

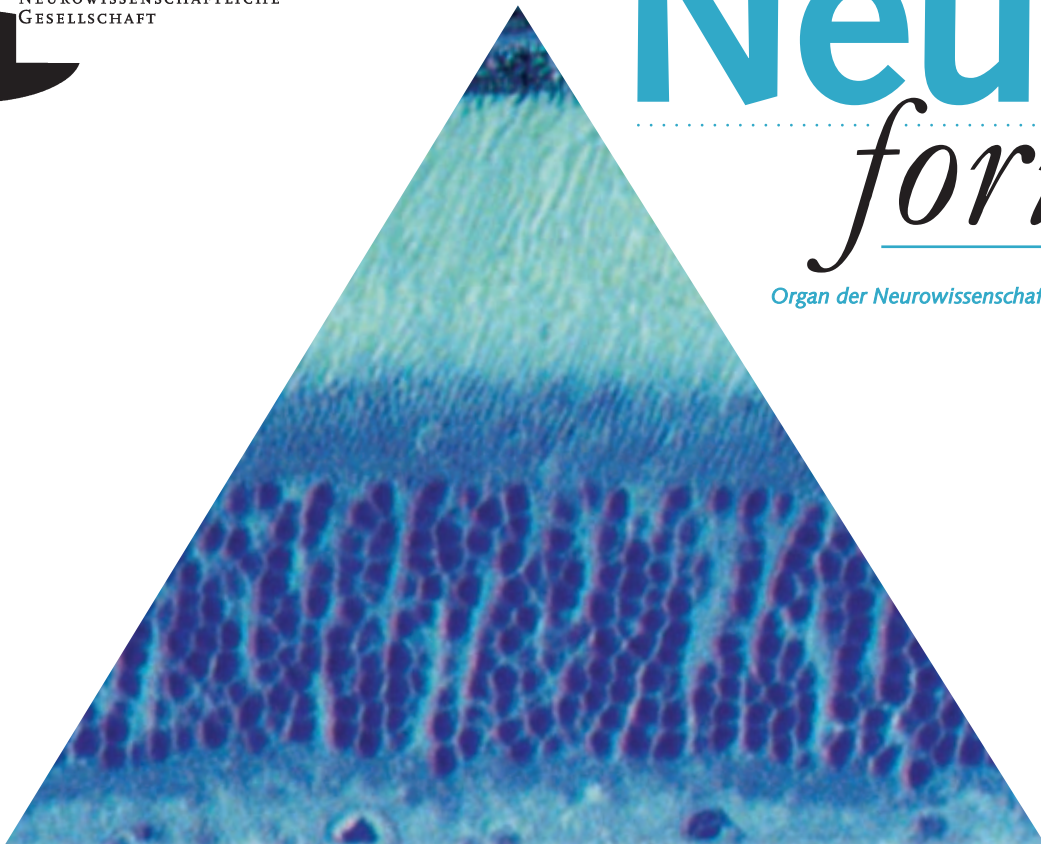
3.10

Perspektiven der Hirnforschung



Neuro forum

Organ der Neurowissenschaftlichen Gesellschaft



Sekundäre Immundefizienz nach Rückenmarkverletzung

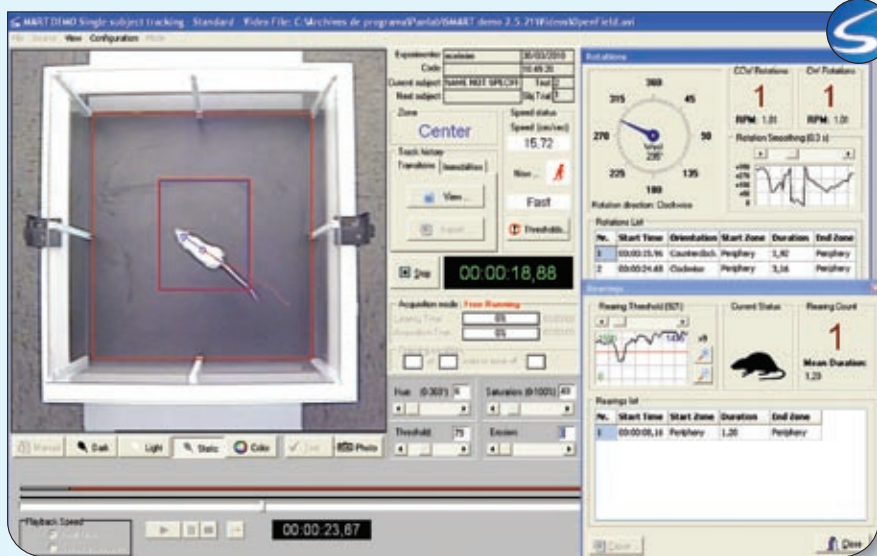
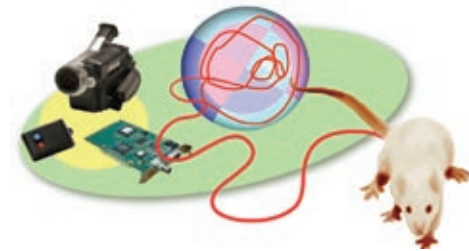
Künstliche Implantate für die Regeneration peripherer Nerven

Signalwandlung und Signalübertragung: Die zwei Seiten eines Fotorezeptors

SMART

Panlab | HARVARD APPARATUS

Video-Tracking-System



SMART aber OHO

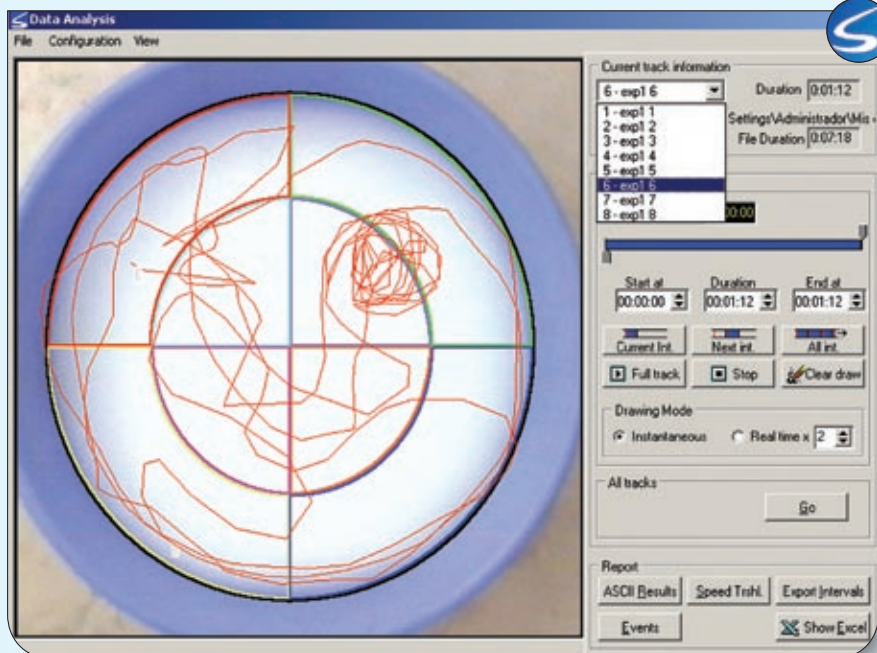


SMART Video-Tracking-System

– vielseitig, umfassend, leistungsstark

Es ist das derzeit wohl kompletteste und benutzerfreundlichste System zur Auswertung von Tier-Verhaltensweisen. Es ermöglicht die Aufnahme von Aktivität, Laufwegen und sozialem Verhalten. Dank einer flexiblen Schnittstelle bietet das System darüber hinaus die Durchführung einer Vielzahl von Verhaltenstests: Water Maze, Open Field, Plus/Radial Arm Mazes sowie Place Preference Tests in Ergänzung zu anwenderspezifischen Anwendungen.

- Flexible und präzise Analyse der Tier-Verhaltensweisen
- Besonders benutzerfreundlich
- Vollständig konfigurierbarer Datenbericht

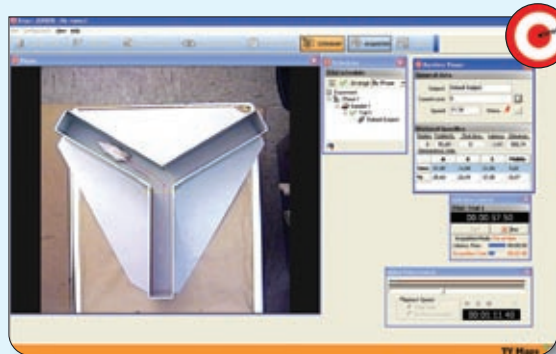


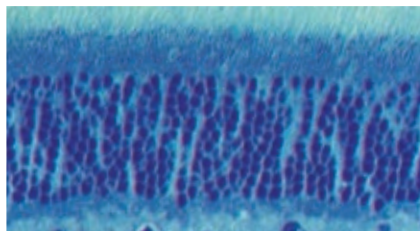
SMART junior



Video-Tracking „straight to the point“

Das modulare lowcost Video-Tracking-System – ideal für Labore, die für spezielle Anwendungen präzise und aussagekräftige Berichte benötigen. Der Anwendungsbereich von **SMART Junior** kann mit Ergänzungsmodulen (Water Maze, Plus Maze, Open Field, Conditioned Place Preference, T-Y Maze) jederzeit erweitert werden. Weitere Module werden kontinuierlich entwickelt.





Zum Titelbild: Gefärbter vertikaler Semidünnschnitt durch die äußeren Bereiche der Maus-Retina. Dargestellt sind Stäbchen, Zapfen und Horizontalzellen, welche beide Arten von Fotorezeptoren kontaktieren (s. Artikel von Gießel et al, S. 226).

INHALT 207

HAUPTARTIKEL

Benedikt Brommer, Marcel A. Kopp, Ines Laginha und Jan M. Schwab 208
Sekundäre Immundefizienz (Immunparalyse) nach Rückenmarkverletzung

Isabell Koxholt und Jörg Mey 218
Künstliche Implantate für die Regeneration peripherer Nerven

Andreas Gießel, Hanna Regus-Leidig und Johann Helmut Brandstätter 226
Signalwandlung und Signalübertragung: Die zwei Seiten eines Fotorezeptors

ARTIKEL DES QUARTALS

Jia, H., Rochefort, N.L., Chen, X. und Konnerth, A. 236
Dendritic organization of sensory input to cortical neurons *in vivo*

INSTITUTSVORSTELLUNG

JARA-BRAIN: Forschungsallianz zwischen der RWTH Aachen und dem Forschungszentrum Jülich 238

NACHRICHTEN AUS DER NEUROWISSENSCHAFTLICHEN GESELLSCHAFT

Stipendien für die Göttinger Jahrestagung 2011 225
Aufruf zu Kandidatenvorschlägen für die Vorstandswahl der NWG 2011 225
Protokoll der Mitgliederversammlung 240
Excellent Paper in Neuroscience Award 244
„Jugend forscht“ – Sonderpreis der Neurowissenschaftlichen Gesellschaft 2010 245

BÜCHER

Gehirn und Erfolg 245

AUSBLICK

246

IMPRESSUM

246



**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



Sekundäre Immundefizienz (Immunparalyse) nach Rückenmark- verletzung

Benedikt Brommer, Marcel A. Kopp, Ines Laginha und Jan M. Schwab

Zusammenfassung

Infektionen sind die Hauptursache für Morbidität und Mortalität bei Patienten mit akuter Rückenmarkverletzung (spinal cord injury, SCI). Es wurde deutlich, dass Rückenmarkverletzungen die Infektionsanfälligkeit durch neurogene Mechanismen erhöhen. So zerstört eine Rückenmarkverletzung nicht nur sensible und motorische Bahnen sondern auch das fein ausbalancierte Zusammenspiel zwischen Immunsystem und ZNS. Als Resultat wird eine sekundäre Immundefizienz induziert (SCI-induced immune depression syndrome, SCI-IDS), die in der Folge Infektionen Vorschub leistet. Diese Immunsuppression nach Rückenmarkverletzung (i) setzt innerhalb von 24 Stunden nach der Verletzung ein, (ii) betrifft sowohl die angeborene („innate“) als auch die adaptive Immunität und (iii) ist qualitativ unabhängig von der Hochdosiscorticosteroid-Behandlung. Die Ausprägung der Immunsuppression korreliert mit der Lokalisation der Läsion, insbesondere mit der Höhe der Verletzung entlang des Rückenmarks und unterstreicht somit die neurogene Komponente dieses Syndroms. Hier fassen wir den aktuellen Wissensstand und die pathophysiologischen Merkmale der Leukozytenfunktions nach einer erlittenen Rückenmarkverletzung (SCI) zusammen. Ein besseres Verständnis dieses Syndroms ermöglicht genauere Einblicke in die Funktionsweise der ZNS-Kontrolle über das Immunsystem. Die Wahrnehmung von rückenmarkverletzten Patienten als immunkompromittiert ist obwohl klinisch hochrelevant jedoch bis heute weitgehend eingeschränkt und lückenhaft.

Abstract

Secondary immunodeficiency (immunoparalysis) after spinal cord injury. Infections are a leading cause of morbidity and mortality in patients with acute spinal cord injury (SCI). It has recently become clear that SCI might increase susceptibility to infection through Central Nervous System (CNS)-specific mechanisms: CNS injury induces a disturbance of the normally well-balanced interplay between the immune system and the CNS. As a result, also SCI leads to secondary immunodeficiency - SCI injury-induced immunodepression (SCI-IDS) - and infection. SCI-IDS i) starts early after SCI (within 24h), ii) affects both the innate and adaptive immune systems, iii) and is independent of iatrogenic application of high dose corticosteroids. The fact that increased immunosuppression correlates with the lesion level underlines its neurogenic origin. Here we summarize the current understanding and main pathophysiological features of leukocyte dysfunction following SCI. This syndrome may prove essential in investigating how the CNS modulates the immune system. Furthermore, identification of patients who suffer from spinal cord injury as immunocompromised is a clinically relevant, yet widely underappreciated finding.

Keywords: spinal cord injury; neurogenic immune suppression; spinal syndroms; CNS; immune system

Einleitung

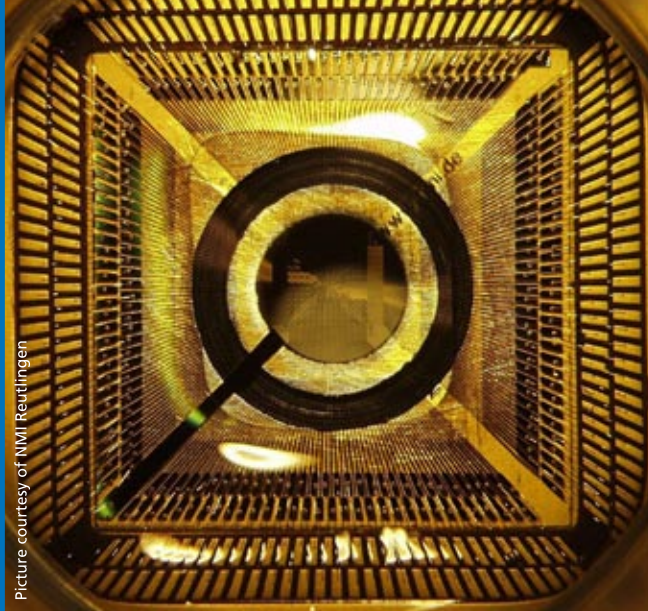
Bereits in den siebziger Jahren des letzten Jahrhunderts gab es erste Beobachtungen, die auf eine Korrelation zwischen Verletzungen des zentralen Nervensystems (ZNS) und einer Einschränkung der Immunfunktionen hinweisen (Czlonkowska et al. 1979).

Seitdem wurden zahlreiche detaillierende Studien veröffentlicht, die eine Suppression des Immunsystems nach Verletzungen des Gehirns, insbesondere nach Schlaganfall oder Schädelhirntrauma belegen (Prass et al. 2003; Woiciechowsky et al. 1998). Die beobachtete erhöhte Infektionsinzidenz nach Rückenmarkverletzung wurde aller-

dings weiterhin auf Begleiterscheinungen der Behandlung von querschnittgelähmten Patienten zurückgeführt: Die verstärkt auftretenden Harnwegsinfektionen (Zystitis) wurden mit dem Einbringen von Bakterien durch Katheterisierung begründet und die erhöhte Anfälligkeit für Lungenentzündungen mit der Belüftungsstörung (Atelektasen) und/oder der künstlichen Beatmung vieler querschnittgelähmter Patienten. Zwar wurde auch nach Rückenmarkverletzung eine ablativ Immunantwort, sowohl der angeborenen, als auch der adaptiven Immunität beschrieben (Cruse et al. 1992; Campagnolo et al. 1994), diese wurde aber als allgemeine Stressantwort gedeutet, die nur aufgrund der über einen langen Zeitraum ausgeschütteten Stresshormone verstärkt aufträte.

Dem entgegenstehend wurde bald immer deutlicher, dass sowohl die Immunsuppression, als auch die Infektionsinzidenz nach ZNS-Verletzungen sehr viel stärker ausgeprägt sind, als durch allgemeine Stressantworten (Postaggressionssyndrom) allein erklärbar, wie sie beispielsweise auch nach einem Herzinfarkt oder im Rahmen eines Polytraumas auftreten. Das Syndrom einer neurogenen Immunsuppression als Folge von Verletzungen des zentralen Nervensystems wurde erstmalig integrativ als pathoimmunologische Entität 2005 beschrieben (Central Nervous System Injury Induced Immune Depression Syndrome, CIDS; Meisel et al. 2005).

Da die nicht-evidenzbasierte Standardtherapie von 1990 bis ca. 2005 nach Rückenmarkverletzungen eine hohe Dosis von Glucocorticoiden, wie Methylprednisolon oder Corticosteron beinhaltete, blieb zunächst ungeklärt, ob die beobachtete erhöhte Infektionsanfälligkeit tatsächlich ursächlich auf eine körpereigene Reaktion oder auf die iatrogenen Folgen der Behandlung zurückzuführen seien. In den Arbeiten von Riegger et al. konnte bereits früh gezeigt werden, dass auch in tierexperimentellen Arbeiten ohne den Einsatz von Glucocorticoiden nach Rückenmarkverletzungen ein drastischer Abfall der Zellzahl fast aller Leukozytenpopulationen zu beobachten ist (Riegger et al. 2003 und 2007). Die Ergebnisse aus diesen Arbeiten stimmen dabei mit den Beobachtungen an querschnittgelähmten Patienten überein (Riegger et al. 2009). Darüber hinaus konnte erstmals der zelluläre Immunphänotyp im Verlauf und damit das korrespondierende Zeitfenster des Syndroms dargestellt werden. Auch wenn inzwischen allgemein akzeptiert ist, dass Rückenmarkverletzungen zu einer



Need high-quality electrodes?

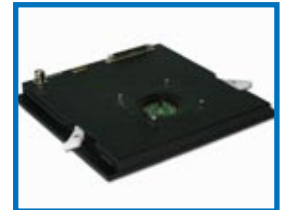
Recording:

All data acquisition systems from 16 up to 256 channels from microelectrode arrays are complete solutions for in vivo and in vitro applications. Just decide whether you prefer a system with a PC integrated Data Acquisition Card or if you need more flexibility with USB 2.0 High Speed Data Transfer.



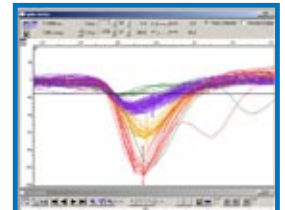
Amplifying:

Multi Channel Systems provides high-performance amplifiers for various in vitro and in vivo applications. Gain and bandwidth settings can be specified by the user. Choose between microelectrode array amplifiers, miniature pre-amplifiers, filter amplifiers, and programmable gain amplifiers.



Analyzing:

Our flexible software MC_Rack is the universal software solution for countless applications. Combine instruments into a virtual rack and analyse multiple parameters simultaneously. For specific applications, like LTP studies, we offer customized software.



Stimulating:

With the Stimulus Generators of the 4000 series you can choose between current and voltage driven stimulation. You can decide in favour of 2, 4 or even 8 completely independent stimulus outputs, each of which has the ability to provide any arbitrary analog waveform as stimulation signal.



multichannel*
systems

Innovations in Electrophysiology

www.multichannelsystems.com

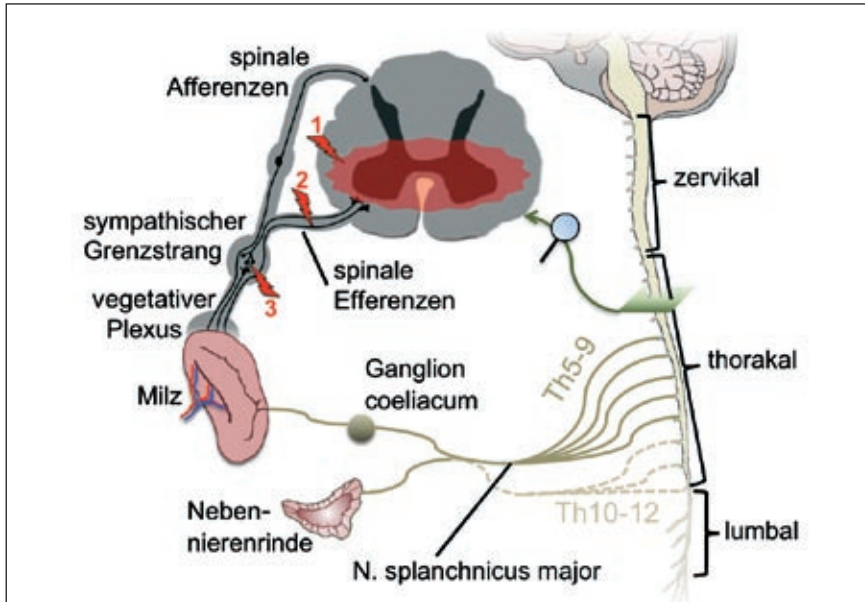


Abb. 1: Innervation der sekundär lymphatischen Organe: Auswirkungen der Rückenmarkverletzung. Eine Verletzung des Rückenmarks kann sowohl die graue und weiße Substanz betreffen und damit je nach Läsionshöhe direkt das im Myelon lokalisierte sympathische (thorakolumbal: Th1-L3) und/oder parasymphatische (sakral: S2-4) Nervensystem schädigen (preganglionärer Schaden) (1). Darüber hinaus sind häufig auch umliegende Strukturen, wie die spinalen Efferenzen (2) und/oder der sympathische Grenzstrang geschädigt (3). Die zum Ganglion coeliacum führenden Nerven auf Höhe thorakal 5 bis thorakal 9 (Th5-9) bilden die hauptsächlich Innervation immunologisch relevanter Organe wie der Milz. Darunter liegende Nerven tragen nur noch unbedeutend zu dieser Innervation bei (Th10-12). Eine Verletzung oberhalb dieser Innervationshöhe hat deshalb einen besonders ausgeprägten Einfluss auf die Immunsuppression nach Rückenmarkverletzung, als eine Verletzung unterhalb dieser Höhe.

systemischen Immunsuppression (Spinal Cord Injury Induced Immune Depression Syndrome, SCI-IDS) führen (Riegger et al. 2003; Popovich et al. 2009) bleibt weiterhin ungeklärt, wie genau diese vermittelt wird und welche Auswirkungen sie auf die Regeneration von zerstörten Nerven und die neurofunktionellen Veränderungen hat.

Klinische Bedeutung

Während die meisten Patienten früher an den direkten Folgen der Verletzung verstarben, konnte die Überlebensrate von Patienten mit akuten Rückenmarkverletzungen in den letzten sechs Jahrzehnten von 5% auf 95% drastisch erhöht werden (Schwab et al.

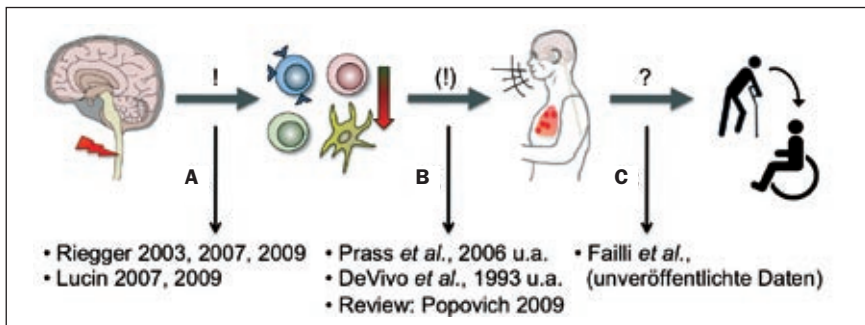


Abb. 2: Auswirkungen der Immunsuppression nach Rückenmarkverletzungen
A: Die Immunsuppression nach Rückenmarkverletzungen ist auf zellulärer Ebene sowohl bei Patienten als auch im Tierversuch nachgewiesen. **B:** Eine erhöhte Infektionsanfälligkeit rückenmarkverletzter Patienten lässt sich aus Experimenten nach Schlaganfall ableiten, wurde aber bisher noch nicht experimentell belegt. **C:** Eine epidemiologisch systematische Kohortenstudie (n = 2300 Patienten) liefert erste Hinweise auf die neurofunktionelle Relevanz von Infektionen.

2006). Gegenwärtig aber sind Infektionen die hauptsächliche Todesursache in der postakuten Phase nach Rückenmarkverletzungen (DeVivo et al. 1993 und 1999). Vor allem in den ersten Tagen nach der Verletzung kommt es gehäuft zu Lungenentzündungen und Harnwegserkrankungen (Jackson et al. 1994; Waites et al. 2001). Dadurch führt die Rückenmarkverletzung aufgrund der verminderten Immunabwehr zu einer von der eigentlichen Verletzung primär unabhängig erhöhten Mortalität. Da sich die Kosten für Erstversorgung und Rehabilitation von etwa 150000 Euro pro Patient, aufgrund von oben genannten Komplikationen auf jährlich über 200000 Euro erhöhen (Schwab et al. 2006), ist die Immunsuppression nach Rückenmarkverletzung in Zeiten knapper werdender finanzieller Ressourcen auch von ökonomischer Bedeutung, da Infektionen zu länger andauernden Krankenhausaufenthalten führen.

Auch wenn es so scheint, dass die auf zellulärer Ebene vergleichsweise gut charakterisierte Immunsuppression nach Rückenmarkverletzung zu einer erhöhten Infektionsanfälligkeit führt, ist der direkte, qualifizierende Nachweis, wie viele Infektionen ausschließlich auf die Immunsuppression zurückzuführen sind und welche auf Organdysfunktionen in Lunge und Blase selbst, noch nicht erbracht. Erwähnt werden soll in diesem Zusammenhang, dass eine erlittene ZNS-Verletzung einen unabhängigen Risikofaktor für die Entwicklung von Infektionen bei polytraumatisierten Patienten darstellt. Überdies belegen experimentelle Infektionsmodelle einen direkten Zusammenhang zwischen Infektionsanfälligkeit und Verletzung des zentralen Nervensystems bei anderen ZNS-Verletzungen. So wurde beispielsweise gezeigt, dass bei Mäusen nach einem Schlaganfall eine tausendfach geringere Menge an Pneumokokken ausreicht, um eine Lungenentzündung auszulösen (Prass et al. 2006).

Erste Hinweise deuten darauf hin, dass Infektionen, unter anderem begünstigt durch die sekundäre Immundefizienz, den neurologischen Funktionsgewinn (Erholung) nach Rückenmarkverletzung einschränken – also eine direkte inverse Korrelation von Infektionen und neurofunktioneller Verbesserung besteht. In einer großen epidemiologischen, systematischen Studie (n ~ 2300 Patienten) konnte nun gezeigt werden, dass bei querschnittgelähmten Patienten mit dokumentierten Infektionen die funktionelle neurologische Erholung sich verschlechtert.

Patienten ohne dokumentierte Infektionen zeigten eine signifikante Verbesserung (Failli et al., unveröffentlichte Daten). Unbeantwortet

tet bleibt gegenwärtig, inwieweit dies eine Kausalität oder lediglich eine Korrelation darstellt.

Zelluläre Auswirkungen der Immunsuppression

Das zelluläre Erscheinungsbild der Immunsuppression nach Rückenmarkverletzung ist sowohl im Menschen, als auch mithilfe experimenteller Modelle charakterisiert worden: Direkt nach der Verletzung kommt es zu einem starken Abfall zirkulierender monozytärer Zellen, B- und T-Lymphozyten sowie dendritischer Zellen im peripheren Blut (Riegger et al. 2007 und 2009). Begleitend kommt es zu einer stark erhöhten leukocyären Apoptoserate in der Milz (Lucin et al. 2007). Auch wurde über eine Verringerung der Proliferation von Lymphozyten (Campagnolo 1994) und eine verminderte Zytotoxizität natürlicher Killerzellen und T-Lymphozyten berichtet (Cruse et al. 1992), sowie über eine verringerte Antikörpersynthese von B-Lymphozyten (Lucin et al. 2007).

