterschieden (Vgl. Abbildung 1; Südhof 2004).

Das „kiss & stay“-Modell geht davon aus, dass beim Eintreffen eines Aktionspotenzials die synaptischen Vesikel nicht komplett mit der Zellmembran fusionieren, sondern kurzzeitig eine schmale Fusionspore zur

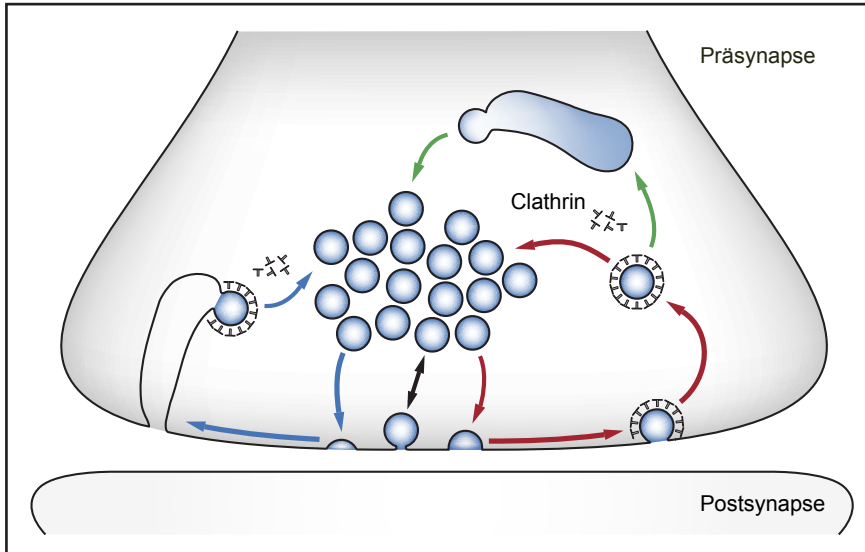


Abb. 1: Schematische Skizze einer Synapse mit den drei Formen des Vesikelrecyclings. Die Präsynapse einer Nervenzelle liegt gegenüber der Postsynapse einer weiteren Zelle. In der präsynaptischen Nervenendung lagern die synaptischen Vesikel im Vesikelcluster. Die Vesikel werden nach der Exozytose entweder durch „kiss & run“ (schwarzer Pfeil), oder der Clathrin-vermittelten Endozytose direkt von der Zellmembran (rote Pfeile) oder einer Membraninvagination (blaue Pfeile) recycelt. Die grünen Pfeile beschreiben den Weg des neu geformten Vesikels über ein Recycling-Endosom.

Freisetzung des Neurotransmitters in den synaptischen Spalt bilden. Anschließend werden die Vesikel direkt an der aktiven Zone mit Neurotransmitter befüllt, jedoch ohne zum Vesikelcluster zurückzukehren. Dadurch befinden sich die Vesikel in einem fusionsbereiten Zustand, der es ihnen ermöglicht, bei erneutem Eintreffen eines Signals umgehend mit der Membran zu fusionieren.

Als „kiss & run“ wird ein ähnlicher Recyclingprozess bezeichnet. Der Unterschied zum „kiss & stay“-Modell besteht darin, dass die Vesikel nach der Exozytose zum Vesikelcluster zurückkehren (Vgl. schwarzer Pfeil in Abbildung 1).

Ein dritter Recyclingweg ist die Clathrin-vermittelte Endozytose (Vgl. rote Pfeile in Abbildung 1). Die Vesikel fusionieren vollständig mit der Zellmembran. Die Be-

standteile der Vesikel diffundieren lateral in der Zellmembran von der Fusionsstelle weg, bevor diese wieder endozytiert werden. Der Prozess wurde nach dem Protein Clathrin benannt, welches die Schlüsselrolle hierbei übernimmt. Mit einer großen Anzahl von Hilfsproteinen, die zwischen dem Clathrinmolekül und der zu endozytierenden Membran mitwirken, bildet Clathrin eine Art Käfig, um das fusionierte Vesikelmateriale in die Zelle einzustülpen und ein neues Vesikel zu formen. Nach dem Abschnüren des Vesikels, an dem weitere Proteine beteiligt sind (z.B. Dynamin), wird die Clathrinhülle unter Energieaufwand wieder entfernt. Das neue Vesikel wird nun entweder direkt oder nach einem Recycling-Endosom (Vgl. grüne Pfeile in Abbildung 1) mit Neurotransmitter befüllt und dem Vesikelcluster zugeführt.

Ein weiteres Modell dieses Recyclingweges beruht auf der Invagination einer großen Membranmasse. Sie tritt als Notfallantwort nach starker oder enorm langer Stimulierung auf, wenn die Clathrin-vermittelte Endozytose überlastet ist. Dies führt zu einer stark vergrößerten Synapsenoberfläche. Um dem entgegenzuwirken wird der Membranüberschuss in die Synapse eingestülpt; die Clathrin-vermittelte Endozytose hat nun genügend Zeit, die Vesikel zu recyceln (Vgl. blaue Pfeile in Abbildung 1).

In Bezug auf die hier beschriebenen Schritte des Vesikelkreislaufs wird klar, dass die synaptischen Vesikel sich bewegen müssen, um ihre Aufgabe ausführen zu können. Daraus resultiert die Frage, wie beweglich die Vesikel bei Inaktivität und auch bei Aktivität der Synapse sind? Wir diskutieren diese

SCIENCE PRODUCTS
for Research and Therapy

SCIENCE PRODUCTS GmbH offers the newest CED soft- and hardware

Hardware:

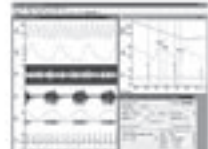


New - The **micro 1401 - 3** with USB 2.0. A low-cost versatile data acquisition unit.



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

Software:



- **Spike 2 Version 7** delivers powerful data capture and analysis, stimulus sequencing and experimental control.



- **Signal Version 4** delivers powerful sweep-based data capture and analysis, stimulus generation and control using one of the CED 1401 data acquisition peripherals. Now with PatchClamp module

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

SCIENCE PRODUCTS GmbH
Hofheimer Str. 63 - 65719 Hofheim
Tel.: 06192/901396 - Fax: 06192/901398 - info@science-products.com
www.science-products.com

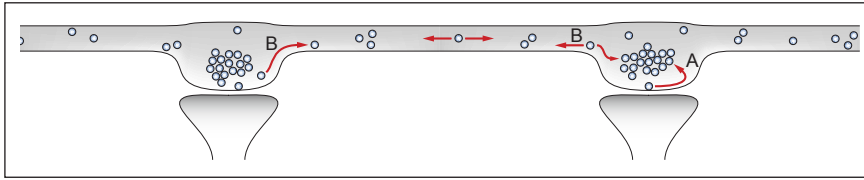


Abb. 2: Grafische Darstellung der Vesikelbewegungen entlang des Axons. (A) Die Vesikelbewegungen innerhalb der Präsynapse (vom Vesikelcluster zur aktiven Zone und das Zurückkehren zum Cluster nach der Endozytose) werden als intra-synaptische Vesikelbewegungen bezeichnet. (B) Als inter-synaptische Vesikelbewegung werden die Bewegungen synaptischer Vesikel außerhalb der Synapse entlang des Axons zusammengefasst. Dabei werden die Vesikel zum einen zwischen den Synapsen ausgetauscht (anterograde sowie retrograde Vesikelbewegungen), zum anderen wandern sie auch zum Zellkörper, um dort abgebaut zu werden.

Fragestellungen im restlichen Teil dieses Übersichtsartikels ausführlich.

Die allgemeine Mobilität synaptischer Vesikel

Im Ruhezustand, dem Stadium ohne jegliche synaptische Aktivität lagern die synaptischen Vesikel in einem Vesikelcluster zusammen. Dieser befindet sich in der Nähe der aktiven Zone im Inneren der Präsynapse (Vgl. Abbildung 1). Nur eine kleine Minderheit dieser Vesikel (etwa eins von einhundert Vesikeln) fusioniert und recycelt als Antwort auf ein Aktionspotenzial. Der Vesikelcluster wird deshalb als inaktiv betrachtet und man geht davon aus, dass die Bewegung der Vesikel limitiert ist (Rizzoli und Betz 2005).

Es finden jedoch diverse Vesikelbewegungen innerhalb sowie außerhalb der Präsynapse statt. Zum einen müssen die Vesikel bei einem eintreffenden Signal sehr dynamisch reagieren. Sie müssen mobilisiert werden, um von ihrer Position im Zytoplasma zur aktiven Zone zu gelangen, wo sie fusionieren. Anschließend müssen die neu gebildeten Vesikel (nach der Endozytose) durch die beschriebenen Recyclingwege wieder zum Vesikelcluster gelangen. Diese Vesikelbewegungen innerhalb der Präsynapse werden als „intra-synaptische Vesikelbewegungen“ zusammengefasst (Vgl. Abbildung 2 A).

Zum anderen werden die Vesikel nicht nur lokal wiederverwertet; also in der Synapse, in der sie recycelt wurden. Benachbarte Synapsen entlang eines Axons (sog. „en passant Synapsen“ in Neuronen des Hippokampus) tauschen ihre Vesikel untereinander aus. Aus diesem Grund verlassen die Vesikel ihre synaptische Behausung und wandern entlang des Nervenfortsatzes zur nächsten Synapse (nicht grundlegend die direkt benachbarte Synapse). In der neuen Synapse können sie in den bestehenden Vesikelcluster integriert werden (Darcy et al. 2006). Das Verlassen

der synaptischen Vesikel aus der Präsynapse und ihre Bewegung entlang des Axons wird als „inter-synaptische Vesikelbewegung“ bezeichnet (Vgl. Abbildung 2 B). Die Vesikel können auch entlang des Axons zum Zellkörper wandern, wo sie abgebaut werden, da in der Synapse selbst keine Abbaumechanismen existieren.

Die Vesikelbewegungen innerhalb des Vesikelclusters

Die Beweglichkeit der Vesikel ist im Ruhezustand stark limitiert. Beim Eintreffen eines einzelnen Aktionspotenzials in der Synapse durchläuft nur eine geringe Anzahl von Vesikeln den Vesikelkreislauf. Wie verhalten sich die Vesikel im Ruhezustand innerhalb des Vesikelclusters – besteht möglicherweise eine laterale Bewegung im Cluster? Um dies zu untersuchen, wurde die bekannte Methode des „Fluorescence Recovery after Photobleaching“ (FRAP) verwendet. Bei FRAP-Messungen wird die Fluoreszenz in einem bestimmten Bereich der Präparation durch einen intensiven Laserpuls ausgebleicht. Anschließend wird die Diffusion fluoreszierender Moleküle in diese Region zeit- und orts aufgelöst erfasst, d.h. es wird gemessen, wie hoch die Fluoreszenzintensität in diesem Bereich nach einer bestimmten Zeit des Bleichens ist. Die Rückkehr von Fluoreszenz würde direkt mit der Mobilität fluoreszierender Moleküle korrelieren. Um die Vesikel durch Fluoreszenz sichtbar zu machen, können Styrylfarbstoffe verwendet werden. Styrylfarbstoffe sind Moleküle mit einem lipophilen Ende, welches dem Farbstoff erlaubt, an die Zellmembran zu binden. Erst durch das Binden des lipophilen Teils an die Membran ist das Molekül zur Fluoreszenz befähigt. In Abbildung 3 A ist die Vorgehensweise der Markierung synaptischer Vesikel mit Styrylfarbstoffen dargestellt. Die Inkubation der Synapse in Anwesenheit des Styrylfarbstoffes bewirkt

das Binden des Farbstoffes an die Zellmembran. Durch eine folgende Stimulierung und einer kurzen Inkubationszeit in Anwesenheit des Farbstoffes können die recycelten Vesikel markiert/gefärbt werden, da der Fluoreszenzfarbstoff beim Endozytosevorgang mit der synaptischen Vesikelmembran aufgenommen wird (Abbildung 3 A, Bild 2-4). Nach dem Waschen der Präparation kann der Farbstoff aktivitätsabhängig (durch erneute Stimulierung der Präparation) wieder aus den Vesikeln entlassen werden (Abbildung 3 A, Bild 5, 6).

In der fluoreszierenden Synapse (präsynaptischer Bereich mit einigen hundert markierten Vesikeln) der motorischen Endplatte des Frosches wurde ein kleines, definiertes Segment mit einem Laser gebleicht (Durchmesser 1-3 μm). Dies erlaubt die Untersuchung, ob sich ungebleichte (fluoreszierende) Vesikel in den gebleichten Bereich hineinbewegen (Henkel et al. 1996). Nach einer Erholungsphase (Recovery-Phase, 25-60 Minuten), in der die (fluoreszierenden und/oder gebleichten) synaptischen Vesikel die Möglichkeit hatten, sich im Vesikelcluster frei zu bewegen, wurde die Fluoreszenzintensität erneut gemessen. Dabei konnte keine Rückkehr von Fluoreszenz in dem gebleichten Bereich festgestellt werden. Das Ergebnis gilt als Indiz dafür, dass synaptische Vesikel im Vesikelcluster eine limitierte laterale Bewegungsfreiheit besitzen; trotz der Fähigkeit zur Zellmembran zu wandern, um den Zyklus der Exo-/Endozytose zu durchlaufen.

Dieselbe Fragestellung wurde ebenfalls anhand von FRAP-Messungen an kultivierten Hippokampus-Nervenzellen der Ratte untersucht (Kraszewski et al. 1996). Dazu wurde neben der FM1-43-Markierung ein Cy3-markierter Antikörper (Cy3: Cyanninfarbstoff mit grüner Fluoreszenz), der gegen den luminalen Bereich des synaptischen Vesikelproteins Synaptotagmin1 gerichtet ist (Cy3-Sytlum-AB; siehe Abbildung 3 B) verwendet. Dieser fluoreszierende Antikörper hat den Vorteil, dass er während des Vesikelzyklus mit dem Protein der synaptischen Vesikel verbunden bleibt. Die Markierung der Vesikel wird wie folgt durchgeführt (Vgl. Abbildung 3 B): Der Antikörper bindet an den luminalen Bereich des Synaptotagminproteins während dieses nach dem Exozytoseprozess in der Zellmembran vorliegt (Abbildung 3 B, Bild 3). Bei der anschließenden Endozytose wird der Cy3-Sytlum-Antikörper mit dem neu geformten synaptischen Vesikel recycelt (Abbildung 3 B, Bild 4). Die Verwendung der Antikörpermarkierung lieferte in kultivierten Neuronen des zentralen Nervensystems die gleichen Ergebnisse, wie schon zuvor

in der neuromuskulären Endplatte des Frosches. Beide Ergebnisse zeigen, dass die Fluoreszenz im gebleichten Bereich des Vesikelclusters nicht zurückkehrt und damit die Bewegung der Vesikel im Vesikelcluster stark limitiert ist.

Die Forschungsergebnisse wurden durch jüngere Studien mit der Fluoreszenz-Korrelations-Spektroskopie (fluorescence correlation spectroscopy, FCS) an kultivierten Hippokampusneuronen bestätigt (Jordan et al. 2005). Mit der FCS ist es möglich, das Verhalten weniger synaptischer Vesikel zu untersuchen. Dabei werden Fluktuationen der Fluoreszenzintensität des Vesikelclusters in der Synapse gemessen (Fluoreszenzintensität als Funktion der Zeit). Der Beginn eines solchen Experiments liegt in der Detektion eines konfokalen, fluoreszierenden Bereichs innerhalb der Synapse (fluoreszenzmarkierter Vesikelcluster). Jede Art von Bewegungen der fluoreszenzmarkierten synaptischen Vesikel im Detektionsvolumen führen zu Abwärts- oder Aufwärtsauslenkungen in der Fluoreszenzspur der Echtzeitaufnahme. Aus der Gesamtfluktuation dieser Aufnahme lassen sich anschließend Informationen über die Mobilität der Vesikel errechnen. Aus den Berechnungen konnte interpretiert werden, dass verschiedene Mechanismen die synaptischen Vesikel im Vesikelcluster an ihrer Bewegung hindern, wie z.B. durch die „Diffusion im Käfig“. Dieses Modell beschreibt die willkürliche Bewegung der synaptischen Vesikel in einem limitierten, kreisförmigen Käfig innerhalb der Synapse (Käfiggröße ~50nm). Mit der gleichen Methode gelangten Yeung et al. (2007) zu einer anderen Interpretation der Daten. Es könnte sich eher um ein „stick and diffuse“-Modell (anheften und wegdiffundieren) handeln, als um eine „Diffusion im Käfig“. Das „stick and diffuse“-Modell beschreibt das Binden an und Lösen der synaptischen Vesikel von zellulären Elementen, wie z.B. dem Zellskelett. Damit wurden vorherige Forschungsergebnisse über die geringe Mobilität synaptischer Vesikel in kultivierten Nervenzellen des Hippokampus bestätigt und deuten in Richtung eines stark organisierten Vesikelclusters.