Zugrunde liegende Mechanismen

Bislang sind mindestens drei verschiedene Informationswege, über die eine Kommunikation zwischen dem zentralen Nervensystem und dem Immunsystem stattfindet, bekannt. Zum einen das Sympathische Nervensystem (SNS) und das Parasympathische Nervensystem (PSNS),

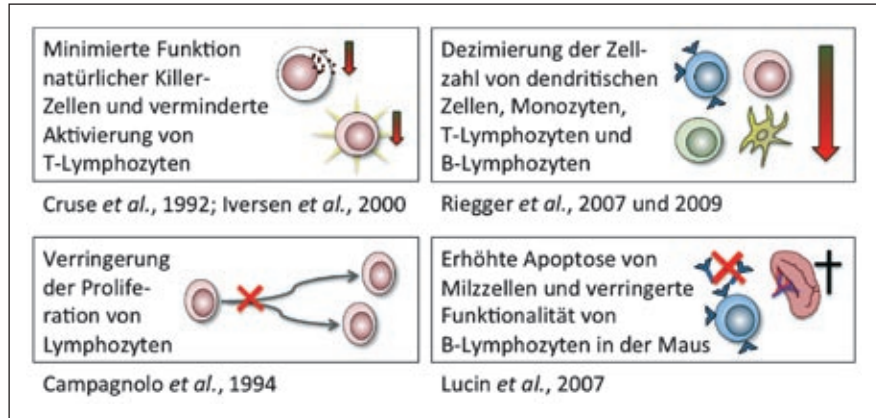


Abb. 3 Immunsuppression nach Rückenmarkverletzung auf zellulärer Ebene. Eine ganze Reihe von Gruppen haben innerhalb der letzten Jahre Einzelaspekte der Immunsuppression auf zellulärer Ebene untersucht. Diese Grafik gibt einen Überblick über die wesentlichen Ergebnisse dieser Untersuchungen.

sowie zum anderen die Aktivierung der Hypothalamus-Hypophysen-Nebennieren-Achse (hypothalamo-pituitary gland-adrenal gland axis, HPA-axis). Die beiden ersteren nutzen Adrenalin und andere Catecholamine (SNS) bzw. Acetylcholin (PSNS) als Neurotransmitter, während die HPA-Achse Glucocorticoide, wie Cortisol, ausschüttet (siehe Abbildung 4). Neben der bekannten Rolle als Neurotransmitter sind diese nach Bindung an korrespondierende leukozytäre Membranrezeptoren selbst immunmodulatorisch wirksam (Meisel et al. 2005).

Untersuchungen im Tiermodell, bei denen verschiedene der oben genannten

Informationswege blockiert wurden, um die resultierende, differenzielle Wirkung auf die Immunsuppression zu beobachten, zeigten einen deutlichen Einfluss des sympathischen Nervensystems insbesondere in der frühen Phase: Eine SNS-Blockade rekonstituierte die durch die Immunsuppression attenuierte Antikörperproduktion vollständig, während eine SNS-Stimulation gegenteilige Folgen hatte (Lucin et al. 2007). Auch ergab sich ein synergistischer Einfluss bei einer gleichzeitigen Blockade beider Kaskaden (SNS und Hypothalamus-Hypophysen-Nebennieren (HPA)-Achse) *in vivo* im Sinne einer verringerten Apoptoserate von Milzzellen (Lucin

SCIENCE PRODUCTS GmbH
for Research and Therapy



Amplifiers
Data Acquisition and Data Analysis Systems
Electrodes, Wires and Glasses
Micropipette Pullers, Microforges and Bevelers
Micromanipulators
Microinjection Systems, Perfusion Systems
Stereotaxic Instruments
Stimulators and Stimulus Isolators
Tables and Faraday Cages
Temperature Controllers ... and more!









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



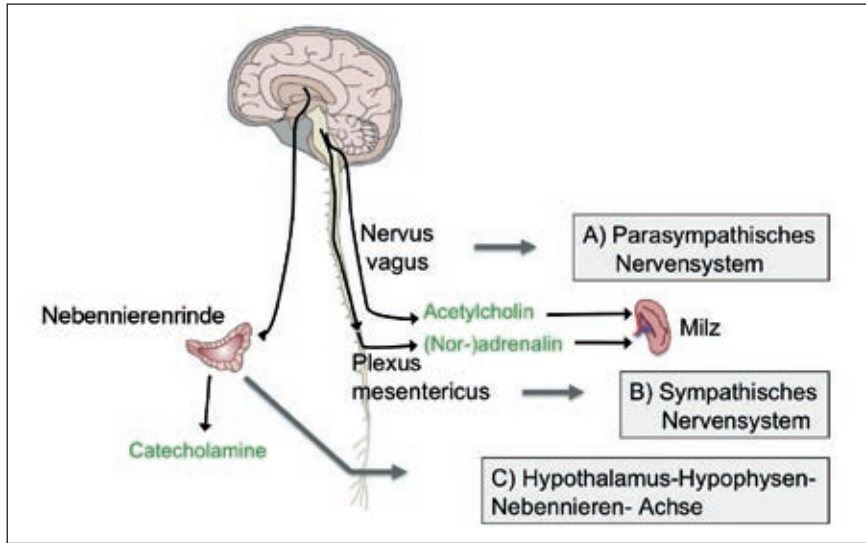


Abb. 4: Informationswege zwischen ZNS und Immunsystem. Das zentrale Nervensystem und das Immunsystem verbinden verschiedene Informationswege sowohl humoraler als auch neurogener Art, von denen die wichtigsten hier gezeigt sind.

et al. 2009). Diese gemeinsame Wirkung von SNS und HPA-Achse ließen sich durch *in vitro*-Versuche näher charakterisieren: Sowohl Glucocorticoide als auch Agonisten des beta-2-Adrenorezeptors (β -2AR, ein wesentlicher Rezeptor des SNS) fördern jeder für sich die Apoptose aufgereinigter B- oder T-Lymphozyten. Besonders bei B-Lymphozyten sieht man aber auch eine stark kumulative Wirkung, wenn beide Wirkstoffe gemeinsam eingesetzt werden. Lucin et al. erklären dies mit dem

Wechselspiel zwischen dem Catecholamin Noradrenalin (NE) und Glucocorticoiden (GC): NE bewirkt eine erhöhte Stabilität von GC-Rezeptoren und verstärkte Bindung an DNA. Vice versa sorgen GC für eine höhere Expression und Affinität von NE-Rezeptoren (β -2AR) und verhindern eine Herunterregulation eben dieser. Die Autoren schließen darauf basierend auf eine Hypersensibilisierung von β -2AR exprimierenden Zellen als Folge einer Rückenmarkverletzung (Lucin et al. 2009).

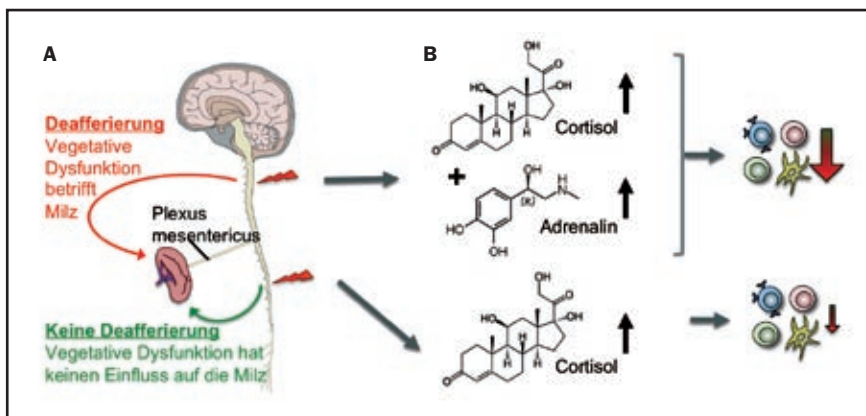


Abb. 5: Unterschiedliche Auswirkungen verschiedener Läsionshöhen entlang des Rückenmarks. A: Eine Verletzung oberhalb des plexus mesentericus stört die direkte Innervation der Milz. Deshalb betrifft eine vegetative Dysfunktion die Milz insbesondere dann direkt, wenn die Verletzung des Rückenmarks kranial oder auf Höhe dieser Plexus-Innervation erfolgt. B: Nur bei Verletzungen oberhalb von Th6 wird zusätzlich zu erhöhten Catecholaminkonzentrationen auch von erhöhten NoradrenalinKonzentrationen berichtet. Da diese interagieren, kommt es zu einer Verstärkung der Immunsuppression. Dieser Mechanismus ist unabhängig von der Innervation der Milz und könnte z.B. durch vegetative Dysfunktionen aufgrund von Darm-/Blasenentleerung u.a. ausgelöst werden.

Eine weitere Bestätigung eines direkten Einflusses dieser beiden *in vivo* agierenden Informationswege (SNS und HPA-Achse) auf die Immunsuppression nach Rückenmarkverletzung ergeben sich aus der erhöhten Konzentration von Cortisol im Urin rückenmarkverletzter Patienten (Cruse et al. 1992 und Campagnolo et al. 1999), die bis zu Monate nach der Verletzung anhält (Campagnolo et al. 1999) und der Beobachtung, dass es teilweise zu erhöhten Werten von Adrenalin und Noradrenalin kommt (Nash 1994). Letzteres ist hauptsächlich bei Patienten mit Verletzungen oberhalb des Th6-Levels zu beobachten, bei denen häufig jede Entleerung von Blase und Darm eine reflexartige Ausschüttung von Noradrenalin zur Folge hat (Bloch 1986). Auch im Tierversuch konnte systematisch gezeigt werden, dass die Glucocorticoidkonzentrationen nach Rückenmarkverletzung generell erhöht waren, es jedoch nur zu erhöhten NoradrenalinKonzentrationen kam, wenn die Verletzung oberhalb der sympathischen Innervation der Milz lag (Lucin et al. 2009).

Dies verdeutlicht die Bedeutung, der Verletzungshöhe entlang des Rückenmarks auf die Ausprägung der Immunsuppression. Eine Verletzung oberhalb des plexus mesentericus beeinflusst die sympathische Innervation wichtiger sekundärer immunologischer Organe, wie der Milz und abdominalen Lymphknoten – aber auch der Nebennierenrinde (siehe Abbildung. 5). Bereits 1994 in einer der ersten Studien zur Immunantwort nach Rückenmarkverletzungen bei Menschen stellte sich heraus, dass nur Verletzungen oberhalb sympathischer Innervation der Milz ($>Th10$) zu einer reduzierten Phagozytose-Kapazität zirkulierender Neutrophile führten (Campagnolo et al. 1997).

In ersten Patientenstudien mit sehr unterschiedlicher Läsionshöhe gibt es keine klare Auftrennung zwischen Rückenmarkverletzungen mit und ohne unterbrochene, sympathische Innervation der Milz. Die oben beschriebenen, beobachteten Unterschiede auf zellulärer Ebene lassen vermuten, dass die Läsionshöhe auch Auswirkungen auf die klinisch relevante Infektionsanfälligkeit hat. Systematische Untersuchungen sind erforderlich. Die weiteren Untersuchungen von neurogenen Teilaspekten der Immunsuppression nach Rückenmarkverletzung sollten aus diesem Grunde immer im Hinblick auf mögliche Unterschiede bezüglich einer differenziellen Verletzungen oberhalb, bzw. unterhalb einer sympathischen Innervation der Milz erfolgen.

Neurogene Immunsuppression – Evolutionäre Rolle?

Eine generelle Frage ist, ob es sich hierbei um eine evolutionäre Entwicklung handelt, diese also „gewollt“ ist, oder ob es sich um eine immunologische Fehlfunktion (*functio laesa*) aufgrund der Verletzung handelt.

Auf der einen Seite könnte die Immunsuppression nach Rückenmarkverletzung die Folge einer evolutionären Entwicklung sein, die sich entwickelt hat, um Autoimmunität zu verhindern, die sich gegen ZNS-Bestandteile richten könnte, welche durch die Verletzung exponiert wurden. In diesem Falle wäre es tatsächlich möglich, dass die aktive und gewollte Suppression des Immunsystems bei allen ZNS-Verletzungen über denselben Mechanismus ablaufen könnte.

Grundsätzlich bleibt ungeklärt, inwieweit ein evolutionärer Vorgang nach ZNS-Verletzungen überhaupt möglich ist, da nicht davon ausgegangen werden kann, dass vor den Zeiten ausgefeilter intensivmedizinischer Versorgung Patienten nach Schlaganfall, Kopfverletzungen oder Rückenmarkverletzung in nennenswerter Anzahl Nachwuchs bekamen (und auch heute ist dies eher die Ausnahme). Es ist also von einem nur geringen evolutionär wirksamen, genetischen Druck auszugehen. Andererseits zeigen aktuelle Interventionsexperimente, dass die Denervierung afferenter, sympathischer Fasern das ZNS-Immunitätsprivileg auflöst (Vega et al. 2010). In diesem Zusammenhang wäre also eine gerichtete, gegensteuernde, systemische Immunablation denkbar, um eine Autoimmunität gegen Antigene zu vermeiden, die unter physiologischen Bedingungen hinter der Blut-Hirn-Schranke weitgehend abgeschirmt verbleiben. Bis zur Klärung bleibt das Risiko potenzieller Autoimmunreaktion bei Versuchen, die Immunsuppression medikamentös zu unterbinden, bestehen.

Sollte die Immunsuppression sich nicht evolutionär entwickelt haben, sondern eine Fehlfunktionen innerhalb des zentralen Nervensystems darstellen (Immunparalyse), ist anzunehmen, dass bei verschiedenen ZNS-Verletzungen unterschiedliche Ausprägungen und Mechanismen zugrunde liegen könnten. Hinweise liefern z.B. Experimente, die auf distinkte heterotypische Entzündungsreaktionen nach Verletzungen des Gehirns im Vergleich zu solchen nach Verletzung des Rückenmarks (Schnell et al. 1999). Die Tendenz vieler Wissenschaftler, nicht zwischen verschiedenen ZNS-Verletzungen zu differenzieren, wurde in diesem Zusammenhang bereits kritisiert (Donnelly und Popovich 2008).

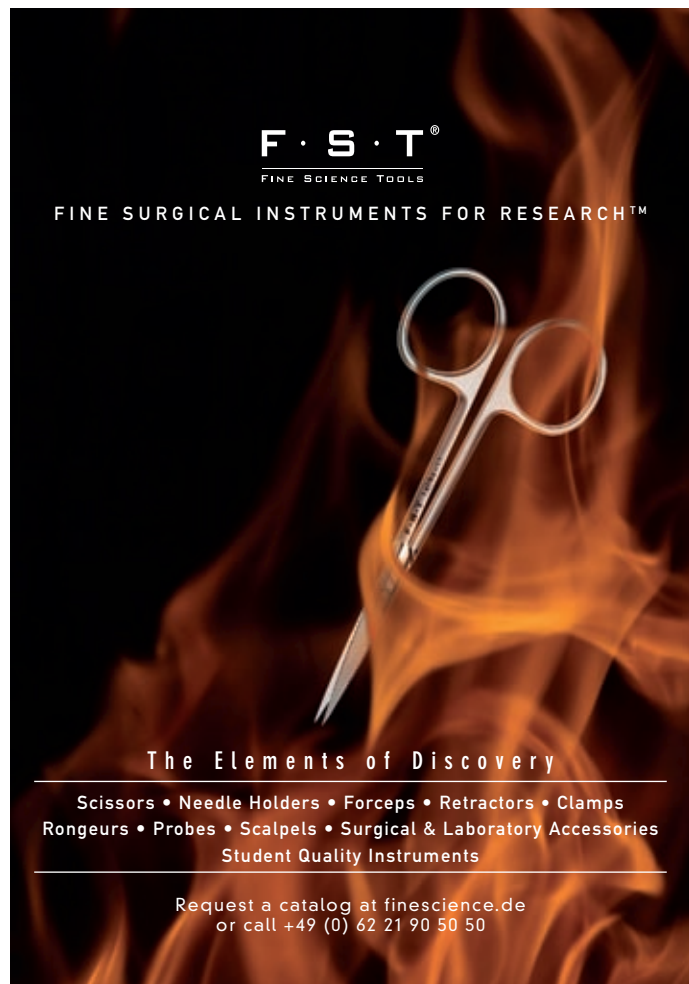
Immunsuppression nach Schlaganfall – ein Modellvergleich

Der Schlaganfall ist bezüglich CIDS das bislang bestuntersuchte ZNS-Läsionsmodell durch maßgebliche Beiträge der Gebrüder Meisel (Meisel et al. 2005). Experimentelle Schlaganfallmodelle sind jedoch in Ihrer Lokalisationsabhängigkeit eingeschränkt differenziell untersuchbar. Eine Infarktgrößenassoziation ist gegeben (Hug et al. 2009), eine Zuordnung zu betroffenen vegetativen Zentren des Gehirns (Hypothalamus) schwer. Hier bietet die Rückenmarkverletzung direkte analytische Zugangsmöglichkeiten, mit vergleichbaren Läsionsgrößen an unterschiedlichen Läsionsniveaus neuroanatomisch definierte pathophysiologische Zusammenhänge zu untersuchen (präganglionärer Schaden des sympathischen spinalen Neurons). Untersuchungen, wie die Blockade verschiedener Informationswege zwischen ZNS und Immunsystem nach Rückenmarkverletzung, wurden auch nach

Schlaganfall durchgeführt. Hier konnte ebenfalls ein wesentlicher Beitrag des sympathischen Nervensystems nachgewiesen werden, eine Wirkung bei der Blockade der Hypothalamus-Hypophysen-Nebennieren-Achse ließ sich jedoch nicht beobachten (Prass et al. 2003).

Insgesamt gibt es verschiedene, für die Rückenmarkverletzung relevante Hypothesen zu den Mechanismen der Immunsuppression nach ZNS-Verletzungen, die sich möglicherweise ergänzen. Eine Hypothese ist z.B. die Annahme eines gestörten Regelmechanismus (siehe Abbildung 6), der im Normalzustand eine überhandnehmende Entzündungsreaktion unterbinden würde, sobald Rezeptoren des ZNS zu hohe Zytokinkonzentrationen wahrnehmen, der aber durch eine ZNS-Verletzung auch ohne periphere Entzündung das Immunsystem im Sinne eines fehlerhaften Reflexes herunterreguliert (Tracey 2009). Inwieweit dies bei Rückenmarkverletzungen eine Rolle spielt, bleibt zu beantworten.

Wie eingangs erwähnt, zeigt eine bislang unveröffentlichte Studie eine direkte Korrelation zwischen Infektionen und gestörter neuro-funktionaler Erholung nach Rückenmarkverletzungen (Vieri Failli, persönliche Kommunikation). Damit stellt sich die Frage, wie periphere Infektionen das ZNS beeinflussen und somit zu einer neurologischen Verschlechterung führen können. Aufschluss darüber könnten ergänzend Untersuchungen anderer ZNS-Verletzungen sowie neurodegenerativer Krankheiten geben. In experimentellen Modellen konnte gezeigt werden, dass nicht nur lokale, sondern auch systemische Entzündungsreaktionen die Entwicklung solcher Erkrankungen beeinflussen. Das Auslösen einer systemischen Infektion in Tieren mit einer chronischen, neurodegenera-



F · S · T[®]
FINE SCIENCE TOOLS

FINE SURGICAL INSTRUMENTS FOR RESEARCH™

The Elements of Discovery

Scissors • Needle Holders • Forceps • Retractors • Clamps
Rongeurs • Probes • Scalpels • Surgical & Laboratory Accessories
Student Quality Instruments

Request a catalog at finescience.de
or call +49 (0) 62 21 90 50 50

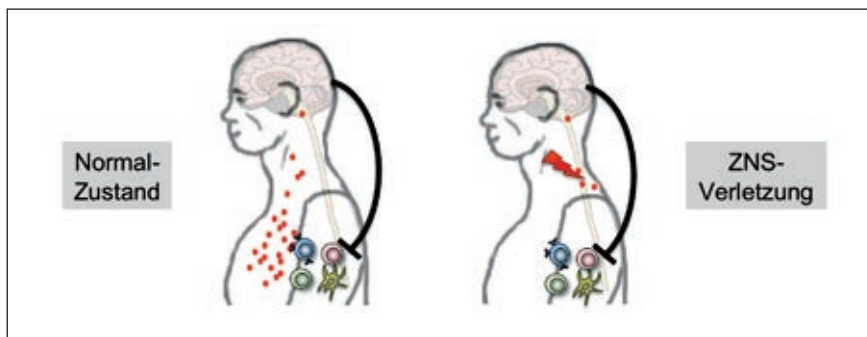


Abb. 6: Gestörter Regelmechanismus (Reflex) als Ursache einer Immunsuppression
 Während im Normalzustand nur die hohe Zytokinkonzentration einer außer Kontrolle geratenden peripheren Entzündungsreaktion zu einer Immunsuppression durch das ZNS führt, könnte nach einer ZNS-Verletzung schon eine geringe Zytokinkonzentration innerhalb des ZNS einen solchen Mechanismus auslösen.

tiven Erkrankung führte zu einer verstärkten Entzündungsreaktion und propagierter akuter Neurodegeneration. Dies wurde von den Autoren auf Makrophagen zurückgeführt, die durch den ZNS-Schaden bereits aktiviert wären („primed macrophages“) und deshalb als Reaktion auf die systemische Entzündung ihren Phänotyp ändern und neurotoxische Moleküle produzieren würden (Perry et al. 2007). Zytokine wären demnach nicht per se neurotoxisch, sie würden aber neuronalen Schaden signifikant verstärken, wenn Nerven bereits geschädigt seien („second hit“)

(Perry et al. 2003). Diese Konzepte wurden im Zusammenhang neurogenerativer Krankheiten wie Alzheimer und Multiple Sklerose entwickelt, aber es stellt sich die Frage, ob nicht auch nach ZNS-Verletzungen Makrophagen „geprimed“ würden und systemische Infektionen zu einem verstärkten Schaden des ZNS führen. Klinische Hinweise belegen eine durch systemische Infektionen propagierte Neurodegeneration und suggerieren einen direkten, neurofunktionalen Effekt relevant für z.B. Alzheimerpatienten (Holmes et al. 2009).

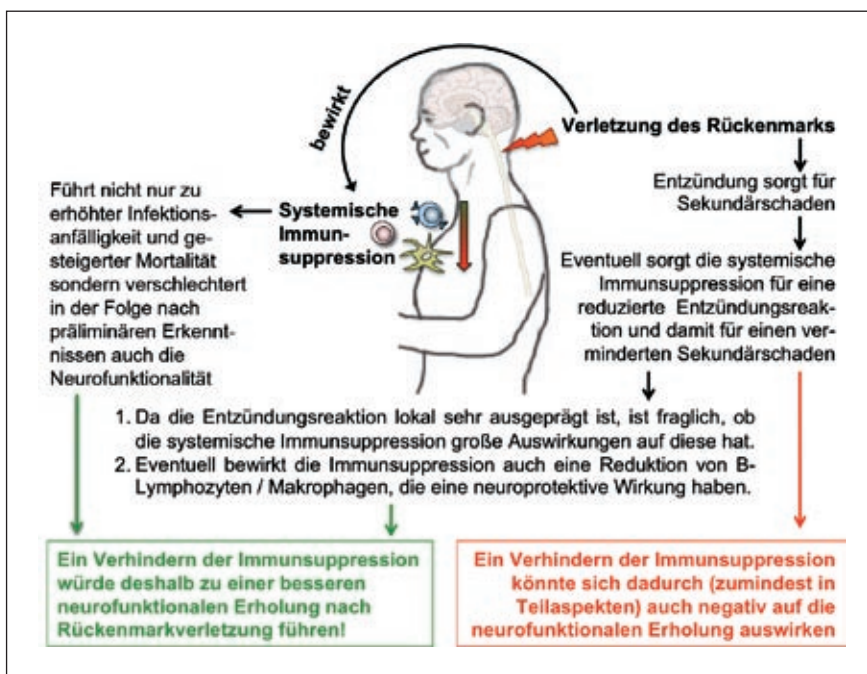


Abb. 7: Mögliche neurofunktionale Auswirkungen eines Verhinderns der Immunsuppression
 Es ist ungeklärt, wie sich das Unterbinden der systemischen Immunsuppression zur Verhinderung einer erhöhten Infektionsanfälligkeit auf die neurofunktionale Entwicklung nach einer Rückenmarkverletzung auswirken würde. Mögliche Mechanismen sind hier zusammengefasst.

Nicht nur während neurodegenerativer Erkrankungen, sondern auch akut nach ZNS-Verletzungen (Schlaganfall) wurden entsprechende Untersuchungen durchgeführt. So konnte gezeigt werden, dass die Administration von LPS als Modell einer Infektion im Kontext eines Schlaganfallmodells bei Mäusen zu signifikant erhöhten neurologischen Defiziten führte (McGoll et al. 2007). Die Beobachtung, dass die Gabe von Interleukin-1 (IL-1) denselben Effekt zeigte, die Administration eines IL-1-Rezeptor-Antagonisten aber zu einer Aufhebung des Effekts nach LPS-Gabe führte, zeigt, dass dieser Mechanismus direkt abhängig von IL-1 ist. Es ist anzunehmen, dass ähnliche Mechanismen auch nach Verletzungen des Rückenmarks eine Rolle spielen.

Aufbauend auf Ergebnissen aus der Schlaganfallforschung, unter der Berücksichtigung der Unterschiede zu Querschnittsverletzungen und Bezug nehmend auf aktuelle Forschungsergebnisse aus der Rückenmarkforschung fassen wir zusammen, dass die Immunsuppression nach Rückenmarkverletzungen nach folgendem Mechanismus abläuft: Direkt nach der Verletzung kommt es durch verletzte Nerven (Deafferierungsantwort der Nervenendigungen) zu einem plötzlichen, drastischen Anstieg der Catecholaminkonzentrationen im Serum aber auch im vegetativ innervierten sekundär lymphatischen Gewebe selbst („Sympathetic storm“). Dies wird bewirkt durch eine Dysfunktion des Autonomen Nervensystems, das über Afferenzen sympathische Ganglien innerviert, die nun nicht mehr in Verbindung zum Gehirn stehen und sich somit dessen Kontrolle entziehen. Je nach Höhe der Verletzung ist dies stärker ausgeprägt, desto mehr deafferente Nervenenden vorliegen. Überdies kommt es zu einer nicht-neurogenen, also von der Lokalisation unabhängigen massiven Adrenalinausschüttung durch Schmerz und Stress direkt nach dem Unfall (generalisierte Stressantwort im Rahmen des „Postaggressionssyndroms“ – siehe vorne). In der Folge kann lokalisationsabhängig die Adrenalinausschüttung wiederholt auftreten z.B. bei vegetativen Dysfunktionen ausgelöst durch Blasen-/Darmentleerung (siehe Abbildung 5). Diese dargestellten Pathomechanismen führen somit gemeinsam zu einer Immunsuppression durch das sympathische Nervensystem. Eine weitere mögliche Komponente ist die intermittierende aktive Suppression des Immunsystems über das parasympathische Nervensystem aufgrund von Zytokinen im verletzten ZNS, die diesem eine außer

Kontrolle geratene periphere Entzündung vorgaukeln. Über all diese Mechanismen legt sich zusätzlich eine Sensibilisierung der Rezeptoren des SNS, die durch eine Aktivierung der Hypothalamus-Hypophysen-Nebennieren-Achse hervorgerufen wird und für eine Verstärkung der Effekte sorgt. Die systemische Immunsuppression sorgt für Infektionen in der Peripherie, die ironischerweise durch Ausschüttung inflammatorischer Zytokine zu einer Verstärkung der Entzündung innerhalb der zentralen Nervensystems und damit zu einer weiteren neurologischen Verschlechterung führt.

Neue Möglichkeiten der Behandlung

In den vergangenen Jahren gab es verschiedene Ansätze zur Behandlung der neurogenen Immunsuppression, sowohl in der Grundlagenforschung, als auch in Patienten-Studien. Mehrere Studien untersuchten die präventive Gabe von Antibiotika nach Schlaganfall (z.B. Harms et al. 2008), nachdem es zuvor vielversprechende Ergebnisse aus tierexperimentellen Untersuchungen gegeben hatte. So führt beispielsweise die Gabe von Moxifloxacin in Mäusen nach Schlaganfall nicht nur zu einer geringeren Mortalität, sondern auch zu einer verbesserten neurologischen Funktionalität (Meisel et al. 2004). Aber auch wenn durch die präventive Gabe die Infektionshäufigkeit bei Schlaganfallpatienten gemindert werden konnte, war keine der Studien in der Lage, bei Patienten eine signifikante Verringerung der Mortalität oder Verbesserung der Neurofunktionalität nachzuweisen (systematisches Review dieser Studien siehe: van de Beek et al. 2009). Auch stellt die Möglichkeit einer induzierten Antibiotikaresistenz durch eine solche Behandlung ein Problem dar. Es stellt sich damit die Frage, inwieweit eine rein Antibiotika-basierte Therapie ausreichend sein wird, um eine therapeutische Verbesserung zu erreichen.

Ein weiterer Ansatz zur Behandlung der Immunsuppression, der bisher nur in Tierversuchen untersucht wurde, ist die im vorherigen Abschnitt erwähnte Blockade verschiedener Informationswege zwischen zentralem Nervensystem und Immunsystem. Versuche, die Immunsuppression mit Beta-Blockern zu hemmen, waren in Mäusen erfolgreich. Die hohe Konzentrationen, die dabei aber in Tieren eingesetzt wurden, hätten in Menschen wahrscheinlich dramatische Nebenwirkungen. Auch muss darauf hingewiesen werden, dass der Einfluss der Blockade verschiedener Informationswege bei Tieren mit Rückenmarkverletzungen nur hinsichtlich zellulärer Teilaspekte und nicht bezüglich einer klinisch relevanten verringerten Infektionsanfälligkeit untersucht worden ist.

Somit gibt es bisher keine direkten („einfachen“), komplikationsfreien Ansätze zur Behandlung der Immunsuppression. Die Zweckmäßigkeit der früher bei Patienten mit Rückenmarkverletzungen standardmäßig angewendeten Methylprednisolontherapie, erscheint vor dem Hintergrund der nun immer besser verstandenen Immunsuppression umso mehr fraglich, da die Gabe von Glucocorticoiden zu einer nachweislich erhöhten Mortalität führt - und zusätzlich die Immunsuppression verstärkt (Furlan et al. 2006; Hurlbert 2000 und Short et al. 2000). Während die Gabe von Methylprednisolon in den USA größtenteils immer noch die Standardtherapie nach Rückenmarkverletzungen darstellt, wird in kanadischen Kliniken darauf inzwischen oft verzichtet, und die Lage in Europa ist uneinheitlich.