In einer Studie zur Untersuchung der Mobilität individueller synaptischer Vesikel wurde das Prinzip der Verfolgung einzelner Vesikel angewendet (Lemke und Klingauf 2005). Dabei wurde die Bewegung einzelner synaptischer Vesikel innerhalb des kleinen, begrenzten Bereichs der Präsynapse im Ruhezustand aufgezeichnet. Mit einem Zwei-Farben-Markierungsprotokoll konnte der gesamte Vesikelcluster der Synapse (markiert mit Styrylfarbstoff FM5-95 (rote

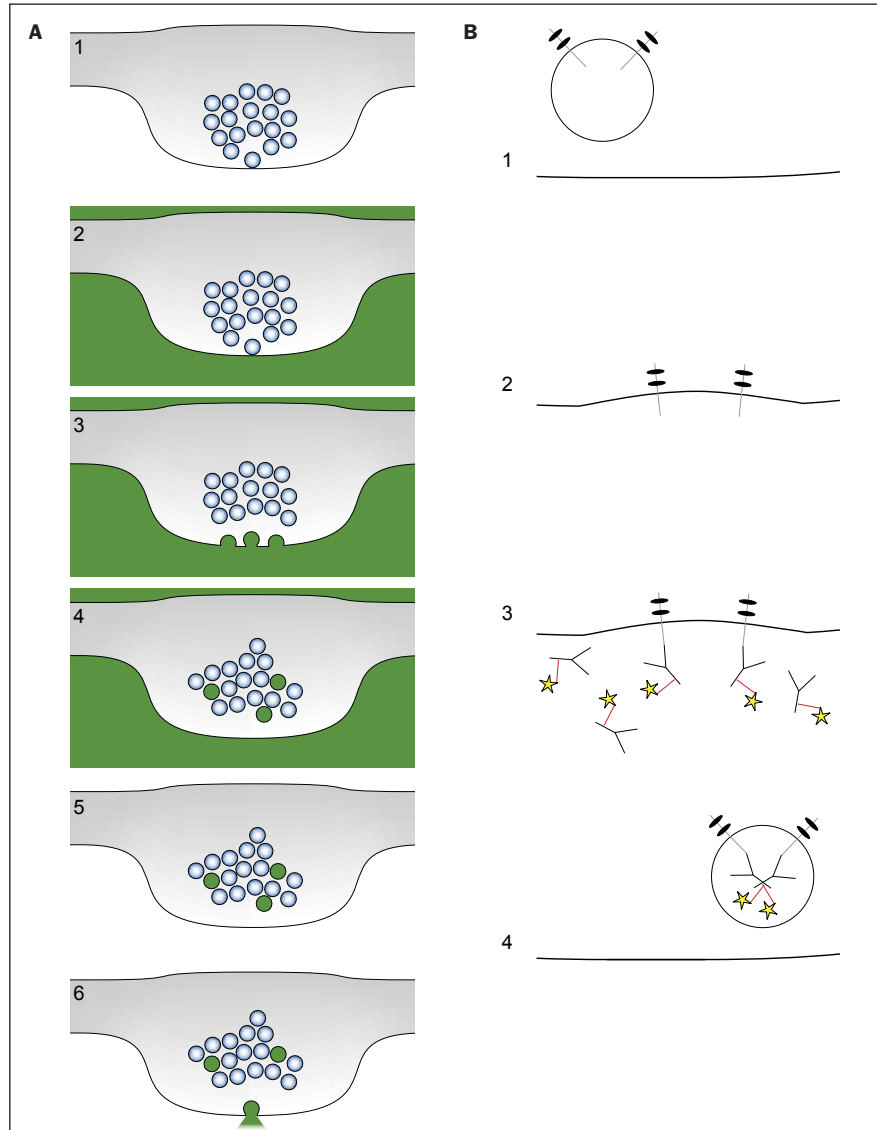


Abb. 3: Darstellung der Vesikelmarkierung durch Styrylfarbstoffe und fluoreszenzmarkierte Antikörper. (A) In der Synapse lagernde Vesikel (1) können mit Styrylfarbstoffen (z.B. FM1-43, FM4-64) aktivitätsabhängig markiert werden. Durch die Inkubation der Präparation mit Styrylfarbstoff (grüner Hintergrund) lagert sich dieser mit den lipophilen Enden an die äußere Zellmembran (2). Während der Stimulierung fusionieren die synaptischen Vesikel mit der Zellmembran (3). Bei der anschließenden Endozytose wird der Farbstoff durch die neu geformten Vesikel aufgenommen; der Farbstoff ist an die innere Vesikelmembran gebunden (4). Ein anschließender Waschschritt entfernt den Styrylfarbstoff wieder aus dem extrazellulären Bereich (5). Durch erneute Stimulierung können die markierten Vesikel den Farbstoff während der Exozytose wieder verlieren (Wegwaschen des membrangebundenen Styrylfarbstoffs) (6). (B) Die Markierung synaptischer Vesikel mit Antikörpern erfolgt in folgender Weise: Das synaptische Vesikelprotein Synaptotagmin ist ein Transmembranprotein mit einer extravesikulären Domäne mit zwei C2-Motiven und einer intravesikulären Domäne (1). Nach der Exozytose befindet sich die lumenale Domäne außerhalb der Präsynapse (2). Ein fluoreszenzmarkierter Antikörper, der gegen die intravesikuläre Domäne des Synaptotagminproteins gerichtet ist (Cy3-Sytlum-AB), kann in diesem Stadium des Vesikelkreislaufs an sein Epitop binden (3). Beim Recycling des Vesikels wird der gebundene Antikörper mit dem neu geformten Vesikel in die Synapse aufgenommen (4). Es werden dabei nur Vesikel markiert, die während der Antikörperinkubation des Exo-, Endozytoseweg durchlaufen. Der Vorteil dieser Vesikelmarkierung liegt darin, dass bei einer anschließenden Stimulierung der Antikörper mit dem Protein verbunden bleibt und nicht wie die Styrylfarbstoffe bei der Exozytose verloren geht.

Fluoreszenz) durch starke Stimulierung) sowie darin befindliche einzelne Vesikel (anschließend markiert mit FM1-43 (grüne Fluoreszenz) bei schwacher Stimulierung) zeitgleich untersucht werden. Die Ergebnisse der einzelnen Vesikelverfolgungen zeigen, wie schon zuvor die FRAP-Experimente, dass die Vesikelbewegungen im Vesikelcluster ohne synaptische Aktivität (ohne Stimulation) gering und limitiert sind. Die Befunde enthielten gegenüber vorherigen Untersuchungen mit FCS (Jordan et al. 2005) oder FRAP (Kraszewski et al. 1996) noch weitere räumliche Informationen. Die Vesikelbewegung ist nicht nur gering, sondern die Vesikel verharren förmlich an ihrem Ausgangspunkt; sie können gar vollkommen unbeweglich sein. Die Beschreibung des Modells der „Diffusion im Käfig“ mag damit nicht auf alle Vesikel zutreffen.

Der Effekt der Nervenstimulierung auf die Vesikelbewegung

Wie verhalten sich die synaptischen Vesikel des Vesikelclusters wenn sie stimuliert werden, orientieren sie sich in ihrer Anordnung im Vesikelcluster neu aus? An stimulierten Präparationen wurde die Fluoreszenz-recovery in einem gebleichten Bereich (FRAP-Methode) einer vorher fluoreszenzmarkierten Synapse (Hippokampus) untersucht (Henkel et al. 1996). Dabei konnte keine Bewegung von fluoreszenzmarkierten Vesikeln (FM1-43) in den gebleichten Bereich während oder nach der Nervenstimulation gemessen werden.

In der zuvor erwähnten Studie zur Verfolgung einzelner synaptischer Vesikel in der Synapse wurde ebenfalls der Effekt während der Nervenstimulierung untersucht (Lemke und Klingauf 2005). Dabei war es möglich, die Bewegungsbahn einzelner synaptischer Vesikel über einen längeren Zeitraum während der Stimulierung zu verfolgen (bis kurz vor der Exozytose, bei der sie den FM-Farbstoff verlieren). Das Ergebnis zeigte trotz Stimulierung nur eine sehr schwache Erhöhung der Vesikelbewegung. Dies lässt auf einen Mechanismus schließen, bei dem die Vesikel nicht ziellos in der Synapse umherwandern, sondern nur ein bis zwei Sekunden vor dem eigentlichen Exozytoseereignis aktiviert werden und zur aktiven Zone gelangen.

Zusammenfassend lässt sich feststellen, dass die Mobilität der Vesikel im Vesikelcluster demnach im Ruhezustand sowie bei neuronaler Aktivität ziemlich gering ist. Die Vesikel im Vesikelcluster könnten sogar vollkommen unbeweglich sein.

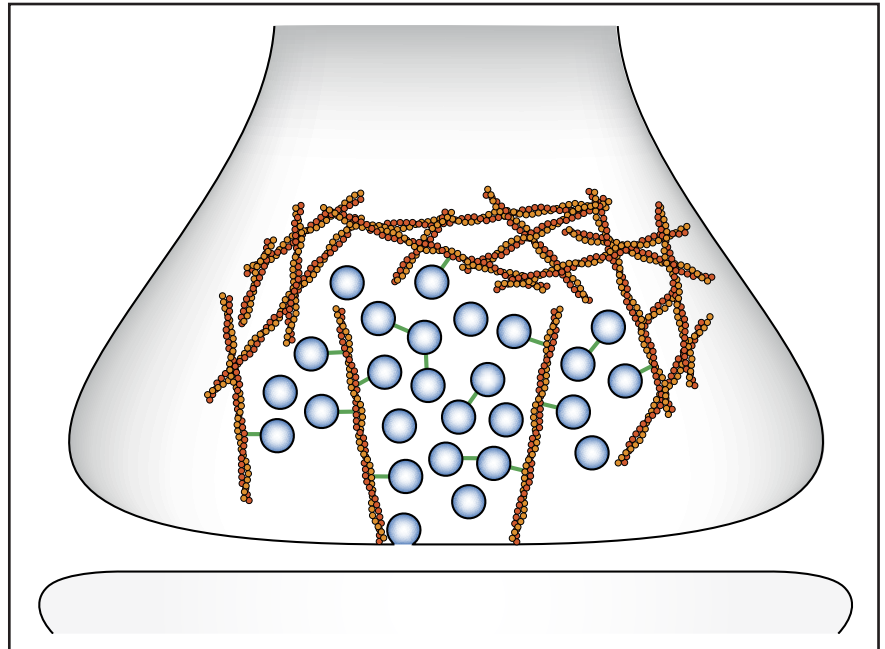


Abb. 4: Schematische Darstellung der möglichen Immobilisierung des Vesikelpools. Die synaptischen Vesikel des Vesikelclusters werden innerhalb der Synapse von einem Geflecht von Aktinfilamenten umschlossen (braun-orange). Diese könnten die Beweglichkeit der Vesikel stark einschränken. Wenige Aktinfilamente existieren auch innerhalb des Clusters und einige sind möglicherweise mit der aktiven Zone verbunden. Sie könnten als Leitbahnen zur aktiven Zone von den Vesikeln verwendet werden. Das meist diskutierte Protein bei der Immobilisierung der synaptischen Vesikel ist Synapsin (grün). Dephosphoryliertes Synapsin verbindet die Vesikel miteinander, sowie die Vesikel mit den Aktinfilamenten innerhalb des Vesikelclusters. Die Verkettung führt eventuell zu der eingeschränkten Mobilität der Vesikel.

Zytoskelettelemente – Effekte vor oder während der Exozytose

Der erste Schritt im Vesikelzyklus ist die Mobilisierung der Vesikel, damit diese nach dem Eintreffen eines Aktionspotenzials zur aktiven Zone gelangen. Welche Möglichkeiten der Vesikelmobilisierung könnten in der Synapse stattfinden?

Zum einen wäre die freie Diffusion eine hinreichende Möglichkeit der Mobilisierung zur Exozytose. Dabei würden die Vesikel einfach von ihrer Lokalisation im Vesikelcluster zur aktiven Zone diffundieren. Zum anderen könnte eine direkt gesteuerte Bewegung zur aktiven Zone ein Mobilisierungsweg darstellen. Dazu müssten die Vesikel jedoch Zugang zu speziellen Zellskelettbahnen haben, die sie bis zur Zellmembran der Synapse leiten.

Die Methode der Elektronentomografie wurde zur Untersuchung der dreidimensionalen Struktur des präsynaptischen Zellgerüsts verwendet, um die Verteilung der synaptischen Vesikel und der Filamente in der Synapse zu analysieren (Siksou et al. 2007). Mit der Elektronentomografie können virtuelle Serienschritte (Auflösung bis zu 4

nm) von relativ dicken Hirnschnitten (CA1, Stratum radiatum – Region des Hippokampus (Nagetier)) erstellt werden. Filamente unterschiedlichster Art wurden in der Synapse beobachtet. Interessanterweise wurden 60 nm lange Filamente beobachtet, welche die synaptischen Vesikel mit der Zellmembran verbinden. Ihre Funktion ist jedoch ungeklärt. Sie existieren vor allem an der aktiven Zone. Es wäre möglich, dass sie die Vesikel vor der aktiven Zone verankern und stabilisieren. Da einige der Vesikel auch entlang der Länge einiger Filamente angeordnet sind, wäre es auch möglich, dass sie als Bahn für die Vesikel zur aktiven Zone bereitstehen. Als ein bedeutender Kandidat hierfür wird das Aktinzytoskelett diskutiert. Die Mikrotubuli stehen hierbei nicht zur Diskussion, denn sie existieren nur im Axon und nicht innerhalb des Vesikelclusters oder in der Nähe der aktiven Zone und können daher die Vesikelbewegung in der Synapse nicht beeinflussen. Die Aktinfilamente sind jedoch in den präsynaptischen Endplatten von Fröschen und Schlangen, sowie in Nervenzellen des Hippokampus der Säugetiere reichlich vorhanden. Sie umschließen den gesamten Vesikelcluster,

wobei innerhalb des Vesikelclusters weniger Filamente existieren (Vgl. Abbildung 4).

Von Experimenten, in denen man das Aktinskelett zerstörte, erhielt man die unterschiedlichsten Forschungsergebnisse bezüglich der Vesikelmobilität. Einerseits führte die Zerstörung durch das Aktin-depolimerisierende Reagenz Latrunculin (Pilzgift) zur Hemmung der Neurotransmitterfreisetzung in der muskulären Endplatte bei Schlangen. Dies zeigte, dass Aktin nicht zur Unterstützung der Vesikelmobilisierung und der Exozytose benötigt wird (Cole et al. 2000). In den bipolaren Zellen der Retina (Nervenzellen der Netzhaut) konnte andererseits anhand FM1-43 - markierter synaptischer Vesikel nachgewiesen werden, dass die Zerstörung der Aktinmikrofilamente durch Cytochalasin (Stoffwechselprodukt eines Pilzes und Inhibitor der Aktinpolymerisierung) keine regulierenden Effekte auf die Exozytoseprozesse (oder Endozytoseprozesse) und die räumliche Verteilung der recycelten Vesikel innerhalb der Synapse ausübte (Job und Lagnado 1998). In Studien mit kultivierten Neuronen des Hippokampus konnte wiederum dargelegt werden, dass die Depolymerisierung der Aktinfilamente durch Latrunculin die Exozytose der synaptischen Vesikel in Abwesenheit von intrazellulärem Kalzium rasch ansteigen ließ (Morales et al. 2000). Andere Reagenzien zur Zerstörung des Aktinskelettes, wie z.B. auch Cytochalasin, zeigten jedoch keinen Anstieg und somit ist die Präparation wohl eher sensitiv für Reagenzien der Latrunculinfamilie. Analysiert wurde die erhöhte Exozytoserate durch die Messung von kleinen erregenden postsynaptischen elektrischen Strömen (mEPSC: miniature excitatory postsynaptic current). Eine Zunahme dieser elektrischen Ströme an der Postsynapse korreliert direkt mit dem vermehrten Ausschütten von Neurotransmittern an der präsynaptischen Membran (Exozytose der synaptischen Vesikel). Die Latrunculin induzierte Neurotransmitterausschüttung ist demnach unmittelbar mit den Aktinveränderungen verbunden.

Mit der STED-Mikroskopie („Stimulated Emission Depletion“) wurde die Mobilität synaptischer Vesikel in kultivierten Nervenzellen des Hippokampus untersucht (Westphal et al. 2008). In einem STED-Mikroskop (Laser-Skanning-Mikroskop) ist der Anregungslaser von einem zweiten meist ringförmigen Laser überlagert, der die angeregten Fluoreszenzmoleküle schlagartig in ihren Ruhezustand zurückführt (bevor sie Fluoreszenzlicht aussenden). Bedingt durch die Ringform fluoreszieren nur die angeregten Farbstoffmoleküle im Inneren des Rings. Die Auflösung der punktuellen Abtastung der Probe wird dadurch verbessert.

In den Echtzeitaufnahmen wurden gleichzeitig mehrere individuelle Vesikel verfolgt und anhand dessen konnte ihre Beweglichkeit beschrieben werden. Durch das Aktin zerstörende Reagenz Latrunculin konnte eine Reduktion der Vesikelmobilität festgestellt werden. Andererseits blieb jedoch eine beträchtliche Anzahl an Vesikelbewegungen erhalten. Dies lässt darauf schließen, dass eine erhebliche Anzahl an Vesikelbewegungen in den Synapsen auf Diffusion beruht und nicht auf zytoskelettbasierter aktiven Transport.

In einer weiteren Untersuchung zur Mobilisierung und dem damit möglicherweise zusammenhängenden aktiven Transport von Vesikeln wurde das aktinspezifische Motorprotein Myosin während der Stimulierung der Präparation inhibiert und die Vesikelmobilität untersucht (Ryan 1999). Der FM1-43-markierte Vesikelcluster konnte in Anwesenheit von myosininhibierenden Reagenzien während längerer Stimulation nicht komplett entfärbt werden. Die Aktivität des aktinbasierenden Motorproteins Myosin scheint demnach notwendig zu sein, um Vesikel spezifisch zu mobilisieren. Wie groß die Rolle von Aktin bei der Vesikelmobilität ist, wird nach wie vor diskutiert, jedoch ist ersichtlich, dass viele Bewegungen unabhängig von Aktin stattfinden.

Die Aktinfilamente formen ein Netzwerk innerhalb des Vesikelclusters in der Präsynapse von Rattenhirnen, der neuromuskulären Endplatte beim Frosch und dem elektrischen Organ des elektrischen Rochen und sind dabei oft mit der Zellmembran und der aktiven Zone verknüpft (Hirokawa et al. 1989). Wie bereits erläutert, könnten sie als Bahn für die synaptischen Vesikel fungieren, um diese bei synaptischer Aktivität zur aktiven Zone zu leiten (Vgl. Abbildung 4).

Des Weiteren zeigte die Aktinverteilung in der neuromuskulären Endplatte des Frosches in einer neueren Studie ein ringförmiges Muster in der Synapse (Vgl. Abbildung 4). Der FM-markierte Vesikelcluster lag im Inneren und war von dem Aktinring umgeben (Richards et al. 2004). Man könnte daraus schließen, dass Aktin die Vesikel in der Synapse einschließt und dadurch die Bewegung der Vesikel verhindert. Wird das Aktinskelett zerstört (z.B. durch Latrunculin), bleibt jedoch die Morphologie des Vesikelclusters erhalten. Demnach kann Aktin nicht für die Verkettung der Vesikel verantwortlich sein, dies scheint eher die Rolle des Proteins Synapsin zu sein (siehe unten).

Durch die Anwesenheit des Phosphataseinhibitors Okadaic Acid (Okadasäure) im Motornerv des Frosches kommt es zu einer Zunahme der FM-basierten Vesikelbewegungen (Betz und Henkel 1994). Daraus ist

zu schließen, dass die Zusammenlagerung der synaptischen Vesikel zu einem Vesikelcluster mit dem Zustand der Proteinphosphorylierung in der Synapse verknüpft ist. Diese Schlussfolgerung steht mit der Aktivität des Proteins Synapsin im Einklang (Greengard et al. 1993). Dephosphoryliertes Synapsin immobilisiert möglicherweise die synaptischen Vesikel im Ruhezustand indem es diese miteinander verbindet (siehe auch Hirokawa et al. 1989; Siksou et al. 2007). Während der Nervenaktivität wird Synapsin in angemessenem Maße phosphoryliert und entlässt so die Vesikel von ihren Fesseln (Vgl. Abbildung 4). Die Aktion von Synapsin würde auch die eingeschränkte Vesikelmobilität im Vesikelcluster der zuvor beschriebenen Untersuchungen im Ruhezustand der Präparationen erklären. Des Weiteren könnte dies auch begreiflich machen, warum sich die im Axon bewegenden synaptischen Vesikel in Gruppen vorliegen (siehe unten; Darcy et al. 2006).

Dem widerspricht eine Studie, bei der die Gene aller drei Isoformen des Synapsinproteins ausgeschaltet wurden (Dreifach-Knock-Out, DKO). In DKO-Mäusen würde man demnach eine hohe Vesikelmobilität, wie nach der Behandlung von Wildtyp-Mäusen mit Okadaic Acid erwarten, dies war aber nicht der Fall. Die Ergebnisse von FRAP-Experimenten erbrachten keinen nachweisbaren Unterschied in der Vesikelmobilität zwischen den DKO- und den Wildtyp-Mäusen (Gaffield und Betz 2007). Zumindest in den motorischen Nerven der Maus spielt Synapsin demnach nicht als einziges phosphorylierungsabhängiges Protein bei der Regulation der synaptischen Vesikelmobilität eine Rolle.

In den bipolaren Zellen der Retina, in denen Synapsin von Natur aus nicht existiert (Mandell et al. 1990), ist die Bewegung der synaptischen Vesikel bedeutend höher als in den Synapsen des Frosches. Die ungehinderte Bewegung dieser Vesikel ist dabei ausreichend, um exozytierte Recyclingvesikel an bestimmten Stellen in dieser Synapse zu ersetzen. Interessanterweise vermindert die Behandlung mit Okadaic Acid deutlich Ihre Bewegung (Guatimosim et al. 2002).

Zytoskelettelemente – Effekte nach der Exozytose

Nicht nur bei der Mobilisierung und der Exozytose könnte das Aktinprotein beteiligt sein, sondern auch bei der Endozytose und dem Zurückführen der recycelten Vesikel zum Vesikelcluster.

Nicht an Nervenzellen, sondern an Mastzellen (Zellen der körpereigenen Abwehr) wurde gezeigt, dass Pinosomen (Vesikel für



die Flüssigkeitsaufnahme in Zellen) einen Ausbruch der Aktinpolymerisierung (Bildung von Aktinfilamenten) in Gang setzen, wenn sie von der Zellmembran abgeschnürt werden (Merrifield et al. 1999). Die Pinosomen bewegen sich dann über die Spitze der kurzlebigen Aktinfilamente in das Zytosol. Es wäre durchaus möglich, dass auch endozytierte synaptische Vesikel via Aktin ins Innere der Synapse zurückkehren. Vor allem im Hinblick darauf, dass die Clathrin-vermittelte Endozytose an der Peripherie der aktiven Zone stattfindet (sehr aktinreich – als periactive oder endozytotische Zone bezeichnet).

Talin, ein Verbindungsprotein zwischen Integrin (ein Transmembranprotein, das Zellen miteinander verankert) und dem Aktinskelett wurde kürzlich in neuronalen Synapsen entdeckt und seine synaptische Funktion wurde daraufhin untersucht (Morgan et al. 2004). Es wurden mit der Methode der Mikroinjektion Reagenzien in die großen Nerven des Neunauges (fischähnliche, primitive Vertreter der Wirbeltiere) injiziert, die mit der Interaktion zwischen Talin und seinem Aktionspartner der PIP-Kinase (Phosphatidylinositol-(4)-Phosphat 5-Kinase) konkurrieren. Anschließend wurden deren Effekte auf die synaptische Struktur untersucht. Durch das Stören der Talinfunktion und spezifisch der Interaktion mit der PIP-Kinase konnte gezeigt werden, dass dies einen drastischen Effekt auf beides, die Dynamik von Aktin und die Endozytose der synaptischen Vesikel hervorruft. Das Ergebnis demonstriert damit eine präsynaptische Funktion Talins innerhalb eines Proteinnetzwerkes in der periactiven Zone, das den Phosphoinositidmetabolismus mit Aktin und der Clathrin-vermittelten Endozytose verlinkt.

Das Schicksal der recycelten Vesikel

Nachdem das Vesikel im Anschluss an die Exozytose neu geformt wurde, stellt sich die Frage, wie die Vesikel in den bestehenden Vesikelcluster integriert werden. Anhand der motorischen Endplatte des Frosches (*Rana pipiens*) wurde dies unter Verwendung von Strylfarbstoffen (RH414 und FM1-43) untersucht (Betz und Bewick 1992). Durch die recycelten und damit fluoreszenzmarkierten Vesikel konnte gezeigt werden, dass diese zum ursprünglichen Vesikelcluster in der Synapse zurückkehren. Des Weiteren scheinen sich die recycelten Vesikel mit dem bestehenden Vesikelcluster zu vermischen.

Dieses Ergebnis wurde später mit der FRAP-Methode bestätigt. Mit FRAP und anschließender Stimulierung der Exozytose wurde an kultivierten Nervenzellen des Hippokampus untersucht, ob die recycelten

Vesikel möglicherweise in dem gebleichten Bereich des Vesikelclusters auftauchen (Kraszewski et al. 1996). Es wurde dabei nicht der Strylfarbstoff zur Markierung des Vesikelclusters verwendet, da dieser durch die Exozytose aus den Vesikeln ausgewaschen wird, sondern Cy3-markierte Antikörper, die gegen den luminalen Bereich des synaptischen Vesikelproteins Synaptotagmin (Cy3-Sytlum-AB) gerichtet sind. Diese bleiben während des Vesikelzyklus mit der synaptischen Vesikelmembran verbunden (siehe oben; Vgl. Abbildung 3 B). Das Ergebnis war eine Fluoreszenzrückkehr in dem zuvor gebleichten Bereich und demonstrierte, dass nach dem Recyclingprozess, neu geformte synaptische Vesikel willkürlich in den bestehenden Vesikelcluster eingebunden werden. Die recycelten Vesikel vermischen sich demnach mit den nicht-recycelten Vesikeln des bestehenden Vesikelclusters.

Anhand der motorischen Endplatte von Fröschen unter Verwendung der Elektronenmikroskopie wurde ebenfalls das Schicksal der recycelten Vesikel untersucht (Rizzoli und Betz 2004). Die Präparation wurde in Anwesenheit des Farbstoffes FM1-43 stimuliert und anschließend einige Zeit mit dem Farbstoff inkubiert, um die recycelten Vesikel zu markieren. Hierauf folgte die Fixierung der Proben sowie eine Photokonvertierung des FM-Farbstoffes für die Elektronenmikroskopie. Die Ergebnisse zeigten ebenfalls, dass die markierten (recycelten) Vesikel überall (außer im direkten Zentrum des Vesikelclusters) in der Präsynapse zwischen den nicht-recycelten Vesikeln verteilt waren.

Die Vesikelbewegungen zwischen Synapsen

Wie bereits erwähnt, existieren nicht nur Vesikelbewegungen in der Präsynapse, sondern auch entlang des Nervenfortsatzes. Es gibt Beweise einer extrasynaptischen Mobilität („inter-synaptische Vesikelbewegung“) von Vesikelanhäufungen; eingeschlossen sind recycelte Vesikel.

In Untersuchungen an Nervenzellen aus dem Hippokampus der Ratte mit FM-Farbstoffen (FM1-43 und FM4-64) wurde das Schicksal der kürzlich endozytierten Vesikel analysiert (Darcy et al. 2006). Um zu testen, ob die Vesikel zwischen den en passant Synapsen der Neurone ausgetauscht und in den bestehenden Vesikelcluster der neuen Synapse eingebunden werden, wurde eine FM-markierte Synapse gebleicht und die Rückkehr der vesikelbasierenden Fluoreszenz beobachtet (FRAP). Zeitrafferaufnahmen konnten zeigen, dass zum einen die kürzlich recycelten Vesikel sehr

mobil sind und sich sowohl in anterograder (vom Zellkörper zur Synapse) wie auch retrograder (in entgegengesetzter) Richtung entlang des Nervenfortsatzes bewegen (Vgl. Abbildung 2). Zum anderen konnte neben einer Fluktuation des Fluoreszenzsignals (aufgrund von nicht stoppenden fluoreszenzmarkierten Vesikeln im beobachteten Bereich) eine Rückkehr der Fluoreszenz in der Synapse beobachtet werden. Damit wurde bewiesen, dass recycelte Vesikel über intersynaptischen Vesikelaustausch in den Vesikelcluster benachbarter Synapsen eingefügt werden. Eine elektronenmikroskopische Analyse zeigte eine Vermischung von recycelten Vesikeln mit dem natürlichen Vesikelcluster der Synapse.

Zur weiteren Untersuchung der Aussage wurde der Versuch in Anwesenheit von Jasplakinolid durchgeführt, einem Reagenz zur Zerstörung der Aktinfilamente. Diese Behandlung verringerte die Bewegung der Vesikel in hohem Maße. Die Beeinträchtigung der Vesikelbeweglichkeit korreliert direkt mit der Zerstörung der Aktinfilamente und lässt auf einen aktiven intersynaptischen Transport der Vesikel schließen (Darcy et al. 2006). Das Ergebnis steht im Einklang mit der bereits angesprochenen STED-Studie (Westphal et al. 2008). Neben Latrunculin als Aktin zerstörendes Reagenz wurde hier ebenfalls Nocodazol als Mikrotubuli zerstörendes Reagenz zur Untersuchung der Vesikelmobilität verwendet. Die Mikrotubulifilamente existieren nicht in der Präsynapse, sondern im Axon. Durch die Zerstörung der Mikrotubuli konnte ebenfalls eine Reduktion der Vesikelbeweglichkeit beobachtet werden. Die Vesikelmobilität scheint demnach neben der hauptsächlich Diffusion auf teilweise aktivem Transport durch Motorproteine (z.B. Myosin als aktinbasiertes Motorprotein; Dynein und Kinesin als mikrotubulibasierte Motorproteine) zu beruhen. Da Aktinfilamente nur in geringem Maße im Axon existieren, wäre eine Erklärung der verringerten intersynaptischen Vesikelmobilität durch Aktin zerstörende Reagenzien (Darcy et al. 2006; Westphal et al. 2008), dass eine aktive Beförderung der Vesikel aus dem Vesikelcluster über Aktinfilamente auf axonale Mikrotubulifilamente verhindert wird.

Die Mobilität des synaptischen Vesikelmateri als in der Zellmembran

Nach dem Exozytosevorgang befinden sich die Proteine der synaptischen Vesikel kurzzeitig in der Zellmembran und werden anschließend über die Endozytose wieder in



die Synapse zurückgeholt. Dieser Schritt des Vesikelkreislaufs ist bisher kaum untersucht worden, da die Verweildauer der Proteine in der Zellmembran sehr kurz ist. Es können daher nur Vermutungen anhand verschiedener Studien aufgestellt werden. Als Frage stellt sich, ob die einzelnen Proteine der Vesikel als Einheit verbunden bleiben und so wieder in die Synapse aufgenommen werden. Oder verteilen sich die Proteine in einzelne Moleküle, diffundieren in der Zellmembran der Synapse auseinander und werden dementsprechend ungeordnet aufgenommen? Letzteres würde zumindest ein anschließendes Ordnen der Proteine innerhalb der Synapse erfordern (z.B. in einem Recycling-Endosom).

Die Untersuchung der synaptischen Proteinverteilung in der Zellmembran fixierter Neurone des Hippokampus mit der STED-Mikroskopie offenbarte die Gruppierung des Vesikelproteins Synaptotagmin nach dem Exozytoseereignis. Somit zerstreuen sich die Synaptotagminproteine nicht nach der Fusion in der Zellmembran, sondern bleiben als Einheit miteinander verbunden und können so wieder in die Synapse aufgenommen werden (Willig et al. 2006).

Nicht im Einklang mit diesen Forschungsergebnissen stehen zwei ähnliche Studien an Nervenzellen des Hippokampus. Hierbei wurden neben Synaptotagmin noch das überexprimierte synaptische Vesikelprotein Synaptobrevin, an welches das pH-sensitive GFP-Protein an die lumenale Domäne gekoppelt ist (PHluorin), verwendet (Fernández-Alfonso et al. 2006; Wienisch und Klingauf 2006). PHluorin fluoresziert nur bei einem neutralen pH-Wert (~7-8), welcher außerhalb der Zelle vorliegt. In den synaptischen Vesikeln herrscht ein pH-Wert von ~5,5, der die Fluoreszenz verhindert. Fusioniert ein Vesikel mit der Zellmembran, wodurch die lumenale Domäne im extrazellulären Raum vorliegt (pH 7-8), fluoresziert das PHluorin bis es wieder endozytiert wird und der saure pH-Wert die Fluoreszenz unterdrückt. Die Untersuchungen der Proteinverteilung auf der Zelloberfläche zeigten, dass die Vesikelproteine nach der Fusion getrennt werden, sich mit den in der Zellmembran vorhandenen Proteinen vermischen, von der Exozytosestelle wegdiffundieren und an bestimmten Stellen an der Peripherie der Synapse langsam sortiert werden. Das Sortieren könnte auch erst in Recycling-Endosomen innerhalb der Präsynapse stattfinden.

Während des Feuerns von Aktionspotentialen (Exozytose) wurde eine Verstärkung der Fluoreszenz im Bereich der Synapsen von einem kleinen, signifikanten Anstieg der Fluoreszenz im benachbarten Axonbereich be-

gleitet (Sankaranarayanan und Ryan 2000). Erklärt werden kann dieser Umstand damit, dass bei der Stimulation das exozytierte Vesikelmaterial (Synaptobrevin-pHluorin) kurzzeitig in der Synapsenmembran lateral in den Axonbereich diffundiert, um in der Peripherie der Synapse recycelt zu werden (Li und Murthy 2001). Nach dem Beenden der Stimulierung der Präparation wird wieder eine normale synaptische Fluoreszenzverteilung beobachtet (Synaptobrevin-eGFP), da das recycelte Vesikelmaterial zum Vesikelcluster in der Synapse zurückgekehrt ist.

Mithilfe der FRAP-Methode konnte beobachtet werden, dass das eGFP-markierte Synaptobrevinprotein nach der Fusion mit der Synapsenmembran entlang der Axonoberfläche zu benachbarten Synapsen diffundiert. In der neuen Synapse wird das Synaptobrevin-eGFP recycelt und in den bestehenden, zuvor gebleichten Vesikelcluster integriert (dabei handelt es sich nicht um den Austausch von synaptischen Vesikeln, sondern von fusioniertem Vesikelmaterial zwischen Synapsen) (Li und Murthy 2001).

Unter der Verwendung des überexprimierten Synaptobrevin-Proteins mit dem lumenalgekoppelten pH-sensitiven GFP konnten einzelne synaptische Recyclingvorgänge in Nervenzellen des Hippokampus der Ratte untersucht werden (Gandhi und Stevens 2003). Dabei wurden drei unterschiedliche Arten der Wiedergewinnung des Vesikelmaterials analysiert – jede mit einem eigenen charakteristischen Zeitablauf. Es liegt ein schneller, als „kiss & run“ identifizierter Recyclingprozess, und ein langsamer, als „ausgleichend“ beschriebener Recyclingprozess vor (Ausgleich zwischen aufgenommener und wieder abgegebener Vesikelmembran). Als drittes wurde ein Ausbleiben der Wiederaufnahme des Proteins beobachtet, welches bis zu 45 Sekunden in der synaptischen Zellmembran ausharrte (als „gestrandete Vesikel“ bezeichnet). Offensichtlich werden die Synaptobrevin-Moleküle dann als eine Einheit wieder in die Synapse aufgenommen. Bei dem ausgleichenden Prozess (10-30 Sekunden) handelt es sich entweder um die Zeit, die benötigt wird um von der Fusionsstelle zum Ort der Wiederaufnahme zu gelangen, oder es könnte die Dauer für die Ansammlung des molekularen Komplexes für das Recycling sein. Oder beide Möglichkeiten treffen zu.

Als Schlussfolgerung ist festzuhalten, dass weiterhin die Notwendigkeit besteht, die Bewegung von fusioniertem Vesikelmaterial zu erforschen, gegebenenfalls mit spezifischeren Techniken, die eine präzisere Untersuchung dieses kurzweiligen Prozesses im Vesikelkreislauf erlauben.

Ein Blick in die Zukunft

Der synaptische Vesikelcluster liegt jedoch nicht wie bis jetzt dargestellt als einzelne kompakte Einheit in der Synapse vor. Die einzelnen Vesikel des Clusters werden kleineren Vesikelpopulationen zugeordnet. Diese werden als Vesikelpools bezeichnet. Man unterscheidet dabei zwischen zwei Vesikelpools (die beide zum gesamten Vesikelcluster einer Synapse zählen) mit unterschiedlichsten Eigenschaften (für einen ausführlichen Überblick über synaptische Vesikelpools: Übersichtsartikel von Rizzoli und Betz 2005). Der Recyclingpool ist der kleinere der beiden und wird, wie der Name schon ausdrückt bei synaptischer Aktivität verwendet. Zum Reservepool zählen die Vesikel, die erst bei sehr langer oder überdurchschnittlich starker Stimulation mobilisiert werden und dementsprechend als unbeweglich gelten. In den hier vorgestellten Studien wurden entweder nur der Recycling- oder beide Vesikelpools zusammen untersucht.