Generell stellt sich natürlich die Frage, ob eine pauschale, unspezifische Antagonisierung der Immunsuppression nicht

auch Gefahren darstellt. Wie zuvor bereits diskutiert, wird diese auch als möglicher Schutz vor Autoimmunität gesehen. Allgemein muss bei der Beantwortung der Frage, ob bei einem Ausschalten der Immunsuppression die negativen oder positiven Folgen überwiegen würden, sowohl die systemische als auch die lokale Komponente berücksichtigt werden. Systemisch ist die direkte und wahrscheinlich einzige Folge der Immunsuppression eine erhöhte Infektionsanfälligkeit, die zu häufigen Komplikationen und sogar zum Tode führen kann. Die genauen Auswirkungen auf die Entzündungsreaktion an der Verletzungsstelle selbst hingegen sind bisher nicht genau verstanden. Es ist möglich, dass diese Entzündungsreaktion ohne Immunsuppression weitaus drastischer ausfallen und zu einem größeren Sekundärschaden führen würde. In diesem Fall müsste eine optimale Behandlung der systemischen Immunsuppression gleichzeitig eine lokale Eindämmung der Entzündungsreaktion beinhalten. Auf der anderen Seite wurde in der Vergangenheit oft die Vermutung geäußert, dass eine verstärkte Immunreaktion gerade an der Verletzungsstelle von Nutzen sein könnte (Schwartz et al. 2000). So wurde dargelegt, dass Immunität regenerative Einflüsse auf verletzte Nerven haben kann und dass die Transplantation von Immunzellen an die Verletzung neuroprotektiv wirke (Rapalino et al. 1998; Schwartz 2001). Auch gab es Überlegungen, das Immunsystem gezielt gegen Wachstumsinhibitoren einzusetzen (Huang et al. 1999). Allerdings lässt sich festhalten, dass es nicht nur zahlreiche Berichte von neuroprotektiven Effekten von Immunzellen gibt, sondern auch viele Untersuchungen, bei denen eine neurofunktionale Verbesserung

Hirnforschung/ Zelluläre Neurobiologie

Förderprogramm 2011 der Schram-Stiftung im Stifterverband für die Deutsche Wissenschaft

Die Schram-Stiftung vergibt Mittel für Forschungsprojekte auf dem Gebiet der Hirnforschung. Das Förderprogramm richtet sich bevorzugt an selbständige junge Wissenschaftler, die neue Forschungsthemen aufgreifen und weiterentwickeln wollen. Innovative, teilweise risikoreiche Projekte mit neuartigen methodischen Ansätzen werden bevorzugt gefördert.

Es sollen bis zu drei Vorhaben auf dem Gebiet der Zellulären und Molekularen Neurobiologie gefördert werden. Von Interesse sind z.B. Projekte, die sich mit der Regulation intrazellulärer Transportvorgänge in Nervenzellen oder mit neuronalen Genexpressionsmechanismen befassen. Auch Vorhaben zur Analyse kleiner neuronaler Netzwerke werden berücksichtigt.

Über einen Zeitraum von drei Jahren können Mittel in Höhe von bis zu 120.000 € p.a. für Personal, wissenschaftliche Geräte, Verbrauchsmaterial, Reisen und andere Erfordernisse des Vorhabens zur Verfügung gestellt werden.

Der Bewerbung sind beizufügen:

- Lebenslauf des Antragstellers
- Stand der Forschung
- Eigene Vorarbeiten
- Beschreibung des Forschungsvorhabens, Ziele und Arbeitsprogramm
- Antragszeitraum
- Kostenplan

Anträge können in englischer oder deutscher Sprache eingereicht werden, bei Anträgen in englischer Sprache sind die Beschreibung des Forschungsvorhabens, Ziele und Arbeitsprogramm um eine deutsche Zusammenfassung zu ergänzen

Die Unterlagen überlassen Sie uns bitte in einfacher Ausfertigung als Ausdruck, zudem auf Daten-CD oder per E-Mail **komplett** als pdf-Datei (< 10 MB) ohne Passwortschutz bzw. ohne Zugriffsbeschränkungen hinsichtlich Lesen, Kopieren und Drucken.

Über die Vergabe der Förderung entscheidet die Stiftung auf der Grundlage von Fachgutachten.

Bitte richten Sie Ihre Bewerbung bis zum **15. November 2010** an die
Schram-Stiftung
im Stifterverband für die Deutsche Wissenschaft

Dr. Marilen Macher
Barkhovenallee 1
45239 Essen
Telefon (0201)8401-154
schram@stifterverband.de
www.schram-stiftung.de

durch das Blockieren, oder Neutralisieren von Immunzellen erreicht werden konnte. Popovich und Kollegen geben in einem Review eine gute Übersicht von möglichen zerstörerischen, kontextabhängigen Effekten von Entzündungen auf der einen Seite und neuroprotektiven auf der anderen Seite (Donnelly und Popovich 2008).

Ein tiefer gehendes Verständnis der zugrunde liegenden Mechanismen der Immunsuppression ist damit umso wichtiger, um selektiv gewünschte Immunität zuzulassen um outcome relevante Infektionen zu vermeiden, während unerwünschte Immunantworten (Autoimmunität) weiterhin supprimiert bleiben sollten.

Zusammenfassung

Eine Verletzung des Rückenmarks führt nicht nur zu sensomotorischen Paresen, sondern auch zu einer Läsionlokalisations-abhängigen „neurogenen“ Immunparalyse. Diese sekundäre Immunsuppression (spinal cord injury-induced immune depression syndrome, SCI-IDS) setzt unmittelbar nach der Verletzung ein und ist, wie in Tierversuchen nachgewiesen, qualitativ unabhängig von der Behandlung der Patienten mit Methylprednisolon. Sie ist deutlich stärker ausgeprägt als die normale Stressreaktion und ist zellulär vor allem durch eine drastische Reduktion fast aller wichtiger Leukozyten-Subpopulationen gekennzeichnet. Damit betrifft sie sowohl die angeborene („innate“) wie auch die adaptive Immunität. Die attributierbaren Anteile des sympathischen Nervensystems und der Hypothalamus-Hypophysen-Nebennieren-Achse als zugrunde liegende Hauptmechanismen an zusammengesetzten Neuroimmunsyndrom SCI-IDS sind noch nicht definiert.

Unabhängig von der Ausprägung und den zugrunde liegenden Mechanismen der Immunsuppression haben aber alle ZNS-Verletzungen eine erhöhte Infektionsanfälligkeit zur Folge. Diese sorgt nicht nur für eine erhöhte Sterblichkeit, sondern korreliert auch möglicherweise mit einer neurofunktionalen Verschlechterung. Ebenfalls nach ischämischer (Schlaganfall) aber auch traumatischer (Schädel-Hirn-Trauma) Hirnschädigung, sowie bei neurogenerativen Erkrankungen zeigen Untersuchungen, dass systemische Infektionen mit einer verstärkten Neurodegeneration assoziiert sind (Venturi et al. 2009, Holmes et al. 2009). Es ist anzunehmen, dass auch nach Rückenmarkverletzungen entsprechende Mechanismen aktiv sind (siehe Abbildung 8).

Die Etablierung prediktiver Surrogatparameter erscheint notwendig, um spezifisch

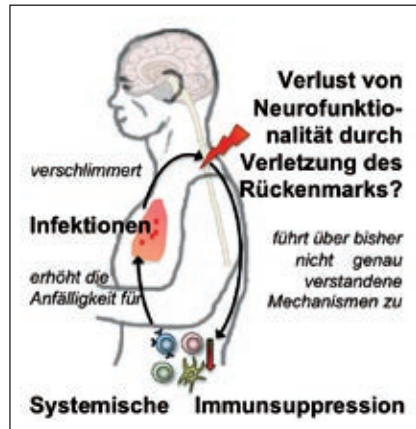


Abb. 8: Immunbiologischer Circulus vitiosus nach Rückenmarkverletzung
Da die Rückenmarkverletzung über eine Suppression des Immunsystems zu vermehrten Infektionen führt, diese aber zu einer Verschlimmerung der Neurodegeneration beitragen, ergibt sich ohne ein Eingreifen in die Immunsuppression eine zwangsläufige Verschlechterung der Neurofunktionalität weit über das Ausmaß der ursprünglichen Verletzung hinaus.

identifizierte Hochrisikopatienten präventiv zu behandeln bevor die Infektion manifest wird, um die Mortalität zu senken und das intrinsische Plastizitätspotenzial zu schützen.

Literatur

- Bloch, R.F. (1986): Autonomic dysfunction. In: Bloch, R.F. und Bausbaum, M. (eds.) *Management of Spinal Cord Injuries*. Baltimore: Md. Williams and Wilkins; 149-163.
- Campagnolo, D., Bartlett, J., Chatterton, R. und Keller, S. (1999): Adrenal and pituitary hormone patterns after spinal cord injury. *American journal of physical medicine & rehabilitation* 78 (4): 361-6.
- Campagnolo, D., Keller, S., DeLisa, J., Glick, T., Sipski, M. und Schleifer, S. (1994): Alteration of immune system function in tetraplegics. A pilot study. *American Journal of Physical Medicine* 73 (6): 387-93.
- Cruse, J., Lewis, R., Bishop, G., Kliesch, W. und Gaitan, E. (1992): Neuroendocrine-immune interactions associated with loss and restoration of immune system function in spinal cord injury and stroke patients. *Immunologic Research* 11 (2): 104-16.
- Czlonkowska, A., Cyrta, B. und Korlak, J. (1979): Immunological observations on patients with acute cerebral vascular disease. *Journal of the Neurological Sciences* 43 (3): 455-64.
- DeVivo, M.J., Black, K.J. und Stover, S.L. (1993): Causes of death during the first 12 years after spinal cord injury. *Archives of Physical Medicine and Rehabilitation* 74(3): 248-54.

- DeVivo, M.J. (1997): Causes and costs of spinal cord injury in the United States. *Spinal Cord* 35(12): 809-13.
- DeVivo, M.J., Krause, J.S. und Lammertse, D.P. (1999): Recent trends in mortality and causes of death among persons with spinal cord injury. *Archives of Physical Medicine and Rehabilitation* 80 (11): 411-9.
- Donnelly, D. und Popovich, P. (2008): Inflammation and its role in neuroprotection, axonal regeneration and functional recovery after spinal cord injury. *Experimental Neurology* 209 (2): 378-88.
- Harms, H., Prass, K., Meisel, C., Klehmet, J., Rogge, W., Drenckhahn, C. et al. (2008): Preventive antibacterial therapy in acute ischemic stroke: a randomized controlled trial. *PLoS ONE* 3 (5): e2158
- Holmes, C., Cunningham, C., Zotova, E., Woolford, J., Dean, C., Kerr, S. et al. (2009): Systemic inflammation and disease progression in Alzheimer disease. *Neurology* 73 (10): 768-74.
- Huang, D., McKerracher, L., Braun, P. und David, S. (1999): A therapeutic vaccine approach to stimulate axon regeneration in the adult mammalian spinal cord. *Neuron* 24 (3): 639-47.
- Hurlbert, R. (2000). Methylprednisolone for acute spinal cord injury: an inappropriate standard of care. *Journal of Neurosurgery* 93 (1 Suppl): 1-7.
- Iversen, P.O., Hjeltmes, N., Holm, B., Flatebo, T., Strom-Gundersen, I., Ronning, W., Stanghelle, J. und Benestad, H.B. (2000): Depressed immunity and impaired proliferation of hematopoietic progenitor cells in patients with complete spinal cord injury. *Blood* 96 (6): 2081-3.
- Jackson, A.B. und Groomes, T.E. (1994): Incidence of respiratory complications following spinal cord injury. *Archives of Physical Medicine and Rehabilitation* 75 (3): 270-5.
- Lucin, K., Sanders, V., Jones, T., Malarkey, W. und Popovich, P. (2007): Impaired antibody synthesis after spinal cord injury is level dependent and is due to sympathetic nervous system dysregulation. *Experimental neurology* 207 (1): 75-84.
- Lucin, K., Sanders, V. und Popovich, P. (22. Jun 2009): Stress Hormones collaborate to induce Lymphocyte Apoptosis after high level Spinal Cord. *Journal of Neurochemistry* 1409-21.
- McColl, B., Rothwell, N. und Allan, S. (2007): Systemic inflammatory stimulus potentiates the acute phase and CXC chemokine responses to experimental stroke and exacerbates brain damage via interleukin-1- and neutrophil-dependent mechanisms. *The Journal of Neuroscience* 27 (16): 4403-12.
- Meisel, C., Prass, K., Braun, J., Victorov, I., Wolf, T., Megow, D. et al. (2004): Preventive antibacterial treatment improves the general medical and neurological outcome in a mouse model of stroke. *Stroke* 35 (1): 2-6.
- Meisel, C., Schwab, J., Prass, K., Meisel, A. und Dirnagl, U. (2005): Central nervous system injury-induced immune deficiency syndrome. *Nature Reviews Neuroscience* 6 (10): 775-86.
- Nash, M.S. (1994): Immune responses to nervous system decentralization and exercise in

- quadriplegia. *Medicine & Science in Sports & Exercise* 26 (2): 164-71.
- Perry, V., Cunningham, C. und Holmes, C. (2007): Systemic infections and inflammation affect chronic neurodegeneration. *Nature Reviews Immunology* 7 (2): 161-7.
- Perry, V., Newman, T. und Cunningham, C. (2003): The impact of systemic infection on the progression of neurodegenerative disease. *Nature Reviews Neuroscience* 4 (2): 103-12.
- Popovich, P. und Longbrake, E. (2008): Can the immune system be harnessed to repair the CNS? *Nature Reviews Neuroscience* 9 (6): 481-93.
- Popovich, P. und McTigue, D. (2009): Damage control in the nervous system: beware the immune system in spinal cord injury. *Nature Medicine* 15 (7): 736-7.
- Prass, K., Meisel, C., Hofflich, C., Braun, J., Halle, E., Wolf, T. et al. (2003): Stroke-induced immunodeficiency promotes spontaneous bacterial infections and is mediated by sympathetic activation reversal by poststroke T helper cell type 1-like immunostimulation. *The Journal of Experimental Medicine* 198 (5): 725-36.
- Rapalino, O., Lazarov-Spiegler, O., Agranov, E., Velan, G., Yoles, E., Fraidakis, M. et al. (1998): Implantation of stimulated homologous macrophages results in partial recovery of paraplegic rats. *Nature Medicine* 4 (7): 814-21.
- Riegger, T., Conrad, S., Schluesener, H., Kaps, H.-P., Badke, A., Baron, C., et al. (2003). Hematologic cellular inflammatory response following human spinal cord injury (Abstract). *Acta Neuropathologica*, 106, 392.
- Riegger, T., Conrad, S., Liu, K., Schluesener, H.J., Abdizahdeh, M. und Schwab, J.M. (2007): Spinal cord injury-induced immune depression syndrome (SCI-IDS). *European Journal of Neuroscience* 25 (6): 1743-7.
- Riegger, T., Conrad, S., Schluesener, H., Kaps, H.-P., Badke, A., Baron, C. et al. (2009): Immune depression syndrome following human spinal cord injury (SCI): a pilot study. *Neuroscience* 158 (3): 1194-9.
- Schnell, L., Fearn, S., Klassen, H., Schwab, M. und Perry, V. (1999): Acute inflammatory responses to mechanical lesions in the CNS: differences between brain and spinal cord. *European Journal of Neuroscience* 11 (10): 3648-58.
- Schwab, J., Brechtel, K., Mueller, C.-A., Failli, V., Kaps, H.-P., Tuli, S. et al. (2006): Experimental strategies to promote spinal cord regeneration - an integrative perspective. *Progress in Neurobiology* 78 (2): 91-116.
- Schwartz, M. (2001): T cell mediated neuroprotection is a physiological response to central nervous system insults. *Journal of Molecular Medicine* 78 (11): 594-7.
- Schwartz, M. und Cohen, I. (2000): Autoimmunity can benefit self-maintenance. *Immunology Today* 21 (6): 265-8.
- Short, D., El Masry, W. und Jones, P. (2000): High dose methylprednisolone in the management of acute spinal cord injury - a systematic review from a clinical perspective. *Spinal Cord* 38 (5): 273-86.
- Tracey, K. (2009): Reflex control of immunity. *Nature Reviews Immunology* 9 (6) 418-28.
- van de Beek, D., Wijdicks, E., Vermeij, F., de Haan, R., Prins, J., Spanjaard, L. et al. (2009): Preventive antibiotics for infections in acute stroke: a systematic review and meta-analysis. *Archives of Neurology* 66 (9): 1076-81.
- Vega, J., Keino, H. und Masli, S. (2009): Surgical denervation of ocular sympathetic afferents decreases local transforming growth factor-beta and abolishes immune privilege. *The American Journal of Pathology* 175 (3): 1218-25.
- Venturi, L., Miranda, M., Selmi, V., Vitali, L., Tani, A., Margheri, M. et al. (3. Mar 2009): Systemic Sepsis exacerbates mild post-traumatic Brain Injury in the Rat. *Journal of Neurotrauma*.
- Waites, K.B., Canupp, K.C., Chen, Y., DeVivo, M.J. und Moser, S.A. (2001): Bacteremia after spinal cord injury in initial versus subsequent hospitalizations. *Journal of Spinal Cord Medicine* 24 (2): 96-100.
- Woiciechowsky, C., Asadullah, K., Nestler, D., Eberhardt, B., Platzer, C., Schöning, B. et al. (1998): Sympathetic activation triggers systemic interleukin-10 release in immunodepression induced by brain injury. *Nature Medicine* 4 (7): 808-13.

Eine vollständige Literaturliste kann bei den Autoren angefordert werden.

Danksagung

Die Autoren danken allen Personen, mit denen im Rahmen der hier vorgestellten Arbeiten zusammengearbeitet wurde. Besonders gilt unser Dank Herrn Professor Ulrich Dirnagl für die stimulierende und kritische Diskussion. Diese Arbeit wurde unterstützt durch die Deutsche Forschungsgemeinschaft (GRK #1258), der Wings for Life Spinal Cord Research Foundation (Travelgrant), dem Berlin Brandenburg Center for Regenerative Therapies (BCRT, #81717034) und der International Foundation for Research in Paraplegia, Switzerland (IFP, #P102).

Kurzbiografien

Benedikt Brommer: geboren 1982, 2003-2008 Studium der Biochemie an der Universität Hannover und der Medizinischen Hochschule Hannover mit Forschungsaufenthalten an der Stanford University, School of Medicine. Seit 2009 Doktorand in der Abteilung für Experimentelle Neurologie an der Charité Universitätsmedizin Berlin. Förderung im Rahmen des DFG-Graduiertenkollegs GRK 1258 „Der Einfluss von Entzündung auf die Funktion des Nervensystems“.

Marcel Kopp: geboren 1971, 1993-2001 Studium der Feien Kunst an der Kunstakademie Münster, 2001-2008 Studium der Hu-

manmedizin an der Humboldt-Universität Berlin, 2005-2008 Forschungspraktikant an der Klinik mit Schwerpunkt Nephrologie und internistische Intensivmedizin der Charité Universitätsmedizin Berlin. Seit 2008 wissenschaftlicher Mitarbeiter in der Abteilung für Experimentelle Neurologie, Charité Universitätsmedizin Berlin.

Ines Laginha: geboren 1985, 2003-2009 Studium der Medizin an der Karls-Universität in Prag, Fakultät für Medizin in Pilsen, Tschechische Republik. Seit 2010 Doktorandin in der Abteilung für Experimentelle Neurologie an der Charité Universitätsmedizin Berlin.

Jan M. Schwab: geboren 1969, 1992-1998 Studium der Humanmedizin an der Eberhard-Karls-Universität Tübingen und Cornell University, Medical College, New York. 1999-2000 AIP im Fach Neuropathologie und von 2000-2004 wissenschaftlicher Mitarbeiter am Institut für Hirnforschung, Universität Tübingen, 2000 Promotionsstudiengang mit naturwissenschaftlicher Promotion 2003 an der Graduate School of Neural and Behavioural Sciences, International Max-Planck Research School, University of Tuebingen. 2004 Habilitation im Fach Experimentelle Neuropathologie, Universität Tübingen. 2004-2005 Post-Rouge-Fellow am CNRS UMR 7102, Equipe Developpement Neuronal, Université Pierre et Marie Curie, Paris. 2005-2006 DFG-Research Fellow am Brigham and Womens Hospital, Center of Experimental Therapeutics, Harvard Medical School, USA. Seit 2007 außerplanmäßiger Professor, affilierter Wissenschaftler am Center for Experimental Therapeutics und Arbeitsgruppenleiter (Spinal Cord Injury Research) der Abteilung für Experimentelle Neurologie, Charité Campus Mitte, Charité Universitätsmedizin Berlin. Seit 2009 PI des DFG-Graduiertenkollegs GRK 1258 „Der Einfluss von Entzündung auf die Funktion des Nervensystems“.

Korrespondenzadressen

Dipl.-Biochem. Benedikt Brommer, Marcel A. Kopp, Ines Laginha, MD, Prof. Dr. Dr. Jan M. Schwab
 Neurologische Klinik und Abteilung für Experimentelle Neurologie
 Spinal Cord Injury Research
 Charité Universitätsmedizin, Campus Mitte
 Charitéplatz 1, 10117 Berlin
 Tel.: +49 30 450560 293
 Fax: +49 30 450560 942
 E-Mail: jan.schwab@charite.de



Künstliche Implantate für die Regeneration peripherer Nerven

Isabell Koxholt und Jörg Mey

Zusammenfassung

Da im peripheren Nervensystem axonale Regeneration möglich ist, kann man Verletzungen durch Vernähen durchtrennter Nerven oder durch Nerventransplantationen heilen. Für Transplantationen verwendet man sensorische Nerven, z.B. den *N. suralis*, weshalb an der Entnahmestelle ein sensorischer Funktionsverlust entsteht. Folglich besteht ein medizinischer Bedarf an künstlichen Nervenimplantaten. Diese müssen axonale Regeneration und die Migration von Schwannzellen fördern und dürfen natürlich keine Entzündungsreaktion hervorrufen. Bereits heute werden leere Röhren zur Verbindung von Nervestümpfen bei Menschen eingesetzt. Allerdings ist es nicht möglich, mit diesen Brücken Distanzen größer als 30 mm durch Regeneration zu überwinden. Um das zu erreichen, wurden eine Reihe natürlicher und synthetischer Materialien getestet und verschiedene Konstruktionsstrategien erprobt. Man verwendet biokompatible Röhren, die interne Leitstrukturen enthalten. Dafür werden parallele Fasern durch Elektrosponnen hergestellt, oder man produziert longitudinale Kanäle durch Gefriertrocknung von Gelen. Daneben werden Implantatmaterialien mit biochemischen Funktionalitäten versehen. Dies sind vor allem Proteine der extrazellulären Matrix oder kurze synthetische Peptide, die zelluläre Integrine aktivieren. Andere Ansätze verwenden Gradienten neurotropher Faktoren oder inkorporieren regenerationsfördernde Zellen. Fernziel der Forschung ist jedoch die Entwicklung zellfreier künstlicher Nervenbrücken, die genau so gute Regeneration ermöglichen, wie sie in autologen Nerventransplantaten möglich ist.

Abstract

Artificial implants for peripheral nerve regeneration.

Axonal regeneration is possible in the peripheral nervous system. Therefore, nerve lesions can be cured by suturing the dissociated nerve stumps or by grafting an autologous nerve. Since nerve transplantations cause a sensory deficit at the donor site it is desirable to develop artificial implants for nerve regeneration. Artificial implants have to promote and guide axonal growth, the migration of Schwann cells and must not cause inflammation. Hollow tubes as nerve bridges are already used in the clinic. However, with these it is not possible to achieve nerve regeneration over distances much larger than 30 mm. For this purpose, a number of natural and synthetic materials have already been tested. Biocompatible tubes are being developed which contain orientated fibers or gels with longitudinal channels. In addition, artificial guidance materials are endowed with specific biological functions. Most frequently, extracellular matrix proteins or synthetic peptides that activate integrin receptors are coupled to the materials. Other approaches use gradients of neurotrophins or incorporate living cells. In the long run, a major goal of research is to develop cell-free artificial implants which allow a similar degree of regeneration as is possible with autologous nerve transplants.

Keywords: peripheral nerve; regeneration; biomaterials; electrospinning; artificial implants

Einleitung

Periphere Nerven steuern unsere Muskeln und übermitteln Sinneseindrücke an das zentrale Nervensystem. Wenn bei Verletzungen des Gesichts oder der Gliedmaßen periphere Nerven zerstört werden, fallen natürlich auch diese Funktionen

aus. Im Unterschied zu den überwiegend degenerativen Veränderungen nach Rückenmarksverletzungen können Axone im peripheren Nervensystem (PNS) regenerieren. Die Zellkörper dieser Neurone befinden sich nicht in der Peripherie sondern im Vorderhorn des Rückenmarks selbst (Motoneurone), in den Dorsal-

wurzelganglien auf beiden Seiten des Rückenmarks (sensorische Neurone), oder in den Grenzstrangganglien, ebenfalls in der Nähe des Rückenmarks (Nervenzellen des vegetativen Nervensystems). Bei der Innervation z.B. des Gesichts durch die Hirnnerven findet man Nervenzellen in Kernen des Hirnstamms. Wenn also Fasern in peripheren Nerven durchtrennt werden, sind die Zellen in der Lage, ein Wachstumsprogramm zu aktivieren, so dass ihre Axone in geeigneter Umgebung regenerieren können. Deshalb kann man nach Nervenverletzungen die beiden Nervenenden wieder miteinander vernähen. Ist der Nerv jedoch nicht glatt durchtrennt worden oder ist die Lücke zwischen den beiden Nervenenden zu groß, setzen Chirurgen Nerven ein, die sie einer anderen Stelle des Patienten entnehmen (autologe Nerventransplantate). Für die Regeneration von Axonen sind verletzte periphere Nerven tatsächlich das beste Material, das man kennt. Weil dadurch jedoch die Funktion des Spendernervs ausfällt, sucht man seit über 25 Jahren nach Alternativen für autologe Transplantate. Einerseits wurden nicht-autologe, azelluläre Transplantate verwendet, andererseits künstliche Implantate aus natürlichen oder synthetisch hergestellten Materialien (Exkurs 1).

Regeneration im peripheren Nervensystem

Ein Blick auf die Vorgänge während der peripheren Nervenregeneration zeigt, welche Anforderungen künstliche Implantate erfüllen müssen, um autologe Transplantate ersetzen zu können (Abbildung 1). Nach Verletzung eines peripheren Nervs kommt es zunächst zu der so genannten Wallerschen Degeneration im distalen Teil des Nervestumpfes. Da die Axone vom Zellkörper getrennt wurden, sind sie auf Dauer nicht lebensfähig. Das Zytoskelett der Neuriten wird abgebaut, die Zellmembranen lösen sich auf, und die Schwannzellen verlieren ihre Myelinschicht. Makrophagen entfernen Bruchstücke des Myelins und der degenerierenden Fasern. Gleichzeitig werden von den Axonen im proximalen Nervestumpf Wachstumskegel gebildet. In einer wachstumspromissiven Umgebung, das heißt, wenn eine Verbindung zum degenerierenden distalen Nerv besteht, wachsen die Axone entlang longitudinaler Strukturen aus proliferierenden Schwannzellen und Perineurium, den sogenannten Büngerschen Bändern (Sulaiman et al. 2005). Die Regeneration erreicht Geschwindigkeiten von einigen

Millimetern pro Tag. Verletzte periphere Nerven, vor allem die von den Schwannzellen gebildete Basallamina, stellen das beste bekannte Wachstumssubstrat für die axonale Regeneration dar. Anschließend myelinisieren Schwannzellen erneut die Axone. Das axonale Wachstum wird von zahlreichen parakrin sezernierten Faktoren stimuliert, die vor allem von den Schwannzellen abgegeben werden (Boyd und Gordon 2003). Wenn Axone am Zielorgan ankommen, können sie neue Synapsen und Endorgane ausbilden, so dass der Nerv wieder voll funktionsfähig sein kann.

Anforderungen an künstliche Nervenimplantate

Die Beschreibung macht deutlich, welche Funktionen künstliche Implantate zu erfüllen haben, wenn sie funktionelle Nervenregeneration *in vivo* erlauben sollen (Dalton und Mey 2009). Zunächst muss das implantierte Konstrukt grundsätzlich biokompatibel sein. Das bedeutet, dass keine Entzündungsreaktionen ausgelöst werden, dass das Implantat nicht in einer Narbe abgekapselt und nicht abgestoßen wird. Neben biochemischen spielen hier mechanische Eigenschaften eine Rolle, weil z.B. bei zu geringer Elastizität die Reizung des Gewebes Entzündung hervorrufen kann. Quellung des Implantats würde das Lumen verringern und regenerierende Fasern quetschen (de Ruiter et al. 2009). Es ist außerdem erwünscht, dass die Brücke zwischen zwei Nervenstümpfen solange im Körper verbleibt, wie es für die axonale Regeneration nötig ist. Das Material soll dann aber allmählich abgebaut werden, wobei keine toxischen Abbauprodukte entstehen dürfen. Die implantierte Struktur muss permeabel sein, um die Diffusion von Atemgasen, Nährstoffen und biologischen Signalmolekülen wie Hormonen und Neurotrophinen zuzulassen. Dazu sollten die Blutgefäße einwachsen, die auch einen normalen Nerv versorgen. Die zentrale Funktion besteht natürlich darin, regenerierende Axone vom proximalen zum distalen, peripheren Nervenstumpf zu leiten. Dazu müssen die axonalen Wachstumskegel physische Leitstrukturen erkennen, die ihrerseits durch Aktivierung bestimmter Rezeptoren der Zellen deren gerichtetes Wachstum fördern. Ähnliche molekulare Interaktionen sollten auch die Migration von Schwannzellen ermöglichen. Schwannzellen sind unbedingt notwendig, nicht nur für die Regeneration der verletzten Axone, sondern wegen der Myelinisierung auch für ihre spätere Funktion.

Konstruktionsstrategien für Nervenbrücken

Leere Röhren aus verschiedenen Materialien.