Wie bereits dargelegt, liegen die Recyclingvesikel mit den übrigen (Reserve-) Vesikeln vermischt in der Synapse vor (Rizzoli und Betz 2004) und befinden sich nicht direkt an der aktiven Zone. Wie sieht es also mit den Vesikelbewegungen der beiden sehr unterschiedlichen Vesikelpopulationen aus, zumal diese vermischt in der Synapse vorliegen?

Die Methode des FRAP an Motoneuronen des Frosches hat Aufschluss über diesen Sachverhalt geliefert (Gaffield et al. 2006). Die gezielte Färbung beider Vesikelpools durch unterschiedliche Markierungsprotokolle mit dem Styrylfarbstoff FM1-43 ließ eine Beobachtung der Vesikelbewegungen in ruhenden sowie stimulierten Nerven zu. Im Ruhezustand sind die Vesikel des Reservepool unbeweglich (wie in Hippokampusneuronen), während die Recyclingvesikel interessanterweise beweglich sind und in den zuvor gebleichten Bereich gelangen. Während der synaptischen Aktivität (hervorgerufen durch Stimulierung der Präparation) sind jedoch auch die Reservevesikel beweglich, wobei die Beweglichkeit, aufgrund der Mobilisierung und der lateralen Bewegung der Vesikel in den gebleichten Bereich, erst nach einer geringen Verzögerungszeit auftritt.

Fazit

Nach fünf Jahrzehnten der Synapsenforschung wurde der synaptische Vesikelzyklus mit seinen speziellen molekularen Spielmachermolekülen der Exo- und Endozytose bis dato sehr detailliert beschrieben. Allerdings sind die allgemeinen Bewegungen der synaptischen Vesikel in ihrem Kreislauf, wie hier



im Artikel dargestellt, durchaus verwirrender und weniger nachvollziehbar. Abhängig von der verwendeten Präparation (Nervenzellen von Säugetieren, Amphibien, etc.) sind die Resultate der Untersuchungen oftmals vollkommen unterschiedlich.

Natürgemäß müssen die Vesikel eine gewisse Beweglichkeit aufweisen, um während der synaptischen Aktivität zur aktiven Zone gelangen zu können und anschließend von der Zellmembran wieder zum Vesikelcluster zurückzukehren. Doch in vielen Studien, die hier referiert wurden, zeigt selbst eine unphysiologisch starke Stimulierung keine erkennbaren Bewegungen der synaptischen Vesikel. Durch den Einsatz einiger fortgeschrittener Mikroskopietechniken, wie der Bildgebung mit Styrylfarbstoffen, der FRAP- sowie der FCS-Methode und der STED-Mikroskopie ist das Rätsel um die synaptische Vesikelmobilität auf gutem Weg zur Aufklärung.

Literatur

- Betz, W. J. und Bewick, G. S. (1992): Optical analysis of synaptic vesicle recycling at the frog neuromuscular junction. *Science* 255: 200-203.
- Betz, W. J. und Henkel, A. W. (1994): Okadaic acid disrupts clusters of synaptic vesicles in frog motor nerve terminals. *J Cell Biol* 124: 843-854.
- Cole, J. C., Villa, B. R. und Wilkinson, R. S. (2000): Disruption of actin impedes transmitter release in snake motor terminals. *J Physiol* 525: 579-586.
- Darcy, K.J., Staras, K., Collinson, L. M. und Goda, Y. (2006): Constitutive sharing of recycling synaptic vesicles between presynaptic boutons. *Nat Neurosci* 9: 315-321.
- Fernández-Alfonso, T., Kwan, R. und Ryan, T. A. (2006): Synaptic vesicles interchange their membrane proteins with a large surface reservoir during recycling. *Neuron* 51: 179-186.
- Gaffield, M. A. und Betz, W. J. (2007): Synaptic vesicle mobility in mouse motor nerve terminals with and without synapsin. *J Neurosci* 27: 13691-13700.
- Gaffield, M. A., Rizzoli, S. O. und Betz, W. J. (2006): Mobility of synaptic vesicles in different pools in resting and stimulated frog motor nerve terminals. *Neuron* 51: 317-325.
- Gandhi, S. P. und Stevens, C. F. (2003): Three modes of synaptic vesicular recycling revealed by single-vesicle imaging. *Nature* 423: 607-613.
- Greengard, P., Valtorta, F., Czernik, A. J. und Benfenati, F. (1993): Synaptic vesicle phosphoproteins and regulation of synaptic function. *Science* 259: 780-785.
- Guatimosim, C., Hull, C., von Gersdorff, H. und Prado, M.A. (2002): Okadaic acid disrupts synaptic vesicle trafficking in a ribbon-type synapse. *J Neurochem* 82: 1047-1057.
- Henkel, A. W., Simpson, L. L., Ridge, A. P. und Betz, W. J. (1996): Synaptic vesicle movements monitored by fluorescence recovery after photobleaching in nerve terminals stained with FM1-43. *J Neurosci* 16: 3960-3967.
- Hirokawa, N., Sobue, K., Kanda, K., Harada, A. und Yorifuji, H. (1989): The cytoskeletal architecture of the presynaptic terminal and molecular structure of synapsin I. *J Cell Biol* 108: 111-126.
- Job, C. und Lagnado, L. (1998): Calcium and protein kinase C regulate the actin cytoskeleton in the synaptic terminal of retinal bipolar cells. *J Cell Biol* 143: 1661-1672.
- Jordan, R., Lemke, E. A. und Klingauf, J. (2005): Visualization of synaptic vesicle movement in intact synaptic boutons using fluorescence fluctuation spectroscopy. *Biophys J* 89: 2091-2102.
- Kraszewski, K., Daniell, L., Mundigl, O. und De Camilli, P. (1996): Mobility of synaptic vesicles in nerve endings monitored by recovery from photobleaching of synaptic vesicle-associated fluorescence. *J Neurosci* 16: 5905-5913.
- Lemke, E. A. und Klingauf, J. (2005): Single synaptic vesicle tracking in individual hippocampal boutons at rest and during synaptic activity. *J Neurosci* 25: 11034-11044.
- Li, Z. und Murthy, V. N. (2001): Visualizing postendocytic traffic of synaptic vesicles at hippocampal synapses. *Neuron* 31: 593-605.
- Mandell, J.W., Townes-Anderson, E., Czernik, A.J., Cameron, R., Greengard, P. und De Camilli, P. (1990): Synapsins in the vertebrate retina: absence from ribbon synapses and heterogeneous distribution among conventional synapses. *Neuron* 5: 19-33.
- Merrifield, C. J., Moss, S. E., Ballestrem, C., Imhof, B. A., Giese, G., Wunderlich, I. und Almers, W. (1999): Endocytic vesicles move at the tips of actin tails in cultured mast cells. *Nat Cell Biol* 1: 72-74.
- Morales, M., Colicos, M. A. und Goda, Y. (2000): Actin-dependent regulation of neurotransmitter release at central synapses. *Neuron* 27: 539-550.
- Morgan, J. R., Paolo, G. D., Werner, H., Shchedrina, V. A., Pypaert, M., Pieribone, V. A. und De Camilli, P. (2004): A role for talin in presynaptic function. *J Cell Biol* 167: 43-50.
- Richards, D. A., Rizzoli, S. O. und Betz, W. J. (2004): Effects of wortmannin and latrunculin A on slow endocytosis at the frog neuromuscular junction. *J Physiol* 557: 77-91.
- Rizzoli, S. O. und Betz, W. J. (2004): The structural organization of the readily releasable pool of synaptic vesicles. *Science* 303: 2037-2039.
- Rizzoli, S. O. und Betz, W. J. (2005): Synaptic vesicle pools. *Nat Rev Neurosci* 6: 57-69.
- Ryan, T. A. (1999): Inhibitors of myosin light chain kinase block synaptic vesicle pool mobilization during action potential firing. *J Neurosci* 19: 1317-1323.
- Sankaranarayanan, S. und Ryan, T. A. (2000): Real-time measurements of vesicle-SNARE recycling in synapses of the central nervous system. *Nat Cell Biol* 2: 197-204.
- Siksoo, L., Rostaing, P., Lechaire, J.-P., Boudier, T., Ohtsuka, T., Fejtová, A., Kao, H.-T., Greengard, P., Gundelfinger, E. D., Triller, A. und Marty, S. (2007): Three-dimensional architecture of presynaptic terminal cytomatrix. *J Neurosci* 27: 6868-6877.
- Südhof, T. C. (2004): The synaptic vesicle cycle. *Annu Rev Neurosci* 27: 509-547.
- Westphal, V., Rizzoli, S. O., Lauterbach, M. A., Kamin, D., Jahn, R. und Hell, S. W. (2008): Video-rate far-field optical nanoscopy dissects synaptic vesicle movement. *Science* 320: 246-249.
- Wienisch, M. und Klingauf, J. (2006): Vesicular proteins exocytosed and subsequently retrieved by compensatory endocytosis are nonidentical. *Nat Neurosci* 9: 1019-1027.
- Willig, K. I., Rizzoli, S. O., Westphal, V., Jahn, R. und Hell, S. W. (2006): STED microscopy reveals that synaptotagmin remains clustered after synaptic vesicle exocytosis. *Nature* 440: 935-939.
- Yeung, C., Shtrahman, M. und Wu, X. (2007): Stick-and-diffuse and caged diffusion: a comparison of two models of synaptic vesicle dynamics. *Biophys J* 92: 2271-2280.

Kurzbiografien

Dirk Kamin: studierte von 2001-2007 Biologie an der Universität von Osnabrück. 2007 bearbeitete er seine Diplomarbeit in der neurobiologischen Abteilung unter der Leitung von Prof. Dr. Roland Brandt über das kinaseverankernde Protein Gravin. Seit Januar 2008 ist er PhD-Student an der Georg-August-Universität Göttingen in der Arbeitsgruppe „STED Microscopy of Synaptic Function“ von Dr. Silvio O. Rizzoli am Europäischen Neurowissenschaftlichen Institut in Göttingen (European Neuroscience Institute). Dort beschäftigt er sich in erster Linie mit der hochauflösenden STED-Mikroskopie unter der Fragestellung der synaptischen Vesikelbewegung in Nervenzellen.

Silvio O. Rizzoli: absolvierte 2000 seinen Bachelor der Biochemie an der Universität von Bukarest, Rumänien. Sein PhD-Studium über das Recycling synaptischer Vesikel führte er bis 2004 im Labor von William Betz an der Universität von Colorado, USA, durch. Im Anschluss an die Promotion arbeitete er im Labor von Reinhard Jahn am Max-Planck-Institut für biophysikalische Chemie in Göttingen an diesem Thema weiter. Seit Dezember 2007 leitet er sein eigenes Labor am Europäischen Neurowissenschaftlichen Institut in Göttingen (European Neuroscience Institute) mit dem Forschungsschwerpunkt der synaptischen Physiologie unter der Verwendung von hochauflösenden und konventionellen Mikroskopietechniken.

Korrespondenzadresse

Dr. Silvio O. Rizzoli
 STED Microscopy of Synaptic Function
 European Neuroscience Institute
 Grisebachstr. 5
 37077 Göttingen
 Tel.: +49 551 393630
 Fax: +49 551 3912346
 E-Mail: srizzol@gwdg.de

Multiple Facets of GABA in Brain Development

Obergurgl, Austria

January 10–17, 2010

Please submit your application
electronically via the PENS Website
www.fens.org/pens

Deadline for application:
September 30, 2009

A limited number of tuition
fee waivers and travel stipends
are available for students from
disadvantaged countries.

GABA signals modulate all the essential steps of brain maturation including proliferation, neuronal phenotype, migration, neuronal growth, synapse formation and early network patterns. Alterations of GABA signals are involved in many brain disorders at both early and late developmental stages. Clearly understanding how GABA signals control brain development will heavily impact developmental neurobiology. The aims of this winter school are to educate and inspire young investigators by presenting all the multiple facets of GABA signals, from cell to network and to malformations. The invited speakers are experts in an extremely wide range of domains and techniques that span from molecular biology, fundamental electrophysiology to imaging brain networks and animal models of malformations.

The school is intended for advanced PhD students and post docs in neuroscience who already have a scientific record. A total of 40 students will be accepted.

Scientific Organizer

Yehezkel Ben-Ari (*Marseilles, France*)

Faculty

Yehezkel Ben-Ari (*Marseille, France*)
Angelique Bordey (*New Haven, USA*)
Roberto Caminiti (*Roma, Italy*)
Enrico Cherubini (*Trieste, Italy*)
Rosa Cossart (*Marseille, France*)
Gordon Fishell (*New York, USA*)
Jean-Marc Fritschy (*Zürich, Switzerland*)
Atsuo Fukuda (*Hamamatsu, Japan*)
Michael Hausser (*London, UK*)
Josh Huang (*Cold Spring Harbor, USA*)
Christian Hubner (*Jena, Germany*)
Giorgio Innocenti (*Stockholm, Sweden*)
Rustem Khazipov (*Marseille, France*)
Arnold Kriegstein (*San Francisco, USA*)
Heiko Luhmann (*Mainz, Germany*)
Oscar Marin (*San Juan, Spain*)
Alain Marty (*Paris, France*)
Richard Miles (*Paris, France*)
Zoltan Molnar (*Oxford, UK*)
John Parnavelas (*London, UK*)
Pasko Rakic (*Yale, USA*)
Liset de la Prida (*Madrid, Spain*)
Orly Reiner (*Rehovot, Israel*)
John Rubenstein (*San Francisco, USA*)
Nicholas Spitzer (*La Jolla, USA*)
Kevin Staley (*Charlestown, USA*)
Gabor Tamas (*Szeged, Hungary*)

Local Organizer / Contact

Alois Saria (*Innsbruck, Austria*)
alois.saria@i-med.ac.at

PENS/HERTIE
WINTER SCHOOL
2009/2010





ARTIKEL DES QUARTALS

Vorgestellt von Michael Frotscher, Institut für Anatomie und Zellbiologie, Albert-Ludwigs-Universität Freiburg, Albertstr. 17, 79104 Freiburg

Brain extracellular matrix affects AMPA receptor lateral mobility and short-term synaptic plasticity

Renato Frischknecht, Martin Heine, David Perrais, Constanze I. Seidenbecher, Daniel Choquet und Eckart D. Gundelfinger

Erschienen in *Nature Neuroscience* 12 (2009): 897-904.

Es ist Lehrbuchwissen, dass neuronale Kommunikation vor allem über Synapsen erfolgt. Es gibt Grund zu der Annahme, dass die Fähigkeit der Nervenzellen, Struktur und Funktion von Synapsen zu verändern, Grundlage von plastischen Prozessen wie

Lernen und Gedächtnis im Nervensystem ist. Kommunikation zwischen Nervenzellen bezieht dabei natürlich vorrangig die Interaktion zwischen den verbundenen Neuronen ein; wir sprechen daher von präsynaptischen und postsynaptischen Elementen und mei-

nen damit in der Regel das präsynaptische Axonterminal, das aus Vesikeln den Neurotransmitter in den Synapsenspalt freisetzt, und als postsynaptisches Element den Dendriten, häufig einen Dendritendorn (spine), in dessen postsynaptischer Membran die Transmitterrezeptoren eingelagert sind. Die Menge des Transmitters und die Verfügbarkeit der Transmitterrezeptoren werden damit zu essenziellen Elementen in der neuronalen Kommunikation. Die Mengen freigesetzter Transmittermoleküle einerseits und der zur Verfügung stehenden Transmitterrezeptoren andererseits sind es auch, die die Effizienz des synaptischen Übertragungsprozesses und synaptische Plastizität, eine Verstärkung oder Abschwächung der Übertragung, beeinflussen können.

Dieses klassische Bild einer Synapse musste in der letzten Zeit mehrfach erweitert werden. Vielleicht begann es damit, dass man einen dritten Partner, die feinen Gliafortsätze, die die Synapsen umgeben, zur Kenntnis nahm. Heute wissen wir, dass diese feinen Gliafortsätze nicht nur im Sinne einer Homöostase wirken und den Transmitter abpuffern, sondern sich darüber hinaus aktiv an der synaptischen Übertragung beteiligen können.

Nun sind die feinen Ausläufer von Gliafortsätzen aber nicht die einzigen Umgebungsfaktoren synaptischer Kontakte. In ihrer Bedeutung bislang unterschätzt ist die extrazelluläre Matrix, die Nervenzellen und damit auch Synapsen umgibt (Abbildung 1). Es stellt sich die Frage, in welcher Weise die extrazelluläre Matrix zur synaptischen Übertragung und zur synaptischen Plastizität beitragen könnte.

Mit diesem Problem haben sich die Autoren der vorliegenden Arbeit in *Nature Neuroscience* auseinandergesetzt. Kurz zusammengefasst können sie zeigen, dass die laterale Diffusion von Glutamat-Rezeptoren vom AMPA-Typ in der postsynaptischen Membran durch die extrazelluläre Matrix wesentlich beeinflusst wird. Die Diffusibilität der Rezeptoren jedoch erhöht deren Verfügbarkeit, die – wie eingangs erwähnt – eine Grundvoraussetzung für die synaptische Übertragung und Plastizität darstellt. Wird ein wesentlicher Bestandteil der extrazellulären Matrix, die Hyaluronsäure, durch Hyaluronidase verdaut, erhöht sich die laterale Diffusion der AMPA-Rezeptoren und die synaptische Übertragung, die in den vorliegenden Experimenten in Form der paired-pulse depression erfasst wurde, wird verstärkt (Abbildung 2).

Zunächst haben die Autoren GluR1 enthaltende Glutamat-Rezeptoren mithilfe von Quantumdots, die an GluR1-Antikörper

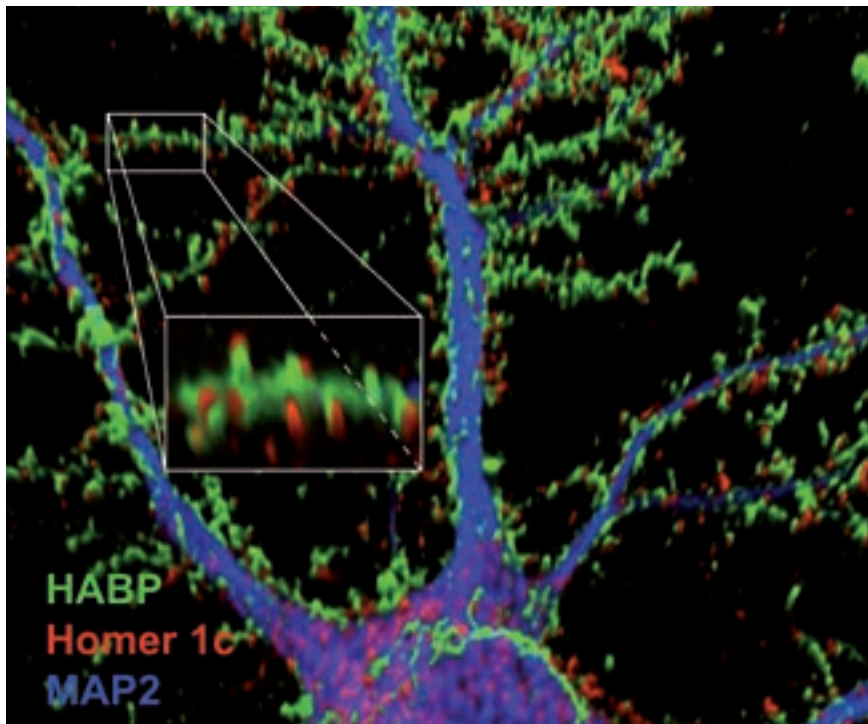


Abb. 1: Synapsen werden von einer extrazellulären Matrix (ECM) umgeben, die teilweise von Gliazellen produziert wird. Hippocampale Neuronen wurden nach drei Wochen in Primärkultur mit Antikörpern gegen das dendritische Zytoskelettprotein MAP2, das Synapsenprotein Homer 1c und mit fluoreszenzmarkiertem HABP (hyaluronic acid binding protein), einem Marker für die durch das langkettige Zuckerderivat Hyaluronsäure organisierte ECM, gefärbt und mit dem Konfokalmikroskop aufgenommen. Die Bilder wurden 3D-rekonstruiert. Viele feine Dendriten werden fast vollständig von ECM umgeben und Synapsen sind in ECM eingepackt (siehe vergrößerte Region).

gekoppelt waren, markiert. Sie haben dann die laterale Diffusion dieser Rezeptoruntereinheiten in Anwesenheit der extrazellulären Matrix oder nach Verdau der Matrix mit Hyaluronidase untersucht. Sie fanden, dass die Mobilität der Rezeptoruntereinheiten nach Matrixverdau signifikant erhöht war. Die Befunde wurden durch FRAP-Experimente (Fluorescence Recovery After Photo Bleaching) bestätigt, wobei Neurone mit pHluorin (pHGF) markierten GluR1- oder GluR2-Untereinheiten transfiziert wurden (dadurch sind nur an der Zelloberfläche exponierte Glutamat-Rezeptoren sichtbar). Die erhöhte laterale Diffusion war nicht spezifisch für AMPA-Rezeptoren, denn auch GFP-markierte Mutanten des Zelladhäsionsmoleküls NrCAM zeigten eine verbesserte laterale Mobilität nach Abbau der extrazellulären Matrix. Allerdings war die laterale Diffusion von NR2A-Untereinheiten des NMDA-Rezeptors, die sich durch eine hohe Immobilität auszeichnen, nach Matrixabbau nicht verändert. Die Autoren schlussfolgern, dass im Hinblick auf Glutamatrezeptoren die mobilitätseinschränkende Wirkung der extrazellulären Matrix in erster Linie AMPA-Rezeptoren, nicht jedoch NMDA-Rezeptoren betrifft.

Wie wird nun die synaptische Übertragung durch die extrazelluläre Matrix in der Synapsenumgebung beeinflusst? In Ganzzell-Ableitungen fanden die Autoren eine verbesserte paired-pulse Ratio (bzw. keine signifikante paired-pulse depression) immer dann, wenn die extrazelluläre Matrix abgebaut worden war (Abbildung 2). Die Autoren schlussfolgern, dass die durch den Abbau der extrazellulären Matrix bedingte erhöhte laterale Diffusion der Glutamatrezeptoren mehr unverbrauchte Rezeptoren für die Synapse zur Verfügung stellt, womit die synaptische Übertragung moduliert wird. Insgesamt wird in diesen eleganten Untersuchungen damit erstmals die besondere Bedeutung der extrazellulären Matrix für den Prozess der synaptischen Übertragung gebührend ins Blickfeld gerückt.

Danksagung

Die Arbeiten wurden auf deutscher Seite im Rahmen des DFG-Schwerpunktprogramms 'Glia-Synapse' unterstützt.

Kurzbiografien

Renato Frischknecht: 1993-99 Biochemiestudium an der Universität Zürich. 1999-2004 Anfertigung einer Dissertation am Biochemischen Institut der Universität Zürich im Labor von Peter Sonderegger.

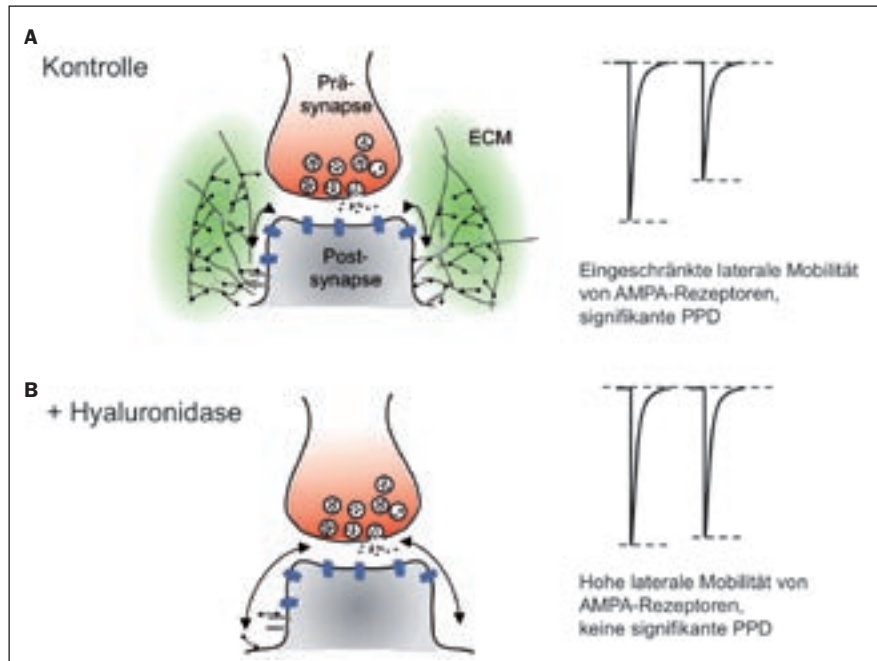


Abb. 2: Das Entfernen der ECM erhöht die laterale Diffusion von AMPA-Typ-Glutamatrezeptoren und verändert die Kurzzeit-Plastizität von Synapsen. **A)** In Kontrollzellen ist die Synapse von ECM (grün) umgeben und die laterale Mobilität von AMPA-Rezeptoren in der Zellmembran dadurch eingeschränkt. Elektrophysiologisch wurde eine paired-pulse Depression (PPD) festgestellt. **B)** Nach Verdau der ECM durch das Enzym Hyaluronidase ist die laterale Diffusion der AMPA-Rezeptoren (blaue Ellipsen) erhöht, gleichzeitig konnte keine signifikante PPD mehr festgestellt werden.

Seit 2005 wissenschaftlicher Mitarbeiter am Leibniz-Institut für Neurobiologie in Magdeburg, zunächst als Stipendiat des Schweizerischen Nationalfonds, dann als Mitarbeiter im DFG-Schwerpunktprogramm 'Glia-Synapse-Interaktionen' und seit 2008 als Arbeitsgruppenleiter in der Abteilung Neurochemie und Molekularbiologie. Für die Arbeiten zum jetzt ausgezeichneten Artikel hat er zwischen 2006 und 2008 mehrere Forschungsaufenthalte im Labor von Daniel Choquet in Bordeaux verbracht.

Eckart D. Gundelfinger: Biologiestudium an der Universität Stuttgart; Anfertigung von Diplom- und Doktorarbeit am Max-Planck-Institut für Biologie in Tübingen; 1982 Promotion zum Dr. rer. nat., danach Postdoc am Europäischen Molekularbiologie Laboratorium (EMBL) in Heidelberg und ab 1984 Mitarbeiter im Labor von Heinrich Betz am Zentrum für Molekularbiologie der Universität Heidelberg (ZMBH). 1988-1993 Leiter einer Forschergruppe am Zentrum für Molekulare Neurobiologie der Universität Hamburg (ZMNH). Seit 1992 Leiter der Abteilung für Neurochemie und Molekularbiologie am Leibniz-Institut für Neurobiologie und 1994 gemeinsame



Gruppenbild: v.l.n.r. M. Heine, R. Frischknecht, C. Seidenbecher, E. Gundelfinger

Berufung als Universitätsprofessor an die Otto-von-Guericke-Universität Magdeburg. 2003 Max-Planck-Forschungspreis für internationale Zusammenarbeiten. 2006 Neuroplasticity Prize der Fondation IPSEN.

Korrespondenzadresse

Prof. Dr. Eckart D. Gundelfinger
Leibniz-Institut für Neurobiologie
Institut für Neurobiologie
Brenneckestr. 6

39118 Magdeburg

Tel.: +49 391 62 63 227

Fax: +49 391 62 63 229

E-Mail: gundelfinger@ifn-magdeburg.de



Forscherguppe 1103

Neurodegeneration und -regeneration bei ZNS-Erkrankungen des Hundes

Wolfgang Baumgärtner, Wolfgang Löscher und Konstantin Wewetzer

Die DFG hat im Mai 2009 rund 2,5 Millionen Euro für ein neues Forschungsprogramm zur Untersuchung neurologischer Erkrankungen des Hundes bewilligt. Ziel der interdisziplinär zusammengesetzten Forschergruppe 1103 mit sieben Teilprojekten (Abbildung 1) ist es, durch die gemeinsame Untersuchung der Pathogenese degenerativer und regenerativer Prozesse des zentralen Nervensystems bei drei ausgewählten Erkrankungen des Hundes (Epilepsie, Staupe-Virusinfektion, Rückenmarksverletzungen) die Grundlage für die Entwicklung innovativer Therapieansätze zu schaffen. Diese Ergebnisse besitzen zweifache Bedeutung. Zum einen tragen speziell für den Hund entwickelte Therapeutika der gestiegenen Bedeutung dieser Spezies als „companion animal“ für den Menschen Rechnung (Kling 2007), und zum anderen besitzt der Hund aufgrund seiner im Vergleich zum Labornager engeren Verwandtschaft mit dem Menschen (Techangamsuwan et al. 2008) hervorragende Bedeutung als ein translationales

Modellsystem (Jeffery et al. 2006; Radtke et al. 2004; Radtke und Wewetzer 2009). Diese doppelte Bedeutung spiegelt sich in der Zusammensetzung der Forschergruppe wieder. Neben den veterinärmedizinischen Instituten für Pathologie, Pharmakologie und Toxikologie, Physiologie und der Klinik für Kleintiere (alle Tierärztliche Hochschule Hannover) sowie dem Institut für Pharmakologie, Toxikologie und Pharmazie der Ludwig-Maximilians-Universität München ist die Medizinische Hochschule Hannover mit der Klinik für Plastische, Hand- und Wiederherstellungschirurgie und dem Institut für Funktionelle und Angewandte Anatomie vertreten und als Kooperationspartner das Department of Neurology der Yale University (J. Kocsis) assoziiert. Die Einbettung der Forschergruppe in den seit einigen Jahren erfolgreich durchgeführten postgradualen Promotions (Ph.D.)-Studiengang des hannoverschen Zentrums für Systemische Neurowissenschaften (ZSN) wird die Arbeit des Forschungsverbunds weiter fördern.

Forschungsziele und wissenschaftliches Konzept der Forschergruppe 1103

Die rapiden Fortschritte in der Biomedizin der letzten Jahre und der hohe Stellenwert des Patienten Hund in der Tiermedizin bilden die Grundlagen für das beantragte Vorhaben. Der Hund besitzt hierbei nicht nur besondere Bedeutung, weil er die mit neurologischen Problemen in der Tierklinik am häufigsten vorgestellte Spezies darstellt, sondern, weil er zahlenmäßig kaum vernachlässigbar ist. In Deutschland leben ca. 5,3 Millionen Hunde in 13,4% der Haushalte.

Forschungsschwerpunkte bilden drei beim Hund häufig anzutreffende Erkrankungen. Die **Staupevirus-Infektion** ist die häufigste infektiöse Erkrankung des ZNS beim Hund (Beineke et al. 2009). Die mit einer Entmarkung einhergehende Leukoencephalomyelitis entwickelt sich dabei im chronischen Verlauf vermutlich auf der Basis autoimmuner Prozesse. **Traumatische Rückenmarkserkrankungen**, die sich zumeist in der Folge von Bandscheibenvorfällen oder von Unfällen im Straßenverkehr ereignen, sind die am häufigsten, primär degenerativen Veränderungen im kaninen ZNS (Bull et al. 2008), ihre Pathogenese, insbesondere die des sich sekundär entwickelnden Schadens sind nur ansatzweise bekannt, und neue therapeutische Ansätze liegen lediglich als Einzelfallbeschreibungen vor. Die **Epilepsie** schließlich stellt die häufigste chronische Erkrankung des kaninen ZNS dar und ist derzeit nur begrenzt therapierbar, da die momentan verfügbaren Antiepileptika aus der humanen Forschung hervorgingen und beim Hund überwiegend zu rasch abgebaut werden (Rogawski und Löscher 2004; Löscher et al. 2007).

Das interdisziplinäre Forschungsvorhaben mit Teilnehmern aus den Bereichen Anatomie, Biologie, Molekularbiologie, Klinik, Pathologie, Pharmakologie, Neuroanatomie und Neurotransplantation ermöglicht eine synergistische, pathogenetische Analyse ausgewählter Erkrankungen des ZNS des Hundes. Ausgehend von den geplanten Studien sind sowohl neue Erkenntnisse und Ansätze zur Entwicklung von therapeutischen Strategien als auch eine weitergehende Einschätzung des regenerativen Potenzials des kaninen ZNS zu erwarten. Es ist daher das Ziel der Forschergruppe, durch eine interdisziplinäre, zielgerichtete Zusammenarbeit neue fächerübergreifende Ansätze zur Erforschung von ZNS-Erkrankungen beim Hund zu entwickeln und innovative Therapieansätze voranzutreiben.

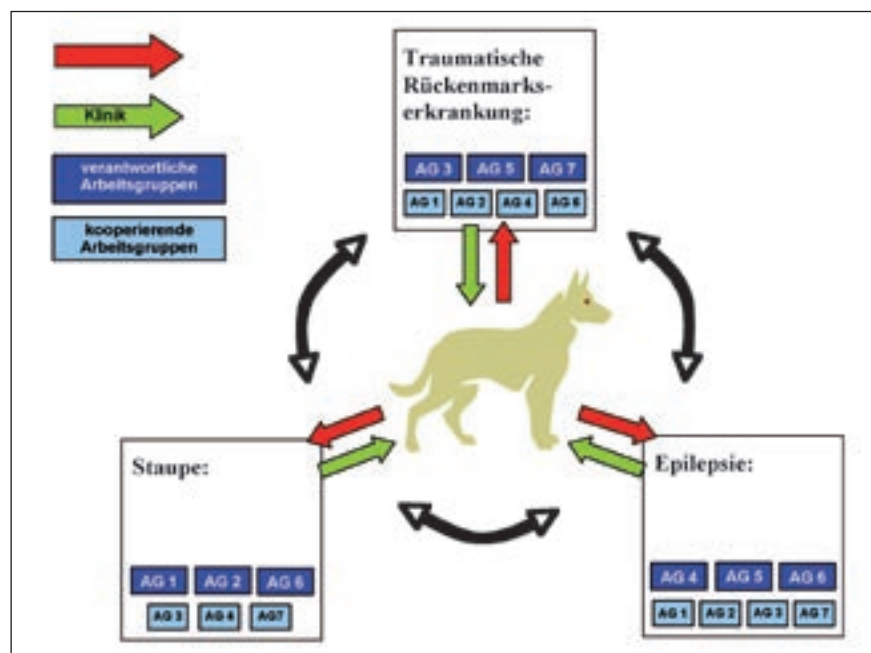


Abb.1: Ziele und Struktur der Forschergruppe 1103 und Interaktion der beteiligten Arbeitsgruppen (siehe auch Tab.1)



Tab. 1: Teilprojekte der FOR 1003 (Teilprojekt 5: * Kooperation mit Jeffery Kocsis, Yale, USA)

	Teilprojekte 1-7	Arbeitsgruppen Teilnehmer
1	Untersuchungen von immunpathologischen Prozessen bei der Staupevirus-induzierten Entmarkungsenzephalitis des Hundes und in einem murinen Virusmodell	Andreas Beineke Wolfgang Baumgärtner
2	Die Rolle der Mikroglia bei infektiösen und degenerativen Erkrankungen des kaninen Zentralen Nervensystems (ZNS)	Andrea Tipold Veronika Stein
3	Traumatische Rückenmarksläsionen und regenerationsfördernde Gliazellen beim Hund	Wolfgang Baumgärtner Konstantin Wewetzer Andreas Beineke
4	Neuroprotektion, Entzündungshemmung und Neuromodulation als Strategien zur Epilepsieprävention	Wolfgang Löscher Claudia Brandt
5	Zelltransplantation bei traumatischen Rückenmarkserkrankungen und Epilepsien	Christine Radtke Manuela Gernert Wolfgang Löscher*
6	Neuroregeneratives Potenzial im Hundegehirn und dessen Modulation durch mimetische Peptide	Heidrun Potschka Anton Pekcec
7	Stickstoffmonoxid (NO)-vermittelte Signaltransduktion in einem Regenerationsmodell aus kokultivierten Gliazellen und Neuronen	Gerd Bicker

Kurzübersicht über die Teilprojekte

Teilprojekt 1: Die demyelinisierende Leukoencephalitis der Hundestaupe umfasst virusinduzierte und immunpathologische Prozesse. Ziel ist es, anhand der experimentellen Theiler-Virusinfektion der Maus und der vergleichenden Analyse entzündungsfördernder und -hemmender Prozesse zu klären, inwiefern die Dysfunktion regulatorischer T-Zellen und die Apoptoseresistenz von Leukozyten bei chronischen Virusinfektionen zu persistierenden Entzündungen und Entmarkung beitragen. Hierzu wird die Verteilung von Treg und assoziierten Immunzell-Infiltrationen sowie deren Zytokin- und Toll-like-receptor-Expression und Apoptose-Induktion bei der experimentellen TME und der spontan aufgetretenen Hundestaupe vergleichend analysiert. Weiterhin wird der Einfluss von Gliazellen auf die Immunmodulation und Apoptose von Leukozyten in *in vitro*-Experimenten näher charakterisiert. Damit ist die geplante Studie ein innovativer Ansatz zur Pathogeneseforschung der Staupe-Enzephalitis.