Implantate, die aus leeren Röhren bestehen, wurden bisher im Tierversuch am häufigsten verwendet. Die Röhren können aus natürlichen oder aus synthetischen Materialien bestehen (Exkurs 1). Im einfachsten Fall handelt es sich um eine leere Röhre, die nur aus einem Material angefertigt ist, z.B. Chitosan, Collagen (natürliche Materialien) oder Silikon, PLA, PGLA und PCL (synthetische Materialien, Exkurs 2). Leere Röhren wurden bereits in klinischen Studien getestet (Meek und Coert 2008). In Tierversuchen wurden Implantate hauptsächlich in Ischiasnerven von Ratten eingesetzt. Bei diesen Experimenten betragen die Nervenläsionen selten mehr als 20 mm, wobei die Versuche mit leeren Röhren meist nur die Grundlage für weitere Experimente sind. So werden die Biokompatibilität und das Potenzial des ausgewählten Materials untersucht, als Brücken bei peripheren Nervenverletzungen zu dienen. Die

Lumen dieser Röhren können dann mit Gelen, Fasern oder Gerüsten strukturiert oder das Material mit biochemisch aktiven Faktoren modifiziert werden.

Strukturierte Implantate: Gele, Fasern und Gerüste.

Mechanische Leitstrukturen im Innern künstlicher Röhren sollten die periphere Nervenregeneration verbessern, indem sie den Nervenfasern einen Halt geben und sie in eine bestimmte Richtung lenken. Die Konstruktion von Leitstrukturen im Implantat stellt allerdings nach wie vor eine technische Herausforderung dar (Abbildung 2). Unterschiedlichen Strategien werden am Beispiel künstlicher Nano- und Mikrofasern ersichtlich. Mit der Methode des Elektrospleinens können synthetische Polymere zu parallelen Fasern verarbeitet werden, die mit 100 nm bis 5 µm Durchmesser sehr dünn sind und deshalb eine verhältnismäßig große Oberfläche besitzen. Diese dienen migrierenden Schwannzellen und regenerierenden Axonen als Wachstumssubstrat und bieten sich zur Strukturierung künstlicher Implantate an (Schnell et al. 2007). In einem Ansatz wurden Mikrofasern aus Polyglycolsäure in eine Chitosanröhre eingelagert. Das Implantat wurde in 30 mm lange Lücken in den Ischiasnerv von Beagles eingesetzt und nach sechs Monaten untersucht. Die Hunde, die das Implantat erhalten hatten, erlangten die Funktion des verletzten Nervs wieder, und der Skelettmuskel konnte reinnerviert werden. Das Implantat war innerhalb dieses halben Jahres vollständig abgebaut (Wang et al. 2005). In einem anderen Fall wurden aus elektrospleinerten Poly(acrylnitril-co-methylacrylat) Faserfilme

World Precision Instruments

sometimes **BIG** results depend on little helpers...

...find the helpers for your Research at WPI

www.wpi-europe.com

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



Exkurs 1

Nervenimplantate

Autologe Nerventransplantate bilden den Goldstandard der Therapie von Nervenverletzungen beim Menschen. Nachteile sind Notwendigkeit einer zweiten Operation und Funktionsverlust an der Entnahmestelle.

Allogene Nerventransplantate stammen aus einem anderen Individuum der gleichen Art, Xenotransplantate aus artfremdem Gewebe. Immunsuppression ist notwendig. Durch thermische, chemische Behandlung oder radioaktive Bestrahlung können Zellen abgetötet werden, wobei die extrazellulären Matrix (EZM) erhalten bleibt.

Transplantate anderer Gewebetypen wurden als Alternativen erprobt, z.B. Muskelfasern, Sehnen, Blutgefäße, Submukosa des Dünndarms.

Künstliche Implantate können aus **natürlichen Materialien** bestehen. Am häufigsten kommen Proteine der EZM zum Einsatz, insbesondere Laminin, Collagen und Fibronectin. Andere natürliche Moleküle für die Konstruktion von Nervenbrücken sind Hyaluronsäure, Fibrin, sowie Polysaccharide Agarose, Alginat und Chitosan (deazetyliertes Chitin). Durch Quervernetzungstechniken können Strukturen länger haltbar gemacht werden. Meist werden verschiedene Substanzen kombiniert und zu longitudinal ausgerichteten Fibrillen verarbeitet.

Künstliche Implantate, die aus **synthetischen Materialien** bestehen, sind für die Reparatur peripherer Nervenverletzungen interessant geworden, weil man ihre chemischen und physikalischen Eigenschaften gut kontrollieren kann. Dabei stellen Biokompatibilität und biologische Abbaubarkeit Herausforderungen dar. Die wichtigsten Materialien sind in Exkurs 2 genannt, Strukturformeln in Abbildung 3A.

gestapelt und in eine Polysulfanröhre eingefügt. Diese Implantate wurden in verletzte Ischiasserven von Ratten eingesetzt, um einen Defekt von 17 mm zu überbrücken. Sechzehn Wochen nach der Operation war der Zielmuskel erneut innerviert, und die Untersuchungen zeigten eine Regeneration der sensorischen und motorischen Nervenfasern (Kim et al. 2008). In einer anderen Studie wurden Faserfilme aus Poly(acrylnitril-co-methylacrylat) so in eine Röhre eingefügt, dass man eine Z-förmige Unterteilung des Röhrenlumens erhielt (Abbildung 2D). Im Ischiasserv von Ratten konnten nach drei Monaten Nervendefekte von 14 mm überbrückt werden (Clements et al. 2009).

Eine Alternative zu elektrogesponnenen Fasern besteht darin, Gerüste mit kanallähnlichen Leitstrukturen herzustellen (Abbildung 2C). Ein erfolgversprechendes Verfahren hierfür ist die gerichtete Gefriertrocknung, bei der fingerförmige Eiskristalle in einer Collagendispersion oder Lösung wachsen. Dabei wird das Collagen konzentriert und erzeugt so die Wände orientierter Hohlräume. Mit dieser Methode ist es gelungen, dreidimensionale Konstrukte mit Schwannzellen zu besiedeln (Bozkurt et al. 2009), die nun in Tierversuchen getestet werden.

Die Entwicklung geeigneter physikalischer Strukturen ist wahrscheinlich nicht ausreichend, um künstliche Implantate zu erhalten, die ähnlich geeignet sind wie autologe Nerventransplantate. Dafür ist die chemische Funktionalisierung des Materials mit biologischen Signalmolekülen wahrscheinlich eine weitere Voraussetzung.

Funktionalisierung mit Molekülen der extrazellulären Matrix

Bei der Funktionalisierung geht es darum, durch das implantierte Material körpereigene Zellen (Neurone, Schwannzellen, Endothelzellen) so zu aktivieren, dass die Nervenregeneration gefördert wird (Abbildung 3B-D). Man kann grob zwei Strategien unterscheiden, nämlich die Anlagerung von Molekülen der extrazellulären Matrix (EZM) und die kontrollierte Freisetzung von Wachstumsfaktoren.

Ein nahe liegender Ansatz besteht in der Verwendung von EZM-Molekülen, weil Axone natürlicherweise entlang der von Schwannzellen gebildeten Basallamina wachsen. Proteine oder Peptide werden mit synthetischen Polymeren verbunden. Dies geschieht entweder durch Mischung, Adsorption oder kovalente Bindung (Koh

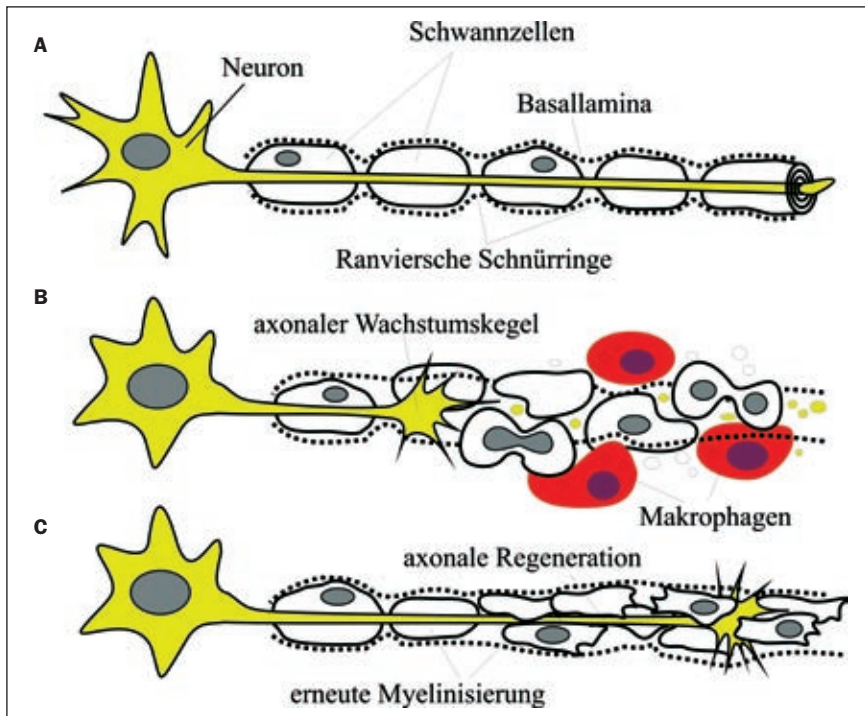


Abb. 1: Regeneration im peripheren Nerven. A: Die meisten Neurone, deren Axone in peripheren Nerven verlaufen, befinden sich im ventralen Rückenmark (Motoneurone), den Dorsalwurzelganglien (sensorische Nervenzellen) oder den Grenzstrangganglien (Neurone des vegetativen Nervensystems). Axone sind vom Myelin der Schwannzellen umhüllt. B: Nach einer Läsion degenerieren Myelinhüllen und Axone distal der Verletzungsstelle. Schwannzellen proliferieren, Makrophagen entfernen degenerierende Fasern. C: An der Verletzungsstelle bilden Neurone neue axonale Wachstumskegel aus, und Axone können entlang der longitudinal angeordneten Schwannzellen und EZM regenerieren. Schwannzellen myelinisieren die neuen Axone.

et al. 2008). Durch diese Funktionalisierung sollen körpereigene Zellen in das Implantat einwandern und so größere Nervenläsionen schließen. Laminine, die Hauptbestandteile der Basallamina, werden dabei am häufigsten verwendet, zumal Laminin-Beschichtungen schon lange zur Modifizierung von Zellkulturschalen verwendet werden. Auch Collagen in Mischungen mit synthetischen Polymeren hat sich als geeignet erwiesen (Schnell et al. 2007). Neben der Verwendung ganzer EZM-Proteine, die vorher extrahiert wurden (Matsumoto et al. 2000), gibt es auch die Strategie, kurze Peptide aus Laminin, Fibronectin oder Collagen zu benutzen (Dalton und Mey 2009; Wang et al. 2008). Hierbei nutzt man die Kenntnis spezifischer Aminosäuresequenzen in der EZM, die Integrin-Rezeptoren auf Schwann- und Nervenzellen aktivieren.

Diese Sequenzen sind nicht nur wegen der intrazellulären Ankopplung von Integrinen an das Zytoskelett adhäsiv, sie aktivieren auch vielfältige physiologische Signalkaskaden im Innern der Zellen (Geiger et al. 2001). Erfolgreich eingesetzt wurden bisher Peptide mit den Aminosäuresequenzen RGD, YIGSR, IKVAV und verschiedene verlängerte Versionen davon. Im Labor der Autoren wurde zum Beispiel gezeigt, dass die kovalente Bindung von GRGDS an elektrogewebene PCL-Fasern deren Eignung als Leitstrukturen für axonales Wachstum verbessert (Klinkhammer et al. 2010). Verschiedene Möglichkeiten der Funktionalisierung durch EZM-Moleküle werden derzeit auch *in vivo* getestet. So wurde eine Chitosanröhre innen mit verschiedenen Peptiden aus Laminin modifiziert. Als Implantat im Ischiasnerv von Ratten förderte eine der gewählten Sequenzen die Nervenregeneration genauso gut wie Allotransplantate, war jedoch körpereigenen Transplantaten noch unterlegen (Wang et al. 2008).

Neben EZM-Proteinen stellen Zelladhäsionsmoleküle (wichtiges Beispiel: L1) eine andere Gruppe oberflächengebundener Signale dar, die das Neuritenwachstum induzieren können. Auch diese Transmembranproteine, die sich also nicht in der EZM sondern auf Zellen befinden, werden zur Funktionalisierung synthetischer Materialien in Betracht gezogen (Webb et al. 2001). Die chemische Funktionalisierung synthetischer Materialien mit Molekülen der EZM war einer der wichtigsten Entwicklungsschritte zur Verbesserung künstlicher Implantate (Ergebnisse: Abbildung 4). Hierbei handelt es sich immer um Signale, die fest

Exkurs 2

Synthetische Materialien für künstliche Nervenbrücken

Polyhydroxysäuren (Abb. 3A). Für die Nervenregeneration werden Polyhydroxysäuren zu Fasern gesponnen, die auch mit natürlichen Proteinen funktionalisierbar sind. Die wichtigsten sind Polylactid (PLA, Stereoisomere: PLLA, PDLA), Polylactid-co-Glycolid (PLGA), Poly(ϵ -Caprolacton) (PCL) und Polyhydroxybuttersäure (PHB). Fasern und Gewebe finden vielfältige Anwendungen im *tissue engineering*, z.B. als Gerüst- und Nahtmaterial.

Polyethylenglycol (PEG; Abb. 3A). Aus PEG synthetisiert man das hydrophobe Star-NCO-Polyethylenglykol-stat-Polypropylenglykol (sPEG), einen sternfö-

migen Polyether mit einem Rückgrat aus 80% Ethylenoxid und 20% Propylenoxid, dessen Isozyanat-Endgruppen zur kovalenten Modifikation anderer Polymere dienen (Abb. 3D).

Hydrogele, z.B. Poly(2-hydroxyethylmethacrylat) (pHEMA) oder Agarose, mit einem hohen Wasseranteil (>90%) können als Gerüste mit strukturierten Kanälen, zur Aufnahme biologisch aktiver Wachstumsfaktoren oder für die Aufnahme elektrogewebener Fasern verwendet werden.

Nicht biologisch abbaubare Polymere für Nervenimplantate sind Silikone, Polyurethan, Polytetrafluorethylen (PTFE), Poly(organo)phosphazan. Polypyrrol ist ein leitfähiges Polymer, das zusätzlich elektrische Stimulation regenerierender Nervenfasern erlaubt.

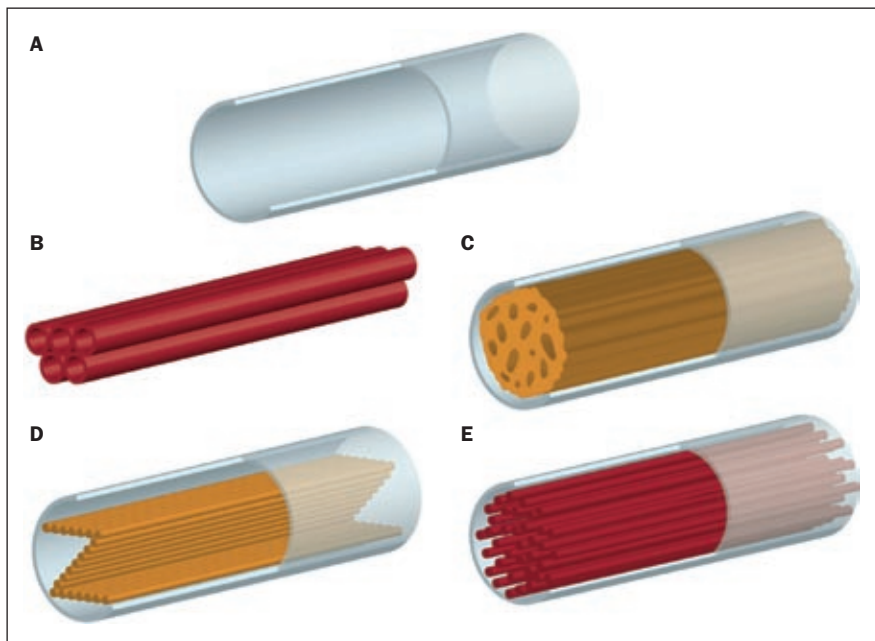


Abb. 2: Konstruktionsstrategien für künstliche Nervenimplantate. A: Leere Röhren zur Verbindung peripherer Nerven bilden die Basis der meisten Implantate. B: Künstliche Nervenbrücke, die aus mehreren zusammen gelagerten hohlen Röhren besteht (Hadlock et al. 1998). C: Durch Gefrierdrying können Gele mit gerichteten Kanälen hergestellt werden (Bozkurt et al. 2009). D: Elektrogewebene Mikrofasern auf Filmen sind im Lumen einer Röhre angeordnet (Clements et al. 2009). E: Elektrogewebene Fasern können auch dreidimensional gesammelt und in Röhren aufgenommen werden (Rumman und Mey, unveröffentlicht).

an Oberflächen gebunden sind. Daneben gibt es eine Anzahl kleinerer, in der Regel sezernierter, Faktoren die für das axonale Wachstum bei der Regeneration in einem gequetschten oder transplantierten Nerv von Bedeutung sind.

Kontrollierte Freisetzung von Wachstumsfaktoren

Einige dieser Faktoren wurden in verschiedenen Studien *in vitro* und *in vivo* getestet, teils mit kontrollierter Ausschüttung, teils

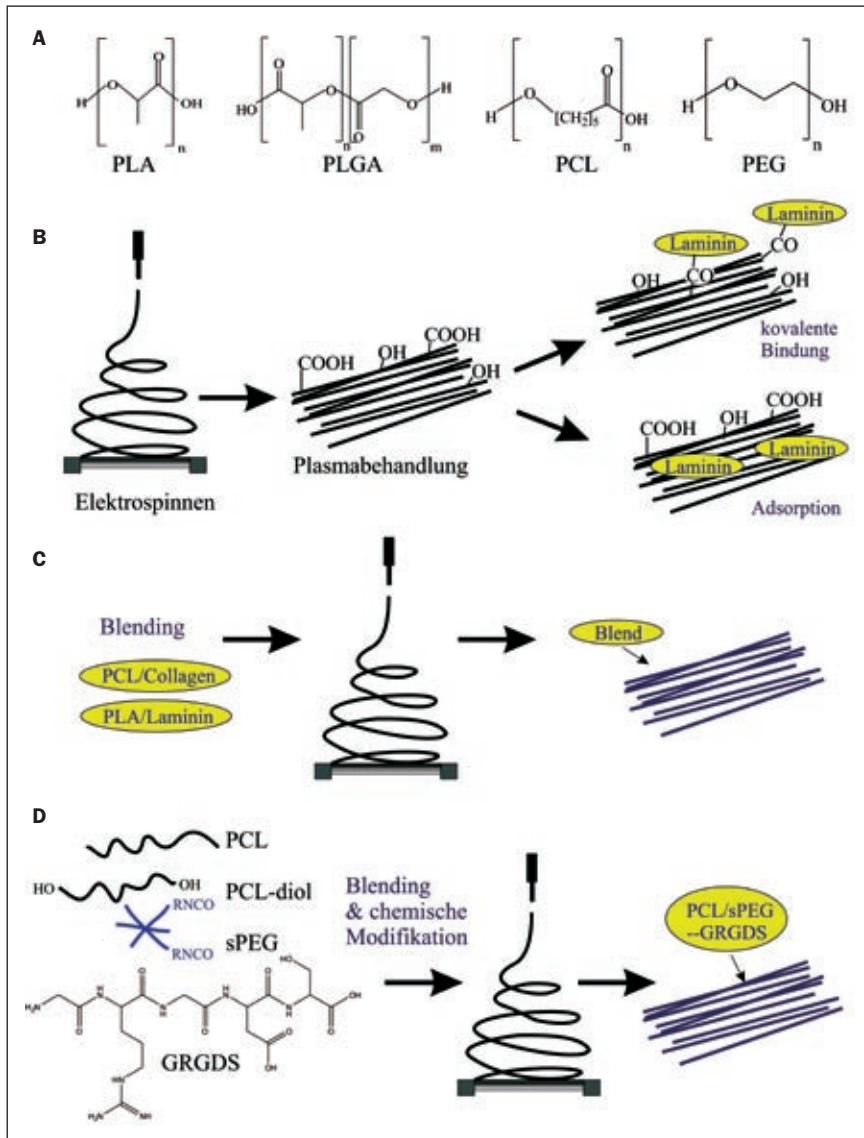


Abb. 3: Funktionalisierung von Leitstrukturen für die Nervenregeneration. A: Strukturformeln synthetischer Polymere, die zur Konstruktion von künstlichen Implantaten verwendet werden (vgl. Exkurs 2); B: Funktionalisierung durch Adsorption oder kovalente Bindung von EZM-Molekülen an elektrogespinnene Polymerfasern (Koh et al. 2008); C: Funktionalisierung durch Mischen (blending) von EZM-Molekülen und Polymerfasern (Schnell et al. 2007); D: Funktionalisierung durch chemische Modifizierung vor dem Elektrosponnen (Klinkhammer et al. 2010).

mit künstlich hergestellten Gradienten. Dafür wurden vor allem zwei Methoden erprobt. Zum einen kann das Implantat mit einer Lösung gefüllt werden, die Wachstumsfaktoren enthält, zum anderen können Carrier-Systeme mit den Wachstumsfaktoren eingeführt werden, die sie dann nach und nach freisetzen. Die letztere Lösung wird bevorzugt, da hier die Freisetzung der Wachstumsfaktoren reguliert und außerdem ein Gradient produziert werden kann, der vermutlich auch im natürlichen Gewebe vorliegt. Verschiedene Probleme müssen gelöst

werden. So sollte die biologische Aktivität des Wachstumsfaktors über eine lange Zeit andauern, besonders im Hinblick auf größere Nervenverletzungen. Zum anderen müssen die Wachstumsfaktoren noch aktiv sein, nachdem das Implantat sterilisiert wurde (de Ruiter et al. 2009). Der Effekt von Wachstumsfaktoren wurde in verschiedenen Experimenten untersucht. In einer Studie konnte eine Nervenlücke von 40 mm im *N. peroneus* von Kaninchen innerhalb von 63 Tagen mithilfe von *glial growth factor* (GGF) geschlossen werden (Mohanna et

al. 2003). Dies war bislang eine der größten Distanzen, die durch Implantate geschlossen werden konnten. In einer anderen Studie wurde der Wachstumsfaktor *glial derived neurotrophic factor* (GDNF) von elektrogespinnenen Fasern freigesetzt. Mit diesen Fasern in der Innenwand einer Röhre gelang die funktionelle Regeneration über 16 mm im Ischiasserv von Ratten (Chew et al. 2007). In anderen Studien wurden die Funktionalisierung mit Wachstumsfaktoren und EZM-Proteinen kombiniert. So diente beispielsweise ein Agarosegel zur Präsentation von Gradienten an *nerve growth factor* (NGF) und Laminin. Dabei hatte neben dem NGF auch der Laminin-Gradient einen positiven Effekt auf die Nervenregeneration (Dodla und Bellamkonda 2008). Da es kaum vergleichende Studien der verschiedenen Strategien zur Funktionalisierung gibt, kann zurzeit nicht gesagt werden, welche der Moleküle am besten für periphere Nervenregeneration geeignet ist.

Einschluss von Zellen ins künstliche Implantat

Den autologen Nerventransplantaten kommen Konstruktionen am nächsten, bei denen regenerationsfördernde Zellen im künstlichen Implantat mit eingebracht werden. Diese Zellen, die körpereigen oder körperfremd sein können, sollen biologische Signale abgeben, die teilweise noch nicht bekannt sind und deren Aktivität durch künstliche Modifizierung kaum nachgeahmt werden kann.

Am besten geeignet hierfür sind Schwanzzellen, die natürlicherweise das PNS bevölkern. Neben Schwanzzellen kommen vor allem olfaktorische Gliazellen, mesenchymale Stammzellen oder genetisch modifizierte Zellen in Frage (Schmidt und Baier Leach 2003). In der Mehrzahl der Versuche zur peripheren Nervenregeneration wurden Schwanzzellen verwendet. Sie unterstützen die Nervenregeneration auf vielfältige Weise, unter anderem weil sie die Büngerschen Bänder bilden, an denen entlang die Axone regenerieren. Zudem synthetisieren Schwanzzellen EZM-Moleküle, geben verschiedene Wachstumsfaktoren ab, unter anderem Neurotrophine, CNTF, GDNF und TGFβ (Boyd und Gordon 2003). Natürlich bringt die Implantation fremder Zellen eine Reihe zusätzlicher Komplikationen mit sich. Zunächst ist die Reinheit der Schwanzzellen-Kultur wichtig, da diese nicht mit Fibroblasten kontaminiert sein darf. Dann stellt sich die Frage, aus welcher Quelle die

Schwanzzellen stammen sollen. Während bei Inzuchtstämmen von Ratten und Mäusen die Entnahme aus neugeborenen oder erwachsenen Tieren gut möglich ist, wird das beim Menschen zum Problem. Für die mögliche Therapie von ZNS-Verletzungen gewinnt man bereits jetzt olfaktorische Gliazellen aus der Rienschleimhaut des Menschen (Kawaja et al. 2009). Vielleicht bietet dies eine Möglichkeit auch für die Herstellung von Implantaten für periphere Nerven. Wegen der grundsätzlichen Probleme der Immunabstoßung bei Implantation von fremdem Gewebe scheint uns die Weiterentwicklung zellfreier künstlicher Nervenbrücken wichtig zu sein.

Klinische Studien mit künstlichen Nervenimplantaten

Es sind bereits mehrere Typen von Implantaten für periphere Nervenregeneration im Menschen zugelassen (Meek und Coert 2008). Diese wurden in mehreren hundert Patienten getestet. *NeuroGen* besteht aus Typ 1-Collagen und wird von der Firma Integra Neuroscience vertrieben (www.integra.ls.com). In der bislang größten Studie mit insgesamt 96 Patienten wurden 126 Nervenverletzungen vor allem in sensorischen Nerven der Arme überbrückt. Sechszwanzig Patienten wurden quantitativ und sechs Patienten qualitativ untersucht, um die funktionelle Wiederherstellung der Nerven zu ermitteln. Bei 45% aller Patienten wurde eine Verbesserung der sensorischen Funktion festgestellt (Wangensteen und Kallianen 2009). *Neurotube* ist ein aus PGA bestehendes Implantat, das von Synovis Life Technologies Inc. produziert wird (www.synovismicro.com). Es wurde in verschiedenen klinischen Studien eingesetzt. Laut einer im Jahr 2000 veröffentlichten Arbeit über PGA-Implantate erhielten 24 Patienten mit Läsionen der Handnerven ein Neurotube-Implantat, einer anderen Gruppe von 74 Patienten wurden körpereigene Nerven transplantiert. Die Nervendefekte betragen zwischen 2 mm und 12 mm. Während der Behandlungszeit wurden mit allen Patienten Rehabilitationsmaßnahmen durchgeführt. Bei insgesamt 18 Patienten kam es auf Grund des Implantats zu Komplikationen, jedoch wurden 91% der Patienten mit PGA-Implantat geheilt, hingegen in der Kontrollgruppe nur 49% der Patienten (Weber et al. 2000). Das dritte zugelassene Implantat heißt *Neurolac* und wird von der Firma Polyganics Inc. vertrieben (www.polyganics.com). Es besteht aus einer Mischung von PLA und PCL. Bisher wurden

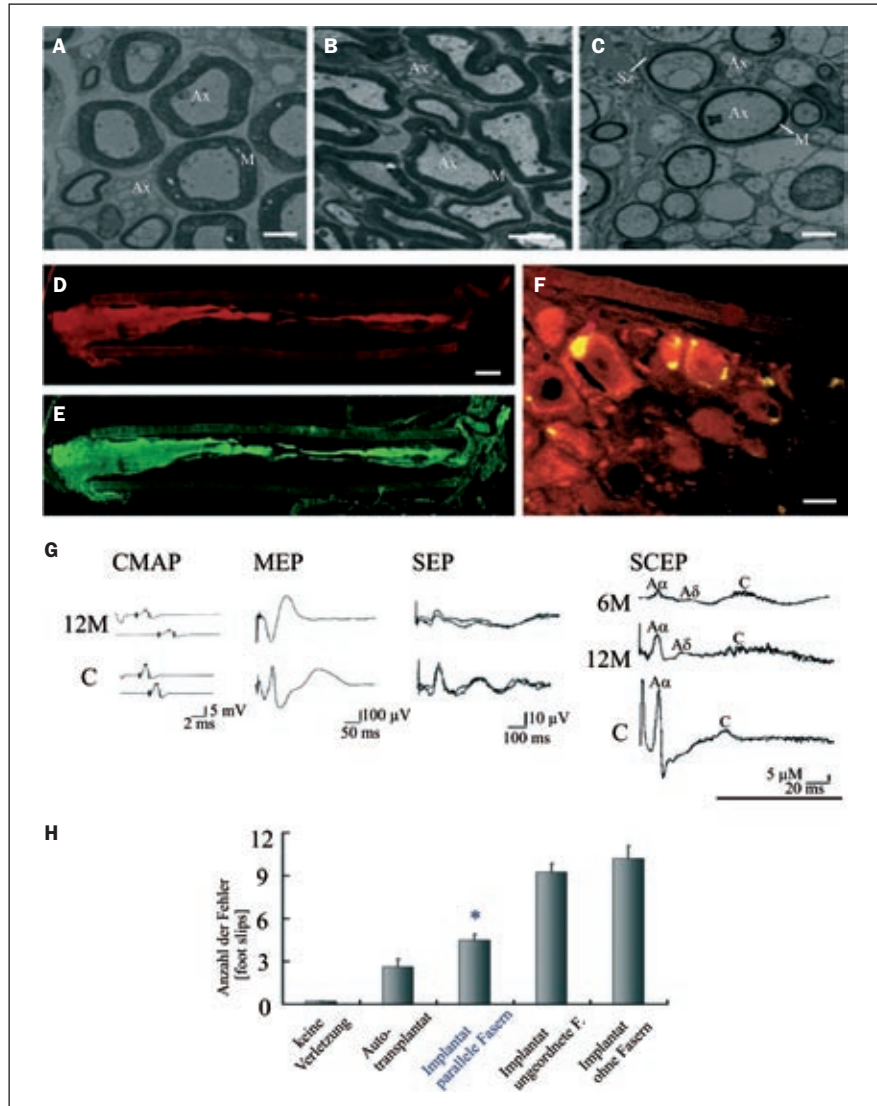


Abb. 4: Experimentelle Ergebnisse mit künstlichen Implantaten. A-C: Elektronenmikroskopische Aufnahmen von Nervenquerschnitten regenerierter Nerven, Maßstab 2 μm : A unverletzter Ischiasserv der Ratte; B: Regeneration durch ein Autotransplantat; c durch ein Implantat mit NGF- und Laminingradienten, Distanz 10 mm, nach vier Monaten; Ax Axone, M Myelinhüllen, Sz Schwanzzelle (Dodla und Bellamkonda 2008); D, E: regenerierte Nervenfasern in einem Implantat mit elektrogenen Mikrofasern; Ischiasserv der Ratte nach vier Monaten, immunhistochemische Färbung von Längsschnitten, oben (rot): Neurofilament, Axone; unten (grün): S100, Schwannzellen (Kim et al. 2008); F: retrogrades FluoroGold-Tracing vom distalen Ende eines Chitosan/PGA-Implantats zeigt axonale Regeneration von Neuronen im Dorsalwurzelganglion, Hunde, sechs Monate nach Implantation (Wang et al. 2005); G: elektrophysiologischer Nachweis der Funktion regenerierter Neurone über eine Lücke von 80 mm, Hunde, nach zwölf Monaten; Collagenimplantate mit Lamininbeschichteten Fasern wurden in den *N. peroneus* eingesetzt: Muskelpotenziale (CMAP) des anterioren Tibialismuskels nach Reizung des Ischiasservs; motorisch evozierte Potenziale (MEP) im *M. tibialis* nach Stimulation des Motorkortex; und somatosensorisch evozierte Potenziale (SEP) abgeleitet über dem somatosensorischen Kortex nach Muskelstimulation und Ableitung des Rückenmarks (SCEP) nach Stimulation des Nervs distal des Implantats (Matsumoto et al. 2000). H: Funktioneller Nachweis der Regeneration durch die in D,E abgebildeten Implantate bei der Ratte. Im *grid walking test* wurde die Anzahl der Fehler beim Laufen über ein Gitter gezählt. Implantate mit parallel ausgerichteten Fasern (*) zeigten bessere Erfolge als Implantate ohne oder mit ungerichteten Fasern, waren aber schlechter als autologe Nerventransplantate (Kim et al. 2008).



zwei klinische Studien veröffentlicht, in denen insgesamt 36 Patienten mit Neurolac behandelt wurden. In einer ersten Studie aus dem Jahr 2003 konnte keine Nervenregeneration festgestellt werden, in einer zweiten war die funktionelle Wiederherstellung der verletzten Nerven genauso gut wie in der Kontrollgruppe (Bertleff et al. 2005).