Teilprojekt 2: Mikrogliazellen werden durch verschiedene pathologische Stimuli aktiviert und spielen eine zentrale Rolle in der Pathogenese verschiedenster Erkrankungen. In diesem Projekt wird untersucht, inwiefern Mikroglia regenerative und/oder degenerative Prozesse bei der Staupevirusinfektion und Rückenmarkstraumata beeinflusst. Die Erkenntnisse betreffen damit die übergreifende Fragestellung nach der Stereotypie und Spezifität der Mikroglia-Reaktion als Antwort auf Stimuli unterschiedlicher Genese. Bei der

Staupevirusinfektion soll die Produktion von Stickstoffmonoxid und Sauerstoffradikalen untersucht und mit bereits *ex vivo* erhobenen Daten verglichen werden, um so den mikroglialen Anteil an der Demyelinisierung zu definieren. Bei den Rückenmarkstraumata werden immunphänotypische und funktionelle *ex vivo* Untersuchungen durchgeführt, um zu klären, ob die Mikroglia den regenerativen Prozess unterstützt oder hemmt. Die Resultate dieser Untersuchungen könnten die Grundlage für die Entwicklung innovativer Therapiestrategien liefern.

Teilprojekt 3: *In vivo*-Studien am Nagermodell zeigen, dass Schwann-Zellen und olfaktorische Hüllzellen (olfactory ensheathing cells, OECs) axonales Wachstum und Remyelinisierung *in vivo* fördern. In diesem Projekt wird zunächst die Degeneration des adulten kaninen Rückenmarks nach Verletzung detailliert morphologisch und molekular charakterisiert. Parallel dazu werden Slice-Kulturen des adulten Rückenmarks angelegt, und die degenerative Prozesse *in vitro* untersucht. OECs des Bulbus olfactorius und der Riechschleimhaut sowie Schwann-Zellen des N. fibularis werden kultiviert und erstmalig vergleichend die Eigenschaften von OECs und Schwann-Zellen bezüglich Proliferation, Antigenexpression und neuritenwachstumsfördernder Aktivität *in vitro* und *in vivo* nach Transplantation in das verletzte Rückenmark der Ratte (Kooperation mit AG 5) bestimmt. Damit werden nicht nur bislang am Nagermodell erhobene Daten auf den Hund übertragen, sondern innovativ die Grundlage für autologe Transplantationen beim Hund gelegt.

Teilprojekt 4: Hirninsulte durch Schädel-Hirn-Traumata, Infektionen, Hirntumoren oder zerebrale Blutungen können nach einer Latenzzeit zu sekundären (symptomatischen) Epilepsien führen. Die zeitliche Verzögerung eröffnet die Möglichkeit pharmakologisch in die Prozesse der Epileptogenese einzugreifen, um die Entwicklung spontaner epileptischer Anfälle, neurodegenerativer Veränderungen und psychopathologischer sowie kognitiver Defekte zu verhindern oder zu reduzieren. Im vorliegenden Projekt werden drei Strategien der antiepileptogenen Intervention verglichen: Neuroprotektion, Entzündungshemmung und Neuromodulation. In der ersten Phase werden hierfür etablierte Nagermodelle der Temporallappenepilepsie verwendet, bei denen sich Epilepsie nach einem chemisch oder elektrisch induzierten Status epilepticus entwickelt. Später wird die wirksamste antiepileptogene Behandlungsstrategie an Hunden mit schweren Hirnverletzungen klinisch überprüft.

Teilprojekt 5: Verletzungen des zentralen Nervensystems führen aufgrund der begrenzten Regenerationsfähigkeit zu bleibenden neurologischen Defiziten. Die Transplantation regenerationsfördernder Gliazellen ist ein viel versprechender neuer Therapieansatz. In diesem Projekt werden zwei mögliche Anwendungen der Zelltransplantation exemplarisch untersucht: die Transplantation kaniner olfaktorischer Hüllzellen bzw. Schwann-Zellen bei traumatischen Rückenmarkserkrankungen und die Transplantation immortalisierter GABA-produzierender Neuronen bei Epilepsien. Beide Zellpopulationen werden



Forscherguppe 1103: Vordere Reihe (von links): A. Pekcec, M. Gernert, C. Radtke, A. Tipold. Mittlere Reihe (von links): H. Potschka, C. Brandt, K. Wewetzer, A. Beineke Hintere Reihe (von links): W. Löscher, W. Baumgärtner, G. Bicker

zunächst im Rattenmodell auf ihr regeneratives Potenzial getestet, um so die Grundlage für die klinische Anwendung beim Hund zu schaffen. Dabei sollen sowohl die funktionelle Effizienz der Transplantation, das Verhalten der transplantierten Zellen im Wirtsorganismus (Überleben und Integration in bestehende Netzwerke), sowie der Einfluss auf das Wirtsgewebe und dessen Regeneration untersucht werden.

Teilprojekt 6: Epilepsien und Staupeenzephalitiden sind gekennzeichnet durch neuroinflammatorische und neurodegenerative Prozesse. Zur zielgerichteten therapeutischen Modulation dieser ist es notwendig, zunächst den Einfluss dieser Prozesse auf das neuroregenerative Potenzial und auf die Induktion neuroinflammatorischer Prozesse im Hippocampus des Hundes zu analysieren. In vergleichenden Untersuchungen am Nagermodell wird der Einfluss einer viralen Enzephalitis auf die hippocampale Zellproliferation und -differenzierung sowie der Einfluss wiederholter epileptischer Anfallsaktivität auf die Langzeitbilanz der hippocampalen Neurogenese evaluiert. In einer ersten Phase wird das anti-inflammatorische, neuroprotektive und neuroregenerative Potenzial vom Erythropoetin und dem neuronalen Zelladhäsionsmolekül abgeleiteten Peptidmimetika in einem Status-Epilepticus-Modell untersucht. Das

Projekt schafft damit die Grundlage für die Entwicklung innovativer prophylaktischer und therapeutischer Strategien zur Behandlung von Hunden mit Epilepsie oder Staupeenzephalitis.

Teilprojekt 7: Die verzögerten degenerativen Prozesse nach ZNS-Trauma eröffnen ein therapeutisches Zeitfenster, um die sekundären Schädigungen pharmakologisch zu reduzieren. In diesem Projekt dienen Kulturen von Modellneuronen (NT-2) und kaninen Gliazellen zur Simulation von Degenerations- und Regenerationsprozessen. Mechanische Schädigungen des Neuron/Glia-Zellrasens werden in einem scratch wound Assay untersucht. Ein Schlüsselergebnis der posttraumatischen Neurodegeneration sind oxidative Schädigungen, die durch reaktive Sauerstoffradikale (ROS) und die Bildung von Stickstoffmonoxid (NO) induziert werden. NO kann zudem im physiologischen Konzentrationsbereich die zelluläre Beweglichkeit stimulieren. In diesem Projekt soll daher die Untersuchung von NO vermittelter Zellmotilität nach traumatischen Schädigung in einem *in vitro*-Modell, neue Erkenntnisse zur spinalen Regeneration liefern. Im Kokulturmodell werden die regenerationsfördernden Eigenschaften von pharmakologischen Manipulationen der NO-Signaltransduktionskaskade analysiert.

Literatur

- Beineke, A., Puff, C., Seehusen, F. und Baumgärtner, W. (2009): Pathogenesis and immunopathology of systemic and nervous canine distemper. *Vet Immunol Immunopathol* 127: 1-18.
- Bull, C., Fehr, M. und Tipold, A. (2008): Bandscheibenvorfälle beim Hund: Retrospektive Studie über den klinischen Verlauf von 238 Hunden (2003-2004). *Berl. Münch. Tierärztl Wochenschr* 121: 159-170.
- Jeffrey, N.D., Smith, P.M., Lakatos, A., Ibanez, C., Ito, D. und Franklin, R.J. (2006): Clinical canine spinal cord injury provides an opportunity to examine the issues in translating laboratory techniques into practical therapy. *Spinal Cord* 44: 584-593.
- Kling, J. (2007): Biotech for your companion? *Nature Biotechnol* 25: 1343-1345.
- Löscher, W., Gernert, M. und Heinemann, U. (2008): Cell and gene therapies in epilepsy – promising avenues or blind alleys? *Trends Neurosci* 31: 62-73.
- Radtke, C., Akiyama, Y., Brokaw, J., Lankford, K.L., Wewetzer, K., Fodor, W.L. und Kocsis, J.D. (2004): Remyelination of the nonhuman primate spinal cord by transplantation of H-transferase transgenic adult pig olfactory ensheathing cells. *FASEB J* 18: 335-337.
- Radtke, C. und Wewetzer, K. (2009): Translating basic research into clinical practice: what else do we have to learn about olfactory ensheathing cells? *Neurosci Lett* 456: 133-136.
- Rogawski, M.A. und Löscher, W. (2004): The neurobiology of antiepileptic drugs. *Nature Rev Neurosci* 5: 553-564.
- Techangamsuwan, S., Imbschweiler, I., Kreutzer, R., Kreutzer, M., Baumgärtner, W. und Wewetzer, K. (2008): Similar behaviour and primate-like properties of adult canine Schwann cells and olfactory ensheathing cells in long-term culture. *Brain Res* 1240: 31-38.

Korrespondenzadressen

Prof. Dr. Wolfgang Baumgärtner, Ph.D.
(Sprecher FOR 1003)
Institut für Pathologie
Tierärztliche Hochschule Hannover
Bünteweg 17, 30559 Hannover
Tel.: +49 511 953 8620
Fax: +49 511 953 8675
E-Mail: wolfgang.baumgaertner@tiho-hannover.de

Prof. Dr. Wolfgang Löscher
(Stellvertretender Sprecher FOR 1103)
Institut für Pharmakologie, Toxikologie und Pharmazie
Tierärztliche Hochschule Hannover
Bünteweg 17, 30559 Hannover
Tel.: +49 511 953 8720
Fax: +49 511 953 8581
E-Mail: wolfgang.loescher@tiho-hannover.de



Startförderung – Maßnahmenpaket für den wissenschaftlichen Nachwuchs



einen Verbleib in der Wissenschaft zu geben.

Weiterführende Informationen

www.dfg.de/aktuelles_presse/information_fuer_die_wissenschaft/andere_verfahren/info_wissenschaft_32_09.html

Allgemeine Informationen zum Antrag auf Sachbeihilfe und ein Leitfaden für die Antragstellung sind abrufbar unter:

www.dfg.de/forschungsfoerderung/formulare/download/1_02.pdf

Ansprechpersonen für fachliche Fragen in der DFG-Geschäftsstelle finden Sie unter:
www.dfg.de/dfg_im_profil/struktur/geschaeftsstelle/abteilung_ii/index.html

Informationen zu Verfahrensfragen erteilt: Frank Pitzer, Gruppe Qualitätssicherung und Verfahrensentwicklung, Tel. +49 228 885-2008, Frank.Pitzer@dfg.de

Allgemeine Fragen zur Nachwuchsförderung der DFG beantwortet: Dr. Anjana Buckow, Gruppe Graduiertenkollegs, Graduiertenschulen, Nachwuchsförderung, Tel. +49 228 885-2845, Anjana.Buckow@dfg.de

Wissenschaftlerinnen und Wissenschaftler im frühen Stadium ihrer wissenschaftlichen Karriere bedürfen einer besonderen Ermutigung, um erste Anträge auf Projektförderung bei der DFG einzureichen. Mit den Programmen zur Förderung der wissenschaftlichen Karriere wie dem Emmy-Noether-Programm oder dem Förderangebot zur Finanzierung der Eigenen Stelle wird im Sinne dieser Empfehlungen ein besonderes Augenmerk auf die Übergangsphasen zwischen einzelnen Karrierestufen gerichtet und den Geförderten möglichst früh wissenschaftliche Selbstständigkeit ermöglicht.

Durch eine sogenannte „Startförderung“ möchte die DFG Wissenschaftlerinnen und Wissenschaftler besonders in den beschriebenen Übergangsphasen zu selbstständigen Forschungsanträgen ermutigen und durch geeignete Maßnahmen ihre Fähigkeit zur erfolgreichen Antragstellung ausbauen.

Das Maßnahmenpaket zur „Startförderung“ umfasst vier einzelne Maßnahmen:

- die Möglichkeit, einen Antrag auf Projektförderung als DFG-Erstantrag zu kennzeichnen, bei dessen Begutachtung projektspezifische Publikationen nicht zwingend erforderlich sind,
- die Einführung von DFG-Karrieretagen, um Nachwuchswissenschaftlerinnen und -wissenschaftler über die DFG und ihre Fördermöglichkeiten zu informieren,
- die Nachwuchsakademien zur gezielten Beratung und Förderung von Nachwuchs in Fächern, in denen Nachwuchsmangel herrscht, und
- pauschale Mittel für die Anschubförderung in den koordinierten Programmen, um frisch Promovierten Anreize für eine übergangslose Weiterqualifizierung und

Sechste Ausschreibung im Programm Klinische Studien

Das Bundesministerium für Bildung und Forschung (BMBF) und die Deutsche Forschungsgemeinschaft (DFG) rufen zum sechsten Mal zur Antragstellung in dem gemeinsamen Förderprogramm „Klinische Studien“ auf. Für 2010 werden jeweils

15 Millionen Euro pro Jahr für weitere klinische Studien für die Verbesserung der patientenorientierten klinischen Forschung in Deutschland bereitgestellt.

Die DFG stellt vorrangig Mittel für interventionelle klinische Studien zur

nicht-pharmakologischen Therapie, Prognosestudien und kontrollierte Studien zur Sekundärprävention bereit, sofern auch diese jeweils eine Intervention vorsehen, sowie Diagnosestudien der Phasen II und III.

Antragsskizzen sind bis zum 29. Oktober 2009 in elektronischer Form einzureichen.

Weiterführende Information

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

Steigerung der Attraktivität und Wettbewerbsfähigkeit von DFG- Projektstellen für Promovierende

Zur Steigerung der Attraktivität und Wettbewerbsfähigkeit von Projektstellen für Promovierende hat der Hauptausschuss der Deutschen Forschungsgemeinschaft (DFG) den fachlichen Beratungsgremien die Möglichkeit eröffnet, zukünftig in allen Fächern für Promovierende Personalmittel von mehr als 50 Prozent einer Stelle vorzuschlagen, soweit es die nationale und inter-

nationale Wettbewerbssituation innerhalb und außerhalb des Wissenschaftssystems erfordert.

Die Neuregelung gilt für alle Anträge, die nach dem 1. August 2009 bei der DFG eingehen. Darüber hinaus besteht für Bewilligungsempfängerinnen und -empfänger von Neuanträgen die Möglichkeit, einen Zusatzantrag bei der DFG einzureichen,

wenn sie noch keinen ersten Mittelabruf getätigt haben.

Weiterführende Informationen

Nähere fachliche Auskünfte erteilen die jeweils zuständigen Programmdirektorinnen und Programmdirektoren der DFG-Geschäftsstelle.

www.dfg.de/dfg_im_profil/struktur/geschaeftsstelle/abteilung_ii/index.html

www.dfg.de/dfg_im_profil/struktur/geschaeftsstelle/abteilung_iii/

Call for Abstracts

7th FENS FORUM OF EUROPEAN NEUROSCIENCE

July 3–7, 2010

Amsterdam | The Netherlands

**RAI Convention
and Exhibition Centre**

Organised by the Federation of
European Neuroscience Societies | FENS

www.fens.org

Hosted by the Dutch Neurofederation

www.neurofederatie.nl

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

Full details of the programme and
instructions for registration and abstract
submission can be obtained from
<http://forum.fens.org/2010>

The website for registration and abstract
submission opens on December 1, 2009.

Deadline for early registration, abstract
submission and stipend application
for young scientists:

February 1, 2010



Neuro**F**ederatie



7th FENS Forum of European Neuroscience

July 3 – 7, 2010, Amsterdam,
The Netherlands



Preliminary Scientific Programme of the FENS Forum 2010

PLENARY LECTURES

Arturo Alvarez-Buylla, San Francisco, USA

Tobias Bonhoeffer, Martinsried, Germany

Stanislas Dehaene, Paris, France

Oscar Marin, Alicante, Spain

May-Britt Moser, Trondheim, Norway

Melitta Schachner, Hamburg, Germany

Maria G. Spillantini, Cambridge, United Kingdom

Michael Tomasello, Leipzig, Germany

Roger Y. Tsien, La Jolla, USA

SYMPOSIA

DEVELOPMENT

- Interneuron development and function
- Molecular mechanisms controlling stem and progenitor cells in CNS development
- Temporal control of neuronal diversity
- Morphogens in neural circuit formation
- The making of neuronal circuits: mechanisms promoting and preventing synapse formation
- Fine-tuning the brain: microRNAs
- Cell-specific regulation of visual cortical plasticity
- Development of neural maps - from specification to function

NEURAL EXCITABILITY, SYNAPSES AND GLIA: CELLULAR MECHANISMS

- Endocannabinoids in the synapse: molecular diversity and division of labour
- Interplay between Rab and SNAREs in neuronal vesicular trafficking
- Presynaptic short-term plasticity: molecules, mechanisms, and functions
- Systems biology of the synapse: concepts to understand the complexity of brain synaptic signalling
- The temporo-ammonic pathway: what does it do and why is it important?
- Dynamic processes underlying synaptic plasticity
- Nogo receptor signalling and synaptic plasticity in health and disease

- Deletion of memory
- Molecular, cellular and network basis of thalamocortical dynamics
- State dependent cortical processing
- Investigating glia function in vivo
- Neuron-microglia interactions: a family matter from marriage to divorce

DISORDERS OF THE NERVOUS SYSTEM

- Alzheimer's Disease - Translation of molecular mechanisms into diagnostic and therapeutic approaches
- Targeting protein-protein interactions in neurological disorder therapy
- Striatal plasticity: from health to Parkinson's disease
- Neuronal cell death in motor neuron diseases
- Biomarkers in attention-deficit/hyperactivity disorder: inattentive and combined types
- Cross-modal reorganization in deafness
- In vitro study of human epileptogenic cells and networks
- New developments in brain protection and repair after cerebral ischemia
- Emerging mechanisms in neurodegenerative disorders - The role of spreading depression (SD)
- Brain tumors: recent insights from stem cell research
- The bad cop and the good cop: Regulation of neuronal function by the immune system
- Neuregulin signalling in neural development, function and disease
- The stressed brain: What makes us vulnerable?
- Neurobiological factors determining high vulnerability to drug seeking and relapse

SENSORY AND MOTOR SYSTEMS

- Visualizing hearing
- How we come to experience that we own our body: from full-body illusions to cortical mapping
- Large scale interactions in brain networks and new ways to study them
- Sensorimotor integration in the whisker system

- Impairment and repair of motor networks after spinal cord injury
- Shaping functional architecture by oscillatory alpha activity
- Recipe for solving the cerebellar mystery: 2 photons, 1 live mouse and a dash of Oregon Green BAPTA
- Act and Select: the role of the striatum in selection of behaviour

HOMEOSTATIC AND NEUROENDOCRINE SYSTEMS

- Stress and the amygdala: from animal models to clinical implications
- Rapid neuroendocrine response and synaptic plasticity
- Nitric oxide in sleep and sleep disorders
- The choroid plexus: a gate for signalling into the brain

COGNITION AND BEHAVIOUR

- Neurobiology of motor learning
- Tracking the fate of memories: networks of memory consolidation and reconsolidation in the brain
- The relation of ongoing brain activity, stimulus evoked responses and perceptual decisions
- The neurobiology of syntax
- Prefrontal and parietal-premotor contributions to free choice selection
- Dopaminergic modulation of human decision-making
- The microcircuitry of selective attention: Physiology, pharmacology and modelling
- Navigation and the head direction system: insights from animals, humans and computational models
- Mechanisms of memory storage in neocortex
- Cognition in a mini-brain: Systems neuroscience in drosophila

TECHNICAL WORKSHOPS

- Imaging dynamic changes at the synapse
- Strategies for promoting peripheral nerve regeneration
- Novel methods for assessing transmitter release and effects during behaviour
- Neuroanatomical tracing and systems neuroscience: the state of the art
- From neurons to networks - new approaches in electrophysiology
- Structure, dynamics and function in large-scale neuronal ensembles
- Optogenetic manipulations of synaptic transmission, plasticity, vision and behaviours

**SPECIAL LECTURES**

- Fondation IPSEN Neuronal Plasticity awarding lectures
- EBBS-Behavioural Brain Research Lecture
- Gertrud Reemtsma Foundation - Zuelch lecture
- The Dargut and Milena Kemali Prize Lecture
- ERA-NET NEURON Young Award lecture
- Hertie Foundation lecture

- Boehringer Ingelheim FENS Research Award
- Max Cowan Lecture
- FENS EJN Awards

SPECIAL EVENTS

- Breaking news in neuroscience
- EDAB symposium
- EJN Symposium: Breakthrough research avenues in neuroscience
- FENS / European Brain Council symposium

- FENS/IBRO Alumni Symposium
- NENS Symposium

POSTERS

Full details of the programme and instructions for registration and abstract submission can be obtained from <http://forum.fens.org/2010>

Kursprogramm 2010

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



▷ 23. - 25. Februar 2010

Transkranielle Magnet- und Stromstimulation (TMS/tDCS/tACS/tRNS)

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

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

Maximale Teilnehmerzahl: 60

Teilnahmegebühr für Nicht-NWG-Mitglieder: 50 Euro

Organisation und Anmeldung: PD Dr. Andrea Antal, Tel.: +49 551 398461
E-Mail: AAntal@gwdg.de

Anmeldeschluss: 15. Januar 2010

▷ 23. - 26. Februar 2010

5th M-Bic fMRI school

Ort: Maastricht Brain Imaging Center, Faculty of Psychology and Neuroscience, Maastricht University, Universiteitssingel 40/50, Maastricht, The Netherlands.

Themen: Physikalische und Physiologische Grundlagen der funktionellen Magnetresonanztomographie (fMRT), experimentelle Versuchsanordnungen zur Verwendung der fMRT in der modernen Hirnforschung, konzeptionell-theoretische Einführung und konkret praktische Übungen zur fMRT-Datenanalyse, uni- versus multivariate fMRT-Analysen; hypothesen- versus datengesteuerte Analysen, anatomische, funktionelle, und effektive Konnektivität, multimodale Bildgebung: Kombination von fMRT und EEG (Elektroencephalogra-

phie) sowie fMRT und TMS (transkranielle Magnetstimulation), Echtzeit-fMRT und Neurofeedback

Maximale Teilnehmerzahl: 100

Teilnahmegebühr für Nicht-NWG-Mitglieder:

Senior (post-doc, Junior oder (außer)ordentlicher Professor): 400 Euro
Junior ((Vor)Diplom, Bachelor/Master, Doktorand): 200 Euro

Organisation und Anmeldung: Riny Bodifée, Tel.: +31 43 3884273

Fax: +31 43 3884125

E-Mail: riny.bodifee@maastrichtuniversity.nl

Anmeldeschluss: Anmeldung ist möglich bis die maximale Anzahl der Teilnehmer/innen erreicht ist

▷ 14. - 16. April 2010

Data Analysis in Gene Expression Profiling Using Microarrays

Ort: Labor für Molekulare Neurobiologie, Neurologische Klinik, Heinrich-Heine-Universität, Moorenstr. 5, 40225 Düsseldorf

Themen: Experimental Design: array design, replicates (biological vs technical), conditions, probes, controls, validation; raw data analysis (MAS5, MBEI, RMA, GC-RMA, PLIER); statistical analysis; biological pathways and gene ontology information

Maximale Teilnehmerzahl: 18

Teilnahmegebühr für Nicht-NWG-Mitglieder: 125 Euro

Organisation und Anmeldung: Dr. Frank Bosse, Tel.: +49 211 811 8984

E-Mail: bosse@uni-duesseldorf.de

Anmeldeschluss: 31. Januar 2010

▷ 19./20. April 2010

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

Ort: Abteilung für Experimentelle Neurologie und Centrum für Schlaganfallforschung, Charité Universitätsmedizin Berlin, Charitéplatz 1, 10098 Berlin

Themen: This course presents a compact introduction into the pathophysiology of cerebral ischemia and the preclinical methods used to study it. The seminars include video and live demonstrations of the most relevant *in vitro* and *in vivo* models of cerebral ischemia (in particular stroke), including behavioral analysis. Special focus will be on quality aspects, pitfalls, and clinical relevance.

Maximale Teilnehmerzahl: 15

Teilnahmegebühr für Nicht-NWG-Mitglieder: 50 Euro

Organisation und Anmeldung: Frau Seidel-Hart, Tel.: +49 30 450560122

E-Mail: gabriele.seidel@charite.de

Anmeldeschluss: 1. März 2010

▷ 21. - 25. Juni 2010

SynaptoProteomics: Utilizing Proteomic Methods to Study Synapses and Synapse Dynamics

Ort: Leibniz Institute for Neurobiology, Brenneckestr. 6, 39118 Magdeburg

Themen: Subcellular fractionation of rodent brains (focus on fractions enriched in synaptic structures), electrophoretic analysis of subcellular fractions (incl. sample preparation for SDS-PAGE, 2D-Gelelektrophoresis), image analysis of 2D gels, sample preparation for mass spectrometry, MS analysis/identification of proteins, database searches

Maximale Teilnehmerzahl: 10
Teilnahmegebühr für Nicht-NWG-Mitglieder: 150 Euro
Organisation und Anmeldung: Dr. Karl-Heinz Smalla, Tel.: +49 391 6263 222
 Fax: +49 391 6263 229
 E-Mail: smalla@ifn-magdeburg.de
Anmeldeschluss: 30. April 2010

▷ **23. - 25. September 2010**
Registrierung und Interpretation von Augenbewegungen beim Menschen
Ort: Anatomisches Institut der Universität Köln, Josef-Stelzmann-Str.9, 50931 Köln
Themen: Physiologie und Evolution von Augenbewegungen, Augenbewegungsregistrierungsmethoden, Registrierung von Augenbewegungen mit dem Elektrokulogramm, Auswertung des EOGs mit spezieller Software, Interpretation von Sakkaden- und Lidschlagparametern
Maximale Teilnehmerzahl: 15
Teilnahmegebühr für Nicht-NWG-Mitglieder: 100 Euro
Organisation und Anmeldung: Prof. Dr. Niels Galley, Tel.: +49 2275 1505
 E-Mail: nielsgalley@t-online.de
Anmeldeschluss: 15. August 2010

▷ **4. - 8. Oktober 2010**
Detecting gene expression in the nervous system by in situ hybridisation
Ort: Institute of Physiological Chemistry and Pathobiochemistry, University Medical School of the Johannes Gutenberg University, Duesbergweg 6, Mainz 55099
Themen: Tissue isolation and preparation for ISH; colorimetric, radioactive and fluorescent probe labeling methods; working on tissue sections and whole embryos; co-localisation studies I: detecting two RNA at the same time; co-localisation studies II: combining immunodetection with ISH.
Maximale Teilnehmerzahl: 12
Teilnahmegebühr für Nicht-NWG-Mitglieder: 150 Euro
Teilnahmegebühr für NWG-Mitglieder: 120 Euro
Organisation und Anmeldung: Dr. Krisztina Monory, Institute of Physiological Chemistry and Pathobiochemistry, University Medical School of the Johannes Gutenberg University, Duesbergweg 6, Mainz 55099, Tel.: +49 6131 3924 551
 Fax: +49 6131 3923 536
 E-Mail: monory@uni-mainz.de
Anmeldeschluss: 31. August 2010

▷ **10. - 15. Oktober 2010**
Analysis and Models in Neurophysiology
Ort: Bernstein Center Freiburg, Lecture Hall and CIP-Pool, Hansastr. 9a, 79104 Freiburg
Themen: Lectures and exercises (in Mathematics and Matlab) about: neuron models and point processes, systems and signals, spike train statistics and correlation measures, local field potentials, synaptic plasticity, exercises in FIND – 'Finding Information in Neuronal Data'
Maximale Teilnehmerzahl: 20
Teilnahmegebühr für Nicht-NWG-Mitglieder: 125 Euro
Teilnahmegebühr für NWG-Mitglieder: 50 Euro
Organisation und Anmeldung: Dr. Janina Kirsch, Tel.: +49 761 203 9575
 Fax: +49 761 203 9559
 E-Mail: nwg-course@bcf.uni-freiburg.de
 Web: www.bccn.uni-freiburg.de/news/nwg-course2010
Anmeldeschluss: 30. Juni 2010

„Jugend forscht“ – Sonderpreis der Neurowissenschaftlichen Gesellschaft 2009

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

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

Der Preisträger 2009 ist der 20-jährige Marc-Andre Schulz aus Aachen. Er erhält den Preis für sein Projekt „Treffsichere Alzheimer-Diagnosen - Erkennung neurologischer Defekte durch Random Generation Tasks“. Der Preis war am 23. Mai 2009 auf dem 44. Bundeswettbewerb von „Jugend forscht“ in Osnabrück durch Hans-Joachim Pflüger übergeben worden.

Der Patient erhält eine ungewöhnliche Aufgabe: Er muss im Geiste würfeln und dann laut das Ergebnis sagen – und zwar viele Male nacheinander. Random Generation Tasks, so nennen Fachleute diese Art von Tests, die bei der Diagnose bestimmter



Preisträger Marc-Andre Schulz

neurologischer Erkrankungen helfen sollen, etwa von Alzheimer und Parkinson. Das Problem: Wie erkennt man, ob sich hinter den von den Patienten genannten Zufallszahlen womöglich ein krankhaftes Muster verbirgt? Um diese Frage zu beantworten, hat Marc-Andre Schulz ein spezielles Computerprogramm entwickelt – einen

sogenannten genetischen Algorithmus, der automatisch nach verräterischen Abweichungen fahndet. Die Hoffnung des jungen Forschers: Vielleicht könnte die Methode genügen, um ohne zusätzliche Hilfsmittel treffsichere Diagnosen zu liefern.

Fehlende Mitgliederadressen

Von folgenden Mitgliedern fehlt uns die korrekte Anschrift:

Kunst, MSc Michael (ehemals: Göttingen)
 Pickenhain, Prof.em.Dr.med. Lothar (vormals: Leipzig)
 Rillich, Jan (vormals: Leipzig)
 Siegmund, Anja (vormals: München)
 Singec, Ilyas (vormals: Bethesda, USA)
 Sterr, Dr. Annette (vormals: Liverpool, UK)
 Weber, Dr. Martin (vormals: Bern)
 Zippel, Dr. Ursula (vormals: Berlin)

Für Hinweise sind wir dankbar.



Neurowissenschaften in der gymnasialen Oberstufe 2009/2010

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

▷ 12. November 2009 / Berlin Neues aus der Hirnforschung

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

▷ 11. Februar 2010 / Tübingen Neurowissenschaften und Philosophie

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

▷ 18. Februar 2010 / Göttingen Neurobiologie der Sinne: Vom Rezeptor zur Wahrnehmung

Kontakt: Prof. Dr. Stefan Treue
Tel.: 0551 3851117
E-Mail: treue@gwdg.de

▷ 25. Februar 2010 / München Das dynamische Gehirn - plastische Veränderungen bei Lernen und Gedächtnis

Kontakt: Prof. Dr. Stephan Kröger
Tel.: 089 218075526
E-Mail: skroeger@lmu.de

▷ 17. März 2010 / Münster Sinnesphysiologie - ein Update. I. "Sehen und Hören"

Kontakt: Dr. Katharina Krüger
Tel.: 0251 8332941
E-Mail: Krueger.AFO@uni-muenster.de

▷ 18. März 2010 / Berlin Molekulare Mechanismen im ZNS anmelden

Kontakt: Dr. Anja U. Bräuer
Tel.: 030 450528405
E-Mail: anja.braeuer@charite.de

▷ 18. März 2010 / Magdeburg 7. Magdeburger Tag der Erziehung – „Berauschte Sinne: Neurobiologie und Therapie der Sucht“

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

▷ 19. März 2010 / Heidelberg Neue Erkenntnisse der Sinnesphysiologie - vom Molekül zur Wahrnehmung

Kontakt: Prof. Dr. Andreas Draguhn

Tel.: 06221 544056
E-Mail: andreas.draguhn@physiologie.uni-heidelberg.de

▷ 23. März 2010 / Leipzig Zur Neurobiologie von Entwicklungsstörungen im Kindes- und Jugendalter

Kontakt: Prof. Dr. Reinhard Schliebs
Tel.: 0341 9725 734
E-Mail: schre@medizin.uni-leipzig.de

▷ 4. Oktober 2010 / Freiburg Fortschritte in den Neurowissenschaften

Kontakt: Dr. Janina Kirsch
Tel.: 0761 2039575
E-Mail: kirsch@bcf.uni-freiburg.de

▷ 25. Mai 2010 / Aachen Grundlegende Neurobiologie

Kontakt: Prof. Dr. Hermann Wagner
Tel.: 0241 8020823
E-Mail: wagner@bio2.rwth-aachen.de

Weiteres Informationsmaterial für Lehrer finden Sie auf der Homepage der NWG:

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

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

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

Ein Nobelpreisträger als Hollywood-Star

Filmbesprechung von *Randolf Menzel*, Freie Universität Berlin, Institut für Biologie, Neurobiologie, Königin-Luise-Str. 28/30, 14195 Berlin

„Dass ich einmal als Hollywood-Star enden würde, hätte ich mir nicht gedacht“, und dann das ansteckende und so typische Lachen von Eric Kandel. Damit endet ein Film über einen der ganz Großen in der Neurowissenschaft, ein Film, der berührt, nachdenklich stimmt und begeistert, aber kein Film über die wissenschaftlichen Großtaten von Eric Kandel.

Dieser abendfüllende Film für das breite Publikum trägt zwar den Titel „Auf der Suche nach dem Gedächtnis“ und lässt damit Hoffnungen wach werden, substanziell und geistreich in die „Entstehung einer neuen Wissenschaft des Geistes“ (so der Untertitel des großartigen, stark autobiografisch geprägten

Buches von Kandel) eingeführt zu werden. Leider wird diese Hoffnung enttäuscht. Was seine Entdeckungen waren und nach wie vor noch sind, wird selbst einem Kenner der Thematik nicht deutlich. Man vermutet, dass da irgendwas mit einem schwabbeligen „Meerhasen“ namens *Aplysia* war, und dass auch Mäuse eine Rolle spielen, denen man mit einem Stecker auf dem Kopf in das Gehirn hineinhören kann, aber wozu solche Untersuchungen gemacht werden, bleibt unklar.

Um so mehr erfährt man über diesen interessanten Mann und seine Familie. Als kleiner Junge wurde er mit seinem Bruder und seiner Schwester von den Nazis aus Wien vertrieben.