In Japan werden ebenfalls PGA-Implantate verwendet, die außerdem mit Collagen gefüllt sind, allerdings bei wenigen Patienten. In der neuesten Fallstudie aus dem Jahr 2007 wurden zwei Patienten vorgestellt, die nach Verletzungen von Gesichtsnerven exzellente Heilungsfortschritte erfuhren (Inada et al. 2007). Dieses Implantat wird jedoch nur in Japan verwendet, da es weder in den USA noch in Europa zugelassen ist.

Probleme und Perspektiven

Im Gegensatz zu Verbindungen im ZNS, wie Rückenmark oder Sehnerv, bieten periphere Nerven bereits heute ein Erfolg versprechendes Arbeitsfeld für neuronales *tissue engineering*. Zahlreiche biokompatible Materialien sind entwickelt worden, die großes Potenzial für Therapien im Nervensystem haben. Gleichwohl lassen sich verschiedene Problembereiche identifizieren:

Standardisierung der Erfolgskontrolle. Zahlreiche Experimente verschiedener Biomaterialien sind nicht kompatibel, weil ganz unterschiedliche Zellkulturen, Tierversuche und Kriterien des Regenerationserfolgs verwendet wurden. Überhaupt ist ein großer Anteil der Arbeiten, die innovative Biomaterialien beschreiben, hinsichtlich der biologischen Untersuchungsmethoden recht dürftig. Entzündungsreaktionen, Effekte auf Genexpression und Langzeitwirkungen *in vivo* wurden kaum untersucht. Systematische Vergleiche verschiedener Materialien für künstliche Nervenimplantate sind nötig.

Strukturierte dreidimensionale Implantate. Bisher verwendeten die meisten Studien, bei denen tatsächlich Regeneration *in vivo* untersucht wurde, nur leere Röhren, in denen Axone zunächst auf der inneren Oberfläche des Implantats wuchsen. Eine technische Herausforderung ist daher die Konstruktion von dreidimensionalen Nervenbrücken mit gerichteten internen Strukturen zur Leitung der axonalen Regeneration und der Migration der körpereigenen Schwannzellen. Interessante Ansätze dazu sind die Einbettung parallel ausgerichteter Mikrofasern (Kim et al. 2008; Lietz et al. 2006) und die Herstellung von Kanälen

in Collagenschwämmchen (Bozkurt et al. 2009).

Biomimetische Funktionalisierung von Implantaten. Mit der Verwendung von Proteinen und Peptiden der EZM ahmen künstliche Nervenimplantate schon jetzt Signale natürlicher Nerven nach. Die Anwendung spezifischer Faktoren, die Glia- und Nervenzellen aktivieren, steckt dagegen noch in der Anfangsphase. Neben der Auswahl der molekularen Signale stellen die erforderlichen zeitlichen und räumlichen Aktivitätsmuster eine Herausforderung dar. Neurotrophe Signale könnten z.B. noch nach Monaten und in ansteigenden Gradienten zum distalen Ende eines Implantats nötig sein.

Dreißig-Millimeter-Marke: Die meisten Tierversuche zeigen, dass die Nervenregeneration in den vorhandenen künstlichen Implantaten nur Distanzen von bis zu 30 mm überbrückt. Da für Anwendungen am Menschen auch längere Lücken zu ersetzen sind, wird der Nutzen künstlicher Implantate daran zu messen sein, ob dies erreicht wird. Experimente mit dem Ischiasnerv der Ratte stoßen hier an ihre Grenze. Wir sind überzeugt, dass Erkenntnisse der neurobiologischen Grundlagenforschung sowie Methoden wie das Elektrosplennen, die Gefrierdrying und chemische Funktionalisierung weitere Fortschritte bei der Entwicklung künstlicher Implantate versprechen. Es ist zu hoffen, dass mit diesen Ansätzen effiziente zellfreie Implantate hergestellt werden können, die lagerfähig sind und jederzeit vom Neurochirurgen eingesetzt werden können.

Literatur

- Bertleff, M. J., Meek, M. F. und Nicolai, J. P. (2005): A prospective clinical evaluation of biodegradable Neurolac nerve guides for sensory nerve repair in the hand. *J Hand Surg Am.* 30: 513-518.
- Boyd, J. G. und Gordon, T. (2003): Neurotrophic factors and their receptors in axonal regeneration and functional recovery after peripheral nerve injury. *Mol Neurobiol.* 27: 277-324.
- Bozkurt, A., Deumens, R., Beckmann, C., Olde Damink, L., Schugner, F., Heschel, I., Sellhaus, B., Weis, J., Jahnen-Dechent, W., Brook, G. A. und Pallua, N. (2009): In vitro cell alignment obtained with a Schwann cell enriched microstructured nerve guide with longitudinal guidance channels. *Biomaterials.* 30: 169-179.
- Chew, S. Y., Mi, R., Hoke, A. und Leong, K. W. (2007): Aligned protein-polymer composite fibers enhance nerve regeneration: a potential tissue-engineering platform. *Adv Funct Mat.* 17: 1288-1296.
- Clements, I. P., Kim, Y.-T., English, A. W., Lu, X., Chung, A. und Bellamkonda, R. V. (2009):

Thin-film enhanced nerve guidance channels for peripheral nerve repair. *Biomaterials.* 30: 3834-3846.

- Dalton, P. D. und Mey, J. (2009): Neural interactions with materials. *Frontiers in Bioscience.* 14: 769-795.
- de Ruiter, G. C., Malessy, M. J., Yaszemski, M. J., Windebank, A. J. und Spinner, R. J. (2009): Designing ideal conduits for peripheral nerve repair. *Neurosurg Focus.* 26: E5.
- Dodla, M. C. und Bellamkonda, R. V. (2008): Differences between the effect of anisotropic and isotropic laminin and nerve growth factor presenting scaffolds on nerve regeneration across long peripheral nerve gaps. *Biomaterials.* 29: 33-46.
- Geiger, B., Bershadsky, A., Pankov, R. und Yamada, K. M. (2001): Extracellular matrix - cytoskeleton crosstalk. *Nat Rev Mol Cell Biol.* 2: 794-805.
- Hadlock, T., Elisseeff, J., Langer, R., Vacanti, J. und Cheney, M. (1998): A tissue-engineered conduit for peripheral nerve repair. *Arch Otolaryngol Head Neck Surg.* 124: 1081-1086.
- Inada, Y., Hosoi, H., Yamashita, A., Morimoto, S., Tatsumi, H., Notazawa, S., Kanemaru, S. und Nakamura, T. (2007): Regeneration of peripheral motor nerve gaps with a polyglycolic acid-collagen tube: technical case report. *Neurosurgery.* 61: E1105-E1107.
- Kawaja, M. D., Boyd, J. G., Smithson, L. J., Jahed, A. und Doucette, R. (2009): Technical strategies to isolate olfactory ensheathing cells for intraspinal implantation. *J Neurotrauma.* 26: 155-177.
- Kim, Y. T., Haftel, V. K., Kumar, S. und Bellamkonda, R. V. (2008): The role of aligned polymer fiber-based constructs in the bridging of long peripheral nerve gaps. *Biomaterials.* 29: 3117-3127.
- Klinkhammer, K., Bockelmann, J., Simitzis, C., Brook, G. A., Grafarend, D., Groll, J., Möller, M., Mey, J. und Klee, D. (2010): Functionalization of electrospun fibers of poly(epsilon-caprolactone) with star shaped NCO-poly(ethylene glycol)-stat-poly(propylene glycol) for neuronal cell guidance. *J Mater Sci Mater Med.* in press.
- Koh, H. S., Yong, T., Chan, C. K. und Ramakrishna, S. (2008): Enhancement of neurite outgrowth using nano-structured scaffolds coupled with laminin. *Biomaterials.* 29: 3574-3582.
- Lietz, M., Dreesmann, L., Hoss, M., Oberhoffner, S. und Schloschauer, B. (2006): Neuro tissue engineering of glial nerve guides and the impact of different cell types. *Biomaterials.* 27: 1425-1436.
- Matsumoto, K., Ohnishi, K., Kiyotani, T., Sekine, T., Eng, H. U. M., Nakamura, T., Endo, K. und Shimizu, Y. (2000): Peripheral nerve regeneration across an 80-mm gap bridged by a polyglycolic acid (PGA)-collagen tube filled with laminin-coated collagen fibers: a histological and electrophysiological evaluation of regenerated nerves. *Brain Res.* 868: 315-328.

- Meek, M. F. und Coert, J. H. (2008): US Food and Drug Administration/Conformit Europe-approved absorbable nerve conduits for clinical repair of peripheral and cranial nerves. *Ann Plast Surg.* 60: 466-472.
- Mohanna, P. N., Young, R. C., Wiberg, M. und Terenghi, G. (2003): A composite poly-hydroxybutyrate-glia growth factor conduit for long nerve gap repairs. *J Anat.* 203: 553-565.
- Schmidt, C. E. und Baier Leach, J. (2003): Neural tissue engineering: strategies for repair and regeneration. *Annu Rev Biomed Eng.* 5: 293-347.
- Schnell, E., Klinkhammer, K., Balzer, S., Brook, G. A., Klee, D., Dalton, P. D. und Mey, J. (2007): Guidance of glial cell migration and axonal growth on electrospun nanofibers of poly- α -caprolactone and a collagen/poly- α -caprolactone blend. *Biomaterials.* 28: 3012-3025.
- Sulaiman, O. A. R., Boyd, J. G. und Gordon, T. (2005): Axonal regeneration in the peripheral nervous system of mammals. In: Kettenmann, H. und Ransom, B. R. (Hrsg.), *Neuroglia*. Oxford University Press, Oxford, New York, pp. 454-466.
- Wang, W., Itoh, S., Matsuda, A., Aizawa, T., Demura, M., Ichinose, S., Shinomiya, K. und Tanaka, J. (2008): Enhanced nerve regeneration through a bilayered chitosan tube: the effect of introduction of glycine spacer into the CYIGSR sequence. *J Biomed Mater Res A.* 85: 919-928.
- Wang, X., Hu, W., Cao, Y., Yao, J., Hu, J. und Gu, X. (2005): Dog sciatic nerve regeneration across 30 mm defect bridged by a chitosan/PGA artificial nerve graft. *Brain.* 128: 1897-1910.
- Wangenstein, K. J. und Kalliainen, L. K. (2009): Collagen tube conduits in peripheral nerve repair: a retrospective analysis. *J Hand (N Y)*. doi: 10.1007/s11552-009-9245-0.
- Webb, K., Budko, E., Neuberger, T. J., Chen, S., Schachner, M. und Tresco, P. A. (2001): Substrate-bound human recombinant L1 selectively promotes neuronal attachment and outgrowth in the presence of astrocytes and fibroblasts. *Biomaterials.* 22: 1017-1028.
- Weber, R. A., Breidenbach, W. C., Brown, R. E., Jabaley, M. E. und Mass, D. P. (2000): A randomized prospective study of polyglycolic acid conduits for digital nerve reconstruction in humans. *Plast Reconstr Surg.* 106: 1036-1046.

Kurzbiografien

Isabell Kohholt: Studium der Geschichte und Biologie an der RWTH Aachen, erstes Staatsexamen 2010; seit 2009 Forschungsprojekt zur Entwicklung künstlicher Implantate für die Nervenregeneration.

Jörg Mey: Studium der Geschichte, Philosophie und Biologie in Freiburg und Tübingen; Auslandsstudium in Kanada, 1987 Bachelor of Science an der Brock University, St. Catharines, Ontario. 1990 Staatsexamen (Lehramt) in den Fächern Biologie und Geschichte. 1994 Promotion an der Universitäts-Augenklinik und am Max-Planck-Institut für Entwicklungsbiologie, Tübingen. 1994-96 Postdoc am Shriver Center/Harvard Medical School, Boston; 1996 Assistent am Institut für Biologie II der RWTH Aachen; 2000 Habilitation im Fach Zoologie; 2001-2003 Vertretungsprofessur für Allgemeine Biologie und Zellbiologie, dann für Zelluläre Neurobiologie, seit 2007 außerplanmäßiger Professor.

Korrespondenzadresse

Jörg Mey

Institut für Biologie II, RWTH Aachen

Mies-van-der-Rohe-Str. 15

52074 Aachen

Tel.: +49 241-802 08 26

Fax: +49 241-802 21 33

E-Mail: mey@bio2.rwth-aachen.de

Stipendien für die Göttinger Jahrestagung 2011

Die Neurowissenschaftliche Gesellschaft e.V. stellt wieder Reisestipendien für die Teilnahme am 9th Göttingen Meeting of the German Neuroscience Society (23.-27. März 2011) zur Verfügung.

Bewerben können sich Doktoranden und junge Postdocs, die max. 35 Jahre alt sind.

Das Reisestipendium in Höhe von 300 Euro wird in bar auf der Tagung ausgezahlt.

Die Bewerbung sollte folgende Unterlagen enthalten:

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

Bewerbungsschluss ist der **15. Oktober 2010**.

Die Bewerbung erfolgt über die Website der Neurowissenschaftlichen Gesellschaft e.V. (<http://nwg.glia.mdc-berlin.de/de/stipends/>). Postalisch oder per E-Mail eingesandte Bewerbungen werden nicht bearbeitet.

Aufruf zu Kandidatenvorschlägen für die Vorstandswahl der NWG 2011

Laut Satzung ist im Januar 2011 die Wahl des NWG-Vorstandes für die Amtsperiode 2011-2013, die mit dem Ende der Göttinger Tagung am 27. März 2011 beginnen wird, durchzuführen.

Alle Mitglieder sind aufgefordert, Vorschläge für die Positionen der Sektions-

sprecher, des Schatzmeisters, des Generalsekretärs und des Vizepräsidenten bei der Geschäftsstelle per E-Mail (gibson@mdc-berlin.de) einzureichen.

Das Amt des Präsidenten steht nicht zur Wahl, laut Satzung wird der Vizepräsident der vorangegangenen Amtspe-

riode automatisch Präsident der nächsten Amtsperiode.

Der Stichtag für die Einsendung von Vorschlägen ist der **15. September 2010**.

Es können nur Vorschläge berücksichtigt werden, die die komplette postalische Adresse, die Telefonnummer und die E-Mail-Adresse des Kandidaten enthalten.



Signalwandlung und Signalübertragung: Die zwei Seiten eines Fotorezeptors

Andreas Gießl, Hanna Regus-Leidig und Johann Helmut Brandstätter

Zusammenfassung

Sehen beginnt in hochspezialisierten sensorischen Nervenzellen, den Stäbchen- und Zapfen-Fotorezeptoren. Ihre Aufgabe ist die Aufnahme und Umwandlung von Lichtteilchen in elektrische Signale, welche sie in höchster Präzision auf das nachfolgende Netzwerk der Retina übertragen. Fotorezeptoren haben die Fähigkeit, sich in ihrer Aktivität ständig den vorherrschenden Lichtverhältnissen anzupassen. Man stelle sich eine stockdunkle Nacht vor, in der es nur vereinzelte Lichtteilchen gibt, die auf die Retina treffen und von den Fotorezeptoren aufgenommen werden und im Vergleich dazu einen strahlend hellen Sonntag mit Milliarden von Lichtteilchen, die auf die Fotorezeptoren einwirken. Auf diese Weise wird einem bewusst, dass die Fotorezeptoren zwei grundlegende Herausforderungen zu bewältigen haben: Sie müssen äußerst empfindlich sein – schon ein einzelnes Lichtteilchen reicht aus, um eine Aktivitätsveränderung in einem Stäbchenfotorezeptor auszulösen – und gleichzeitig müssen sie eine ungeheure dynamische Bandbreite an Lichtintensitäten wahrnehmen, die mehrere Zehnerpotenzen umfasst. Um diese Anforderungen erfüllen zu können, haben die Fotorezeptoren abgegrenzte, strukturell und funktionell spezialisierte Kompartimente entwickelt, welche in diesem Beitrag näher beschrieben werden sollen: Das Fotorezeptoraußensegment, welches die Aufgabe der Signalwandlung inne hat und die Endigungen der Fotorezeptoren mit ihren hochkomplexen Bandsynapsen, welche die Aufgabe der Signalübertragung übernehmen.

Abstract

Signal Transduction and Signal Transmission: The Two Faces of a Photoreceptor.

Vision begins in highly specialized light-sensing neurons, the rod and cone photoreceptors. Their task is to absorb photons, to transduce the physical stimulus into neuronal signals, to transmit the signals to the parallel signal processing pathways of the subsequent retinal network with the highest possible fidelity and to continuously adapt to changes in stimulus intensities. If you imagine a pitch-black night with only a few photons hitting the retina and being absorbed by the photoreceptors and a bright sunny day with the photoreceptors being bombarded by billions of photons, you realize that a photoreceptor faces two fundamental challenges: it has to detect the light signal with highest sensitivity, e.g. a single photon leads to a change in the membrane potential of a rod photoreceptor and, at the same time, encode light intensities covering a broad dynamic range of several orders of magnitude. To fulfill these demands, photoreceptors have developed separate, structurally and functionally specialized compartments, which are the topic of this article: the outer segment for signal transduction and the terminal with its highly complex ribbon synapse for signal transmission.

Keywords: vertebrate retina; photoreceptors; signal transduction; adaptation; connecting cilium; ribbon synapse

Morphologische Merkmale der Fotorezeptoren

Die Wirbeltier-Retina besteht aus fünf Klassen von Nervenzellen: Fotorezeptoren, Bipolarzellen, Horizontalzellen, Amakrinzellen und Ganglienzellen. Die Fotorezeptoren sind die sensorischen,

lichtaufnehmenden Nervenzellen. Während der Entwicklung entsteht das Auge aus einer Ausstülpung des Zwischenhirns, dem Augenbläschen, welches sich in weiteren Entwicklungsschritten nach innen wölbt. Aus diesem Grund weisen die fertig ausgebildeten Fotorezeptoren mit ihrem lichtempfindlichen apikalen Komparti-

ment, dem Außensegment, in Richtung Pigmentepithel – also weg vom Licht, das durch die Pupille in den Augenbecher fällt (Abbildung 1). Das Außensegment der Fotorezeptoren ist entwicklungsgeschichtlich betrachtet ein modifiziertes Cilium. Dies bedeutet, dass sich die lichtempfindlichen und für eine effiziente Lichtaufnahme verantwortlichen Membranstapel des Außensegments strukturell von einem primären Cilium ableiten lassen (Exkurs 1). Es gibt zwei Typen von Fotorezeptoren – Stäbchen und Zapfen –, die unterschiedliche Aufgaben beim Sehen erfüllen. Während die Stäbchen für das Dämmerungs- und Nachtsehen verantwortlich sind, üben Zapfen ihre Funktion im hellen Tageslicht aus. Die beiden Fotorezeptortypen können anhand der Architektur ihrer Außensegmente leicht unterschieden werden. Das längere, schmale Außensegment der Stäbchen besteht aus dicht gepackten, von der Plasmamembran vollständig abgetrennten Membranscheiben (*Disks*). Die kürzeren, konisch zulaufenden Außensegmente der Zapfen hingegen bestehen aus Einstülpungen der Plasmamembran, die direkt mit dem extrazellulären Milieu in Verbindung stehen (Abbildung 1). In beiden Zelltypen ist das lichtempfindliche Außensegment über eine kleine intrazelluläre Brücke – dem Verbindungscilium – mit dem Innensegment verbunden, gefolgt vom Zellkörper und der Synapse am basalen Ende des Fotorezeptors (Abbildung 1), (siehe Übersichtsartikel von Kennedy und Malicki 2009).

Die Fototransduktion: Licht AN / Aktivierung

Die Stäbchen und Zapfen bedienen sich in der Fototransduktion – der Umwandlung von Lichtteilchen in elektrische Signale – ähnlicher Mechanismen und Proteine. Für die meisten an der Fototransduktion beteiligten Proteine gibt es jedoch spezifische Isoformen für das Stäbchen- und das Zapfensystem. Der Fototransduktionsprozess des Stäbchensystems ist wahrscheinlich die am besten verstandene G-Protein-gekoppelte Signaltransduktionskaskade (Luo et al. 2008), und so werden wir uns im folgenden Abschnitt über die Fototransduktionsmechanismen ausschließlich auf die Vorgänge in Stäbchen konzentrieren (Abbildung 2).

Sehen beginnt mit einem einzelnen Lichtteilchen, welches in einer der *Disks* im Außensegment eines Stäbchens aufgenommen wird und dort das Sehpigment (auch Sehpurpur genannt) aktiviert und damit

eine biochemische Signalkaskade in Gang setzt, die letztlich in einem elektrischen Signal endet. Die *Disk*-Membranen der Außensegmente beherbergen die komplette molekulare Proteinmaschinerie der Fototransduktion. Die häufigsten Proteine des Außensegments sind die Sehpigmente, die aus einem *Opsin* (einem G-Protein-gekoppelten Rezeptor) und einem *Chromophor* (einem Metaboliten des Vitamin A = 11-cis-Retinal) zusammengesetzt sind (Abbildung 2A). Der Einfachheit halber verwenden wir zur Benennung des Sehpigments den gebräuchlichen Begriff *Rhodopsin* (*Opsin* + *Chromophor*).

Wenn ein Lichtteilchen mit ausreichender Energie auf *Rhodopsin* (*R*) trifft, verändert das an das *R* gebundene 11-cis-Retinal seine Gestalt und rotiert in die all-trans-Form. Auf diese Weise wird *R* über mehrere Zwischenzustände zu *Metarhodopsin II* (*R**), was dem aktivierten Zustand des *R* entspricht (Abbildung 2B). Im Folgenden bindet und aktiviert *R** etliche *Transducin*-Moleküle (G_i ; ein G-Protein), die aus den drei Untereinheiten $G_i\alpha$, $G_i\beta$ und $G_i\gamma$ bestehen. Dieser Vorgang katalysiert einen Austausch von *Guanosindiphosphat* (*GDP*) gegen *Guanosintriphosphat* (*GTP*) in der α -Untereinheit des G_i . Die aktivierte $G_i\alpha$ -*GTP*-Untereinheit löst sich anschließend von den $G_i\beta\gamma$ -Untereinheiten – und damit auch vom *R** – und bindet an die γ -Untereinheit einer *Phosphodiesterase* (*PDE*) (Abbildung 2B). Diese Bindung hebt die Hemmung der katalytischen $\alpha\beta$ -Untereinheiten der *PDE* auf und erlaubt dem Enzym aktiv zu werden und zyklisches *Guanosinmonophosphat* (*cGMP*) – den *second-messenger* der Fototransduktion – zu *GMP* zu spalten. Dadurch sinkt der *cGMP*-Spiegel im Außensegment, was zur Schließung der nicht-selektiven, *cGMP*-abhängigen Ionenkanäle in der Plasmamembran führt und somit zu einer Hemmung des steten Na^+ - und Ca^{2+} -Einstroms, den man in Dunkelheit beobachten kann (vergleiche Abbildung 2A und 2B). Die Hemmung des Einstroms von positiv geladenen Ionen resultiert in einer Hyperpolarisation der Zellmembran und führt damit zu einer herabgesetzten oder gänzlich unterbrochenen Ausschüttung von Glutamat (dem Neurotransmitter der Fotorezeptoren) an der synaptischen Endigung des Stäbchens (Arshavsky et al. 2002; Yau und Hardie 2009; Burns 2010). Durch viele Signal-Amplifikationschritte in der Fototransduktionskaskade – auf die hier nicht genauer eingegangen werden kann – ist es möglich, sogar ein einzelnes aufgenommenes Lichtteilchen in ein elektrisches Signal umzuwandeln.

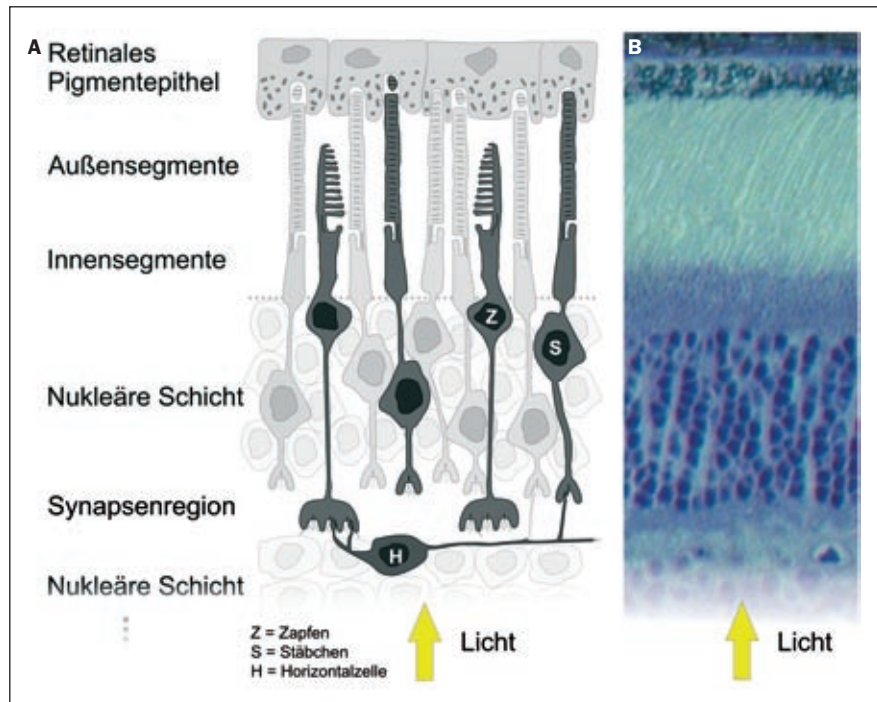


Abb. 1: Stäbchen und Zapfen der Säuger-Retina. A: Schematische Darstellung und B: gefärbter vertikaler Semidünnschnitt durch die äußeren Bereiche der Maus-Retina. Dargestellt sind Stäbchen, Zapfen und Horizontalzellen, welche beide Arten von Fotorezeptoren kontaktieren. Die lichtempfindlichen Fotorezeptoraußensegmente sind dem einfallenden Licht abgewandt.

Die Fototransduktion: Licht AUS / Deaktivierung

Der Fotorezeptor muss sich nach seiner Aktivierung schnell wieder erholen, damit er mit ausreichender Geschwindigkeit auf weitere nachfolgende Lichtreize reagieren kann. Die sehr komplexen Deaktivierungsschritte in der Fototransduktion sind noch wenig verstanden und stehen im Fokus der Forschung (Burns 2010). Um das Fototransduktionssystem komplett zu deaktivieren, muss jeder einzelne Schritt in der Fototransduktionskaskade abgeschaltet werden.

G_i : Im Prinzip würde zur Deaktivierung von G_i der thermische Zerfall von R^* ausreichen, aber dieser Zerfall ist etwa 1000-fach langsamer als die Dauer einer Lichtantwort. Deshalb ist eine schnellere Abschaltung von R^* durch einen spezifischen Mechanismus notwendig (Burns und Arshavsky 2005). Hierbei wird R^* durch eine *Rhodopsinkinase* (*G protein-coupled-receptor-kinase 1*, *GRK1*) mehrfach am C-Terminus phosphoryliert. Nach der Phosphorylierung von R^* (R^*-P) durch *GRK1* bindet das Protein *Arrestin* (*ARR*) mit hoher Affinität an R^*-P und verhindert damit die Bindung und Aktivierung wei-

terer G_i -Moleküle (Abbildung 2C). Fasst man die Abläufe zusammen, so sind sowohl die Phosphorylierung durch *GRK1* als auch die Bindung von *ARR* an R^*-P absolut notwendige Schritte für die Erholung der Lichtantwort in Stäbchen.

PDE: Die Beendigung der *PDE*-Aktivität wäre durch eine Spaltung von *GTP*, welches an der $G_i\alpha$ -Untereinheit der *PDE* gebunden ist, zu erreichen. Wie alle heterotrimeren G-Proteine besitzt auch $G_i\alpha$ eine intrinsische *GTPase*-Aktivität, mit deren Hilfe sich die *PDE* selbst deaktivieren könnte – aber auch in diesem Fall wäre die Deaktivierung, verglichen mit der Dauer einer Lichtantwort, viel zu langsam. Die langsame *GTPase*-Aktivität wird in den Stäbchen durch einen Multi-Proteinkomplex beschleunigt, der aus den Proteinen *regulator of G-protein signaling 9* (*RGS9*) mit der dazugehörigen G-Protein-Untereinheit $G\alpha_s$ und dem *RGS9*-membranverankernden Protein *R9AP* besteht (Abbildung 2C). Dieser *RGS9*-Komplex ist essenziell für die schnelle Deaktivierung von $G_i\alpha$ -*GTP*-*PDE* und damit für die Erholung der Lichtantwort der Stäbchen.

cGMP-abhängige Ionenkanäle: Um nach einer Lichtantwort den Fotorezeptor wieder zurück in einen erregbaren Zustand zu



bringen, müssen die zuvor geschlossenen *cGMP*-abhängigen Ionenkanäle in der Plasmamembran geöffnet werden. Dazu muss die *cGMP*-Konzentration im Außensegment ansteigen, was durch einen Stopp der *cGMP*-Spaltung, die Deaktivierung der *G_α-GTP-PDE* und das Abschalten von *R** erreicht wird. Zusätzlich muss *cGMP* durch eine *Guanylylcyclase (GC)* neu synthetisiert werden. Im Dunkeln wird der Ca^{2+} -Einstrom durch die *cGMP*-abhängigen Ionenkanäle von einem gleich starken Ca^{2+} -Ausstrom über einen ständig aktiven $\text{Na}^+/\text{Ca}^{2+}$, K^+ -Austauscher (*NCKX*) in der Plasmamembran des Außensegments ausgeglichen (Schnetkamp 2004; Wensel 2008) (Abbildung 2C). Die relativ hohe Ca^{2+} -Konzentration im Außensegment inhibiert dabei die *GC*. Im Hellen führt

das Schließen der *cGMP*-abhängigen Ionenkanäle zu einer Verringerung der Ca^{2+} -Konzentration, was eine Erhöhung der Aktivität der *GC* zur Folge hat. Dadurch steigt die *cGMP*-Konzentration an und die *cGMP*-abhängigen Ionenkanäle werden wieder geöffnet.

Wir sind uns bewusst, dass wir die überaus komplexe Biochemie der Fototransduktion lediglich oberflächlich behandeln konnten, eine detailliertere Darstellung hätte den Rahmen dieses Beitrags jedoch überschritten. Die aktuelle Forschung im Bereich der Fototransduktion konzentriert sich vor allem auf die Untersuchung der Mechanismen in den Zapfen, welche für das Sehen beim Menschen eine weitaus wichtigere Rolle spielen als die Stäbchen (Fu und Yau 2007).

Lichtadaptation und Proteinverlagerungen

In einem Prozess, den man Lichtadaptation nennt, passen die Stäbchen und Zapfen ihre Empfindlichkeit an sich ändernde Lichtverhältnisse an. Damit ist gemeint, dass bei einer Abfolge von Lichtreizen mit steigender Intensität die Stärke der Lichtantwort ab- und die Geschwindigkeit zunimmt. Die Mechanismen der Lichtadaptation sind sehr vielfältig (Pugh et al. 1999; Burns und Arshavsky 2005). Einer dieser Mechanismen basiert auf der Umverteilung von Proteinen der Fototransduktionskaskade zwischen den Kompartimenten der Fotorezeptoren (Sokolov et al. 2002).

Im Dunkeln befindet sich das *ARR* fast ausschließlich im inneren Segment der Stäbchen, während 80-90% des *G_i* im Außensegment vorliegt (Orisme et al. 2010). Im Hellen wird *ARR* in das äußere Segment verlagert, während sich das *G_i* in die entgegengesetzte Richtung bewegt (Burns und Arshavsky 2005). Eine viel diskutierte und noch unbeantwortete Frage ist, ob *ARR* und *G_i* aktiv transportiert werden oder ob sie sich passiv durch Diffusion bewegen. Ebenso wichtig ist die Frage nach der funktionellen Bedeutung dieser Proteinverlagerung. Zahlreiche Experimente belegen, dass der Ortswechsel von *G_i* eine entscheidende Rolle in der Lichtadaptation der Stäbchen spielt, während *G_i* in Zapfen nicht verlagert wird (Rosenzweig et al. 2007). Eine aktuelle Studie zeigte jedoch, dass *G_i* auch in Zapfen verlagert werden kann – allerdings nur unter hohen, nicht physiologischen Lichtstärken, was letztendlich die Blendung der Zapfen zur Folge hat. Man könnte den Prozess der *G_i*-Verlagerung als evolutive Anpassung beider Fotorezeptortypen betrachten: Sie erlaubt den Stäbchen, sich den Lichtverhältnissen in einer Art von „Energiesparmodus“ anzupassen, während die ausbleibende Verlagerung von *G_i* im Zapfensystem eine Überbelichtung unter allen natürlich vorkommenden Lichtverhältnissen vermeidet (Lobanova et al. 2010).

Die Umverteilung von *ARR* scheint in der Lichtadaptation keine Rolle zu spielen, vielmehr werden hierdurch die Stäbchen einfach abgeschaltet. Eine Hypothese ist, dass der Ortswechsel von *ARR* dem Schutz der Stäbchen vor lichtinduziertem Zelltod dient (Slepak und Hurley 2008).

Das Verbindungscilium – Durchgang zwischen dem Innen- und Außensegment

Jeden Tag werden 10% des Außensegments eines Stäbchens erneuert. Dieser enorme Membranumsatz setzt einen effizienten Transport aller *Disk*-Komponenten von

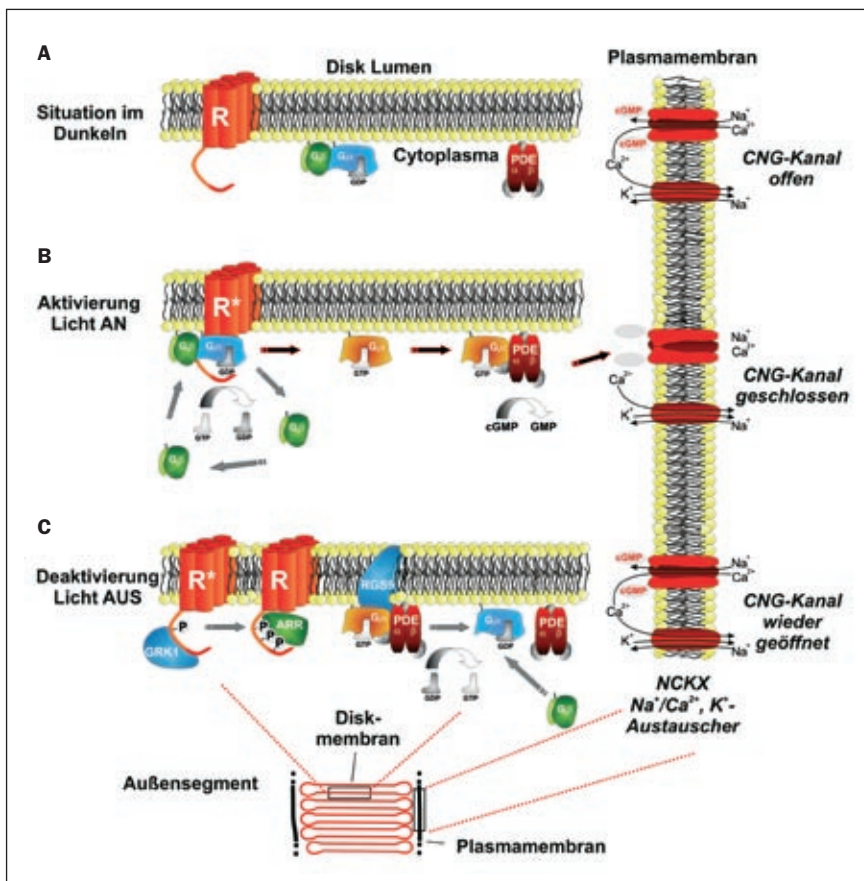


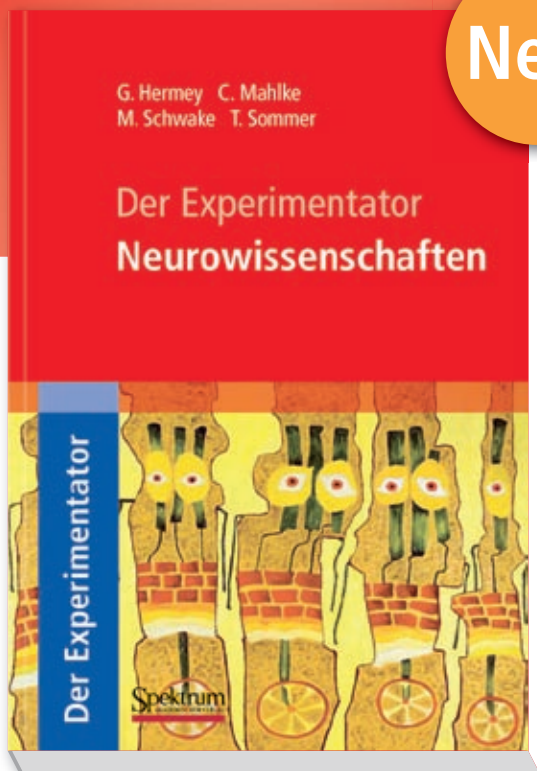
Abb. 2: Fototransduktionskaskade der Stäbchen. Das Schema illustriert die an der Fototransduktion beteiligten Moleküle und Reaktionsabläufe in den *Disks* und an der Plasmamembran des Stäbchen-Außensegments. **A:** Im Dunkeln: *Disk*-Membran mit inaktivem *Rhodopsin (R)*, *Transducin (G_α- und G_βγ-Untereinheiten)* und der *Phosphodiesterase (PDE)*. Die *cGMP*-abhängigen Ionenkanäle in der *Plasmamembran (CNG-Kanäle)* sind geöffnet. **B:** Im Licht: *Disk*-Membran mit aktiviertem *R (R*)*, *Transducin* und *PDE*. Die *CNG-Kanäle* in der *Plasmamembran* sind geschlossen. **(C)** *Disk*-Membran und die Deaktivierung von *R** durch Phosphorylierung durch die *Rhodopsinkinase (GRK1)*, die Bindung von *Arrestin (ARR)* und die *Transducin-/ PDE*-Deaktivierung durch den *RGS9-Komplex*. Die *CNG-Kanäle* in der *Plasmamembran* werden wieder geöffnet.

Der Experimentator:

Neurowissenschaften

Neu!

- ▶ Standardmethoden der Neurowissenschaften
- ▶ Fokus auf der Analyse des Vertebratengehirns
- ▶ Mit vielen Tipps und Tricks zur Bewältigung des Laboralltags



G. Hermeij C. Mahlke
M. Schwake T. Sommer

Der Experimentator Neurowissenschaften

Dieser neue Band in der erfolgreichen EXPERIMENTATOR-Reihe soll dem angehenden Neurowissenschaftler einen Überblick über Fragestellungen und Methoden der neurowissenschaftlichen Forschung geben. Deshalb beschreiben die Autoren gut etablierte Standardmethoden und geben Einblicke in die aktuellen Trends und Entwicklungen, die die moderne neurowissenschaftliche Forschung vorantreiben. Der Fokus des Buches liegt auf der Erklärung von grundsätzlichen Mechanismen und Versuchsprinzipien. Zudem weist es auf viele „kleine“ Tricks des Laboralltags hin, die dem EXPERIMENTATOR das Leben erheblich erleichtern können.

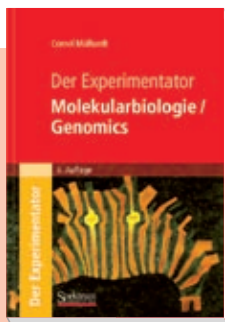
Inhaltlich ist der Band auf die Analyse des Vertebratengehirns fokussiert, da es die Möglichkeit bietet, komplexe neuronale Vorgänge zu untersuchen, die z.B. für das Lernen, aber auch für die Analyse neuronaler Erkrankungen von Bedeutung sind. Methodisch wird dabei der Bogen gespannt von molekularen, proteinbiochemischen, zellbiologischen und elektrophysiologischen Ansätzen, über die Etablierung transgener Mausmodelle und deren Analyse (z.B. in verhaltensbiologischen Studien) bis hin zu nicht-invasiven Imaging-Methoden, die zur Untersuchung des menschlichen Gehirns einsetzbar sind.

Guido Hermeij / Claudia Mahlke / Michael Schwake / Tobias Sommer

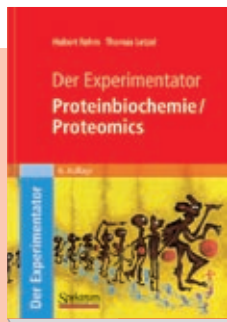
Der Experimentator: Neurowissenschaften

1. Aufl. 2010, 268 S. 100 Abb., kart.
€ (D) 32,95 / € (A) 33,88 / CHF 44,50
ISBN 978-3-8274-2368-9
Erscheint: September 2010

Weitere Experimentatoren:



Corneli Mülhardt
**Der Experimentator:
Molekularbiologie / Genomics**
6. Aufl. 2009, 324 S., kart.
€ (D) 32,95 / € (A) 33,88 / CHF 44,50
ISBN 978-3-8274-2036-7



Hubert Rehm / Thomas Letzel
**Der Experimentator:
Proteinbiochemie / Proteomics**
6. Aufl. 2010, 388 S., kart.
€ (D) 32,95 / € (A) 33,88 / CHF 44,50
ISBN 978-3-8274-2312-2



Sabine Schmitz
**Der Experimentator:
Zellkultur**
2. Aufl. 2009, 289 S., kart.
€ (D) 32,95 / € (A) 33,88 / CHF 44,50
ISBN 978-3-8274-2108-1



Werner Luttmann et al.
**Der Experimentator:
Immunologie**
3. Aufl. 2009, 314 S., kart.
€ (D) 32,95 / € (A) 33,88 / CHF 44,50
ISBN 978-3-8274-2026-8

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

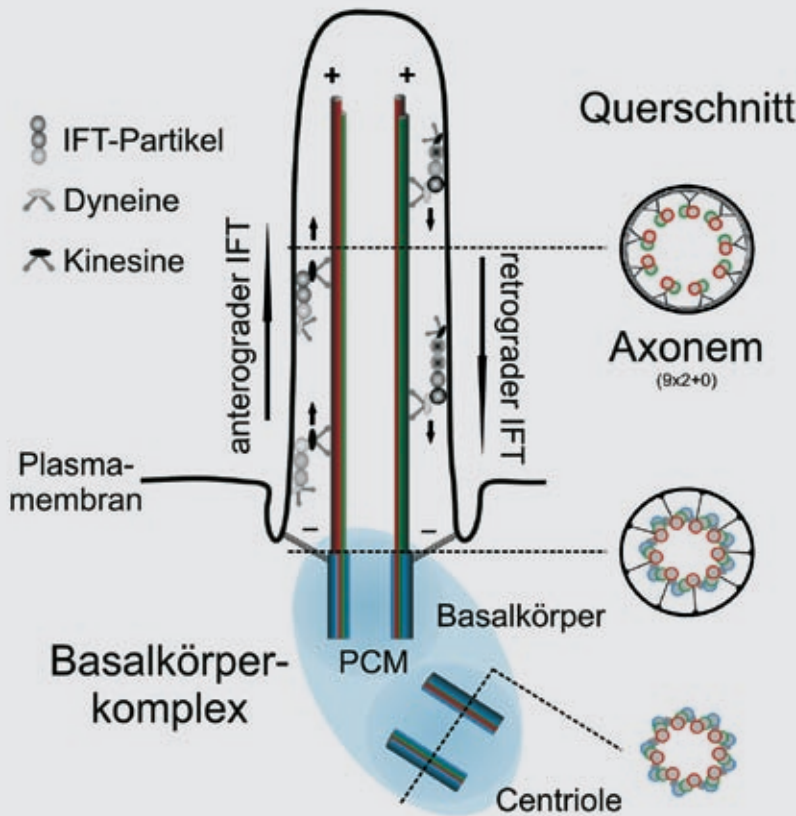


Exkurs 1

Das primäre Cilium und der intraflagellare Transport

Cilien und Flagellen sind in Eukaryonten vorkommende Organelle, die aus Mikrotubuli bestehen. Es gibt zwei Arten von Cilien: Bewegliche Cilien, die zwei voneinander getrennte Zentralmikrotubuli besitzen ($9 \times 2 + 2$ -Or-

Axonems zum distalen Ende des Ciliums transportiert, wo diese eingebaut werden. Der *IFT* zur Spitze des Ciliums (Richtung Plus-Ende des Ciliums) wird durch den molekularen Motor *Kinesin II* und den frachtbindenden *IFT*-Proteinkomplexen gesteuert. *IFT B*-Proteinkomplexe sind essenziell für den anterograden Transport (vom Minus- zum Plus-Ende), während *IFT A*-Proteinkomplexe und der zum Minus-Ende gerichtete molekulare Motor



ganisation) und unbewegliche Cilien, denen das zentrale Mikrotubuli-Paar fehlt ($9 \times 2 + 0$ -Organisation). Ein primäres Cilium ist normalerweise unbeweglich und kommt einzeln an der Oberfläche verschiedenster Wirbeltierzellen vor. In sich nicht-teilenden Zellen wandern die Centriolen des Centrosoms an die Zelloberfläche, wo die Muttercentriole den Basalkörper mit den neun peripheren Mikrotubuli-Dupletts (bestehend aus einem A- und B-Tubulus) bildet. Der Basalkörper organisiert die Ausbildung des Axonems. Die Verlängerung des membrangebundenen Axonems wird über das intraflagellare Transport (*IFT*)-System gesteuert, indem es Bauteile des

zytoplasmatisches Dynein 2 für den retrograden Transport (vom Plus- zum Minus-Ende) verantwortlich sind. Primäre Cilien bilden häufig die sensorische Antenne von Zellen und sind an vielen wichtigen Signalübertragungswegen beteiligt (z. B: *Hedgehog*, *Wnt* (*wingless-Int-1*) und *PCP* (*planar cell polarity*)).

In letzter Zeit stehen Cilien verstärkt im Fokus der Forschung, da sie an vielen unterschiedlichen Zellfunktionen beteiligt sind. So spielen sie eine entscheidende Rolle in der Wirbeltierentwicklung sowie bei genetischen Erkrankungen des Menschen, die als Ciliopathien bezeichnet werden (siehe Übersichtsartikel von Goetz und Anderson 2010).

der Zellkörperregion im Innensegment zum Ort der Fototransduktion im Außensegment voraus. Beispielhaft soll hier der Transport von *R* betrachtet werden, welches das am häufigsten vorkommende Protein im Außensegment darstellt (es macht 85% der Gesamtproteinmenge im Außensegment aus). *R* muss folglich täglich von den Fotorezeptoren in enormer Anzahl (10^7) neu synthetisiert und transportiert werden (Besharse und Horst 1990; Pazour und Bloodgood 2008). Wie organisiert ein Fotorezeptor eine solche Menge an permanentem Proteintransport? Alle Moleküle der Fototransduktionskaskade müssen vom Ort der Synthese im Innensegment durch oder entlang des Verbindungsciliums zum Bestimmungsort im Außensegment transportiert werden. Das Verbindungscilium ist ein spezialisiertes, modifiziertes primäres Cilium, dessen Struktur mit der Übergangzone eines beweglichen Ciliums oder einer Flagelle mit der charakteristischen $9 \times 2 + 0$ Mikrotubuli-Anordnung vergleichbar ist (Roepman und Wolfrum 2007) (Exkurs 1).

Transportvesikel, die *R* in ihrer Membran enthalten, werden mithilfe eines molekularen Motors (*zytoplasmatisches Dynein*) vom Golgi-Apparat im Innensegment entlang der Mikrotubuli bis zur Basis des Verbindungsciliums transportiert (Abbildung 3). Für den Transport im Cilium zum Außensegment existieren zwei unterschiedliche Typen von molekularen Transportsystemen: Zum einen der Transport über das Motorprotein *Myosin VIIa* entlang von Aktinfilamenten im Verbindungscilium (Roepman und Wolfrum 2007), und zum anderen das intraflagellare Transport (*IFT*)-System. Letzteres besteht aus verschiedenen *IFT*-Molekülen, die die Fracht binden und aus den molekularen Motoren der *Kinesin II*-Familie, die sich entlang der Mikrotubuli bewegen (Sedmak et al. 2009). Zusätzlich zu diesem anterograden *IFT* vom Innen- ins Außensegment (vom Mikrotubuli-Minus- zum Plus-Ende) durch *Kinesin II* gibt es den retrograden *IFT* vom Außen- ins Innensegment (vom Mikrotubuli-Plus- zum Minus-Ende) durch *zytoplasmatisches Dynein 2* (Abbildung 3). Retrograder *IFT* dient der Rückgewinnung der Komponenten des anterograden Transports und von Proteinen aus der Cilienspitze (Pedersen und Rosenbaum 2008; Krock et al. 2009). Das Verbindungscilium als Durchgang zwischen dem Innen- und dem Außensegment vereint auf diese Weise Transportwege, die in beide Richtungen führen und stellt ein Transportleitsystem für verschiedene Frachtgüter dar.

Im ersten Teil unseres Beitrags lag das Augenmerk auf dem Außensegment der Fotorezeptoren und die dort stattfindende Signalaufnahme und Signalwandlung. Der nun folgende Teil befasst sich mit der anderen Seite der Fotorezeptoren, nämlich mit dem synaptischen Bereich, an dem die schnelle und effiziente Übertragung der Signale auf die nachgeschalteten Nervenzellen stattfindet (Abbildungen 1 und 4). Das Wissen über die an der Signalübertragung beteiligten Moleküle und Mechanismen ist gering im Vergleich zu dem, was über die Fototransduktion bekannt ist. Durch die Entwicklung neuer hochauflösender optischer und elektrophysiologischer Techniken im Zusammenspiel mit der Forschung an transgenen Tiermodellen konnte jedoch in den letzten Jahren ein bemerkenswerter Fortschritt im Verständnis der Funktion der Bandsynapsen in der Säuger-Retina erzielt werden.

Die Fotorezeptor-Endigungen und ihre Synapsen

Konventionelle Nervenzellen übertragen Information in Form von Veränderungen ihrer Aktionspotenzialfrequenz. Sensorische Nervenzellen, wie die Fotorezeptoren, müssen hingegen eine weitaus diffizilere Aufgabe bewältigen, nämlich die Übermittlung sensorischer Information über einen großen dynamischen Bereich an Stimulusintensität, wobei kleinste Unterschiede im Stimulus zu detektierbaren Veränderungen in der Neurotransmitterfreisetzung führen müssen. Dies kann nicht über eine Codierung durch Aktionspotenziale erreicht werden. Stattdessen sind Fotorezeptoren darauf spezialisiert, kontinuierlich (tonisch) den Neurotransmitter Glutamat freizusetzen und ihre Freisetzungsraten ständig den sich wechselnden Lichtverhältnissen anzupassen (Freisetzungsraten zwischen 1 und mehreren 100 Vesikeln pro Sekunde) (Heidelberger et al. 2005). Wie realisieren Fotorezeptoren diese Herausforderung? Zunächst einmal erfordert solch eine hohe Freisetzungsraten die Bereitstellung einer enormen Anzahl synaptischer Vesikel. Eine Stäbchen-Endigung im Säugerauge beispielsweise ist mit vielen tausend Vesikeln gefüllt, die nur darauf warten, mit der Plasmamembran zu verschmelzen. Neben dieser hohen Anzahl an Vesikeln besitzen die Fotorezeptor-Endigungen ein weiteres äußerst markantes Merkmal: Das synaptische Band, eine scheibchenförmige Struktur, die an der präsynaptischen Plasmamembran verankert ist (Abbildung 4). Synaptische Bänder in Fotorezeptoren sind bereits seit

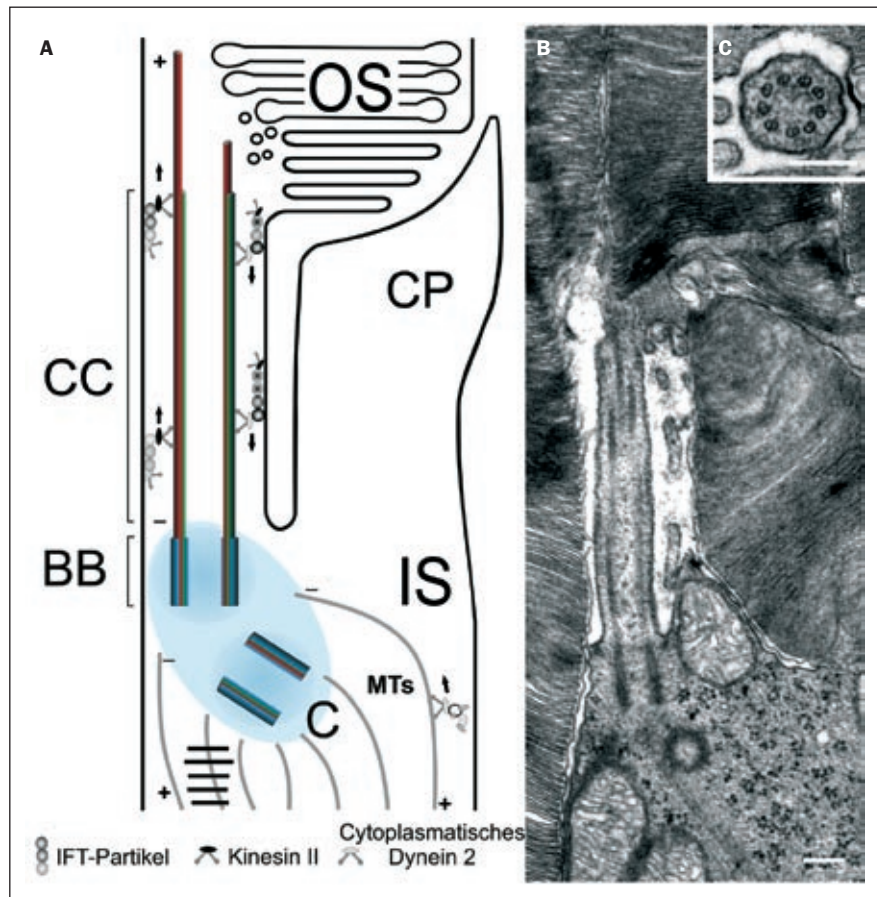


Abb. 3: Das Verbindungscilium. A: Schema und B: elektronenmikroskopische Aufnahme eines Längsschnitts durch das Verbindungscilium eines Stäbchens aus der Maus-Retina. C: Elektronenmikroskopische Aufnahme eines Querschnitts durch den Bereich der Übergangzone des Verbindungsciliums (9x2+0 Mikrotubuli-Struktur). Das Außensegment (OS) ist über das Verbindungscilium (CC) mit dem Innensegment (IS) und dem Basalkörper (BB) und seiner Centriole (C) (BB + C = Basalkörperkomplex) verbunden. CP = Ausläufer des apikalen Innensegments (= calycal process); MTs = Mikrotubuli; IFT = Intraflagellarer Transport; Größenbalken in B, C: 0,2 µm.

den Anfängen der Elektronenmikroskopie bekannt (Sjöstrand 1953), seit Kurzem erst sind wir jedoch methodisch in der Lage, einen tieferen Einblick in die Struktur und Funktion dieser ungewöhnlichen Synapse zu gewinnen.

Synaptische Bänder der Fotorezeptoren

Fotorezeptor-synaptische Bänder sind proteinhaltige Organelle, die an der aktiven Zone – dem Ort der Ca^{2+} -vermittelten Vesikelfusionierung – mit der Plasmamembran verankert sind. Stäbchen und Zapfen unterscheiden sich in ihren funktionellen Ansprüchen, was sich in der Größe ihrer synaptischen Endigungen sowie in der Größe und Anzahl ihrer synaptischen Bänder widerspiegelt (Abbildung 4). Eine typische

Stäbchen-Endigung in Säugern besitzt ein einzelnes großes Band, das 30-35 nm breit ist, vertikal etwa 500 nm weit ins Zytoplasma hineinragt und sich bis zu mehreren µm in der Länge parallel zur Plasmamembran erstrecken kann. Über feine Filamente noch unbekannter Natur ist eine größere Zahl an synaptischen Vesikeln mit der Oberfläche des synaptischen Bandes verbunden. Die basale Vesikelreihe, welche direkt der Plasmamembran aufsitzt, wird als *docked* bezeichnet und steht für eine rasche Fusionierung bereit. Das synaptische Band ist nicht direkt mit der Plasmamembran verbunden, sondern über ein Proteinnetzwerk, welches als *arciforme* Dichte bezeichnet wird. Das synaptische Band und die *arciforme* Dichte haben eine Bogenform (daher ihr Name), da sie sich um vier tief in die präsynaptische Endigung hineinragende postsynaptische



Exkurs 2

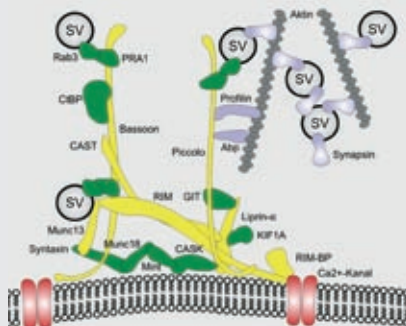
Die konventionelle chemische Synapse

Die unglaubliche Leistung des menschlichen Gehirns wird durch ein dichtes Netzwerk von $\sim 10^{10} - 10^{11}$ Nervenzellen gewährleistet. Zur Sicherstellung eines optimalen Informationsflusses in diesem Netz wird die interneuronale Kommunika-



tion über $\sim 10^{15}$ größtenteils chemische Synapsen bewerkstelligt (linke Abbildung: elektronenmikroskopische Aufnahme einer konventionellen chemischen Synapse). Dieser Synapsentyp verwendet chemische Botenstoffe (Neurotransmitter), wie beispielsweise Glutamat, Acetylcholin, GABA oder Glyzin, um Informationen an seine postsynaptischen Partner zu übermitteln. Die Botenstoffe sind in synaptischen Vesikeln gespeichert und werden nach Ankunft eines Aktionspotenzials Ca^{2+} -abhängig an speziellen Bereichen der präsynaptischen Plasmamembran, den aktiven Zonen, freigesetzt (Pfeilkopf in linker Abbildung) (Burns und Augustine 1995). Ein Geflecht aus Zytoskelettelementen – die sogenannte „Zytomatrix an der aktiven Zone“ (englisch: *cytomatrix*

at the active zone; CAZ) stellt die Neurotransmitterfreisetzung ausschließlich am Ort der aktiven Zone sicher (Schoch und Gundelfinger 2006). Die CAZ besteht aus mehreren Zytomatrixproteinen, die als eine Art Anker für Moleküle dient, die im Vesikel-priming, -docking und der -Fusionierung beteiligt sind. Auf diese Weise organisiert die CAZ die koordinierte Neurotransmitterfreisetzung (rechte Abbildung: Schema der CAZ).