Durch einen glücklichen Umstand konnten auch die Eltern den Vernichtungslagern entkommen und trafen ihre Kinder Monate später wieder in New York. Seine spätere Frau Denis wurde von französischen Nonnen vor den Nazis versteckt. Eine besonders eindrucksvolle Szene im Film schildert die Suche nach dem Tunnel in dem Kloster, über den die jüdischen Mädchen fliehen konnten, sollten die deutschen Soldaten im Kloster nach Juden suchen. Als die Kandels und ihre Kinderfamilie den hinter Ranken versteckten Tunnelleingang finden und der Schrecken so augenscheinlich aus der Vergangenheit wieder auftaucht, bittet Eric Kandel darum, die Kamera auszuschalten.

Der Regisseurin Petra Seeger gelingen eindrucksvolle Szenen, und die Kombination mit kontrastierenden Ausschnitten aus Wochenschauen der damaligen Zeit verdeutlichen anschaulich den dramatischen Bruch im jugendlichen Leben Eric Kandels. Hier wirkt

sich der den Film kennzeichnende dramaturgischer Kunstgriff positiv aus, in schnellen Schnitten zwischen den Erzählebenen und Zeiten hin und her zu wechseln. Dieser Regie-einfall stimmt sonst eher ärgerlich, weil damit die mitgeschnittenen Reden von Eric Kandel abrupt und ohne erkennbaren Grund beendet werden, obwohl man sich so sehr gewünscht hätte, endlich einmal zu erfahren, was denn diesen Mann so berühmt macht. In seinem Buch „Auf der Suche nach dem Gedächtnis“ ist der Verlust des geliebten Spielautos mit Drahtfernsteuerung eine Schlüsselszene wie im Film, aber es gelingt nicht, die Brücke zu der für Kandel so entscheidenden Frage nach den Formen und dem Wirken von Gedächtnisspuren zu schlagen, die er an diese emotional stark aufgeladene Erinnerung knüpft. Wie ein roter Faden zieht sich die Erinnerung an dieses Erlebnis durch sein Buch und wird als Beispiel für grundlegende Eigenschaften des Gedächtnisses genommen, die es neuronal zu erklären gilt. Ich hätte mir gewünscht, dass sich die Regisseurin Anregungen von Eric Kandel geholt hätte, um die Fragen verständlicher zu machen, die ihn ein Leben lang angetrieben haben.

Eric Kandels wissenschaftliche Lebensleistung wird am besten verständlich, wenn

wir uns die Denkweisen, Paradigmen und methodischen Ansätze vor Augen führen, die verfolgt wurden, als er Mitte der 60er Jahre die Entscheidung traf, Lern- und Gedächtnisleistungen auf der Ebene der Synapse an einem Modellorganismus, *Aplysia*, zu untersuchen. Trotz dieser horrenden Reduktion gelingt es ihm, die großen Fragen, wie sie etwa Sigmund Freud aber auch Pavlov und die amerikanischen experimentellen Psychologen gestellt haben, im Blickfeld zu behalten. Sein Buch ist eine großartige Einführung in diese Zusammenhänge, der Film ist in dieser Richtung aber eine große Enttäuschung. Da spricht er zum Beispiel in Wien vor einem auserlesenen Publikum, und wir wissen aus seinem Buch, dass er einen lehrreichen Bogen von Freud zu seinen eigenen Arbeiten schlägt. Es werden sogar Ausschnitte aus dieser Rede in dem Film gezeigt, aber immer dann, wenn es spannend wird, wird das Ausschnittsschnipsel beendet. Solche ärgerlichen Erfahrungen häufen sich im Fortgang des Filmes, aber skurrile Szenen, etwa die, in der Kandel nach dem Ort des Ladens seines Onkels in New York sucht, werden über die Langweiligkeitsgrenze hinaus ausgedehnt. Mein Verdacht ist, dass die Regisseurin in Unkenntnis der wissenschaftlichen Leistung Kandels (sie sagte nach der

Vorführung des Films: „Ich verstehe nichts von Neurowissenschaft und will auch nichts davon verstehen“) Angst davor hatte, dem breiten Publikum eines abendfüllenden Films wissenschaftliche Inhalte zuzumuten. Damit hat der Film sich einer großartigen Chance begeben, die gar nicht so schwer einzulösen gewesen wäre, hätte sich die Regisseurin etwas mehr um Kandels Buch bemüht.

Der Film hat viel Anerkennung gefunden, im Spiegel („... ein fulminantes Filmportrait. .. Kluger und humorvoller Film“), in Nature („Love affair mit einem Genie“), er beeindruckte so wichtige Leute wie Dr. Eckart von Hirschhausen („Dieser Film macht glücklich“) oder Herrn Beckmann in der ARD. Nicht der Film ist besonders eindrucksvoll, er weist sogar gravierende Mängel auf und vergibt eine wunderbare Chance. Eric Kandel ist beeindruckend und das in jeder Weise, als Wissenschaftler, als geistreicher Kommentator seiner Zeit, als Kunstkritiker, Kommunikator und als lachendes Genie.

*AUF DER SUCHE NACH DEM GEDÄCHTNIS - Der Hirnforscher Eric Kandel – Dokumentarfilm, 95 Minuten
Regie: Petra Seeger, der Film wurde gefördert von der Filmstiftung NRW*

Lehrbuch mit Personenkult

Neurowissenschaften – Ein grundlegendes Lehrbuch für Biologie, Medizin und Psychologie

Besprochen von Björn Brembs, FU Berlin, Institut für Biologie, Neurobiologie, FB Biologie, Chemie, Pharmazie, Königin-Luise-Str. 28-30, 14195 Berlin

Um es vorwegzunehmen: Das im Spektrum-Verlag in der dritten Auflage erschienene „Neurowissenschaften – ein grundlegendes Lehrbuch für Biologie, Medizin und Psychologie“ ist kein schlechtes Buch. Die Abbildungen sind durchweg hochqualitativ, klar aufgebaut und gut verständlich. Zwar sind sie manchmal auch ein wenig zu klein geraten und an den Rand verbannt, jedoch reduziert dies deren Erklärungswert nicht. Hoffentlich gibt es für Lehrveranstalter eine CD mit den wirklich sehr hilfreichen und in jeder Vorlesung gut anwendbaren Abbildungen, dem Rezensenten zumindest lag keine vor. Besonders die anatomischen Darstellungen des menschlichen Gehirns sind als ausgesprochen wertvoll und anschaulich hervorzuheben. Die Erklärungen im Text sind ebenfalls ausgezeichnet und das Buch liest sich flüssig und mühelos. Jedes Kapitel beginnt mit einer einseitigen Inhaltsangabe und wird mit einer Zusammenfassung,

Fragen zum Thema, sowie ergänzender Literatur abgeschlossen, was die Navigation in den knapp eintausend Seiten problemlos gestaltet. Das Nachschlagen von bestimmten Themen wird dadurch sowohl für Studierende als auch für die Lehrveranstalter gleichermaßen schnell und effizient. Besonders interessant und informativ sind über jedes Kapitel verstreute Boxen mit Exkursen und Perspektiven zu bestimmten Spezialfällen und interessanten Details ausgewählter Zusammenhänge. In diesen Boxen lernt man dann über das ‚Sprachgen‘ FoxP2, Endocannabinoide, über den Hydrozephalus, die Duchenne’sche Muskeldystrophie, das hungrige Gehirn der Dicken, oder über das Gedächtnis an eine Lebensmittelvergiftung eines 14-Jährigen.

Das Lehrbuch erfasst alle wichtigen Bereiche der Neurowissenschaften und ist dadurch im Umfang ausreichend und zur studienbegleitenden Nacharbeit bestens geeignet.

Der Inhalt ist übersichtlich gegliedert und beginnt mit den Grundlagen neuronaler Funktion, geht dann über zu sensorischen und motorischen Systemen, behandelt danach Gehirn und Verhalten und endet mit drei Kapiteln zum adaptiven Gehirn. Diese letzte Überschrift ist jedoch leicht irreführend. Unter „adaptiv“ erwartet der Biologe etwas evolutionär Vorteilhaftes. Was man in diesen Kapiteln jedoch findet, sind die Mechanismen der Plastizität des Gehirns. Grundsätzlich erscheint das Buch eher für den Mediziner, denn für den Biologen geschrieben. Der Begriff Evolution z.B. verweist im Index nur auf zwei Stellen, davon liegt eine im Abschnitt über die Geschichte der Neurowissenschaften. Genau hier tut sich eine bekannte transatlantische Kluft auf. Zum einen die US-Lehrweise, Sachverhalte im historischen Kontext anhand der durchgeführten Experimente und der beteiligten Wissenschaftler zu vermitteln. Zum anderen die kontinental-europäische Einstellung, nach der Sachverhalte und Vorgänge meist faktisch und eher selten historisch erklärt werden. Beide Ansätze haben sicherlich ihre Berechtigung und ihre jeweils spezifischen Vor- und Nachteile. Das Vorwort zur deutschen Ausgabe hebt hervor, dass es den Autoren gelungen sei, „wissenschaftliche Erkenntnis mehr erzählend als erklärend zu vermitteln“. Für



diesen Rezensenten erzählt das vorliegende Lehrbuch eindeutig zu viel. Es erzählt zu viele Anekdoten und Krankheits-Beispiele, die von den zu lernenden Sachverhalten ablenken. Bezeichnend für den Wert, den die Autoren der Ideengeschichte zuweisen, ist die Tatsache, dass das ganze erste Kapitel (über zwanzig Seiten) die „Vergangenheit, Gegenwart und Zukunft der Neurowissenschaft“ behandelt. Gerade in den Zeiten des Bachelors und des Masters ist für Studierende vor allem eines wichtig: Die nächste Prüfung, und für die ist Ideengeschichte nur bedingt hilfreich. Selbstredend sind für jeden Wissenschaftler und auch für diesen Rezensenten die histo-

rischen Details interessant und größtenteils auch aufschlussreich und amüsant. Wenn aber in fast jedem Kapitel eine ganze Seite autobiografischer Prosa wissenschaftlicher Superstars mit farbigem Konterfei zur Unterhaltung einlädt, wer will sich denn da noch mit dem trockenen Stoff beschäftigen? Es lässt sich trefflich darüber streiten, inwiefern derlei Exkurse lehrreich oder eher ablenkend wirken und natürlich benötigt jede Generation auch Vorbilder und Leuchttürme. Im momentanen Klima schrumpfender Fakultäten, steigender Studentenzahlen und damit bisher nie da gewesenem Konkurrenzdruck um die wenigen, verbliebenen Forscherstellen sollte

man sich jedoch eventuell fragen, ob solch ein Personenkult vielleicht eher weniger dazu beiträgt, geduldige, sorgfältige und frustriert-onstolerante Wissenschaftler heranzuziehen, als vielmehr den Druck zu erhöhen, ebenfalls durch sensationelle Entdeckungen ein solcher Superstar werden zu müssen, um überhaupt langfristig Wissenschaft treiben zu können. Nicht nur hier in Deutschland, aber hier besonders unzweideutig, erleben die zukünftigen Wissenschaftler täglich, dass nur der überlebt, der den Sprung in die Zwei-Prozent-Elite schafft. Wie sinnvoll ist es, diesen Eindruck ausgerechnet in einem Lehrbuch noch zu verstärken?

Fazit: Der „Baer“ ist ein sehr schönes Buch, es deckt den gesamten Bereich der Neurowissenschaften ab und die ausgezeichneten Abbildungen sind bestens für Vorträge geeignet. In einer Welt, in der der Kampf ums Dasein nicht für jeden so deutlich spürbar ist, bietet „Neurowissenschaften“ studienbegleitend für die Lektüre nach den Lehrveranstaltungen eine Fülle interessanter Seitenaspekte und historischer, sowie persönlicher Exkurse, die den Leser die Faszination Wissenschaft miterleben lassen. Für die kondensierte Vermittlung von möglichst viel prüfungsrelevantem Wissen für die Turbo-Studierenden von heute kann man jedoch auch zu einem anderen Buch greifen.

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

(Englische Originalausgabe erschienen bei Lippincott Williams & Wilkins) *Neurowissenschaften. Ein grundlegendes Lehrbuch für Biologie, Medizin und Psychologie, 3. Auflage 2009, XXVIII, 980 S., 689 Abb. in Farbe, geb., ISBN 978-3-8274-2028-2 EUR 89,85*

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, Erfüllungs- u.
Zahlungsort ist Heidelberg.

Ausblick

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

Ereigniskorrelierte Potenziale in der Psychophysiologie

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

Die synaptische Architektur des Zapfen-Endfüßchens

C. Puller und S. Haverkamp

Intrazelluläre Ionenhomöostase und deren Beeinträchtigung bei hepatischer Enzephalopathie

T. Kelly und C. R. Rose

PENS SfN School

Brain evolution and its consequences for brain pathology

Naples, Italy
Zoological Station "Anton Dohrn"
March 21–26, 2010

PENS Committee Members

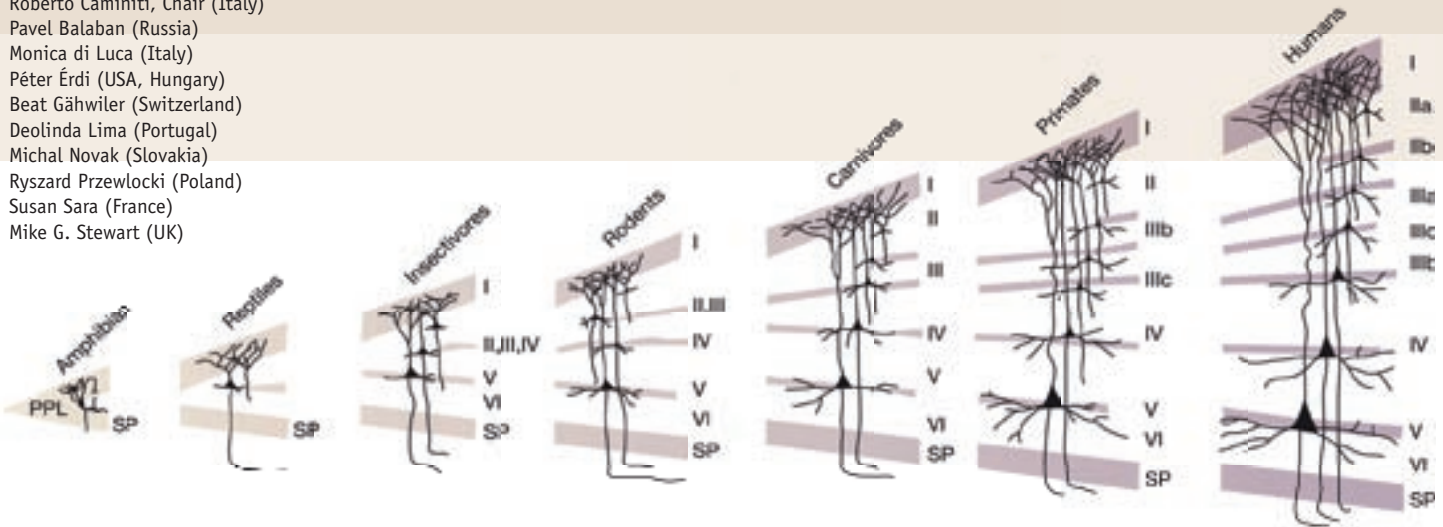
Roberto Caminiti, Chair (Italy)
Pavel Balaban (Russia)
Monica di Luca (Italy)
Péter Érdi (USA, Hungary)
Beat Gähwiler (Switzerland)
Deolinda Lima (Portugal)
Michal Novak (Slovakia)
Ryszard Przewlocki (Poland)
Susan Sara (France)
Mike G. Stewart (UK)

Aims and Scope

Brain evolution results of a number of coordinated adjustments in development which produced an increase in size, regional differentiation and rewiring, in several brain structures, particularly in cerebral cortex. Together with the emergence of new functions, including language and an elaborated form of consciousness, brain evolution also produced a number of neurological and psychiatric conditions which manifested specifically and selectively in the human brain. This school is addressed to young neuroscientists with medical or general biological background to make them aware of the links between the following disciplines: system and molecular neuroscience, normal and pathological development, and evolution. These disciplines usually belong to a separate curricula, but which need integrating in both theoretical and practical perspectives.

Topics

Basic principles in cortical organization, evolution and development, brain enlargement and regionalization, man vs. animal comparisons, the costs of evolution.



Please submit your
application electronically
via the PENS Website
www.fens.org/pens

Deadline for application:
September 30, 2009

Scientific Organizer

Giorgio M. Innocenti
(Karolinska Institutet, Stockholm, Sweden)
Jon Kaas
(Vanderbilt University, Nashville, USA)

Faculty will include

A. Battaglia-Mayer (Italy)
D. Dennett (USA)
A. Fiorito (Italy)
S. Grillner (Sweden)
P. Huppi (Switzerland)
G. M. Innocenti (Sweden)
J. Kaas (USA)
L. Krubitzer (USA)
A. Mallamaci (Italy)
C. Marzi (Italy)
Z. Molnar (UK)
D. J. Povinelli (USA)
P. Rakic (USA)

Application Information

Up to 35 students will be accepted based on PENS student selection guidelines.

Registration

The tuition fee amounts to 300 Euro and will cover costs for meals and accommodation. A limited number of tuition fee waivers and travel stipends are available for students from disadvantaged countries.

Local Organizer/Contact

Katy-Ann Koralek
(ibro@anatomy.univr.it)
Phone: +39 3332928039

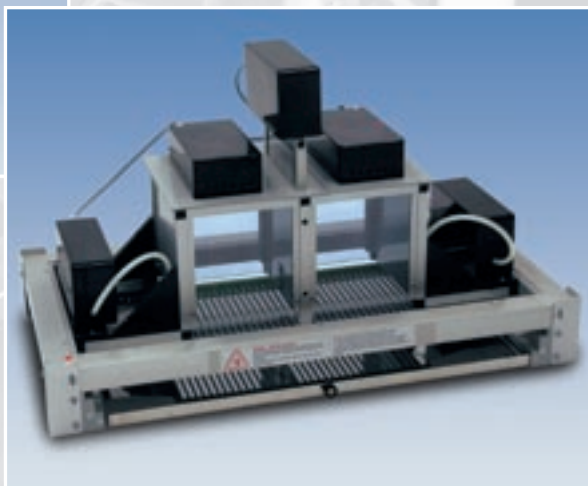


Sophisticated Life Science Research Instrumentation



■ *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