Konventionelle chemische Synapsen codieren Information durch Veränderungen in der Aktionspotenzialrate. Dadurch ist die Menge an Information, die übertragen werden kann, limitiert. Dies spiegelt sich in der Anzahl der synaptischen Vesikel wider, die in einer solchen Nervenzell-Endigung vorhanden sind: Mit ~ 200 Vesikeln ist ihre Gesamtzahl relativ klein, und die Zahl *gedockter* und damit fusionskompetenter Vesikel ist noch niedriger (8-10) (Schikorski und Stevens 1997). Aus diesem Grund muss eine zufällige Vesikelfusionierung mit der Plasmamembran verhindert werden. Um daher die Mobilität der Vesikel einzuschränken, sind diese über *Synapsine* untereinander und mit dem Zytoskelett verbunden, wenn die Synapse gerade nicht aktiv ist (Rosahl et al. 1995).

die in der Signalübertragung an die Zapfen gestellt werden, zurückzuführen. Zapfen müssen bei Tag Informationen über einen größeren Bereich an Lichtintensitäten übermitteln als Stäbchen bei Dämmerung und Nacht. Es ist daher anzunehmen, dass die Größe und Anzahl der synaptischen Bänder in den Stäbchen und Zapfen mit der zu übertragenden Informationsrate korreliert.

Um ein tieferes Verständnis über die Funktion synaptischer Bänder zu erlangen, ist es unabdingbar, die molekulare Zusammensetzung dieser Struktur aufzuklären. In den letzten Jahren konnten mehrere

molekulare Komponenten sowohl am synaptischen Band als auch an der *arciformen* Dichte identifiziert werden (tom Dieck und Brandstätter 2006). *RIBEYE* – der Hauptbestandteil und das Rückgrat des synaptischen Bandes – ist das einzig bislang bekannte Protein, das ausschließlich von Nervenzellen exprimiert wird, welche synaptische Bänder ausbilden (Schmitz et al. 2000; Magupalli et al. 2008; Schmitz 2009). Abgesehen von *RIBEYE* besteht eine bemerkenswerte Übereinstimmung zwischen den Proteinen, die an Bandsynapsen und an konventionellen chemischen Synapsen vorkommen. Es mag daher überraschen, dass sich die physiologischen Eigenschaften von Bandsynapsen derartig von denen konventioneller chemischer Synapsen unterscheiden (Exkurs 2). Ein möglicher Grund für die einzigartige Physiologie von Bandsynapsen könnte in der Expression verschiedener Proteinisoformen liegen (Morgans et al. 1996; Heidelberger et al. 2005; Reim et al. 2005). Darüber hinaus sind noch längst nicht alle Proteine, die an der aktiven Zone konventioneller chemischer Synapsen identifiziert wurden, auch bereits an der Fotorezeptor-Bandsynapse untersucht worden. Ebenso ist es wahrscheinlich, dass es noch weitere Bandsynapsen-spezifische Proteine zu identifizieren gilt. Was genau ist aber nun die Funktion des synaptischen Bandes? Die folgenden drei Modelle sind Versuche, die Funktion des Bandes zu erklären:

1. Das synaptische Band als Förderband

Eines der attraktivsten Modelle zur Funktion des synaptischen Bandes ist die Idee, dass es als Art Förderband für synaptische Vesikel fungiert. Hinweise dafür stammen von Kapazitätsmessungen an retinalen Bipolarzellen, die ebenfalls Bandsynapsen besitzen. Mit dieser Methode können Veränderungen der Membranfläche gemessen werden, die auf Fusionsereignisse von Vesikeln zurückzuführen sind. Wissenschaftler fanden mit dieser Methode nach vorangegangener Stimulation zwei unterschiedliche Phasen in der Vesikelfreisetzung: Eine ultraschnelle (~ 1 ms) und eine langsamere (~ 300 ms) Phase. Interessanterweise korreliert die hinzugefügte Membranfläche während der schnellen Freisetzungphase mit der Anzahl *gedockter* Vesikel in der basalen Reihe des synaptischen Bandes (Mennerick und Matthews 1996), und die Membranfläche, die während beider Freisetzungphasen hinzugefügt wird, entspricht dem gesamten

Elemente – zwei Horizontalzellfortsätze und zwei Bipolarzellfortsätze – krümmen. Im Gegensatz zu Stäbchen besitzen Zapfen eine wesentlich größere Endigung und darüber hinaus auch mehrere synaptische Bänder – üblicherweise zwischen 10 und 12, jedoch abhängig von der Spezies und dem Retina-Ort bis zu 50 pro Zapfen-Endigung (Abbildungen 1 und 4) (Sterling und Matthews 2005). Die einzelnen Bänder in Zapfen sind zwar kürzer als in Stäbchen, die Oberfläche aller Bänder eines Zapfens zusammengekommen ist jedoch um ein Fünffaches größer als in Stäbchen. Dies ist vermutlich auf die höheren Anforderungen,

am Band gebundenen Vorrat an Vesikeln (von Gersdorff et al. 1996). Diese Befunde deuten darauf hin, dass *gedockte* Vesikel, die von der basalen Reihe des Bandes entleert werden, durch abwärts transportierte Vesikel aus oberen Reihen des synaptischen Bandes ersetzt werden. Für diese Hypothese spricht, dass die *Kinesin*-Motorprotein-Untereinheit *KIF3A* als Bestandteil des synaptischen Bandes identifiziert werden konnte (Muresan et al. 1999). Da es jedoch bislang nicht gelang, weitere Komponenten dieses Motorkomplexes am Band nachzuweisen, bleibt die funktionelle Bedeutung von *KIF3A* am synaptischen Band unklar. Die stärksten Argumente gegen die Förderbandhypothese stammen von Studien, die zeigten, dass: (1) der gesamte *readily releasable* Vesikelvorrat innerhalb von 1-2 ms freigesetzt werden kann, was viel zu schnell für einen aktiven *Kinesin*-getriebenen Transport von Vesikeln ist (Ruth Heidelberg et al. 1994) und (2) das Blockieren der *ATP*-Hydrolyse während einer Stimulation keinen Einfluss auf die Vesikelbewegung zur Freisetzungsstelle hat (Heidelberg et al. 2002).

2. Das synaptische Band als Vesikel-priming Maschine

Transmittervesikel müssen eine Reihe von Schritten durchlaufen, ehe sie mit der präsynaptischen Plasmamembran verschmelzen können. Dazu gehören die Bewegung zur aktiven Zone, das *Docking* an die Plasmamembran und das *Priming*, um die Vesikel fusionskompetent zu machen. Eine weitere, die Funktion des synaptischen Bandes betreffende Hypothese schlägt daher vor, dass das Band als *Priming*-Plattform für Vesikel dient, um stets eine ausreichende Anzahl an fusionskompetenten Vesikeln für die kontinuierliche Transmitterfreisetzung zur Verfügung zu haben (Wang et al. 1997). Dafür spricht, dass *RIMI* – ein wichtiger Faktor im *Priming*-Prozess – am synaptischen Band in Fotorezeptoren lokalisiert werden konnte (Wang et al. 1997; Betz et al. 2001; Schoch et al. 2002; tom Dieck et al. 2005). Darüber hinaus weisen Experimente an Bipolarzell-Endigungen im Goldfisch darauf hin, dass alle am Band gebundenen Vesikel *geprimt* und fusionskompetent sind (Heidelberg et al. 1994, 1998). Abgesehen von *RIMI* befinden sich jedoch die meisten am Vesikel-priming beteiligten Proteine – wie *CAST1* oder *ubMUNC13-2* – an der *arciformen* Dichte und nicht am synaptischen Band selbst. Daher bleibt die Rolle des Bandes beim Vesikel-priming weiterhin offen.

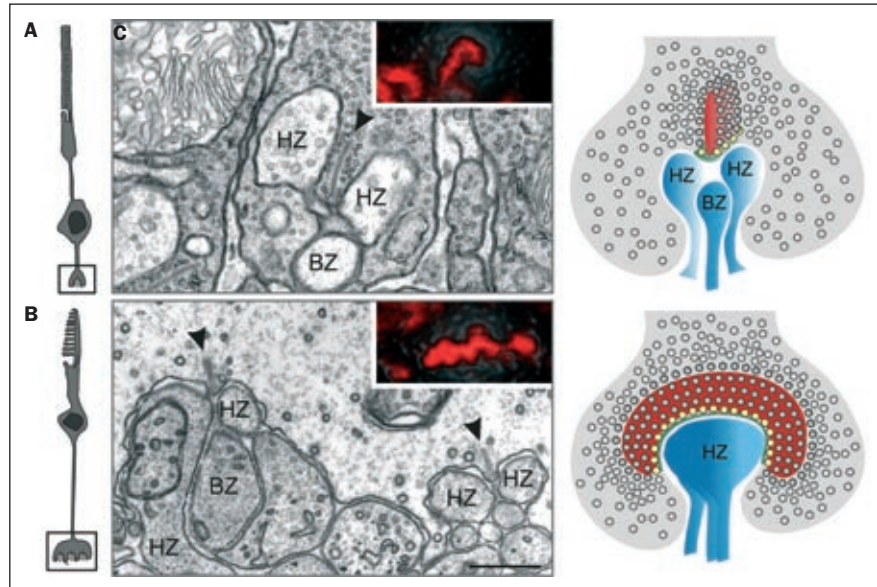


Abb. 4: Bandsynapsen von Stäbchen und Zapfen in der Säuger-Retina. A, B: Elektronenmikroskopische Aufnahmen einer Stäbchen- (A) und einer Zapfen- (B) -Endigung. Stäbchen-Endigungen besitzen in der Regel ein einzelnes großes Band, das von Vesikeln umgeben ist (Pfeilspitze), Zapfen-Endigungen hingegen besitzen mehrere kleinere Bänder (Pfeilspitzen). Orte der synaptischen Bänder werden von postsynaptischen Horizontalzell- (HZ) und Bipolarzell- (BZ) Fortsätzen invaginiert. Einsätze in (A) und (B) zeigen konfokale Laser-scanningaufnahmen von fluoreszenzmarkierten synaptischen Bändern mit Antikörpern gegen *RIBEYE*, dem Hauptbestandteil des Bandes. C: Schema einer Stäbchen-Endigung in einer Quer- (obere Abbildung) und Längs- (untere Abbildung) Ansicht. Die dunkelgrauen Vesikel, die mit dem Band (rot) verbunden sind, stellen den *readily releasable pool* dar, die gelben, direkt an der Plasmamembran lokalisierten Vesikel, werden als *docked* betrachtet. Die verbleibenden hellgrauen Vesikel sind diffus in der Endigung verteilt und repräsentieren den frei beweglichen Reservevorrat. Das Kompartiment der *arciformen* Dichte (grün) folgt der Form des Bandes: Beide zeigen eine bogenförmige Krümmung in der Seitenansicht. Größenbalken in B: 0,5 μm . (verändert nach tom Dieck und Brandstätter 2006).

3. Das synaptische Band als Ort für compound fusion

Die schnelle Freisetzung eines großen Vesikelvorrats in retinalen Bandsynapsen (Heidelberg et al. 1994) kann durch einen Prozess erklärt werden, der im Englischen *compound fusion* genannt wird. Dieser beschreibt ein Szenario, in welchem an das synaptische Band gebundene Vesikel aus höheren Reihen zunächst miteinander und schließlich mit den basalen, fusionskompetenten Vesikeln sowie der Plasmamembran verschmelzen (Parsons und Sterling 2003). Bislang stammt der einzige experimentell erbrachte Hinweis für *compound fusion* aus einer Studie von Matthews und Sterling (2008): Nach starker, repetitiver Stimulation und anschließender schneller Fixierung für die Elektronenmikroskopie konnten die beiden Wissenschaftler am synaptischen Band große, ungleichmäßig geformte vesikuläre Strukturen beobachten, die mit der Plasmamembran verbunden waren. Diese

Studie wurde jedoch an retinalen Bipolarzellensynapsen durchgeführt, so dass ein experimenteller Beweis in Fotorezeptoren weiterhin fehlt.

Die Tatsache, dass es mehr als eine Hypothese zur Funktion synaptischer Bänder gibt, liegt sicherlich darin begründet, dass die Forschung an unterschiedlichen Spezies und verschiedenen Arten von Bandsynapsen betrieben wird, von denen vermutlich jede einen individuell angepassten Freisetzungsmechanismus entwickelt hat. Betrachtet man die hohen Anforderungen an eine Fotorezeptor-Bandsynapse, so ist es außerdem nicht auszuschließen, dass das synaptische Band als Nano-Maschine eine Vielzahl an Aufgaben erfüllen kann. Ein Umstand, der vor allem elektrophysiologische Untersuchungen zur Funktion der Bandsynapsen in der Säuger-Retina erschwert, ist die geringe Größe der Fotorezeptor-synaptischen Endigungen. Der bislang stärkste Beweis für die Notwendigkeit eines synaptischen Bandes für eine normale synaptische Übertragung



in Fotorezeptoren kommt von Studien an einem mutanten Mausmodell, bei dem die synaptischen Bänder nicht an der Membran verankert sind. Diese Mäuse weisen eine erheblich gestörte bandsynaptische Übertragung auf, was mit elektroretinografischen Messungen gezeigt werden konnte (Dick et al. 2003).

Abschließend kann gesagt werden, dass wir noch einen weiten Weg vor uns haben, bis wir in der Lage sein werden, uns ein vollständiges Bild über die komplexen Eigenschaften des Fotorezeptor-synaptischen Bandes und seiner Rolle in der synaptischen Übertragung zu machen.

Synaptische Bänder sind dynamische Strukturen

Fotorezeptor-synaptische Bänder sind keine statischen Strukturen, sondern in der Lage, zu wachsen und zu schrumpfen. Diese Größenveränderungen werden sowohl durch endogene (circadiane) als auch exogene Signale – d.h. Veränderungen in den Lichtverhältnissen – kontrolliert (Adly et al. 1999; Spiwocks-Becker et al. 2004). In Fotorezeptor-Endigungen der Maus-Retina löst sich im Hellen sphärisches Bandmaterial vom synaptischen Band, das im Dunkeln wieder hinzugefügt wird. Es wird vermutet, dass diese strukturellen Veränderungen eine Anpassung an die funktionellen Anforderungen an die Synapse darstellen. Diese Vermutung wird durch verhaltensexperimentelle Befunde unterstützt, die zeigen, dass das visuelle System die höchste Sensitivität bei zunehmender Größe der synaptischen Bänder aufweist (Balkema et al. 2001). Die Existenz sphärischen Bandmaterials in Fotorezeptor-Endigungen deutet auch auf eine modulare Zusammensetzung des synaptischen Bandes hin. Diese Hypothese wird von zwei kürzlich veröffentlichten Studien unterstützt: Untersuchungen der Gruppe von Frank Schmitz lieferten die molekulare Erklärung für den Zusammenbau synaptischer Bänder aus einzelnen *RIBEYE*-Einheiten (Magupalli et al. 2008), und eine Studie unserer eigenen Gruppe zeigte, dass synaptische Bänder während der Fotorezeptor-Synapsenentwicklung aus vorgefertigten Proteinaggregaten – den *precursor spheres* – gebildet werden (Regus-Leidig et al. 2009).

Schlussfolgerungen

In den höheren Zentren unseres Gehirns wird die retinale Abbildung der visuellen Umwelt zur bewussten Wahrnehmung zusammengesetzt. Alles beginnt jedoch mit einer einzelnen sensorischen Nervenzelle

– dem Fotorezeptor – mit seinen funktionell getrennten Kompartimenten für die Signalaufnahme, -umwandlung und -weitergabe. Die Komplexität der zugrundeliegenden molekularen und biochemischen Prozesse macht Fotorezeptoren äußerst anfällig für Fehlfunktionen, die zu Sehstörungen bis hin zur völligen Erblindung führen können. Die Kenntnis dieser enormen Komplexität – eine Herausforderung für die Grundlagenforschung – ist von fundamentaler Bedeutung für die Entwicklung von Therapieansätzen in der Behandlung von Patienten mit zur Erblindung führenden Retina-Erkrankungen.

Literatur

- Goetz, S.C. und Anderson, K.V. (2010): The primary cilium: a signalling centre during vertebrate development. *Nat Rev Genet* 11: 331-344.
- Kennedy, B. und Malicki, J. (2009): What drives cell morphogenesis: a look inside the vertebrate photoreceptor. *Dev Dyn* 238: 2115-2138.
- Sterling, P. und Matthews, G. (2005): Structure and function of ribbon synapses. *Trends Neurosci* 28: 20-29.
- tom Dieck, S. und Brandstätter, J. H. (2006): Ribbon synapses of the retina. *Cell Tissue Res* 326: 339-346.
- Yau, K.W. und Hardie, R.C. (2009): Phototransduction motifs and variations. *Cell* 139: 246-264.

Eine vollständige Literaturliste kann bei den Autoren angefordert werden.

Danksagung

Wir danken der Deutschen Forschungsgesellschaft für die Finanzierung unserer Forschung.

Kurzbiografien

Dr. Andreas Gießl: 1993-2000 Studium der Biologie an der Johannes-Gutenberg-Universität Mainz. 2000-2004 Promotion am Institut für Zoologie, Johannes-Gutenberg-Universität Mainz, über die Struktur und Funktion von Centrin-Isoformen (Ca²⁺-bindende Proteine) am Verbindungscilium von Wirbeltierfotorezeptoren (Betreuer Prof. Dr. U. Wolfrum). 2004-2007 Postdoktorand am Institut für Zoologie, Zell- und Matrix-Biologie, Johannes-Gutenberg-Universität Mainz. Seit 2008 wissenschaftlicher Mitarbeiter am Lehrstuhl für Tierphysiologie der Friedrich-Alexander-Universität Erlangen-Nürnberg, Erlangen. Forschungsrichtung: Mechanismen am Verbindungscilium von Fotorezeptoren, durch welche Elemente des Zytoskeletts

und Proteinkomplexe zusammenarbeiten, um die Verteilung von Molekülen in den morphologisch und funktionell getrennten Kompartimenten der Fotorezeptoren zu regulieren.

Dr. Hanna Regus-Leidig: 1999-2004 Studium der Biologie an der Johannes-Gutenberg-Universität Mainz und an der Universität in Bergen, Norwegen. 2004 Externe Diplomarbeit in der Abteilung Neuroanatomie am Max-Planck-Institut für Hirnforschung in Frankfurt/M. (Betreuer Prof. Dr. J. H. Brandstätter). 2004-2008 Promotion in der Abteilung Neuroanatomie am Max-Planck-Institut für Hirnforschung in Frankfurt/M. und am Lehrstuhl für Tierphysiologie der Friedrich-Alexander-Universität Erlangen-Nürnberg, Erlangen über die Struktur, Funktion und Entwicklung der Fotorezeptor-Bandsynapse in der Maus-Retina (Betreuer Prof. Dr. J. H. Brandstätter). Seit 2008 wissenschaftliche Mitarbeiterin am Lehrstuhl für Tierphysiologie der Friedrich-Alexander-Universität Erlangen-Nürnberg, Erlangen. Forschungsrichtung: Struktur und Funktion chemischer Synapsen im ZNS mit dem Schwerpunkt auf der Säuger-Retina.

Prof. Dr. Johann Helmut Brandstätter: 1980-1987 Studium der Zoologie, Biochemie und Philosophie (Dr. phil.) an der Universität Graz, Österreich. 1988-1991 Postdoktorand und Research Associate am Life Sciences Centre, Dalhousie University, Halifax, Kanada. 1991-2004 Max-Planck-Stipendiat, Arbeitsgruppenleiter und Heisenberg-Stipendiat in der Abteilung Neuroanatomie am Max-Planck-Institut für Hirnforschung in Frankfurt/M. 2004 Professor für Tierphysiologie und seit 2006 Professor und Lehrstuhlinhaber für Tierphysiologie am Department Biologie der Friedrich-Alexander-Universität Erlangen-Nürnberg, Erlangen. Forschungsrichtung: Struktur und Funktion chemischer Synapsen im ZNS mit dem Schwerpunkt auf der Säuger-Retina.

Korrespondenzadressen

Andreas Gießl, Hanna Regus-Leidig, Johann Helmut Brandstätter
 Lehrstuhl für Tierphysiologie
 Department Biologie
 Universität Erlangen-Nürnberg
 Staudtstr. 5
 91058 Erlangen
 E-Mail: agiessl@biologie.uni-erlangen.de
hregus@biologie.uni-erlangen.de
jbrandst@biologie.uni-erlangen.de



Spektrum Sachbücher

Bildungsfutter und Lesespaß in einem!

Spektrum
AKADEMISCHER VERLAG
Sachbuch

► Denk- und Diskussionsstoff zur Bildungsreform



Neu!

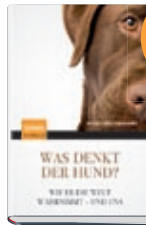
1. Aufl. 2010, 276 S., 56 Abb., geb.
€ (D) 19,95 / € (A) 20,51 / CHF 27,-
ISBN 978-3-8274-2677-2

Manfred Spitzer Medizin für die Bildung

Was kann die Bildung von der Medizin lernen? – Sehr viel! So die überraschende Antwort dieses Buchs. Denn es gibt für die Bildung ebenso einen Weg aus der Krise wie für den entzündeten Blinddarm: indem man die richtigen Diagnosen stellt und die richtigen Therapien sorgfältig erforscht. Damit unsere Kinder gut durch die Schule kommen, sollten wir nicht auf politische Reformen hoffen, sondern auf das Wissen über Lernen und Lernerfolg setzen.

In diesem provozierenden und zugleich ermutigenden Buch geht es um nichts weniger als eine neue Sicht von Bildung. Nicht Leistungsziele und Wissenskanons sind gefragt, sondern die Förderung von Neugier und der Lust am Lernen, die auch die Kraft zum nachhaltigen Üben stiftet. An ganz konkreten Beispielen wird aufgezeigt, wie Bildung – von Geburt an – funktioniert.

► Was wissen Hunde? Wie denken sie?



Neu!

1. Aufl. 2010, 390 S.
24 Abb., geb. m. SU
€ (D) 29,95 /
€ (A) 30,79 / CHF 40,50
ISBN 978-3-8274-2459-4

Alexandra Horowitz Was denkt der Hund?

Dieses Buch wirft einen unbefangenen Blick auf die Welt der Hunde – aus deren Perspektive. Als Kognitionspsychologin und Hundeliebhaberin ist die Autorin begierig zu erfahren, was ihr Hund und andere Hunde denken, wissen und fühlen und wie sie die Welt erfahren. Klar, verständlich und amüsant führt sie den Leser in die perzeptuellen und kognitiven Fähigkeiten der Hunde ein.

► Warum Menschen an übernatürliche Phänomene und Magie glauben



Neu!

1. Aufl. 2010, 361 S.
22 Abb., geb. m. SU
€ (D) 24,95 /
€ (A) 25,65 / CHF 33,50
ISBN 978-3-8274-2543-0
Erscheint: Oktober 2010

Bruce M. Hood übernatürlich? natürlich!

Die Mehrheit der Weltbevölkerung ist religiös oder glaubt an übernatürliche Phänomene. Viele von uns drücken jemandem die Daumen, klopfen auf Holz oder meiden schwarze Katzen. Woher rührt dieses übernatürliche Gedankengut? Werden wir von unseren Eltern, von Kirchen und Medien indoktriniert, oder entstehen diese Glaubensinhalte auf andere Weise? In *übernatürlich? natürlich!* gewährt uns der mehrfach ausgezeichnete Kognitionspsychologe Bruce M. Hood tiefe Einblicke in die Wissenschaft des Glaubens an das Übernatürliche.

Das neue Buch von Gerhard Roth

► Was unterscheidet den Menschen von anderen intelligenten Tieren?



Neu!

1. Aufl. 2010, 434 S.
54 Abb., geb. m. SU
€ (D) 24,95 /
€ (A) 25,65 / CHF 33,50
ISBN 978-3-8274-2147-0

Gerhard Roth Wie einzigartig ist der Mensch?

Wie dieses Buch zeigt, haben sich Wahrnehmungs- und Erkenntnisleistungen, Intelligenz, Geist und Bewusstsein im Laufe der Evolution allmählich entwickelt – in deutlicher Parallelität und gegenseitiger Bedingtheit. Gerhard Roth beleuchtet insbesondere die neuen empirischen Einsichten aus dem Bereich der Kognitionsforschung an Tieren und am Menschen sowie der Hirnforschung. Sie haben die Idee einer Ko-Evolution von Sinnesorganen, Nervensystemen und Gehirnen einerseits und des Wahrnehmungs- und Erkenntnisvermögens sowie schließlich des Entstehens von Geist-Bewusstsein überhaupt erst plausibel gemacht.



Gerhard Roth, Direktor am Institut für Hirnforschung (Uni Bremen), zählt zu den bekanntesten Neurowissenschaftlern Deutschlands. Als erfolgreicher Sachbuchautor ist er regelmäßig Gast von Fernseh- und Rundfunksendungen.

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

ARTIKEL DES QUARTALS

Vorgestellt von Ulf T. Eysel, Abteilung für Neurophysiologie, Institut für Physiologie, Ruhr-Universität Bochum, Universitätsstraße 150, 44801 Bochum

Dendritic organization of sensory input to cortical neurons *in vivo*

Jia, H., Rochefort, N.L., Chen, X. und Konnerth, A.

Erschienen in *Nature* 2010 Apr 29; 464(7293):1307-1312.

Seit den grundlegenden Arbeiten der Nobelpreisträger Hubel und Wiesel (1962) ist bekannt, dass in der Sehrinde des Gehirns Zellen hochspezifisch auf bestimmte visuelle Reize antworten. Das gilt insbesondere auch für die Orientierung eines Reizes. Creutzfeldt et al. (1974) konnten später mit intrazellulären Ableitungen an Katzen nachweisen, dass sowohl die reizabhängig ausgelösten Membranpotenziale als auch die resultierenden Aktionspotenziale von Zellen im Sehkortex sehr selektiv auf bestimmte Orientierungen antworten, zum Beispiel auf eine horizontale Linie, nicht aber auf eine vertikale Linie. Interessanterweise besteht diese Orientierungsspezifität eine Station unterhalb der Hirnrinde, im visuellen Thalamus, noch nicht. Dort antworten die Zellen weitestgehend unabhängig von der Orientierung der Reize. Nur

eine Synapse weiter aufwärts in der Hirnrinde sind die Zellen dann aber plötzlich scharf auf bestimmte Orientierungen abgestimmt, obwohl die lokal verfügbaren Eingänge alle möglichen Orientierungen bereitstellen. Das gilt ganz besonders für Nager, die keine kortikalen, topografischen Karten für Orientierungspräferenzen besitzen, d.h., ihre Sehrinden zeigen keine lokalen systematischen Gruppierungen bestimmter Orientierungen (sogenannte Orientierungssäulen). Also muss dort eine orientierungsspezifische Zelle bestimmte Orientierungen aus einer breiten Auswahl verschiedener, lokal verfügbarer Orientierungen auswählen.

So stellt sich die spannende Frage, welche Prinzipien einer solchen Orientierungsverschärfung zugrunde liegen. Möglicherweise könnte eine Auswahl bestimmter Orientie-

rungen bereits durch eine Kombination von elektrophysiologischen und morphologischen Prozessen in der Entwicklungszeit festgelegt werden: Nach der Hebb'schen Regel („fire together wire together“) könnten die Synapsen für Reize einer spezifischen Orientierung an einer Nervenzelle gemeinsam verstärkt angeköpelt werden und andere Orientierungen könnten zurückgedrängt werden. Ergebnis wäre dann eine Zelle oder einzelne Dendriten mit einer selektierten Eingangspopulation mit einer stark vorherrschenden, bestimmten Orientierung.

Die Zwei-Photonen-Kalzium-Mikroskopie, eine hochmoderne Bildgebungsmethode mit schneller zeitlicher und detaillierter räumlicher Auflösung im Bereich von Millisekunden und Mikrometern (Rochefort et al. 2008), eröffnet ganz neue Möglichkeiten, die spezifische Erregbarkeit von Nervenzellen bis in ihre Dendriten und deren Untereinheiten zu verfolgen.

In dem hier vorgestellten Artikel schöpfen Jia, Rochefort et al. diese Technik bis zu den derzeitigen Grenzen ihrer raum-zeitlichen Möglichkeiten aus und kombinieren sie zugleich mit der Untersuchung des gesamten, intakten Organismus. So können natürliche visuelle Reize während der Untersuchung mit der Zwei-Photonen-Mikroskopie dargeboten und die Zellantworten auf diese Reize in Echtzeit gemessen werden. Das ist methodisch alles andere als trivial und ermöglicht einen immensen Schritt nach vorne: Bisherige, ähnlich detaillierte Untersuchungen der synaptischen Integration und dendritischer Funktionen konnten nur im Hirnschnitt durchgeführt werden. So konnten grundlegende Mechanismen entschlüsselt werden, deren funktionelle Relevanz für sensorische Neurone aber nicht ohne Untersuchungen mit dem entsprechenden Detailniveau im Gesamtorganismus und mit natürlicher Reizung beurteilt werden kann. Genau dies leisten Jia, Rochefort et al., indem sie die detaillierteste, derzeit verfügbare *in vivo* Studie dendritisch-synaptischer Integration im intakten Sehsystem vorlegen. Das wurde in *Nature* auch durch einen entsprechenden News & Views-Kommentar gewürdigt (Priebe und Ferster 2010).

Die Autoren zeigen zuerst mit Patch-Clamp-Ableitungen, dass die Zellen im Sehkortex der Maus sehr spezifisch mit Aktionspotenzialen nur auf bestimmte, orientierte Reize antworten, während zugleich die Summe der unterschweligen Membrandepolarisationen eine viel schwächere Orientierungsspezifität aufweist. Durch Zwei-Photonen-Kalzium-Mikroskopie bestimmen sie dann die Kalziumsignale in den Dendriten während natürlicher Reizung und stellen die räumlich-zeitliche Organisation der verteilten Eingangssignale in den dendritischen Subkompartimenten dar.

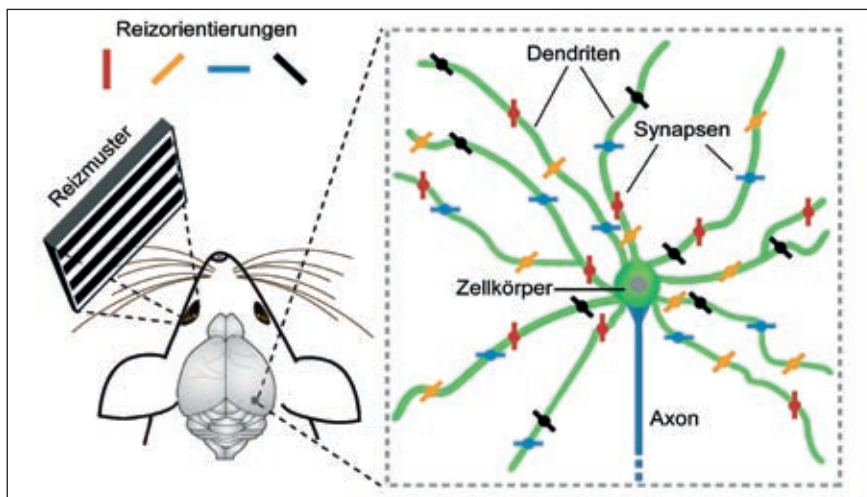


Abb. 1: Schematische Darstellung der visuellen Reizung einer narkotisierten Maus mit orientierten Reizmustern und gleichzeitiger Zwei-Photonen-Mikroskopie der gegenüberliegenden Sehrinde. Oberhalb ist die Farbkodierung der Reizorientierungen gezeigt (horizontal = blau, vertikal = rot u.s.w.). Die vergrößert dargestellte, schematisierte Zelle antwortet mit Aktionspotenzialen spezifisch auf horizontale Reize (symbolisiert durch das blaue Axon), während ihre einzelnen Synapsen („hot spots“, siehe Text) jeweils die ihrer Farbkodierung entsprechenden Orientierungsspezifitäten aufweisen.

Die Ergebnisse zeigen Neues und Unerwartetes, sie geben Antworten und lassen Fragen offen. Es zeigt sich, dass die Eingänge einer Orientierungspräferenz weder selektiv eine Zelle noch grundsätzlich sortiert einzelne Dendriten einer Zelle (Larkum und Nevian 2008) bedienen. Vielmehr sind Eingänge mit ganz unterschiedlichen Orientierungsantworten entlang der Dendriten einer Zelle angeordnet, wo sie in markanten „hot spots“ neuartige, effektive Kalziumsignale mit jeweils scharfer, aber untereinander völlig unterschiedlicher Orientierungspräferenz erzeugen (Abbildung 1). Damit wird die Hypothese verneint, dass spezifische Orientierungen auf bestimmten Zellen oder Dendriten bereits anatomisch vorsortiert konvergieren und es wird die Tatsache unterstrichen, dass die spezifischen Ausgangssignale einer Zelle aus einem in den synaptischen Elementen spezifischen, aber in der Summe breit verteilten Eingangsmuster funktionell errechnet werden müssen. Dass dies erfolgt, zeigen die in vielen Experimenten nachgewiesenen, orientierungsspezifischen Zellantworten. Offen bleibt jedoch die Frage, durch welche integrativen und selektiven Prozesse aus der Konvergenz weiter verteilter Orientierungen und Richtungen auf ein und derselben Zelle eine scharfe Präferenzen für nur eine Orientierung im Ausgangssignal errechnet wird (siehe dazu: Vidyasagar et al. 1996; Teich und Quian 2006; Ferster und Priebe 2008).

Die vorliegende Studie wurde an Mäusen durchgeführt und hat für diese Spezies Neuland betreten. Es ist durchaus möglich, dass verschiedene Spezies dieselbe Leistung auf unterschiedliche Weise erreichen. Zum Beispiel ist die kortikale Topografie bei Katze, Affe und Mensch anders und zeigt speziell gruppierte Orientierungsmuster mit den Orientierungssäulen, die bei Nagern nicht gefunden werden. Das kann eine anatomische Selektion von bestimmten Orientierungen erleichtern. Quantitative Studien bei Katzen zeigen, dass Zellen an einem gegebenen Ort der Sehrinde orientierungsspezifische visuelle Eingänge nach unterschiedlichen Regeln ankoppeln (Buzas et al. 2006) – selektierte von entfernten Zellen und unselektierte aus der näheren Umgebung. Doch die resultierenden, relativ breiten Orientierungsverteilungen erfordern auch im visuellen Kortex der Katze eine erhebliche funktionelle Verschärfung.

Ob Katze oder Maus, die offenen Fragen betreffen die Mechanismen der lokalen und integrativen Rechenleistungen von kortikalen Zellen, die deren selektives Verhalten ermöglichen. Die innovativen Methoden, die von Jia, Rochefort et al. in perfekter Kombination angewendet werden, können Wege weisen, wie zukünftig auch diese Rätsel zellulärer Signalverarbeitung gelöst werden könnten.

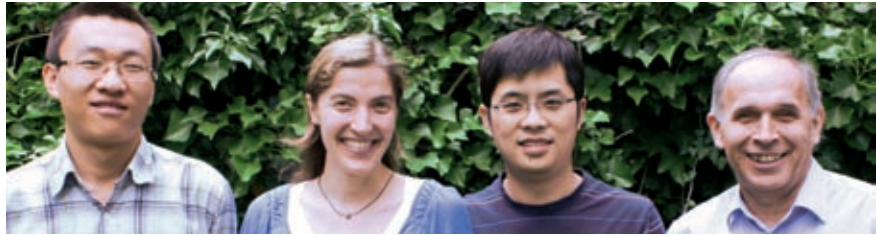


Abb. 2: (von l nach r): Hongbo Jia, Nathalie Rochefort, Xiaowei Chen, Arthur Konnerth

Literatur

- Buzás, P., Kovacz, K., Ferecsko, A.S., Budd, J.M.L., Eysel, U.T. und Kisvárdy, Z.F. (2006): Model-based analysis of excitatory lateral connections in the visual cortex. *Journal of Comparative Neurology* 499: 861-881.
- Creutzfeldt, O.D., Kuhnt, U. und Benevento, L.A. (1974): An intracellular analysis of visual cortical neurones to moving stimuli: response in a co-operative neuronal network. *Exp Brain Res.* 21: 251-274.
- Hubel, D.H. und Wiesel, T.N. (1962): Receptive fields, binocular interaction and functional architecture in the cat's visual cortex. *J Physiol.* 160: 106-154.
- Larkum, M.E. und Nevian, T. (2008): Synaptic clustering by dendritic signalling mechanisms. *Curr Opin Neurobiol.* 18: 321-331.
- Priebe N.J. und Ferster, D. (2008): Inhibition, spike threshold, and stimulus selectivity in primary visual cortex. *Neuron* 57: 482-497.
- Priebe, N.J. und Ferster, D. (2010): Neuroscience: Each synapse to its own. *Nature* 464: 1290-1291.
- Rochefort, N.L., Jia, H. und Konnerth, A. (2008): Calcium imaging in the living brain: prospects for molecular medicine. *Trends Mol Med.* 14: 389-399.
- Teich, A.F. und Qian, N. (2006): Comparison among some models of orientation selectivity. *J Neurophysiol.* 96: 404-419.
- Vidyasagar, T.R., Pei, X. und Volgushev, M. (1996): Multiple mechanisms underlying the orientation selectivity of visual cortical neurones. *Trends Neurosci.* 19: 272-277.

Kurzbiografien

Hongbo Jia studierte Physik an der Universität Beijing, China, sowie Physik und Neurobiologie an der Ecole Normale Supérieure, Paris, Frankreich. Im Jahr 2007 kam er nach Deutschland an die Technische Universität München, wo er seither im Rahmen des PhD-Studiengangs „Medical Life Science and Technology“ promoviert. Sein besonderes wissenschaftliches Interesse gilt der *in vivo* Signalverarbeitung in kortikalen Neuronen.

Nathalie Rochefort studierte Biologie an der Université Paris 6 und Neurobiologie an der Ecole Normale Supérieure, Paris, Frankreich. Sie erhielt einen europäischen PHD von der International Graduate School of Neurosci-

ence (IGSN) im Rahmen eines gemeinsamen Programms der Ruhr-Universität Bochum und der Université Paris 6. Seit dem Jahr 2007 ist sie wissenschaftliche Assistentin am Institut für Neurowissenschaften der TU München. Ihr wissenschaftlicher Schwerpunkt sind die zellulären Mechanismen der Entwicklung, der Funktion und der Plastizität der visuellen Systems im intakten Säugerhirn *in vivo*.

Xiaowei Chen studierte Medizin und Neurobiologie an der Dritten Militärischen Medizinischen Universität Chongqing und an der Universität Beijing. Parallel dazu forschte er auf dem Gebiet der Zellphysiologie im Labor von Professor Zhuan Zhou an der Universität Beijing. Seit dem Jahr 2008 promoviert er am Institut für Neurowissenschaften der TU München im Rahmen des PhD-Studiengangs „Medical Life Science and Technology“. Er interessiert sich wissenschaftlich insbesondere für Fragen der synaptischen Signalgebung und Plastizität *in vivo*.

Arthur Konnerth studierte Medizin an der Ludwig-Maximilians-Universität München und begann seine wissenschaftlichen Arbeiten am Max-Planck-Institut für Psychiatrie in München. Nach verschiedenen Postdoc-Aufenthalten, u.a. an der University of Pennsylvania, USA, wurde er Leiter einer Nachwuchsgruppe am Max-Planck-Institut für biophysikalische Chemie in Göttingen. Danach war er Professor für Physiologie an der Universität des Saarlandes, Homburg, sowie an der LMU und der TU München. Seit 2005 ist er Friedrich-Schiedel-Professor für Neurowissenschaften an der TU München. Seine derzeitigen Forschungsschwerpunkte liegen auf den molekularen und zellulären Mechanismen neuronaler Netzwerke *in vivo*.

Korrespondenzadresse

Prof. Dr. Arthur Konnerth
Technische Universität München
Institut für Neurowissenschaften
Biedersteiner Str. 29, 80802 München
Tel.: +49 89 4140 3351
Fax: +49 89 4140 3352
E-Mail: arthur.konnerth@lrz.tum.de



JARA-BRAIN: Forschungsallianz zwischen der RWTH Aachen und dem Forschungszentrum Jülich

Ilse Trautwein

Im Rahmen der 2007 gegründeten Jülich Aachen Research Alliance (JARA) wurde „JARA-BRAIN – Translationale Hirnforschung in Psychiatrie und Neurologie“ als einer von vier vertraglich abgestimmten Forschungsschwerpunkten zwischen der RWTH Aachen und dem Forschungszentrum Jülich etabliert. Wissenschaftlerinnen und Wissenschaftler aus über 20 Kliniken und Instituten der RWTH Aachen – unter anderem aus der Klinik

Autismus, Parkinson oder Demenz. „Wir bündeln die wissenschaftliche Expertise und die technische Infrastruktur beider Partner, um eine Vielzahl an Forschungsprojekten, etwa die Weiterentwicklung bildgebender Verfahren zur klinischen Anwendung, interdisziplinär zu verfolgen“, erläutert Prof. Dr. Dr. Frank Schneider, Direktor der Klinik für Psychiatrie und Psychotherapie am Universitätsklinikum Aachen. Der Psy-



Abb. 1: Die JARA-BRAIN Direktoren: Prof. Dr. Karl Zilles, Direktor des Instituts für Neurowissenschaften und Medizin am Forschungszentrum Jülich (vorn im Bild) und Prof. Dr. Dr. Frank Schneider, Direktor der Klinik für Psychiatrie und Psychotherapie am Universitätsklinikum Aachen. © Peter Winandy

für Psychiatrie und Psychotherapie, aus der Neurologie und der Kinder- und Jugendpsychiatrie – sowie sämtlicher neurowissenschaftlicher Institute des Forschungszentrums Jülich sind an der Allianz beteiligt.

Das Forschungsspektrum von JARA-BRAIN reicht von neuen Messtechniken und -verfahren über Grundlagenforschung bis zur kliniknahen Hirnforschung bei psychischen und neurologischen Erkrankungen wie Schizophrenie, Depression,

chiarer leitet gemeinsam mit Prof. Dr. Karl Zilles, Direktor des Instituts für Neurowissenschaften und Medizin am Forschungszentrum Jülich, die Hirnforschungskoope-ration.

Die doppelt besetzte Leitungsfunktion ist eine von vielen Maßnahmen des partnerschaftlichen Hirnforschungsverbunds und damit Bestandteil des organisatorischen und strukturellen JARA-BRAIN Konzepts. Darin ist unter anderem auch die Unterstützung inno-

vativer Forschungsprojekte durch Seed Funds festgeschrieben. Derzeit werden elf JARA-BRAIN Seed Funds mit insgesamt 850.000 Euro finanziert. Dabei reicht das Themenspektrum von neuen Messtechniken und -verfahren (Echtzeit-MRT und Neurofeedback-Plattform für JARA-BRAIN oder Entwicklung von verzerrungsfreier Diffusionsbildgebung und ihre praktische Anwendung) über Grundlagenforschung (*in vivo* Charakterisierung der Netzwerke des Gehirns) bis hin zur kliniknahen Hirnforschung bei Primär Progressiver Aphasie oder beim kindlichen Aufmerksamkeitsdefizit/Hyperaktivitätssyndrom (ADHS).

JARA-BRAIN Partner treffen Personal- und Investitionsentscheidungen gemeinsam

Im Rahmen von JARA-BRAIN werden Personalentscheidungen und Investitionen zwischen der RWTH Aachen und dem Forschungszentrum abgestimmt. „Diese Vorgehensweise ist für den Erfolg unserer wissenschaftlichen Projekte ausgesprochen wichtig und zielführend, um die Stärken einer Universität und eines Forschungszentrums in einem abgestimmten Konzept zu vereinen“, erläutert Prof. Karl Zilles. So wurde 2009 unter anderem eine neue W3-Professur „Neuropsychologische Geschlechterforschung“ (Prof. Dr. Ute Habel) eingerichtet, die geschlechtsspezifische Einflüsse bei der Diagnose und Therapie von Patientinnen und Patienten untersucht. Ein weiteres Ziel der JARA-BRAIN Forschungsallianz ist es, den wissenschaftlichen Nachwuchs im Rahmen von strukturierten Maßnahmen zu fördern. 2009 begannen daher drei JARA-BRAIN Juniorprofessoren und eine Juniorprofessorin ihre Tätigkeit als „Clinician Scientists“. Diese können in einem dualen System sowohl klinischen Aufgaben als auch Forschungsprojekten mit einer eigenen Arbeitsgruppe nachgehen. Besonders wichtig hinsichtlich einer effizienten Interaktion ist auch die gemeinsame Einrichtung von W3-Professuren, die in Jülich mit Direktorenpositionen in eigenen Institutsbereichen und gleichzeitig am Universitätsklinikum Aachen mit einer eigenen Sektion „Strukturelles und funktionelles Brain Mapping“ (Prof. Dr. Katrin Amunts) in der Klinik für Psychiatrie und Psychotherapie oder einer eigenen Arbeitsgruppe „Brain Imaging Physics“ (Prof. Dr. John N. Shah) in der Klinik für Neurologie verbunden sind.

Call for Abstracts

9th Göttingen Meeting of the German Neuroscience Society

March 23–27, 2011

Plenary Speakers

- ▶ Jan Born (*Lübeck, Germany*)
(Otto Creutzfeldt Lecture)
- ▶ André Fischer (*Göttingen, Germany*)
- ▶ Florian Hosboer (*Munich, Germany*)
(Zülch Lecture)
- ▶ John Maunsell (*Boston, USA*)
- ▶ Joshua Sanes (*Cambridge, USA*)
(Roger Eckert Lecture)
- ▶ Sakiko Shiga (*Osaka, Japan*)

Symposia

- ▶ Molecular mechanisms controlling neurogenesis and tumorigenesis in the CNS stem cell niches
- ▶ Levels of olfactory plasticity in insects
- ▶ Perspectives of small-animal PET and SPECT imaging in neuroscience
- ▶ Principles of neural function – How theories inspire experiments
- ▶ Neuropeptides and endocannabinoids – Key players in the modulation of behavioral processes
- ▶ Motor neuron disease models: Loss of function or gain of toxic function? Molecular mechanisms and therapeutic perspectives
- ▶ Adult neural stem cells in physiology and disease
- ▶ Peripheral mechanisms in olfaction
- ▶ Plasticity in the primate visual system – Probing dysfunction with functional magnetic resonance imaging
- ▶ Information technology meets brain research – New developments in neuroinformatics
- ▶ Development of fear and anxiety in humans: Behavioral, cognitive and neural changes
- ▶ Epilepsy – A hyperexcitation syndrome with multiple causes
- ▶ Translational regulation in neurons and glial cells of the central nervous system
- ▶ Dynamic processes in the auditory system
- ▶ Light sensors in new light: A comparative and integrative view on photoreceptors, their function, differentiation and degeneration
- ▶ Barrel cortex function: From single cells to behaving animals
- ▶ Neurobiology of complex social behavior: from bonding to autism
- ▶ ALS, Huntington's disease and Parkinson's disease: From molecular pathogenesis to target validation in aggregopathies
- ▶ Neural cell adhesion molecule NCAM and its post-translational modifications at the crossroad of signalling pathways and neural functions
- ▶ Cellular actions of neuropeptides and biogenic amines in invertebrates
- ▶ Optogenetics in neuroscience: From basic principles to applications
- ▶ Unravelling the activity-dependent mechanisms of network formation in the neonatal cortex
- ▶ The social brain in health and disease
- ▶ How do neurodegenerative diseases develop and how to cure them: What can we learn from diverse animal models?

Abbildung: Jochen Meyer, Berlin

Homepage: <http://nwg-goettingen.de/2011>

Chaired by Prof. Dr. Sigrun Korsching



NEUROWISSENSCHAFTLICHE
GESELLSCHAFT

Deadline: October 15, 2010

Registration, Abstract Submission, and Exhibition

The deadline for submission of poster abstracts and early registration is October 15, 2010. For information on abstract submission and registration please visit the meeting's website: <http://www.nwg-goettingen.de/2011>

Neurowissenschaftliche
Gesellschaft e.V.
Geschäftsstelle
Max Delbrück Center for
Molecular Medicine
Robert Roessle Str. 10
D-13125 Berlin
Phone: +49 30 9406 3336
Fax: +49 30 9406 2813
E-Mail: gibson@mdc-berlin.de

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

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

Stipends

The German Neuroscience Society provides stipends for young qualified investigators. **The deadline for application is October 15, 2010.**

- Applications must be submitted via the website of the German Neuroscience Society including
- ▶ a short CV
 - ▶ a copy of the abstract
 - ▶ a list of publications
 - ▶ a letter of recommendation from a senior scientist to Neurowissenschaftliche Gesellschaft e.V.

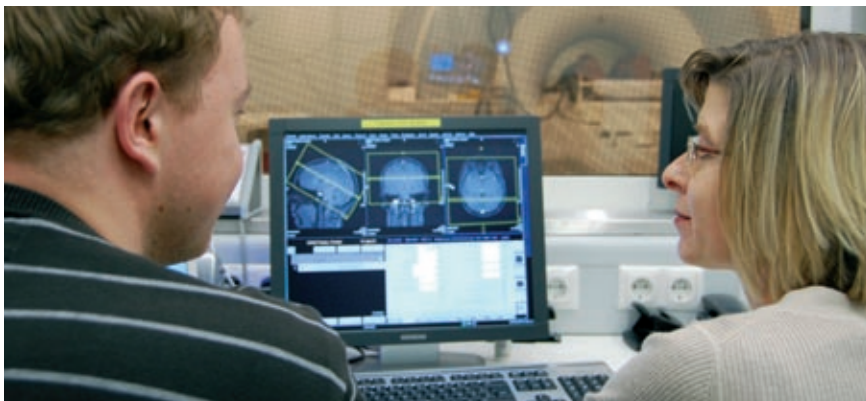


Abb. 2: Das Internationale Graduiertenkolleg „Schizophrenia and Autism“ (IRTG 1328) wird seit 2006 von der Deutschen Forschungsgemeinschaft gefördert.

© Universitätsklinikum Aachen

Internationales Graduiertenkolleg „Schizophrenia and Autism“ bietet gute Promotionsmöglichkeiten

Für Doktoranden der unterschiedlichsten Disziplinen bietet das JARA-BRAIN assoziierte, bundesweit einzige DFG-Graduiertenkolleg zum Thema „Schi-

zophrenie und Autismus“ (IRTG 1328) neuartige Promotionsmöglichkeiten. Hier forschen Doktoranden verschiedener Disziplinen an Fragestellungen rund um die psychischen Erkrankungen Schizophrenie und Autismus. Dabei arbeiten die JARA-BRAIN Wissenschaftlerinnen und Wissenschaftler sowohl an den Fachkliniken des

Universitätsklinikums Aachen als auch am Forschungszentrum Jülich und an der University of Pennsylvania (Philadelphia, USA). An allen drei Forschungsstandorten steht den Doktoranden eine umfassende technische Infrastruktur im Bereich der bildgebenden Verfahren (MRT, fMRT, PET, MEG, Brain Mapping) zur Verfügung. Ziel der Forschungsaktivitäten des Internationalen Graduiertenkollegs ist es, die neuronalen Grundlagen der psychischen Erkrankungen besser zu verstehen und dadurch die Therapieoptionen zu verbessern. IRTG-Studierende haben zudem die Möglichkeit, ein halbes Jahr an der University of Pennsylvania zu forschen.

Weitere Informationen unter www.jara.org.

Kontakt

*Dipl.-Psych. Volker Backes
JARA-BRAIN Geschäftsführer
Universitätsklinikum Aachen
Pauwelsstr. 30, 52074 Aachen
Tel.: +49 241 8089688
E-Mail: vbackes@ukaachen.de*

Protokoll der Mitgliederversammlung

am Sonntag, den 4. Juli 2010 von 18.45 – 20.15 Uhr beim FENS Forum in Amsterdam



Versammlungsleiterin ist die Präsidentin der Neurowissenschaftlichen Gesellschaft, Prof. Dr. Sigrun Korsching.

Protokollführer ist der Schatzmeister der Neurowissenschaftlichen Gesellschaft, Prof. Dr. Andreas Draguhn.

Die Zahl der erschienenen Mitglieder beträgt 19.

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

Beginn: 18.45 Uhr

Ende: 20.15 Uhr

Tagesordnung:

1. Begrüßung durch die Präsidentin
2. Bestätigung des Protokolls der letzten Mitgliederversammlung
3. Bericht des Schatzmeisters
4. Mitteilungen
5. Bericht zur Göttinger Jahrestagung 2011
6. Aktivitäten der Gesellschaft
7. Verschiedenes

Begrüßung durch die Präsidentin

Sigrun Korsching begrüßt die Anwesenden und eröffnet die Sitzung.

Bestätigung des Protokolls der letzten Mitgliederversammlung

Das Protokoll der letzten Mitgliederversammlung vom 27. März 2009 ist in Ausgabe 2/2009 von Neuroforum erschienen. Es wird mit 18 Ja-Stimmen, 0 Nein-Stimmen und 1 Enthaltung angenommen.

Bericht des Schatzmeisters

Andreas Draguhn erläutert die Jahresabrechnung 2009. Da die Göttinger Jahrestagung immer im Zweijahresrhythmus stattfindet und deshalb in den geraden Jahren immer die Einnahmen der Registrierungsgebühren und in den ungeraden Jahren die Ausgaben für die Göttinger Tagung anfallen, ist die Abrechnung im Vergleich mit den Vorjahren 2008 bis 2006 dargestellt, um die Entwicklung des Vermögens der Gesellschaft über

einen längeren Zeitraum zu sehen. Es ist daraus ersichtlich, dass das Kapital der Gesellschaft unverändert bei ca. 260.000 Euro liegt, und das negative Ergebnis in Höhe von 113.842,07 Euro im Jahr 2009 nur durch den Abrechnungszeitraum zustande kam. Dieses Kapital sollte als Sicherheit für die Göttinger Tagung erhalten bleiben.

Trotz der Finanzkrise hatte die NWG keine Kursverluste hinzunehmen, da Anlagen nur als einlagekapitalgesicherte Anlagen getätigt werden.

Das Hertie-Internetportal-Projekt ist angefallen, die Einnahmen und Zahlungen in diesem Zusammenhang sind als durchlaufende Posten zu betrachten.

Für die Göttinger Tagung 2011 muss das Budget für Personalkosten in der Berliner Geschäftsstelle erhöht werden, da die Geschäftsstelle in den letzten Jahren zunehmend mehr Aufgaben für die Organisation der Tagung von den lokalen Organisatoren übernommen hat.

Die Mitgliederversammlung entlastet den Schatzmeister auf der Grundlage des Berichts der Kassenprüfer mit 18 Ja-Stimmen,

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

Der Förderpreis von EUR 20.000,- soll junge Wissenschaftler/
innen bis zu einem Alter von 35 Jahren unterstützen.
Voraussetzung ist eine durch Publikationen dokumen-
tierte hervorragende Forschungsarbeit. Der/die
Bewerber/in sollte in einem deutschen Labor
arbeiten oder als Deutsche/r im Ausland
tätig sein. Die Bewerbung kann ent-
weder direkt oder durch Vorschlag
erfolgen. Bewerbungen aus allen
Gebieten der Neurowissen-
schaften sind willkommen.
Mitgliedschaft in der
NWG ist keine
Voraussetzung.

Schilling-Forschungspreis

der Neurowissenschaftlichen Gesellschaft

2011

Die Preisverleihung erfolgt
auf der Göttinger Tagung der
Neurowissenschaftlichen Gesellschaft 2011
vom 23.–27. März 2011.

Die Bewerbung muss bis spätestens

1. Oktober 2010

per E-Mail (als Anhang, kombiniert zu einem PDF) bei der
Geschäftsstelle der Neurowissenschaftlichen Gesellschaft e. V.
Max-Delbrück-Centrum für Molekulare Medizin (MDC) Berlin-Buch
Robert-Rössle-Str. 10
13125 Berlin
E-Mail: gibson@mdc-berlin.de
eingegangen sein.

Die Bewerbung sollte folgende Unterlagen enthalten:

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

Abb.: Alne Winkelmann, Berlin



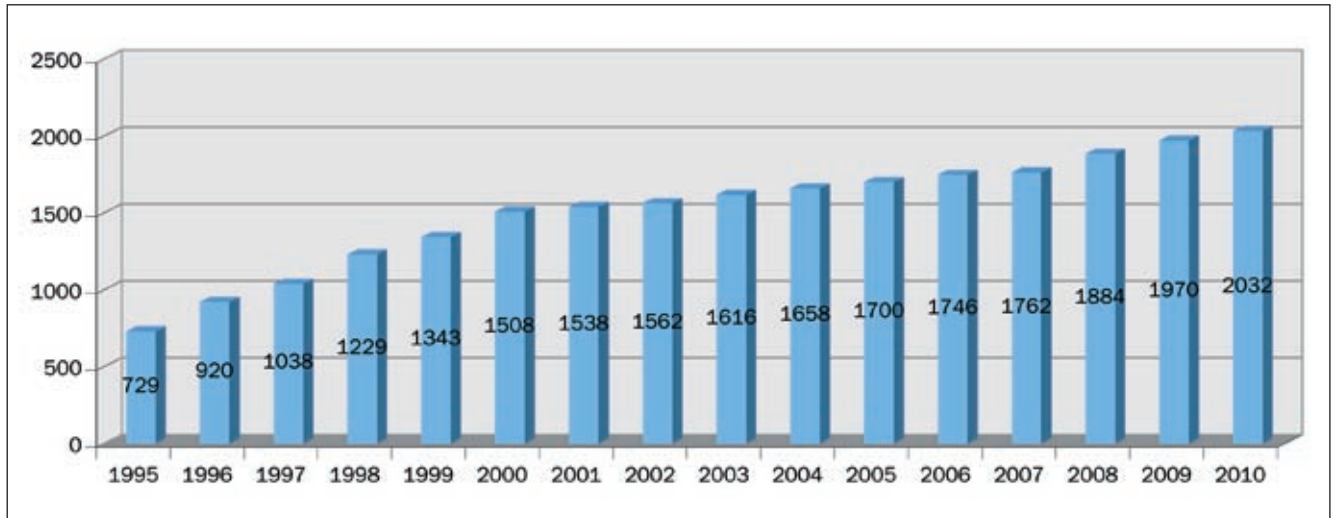


Abb. 1: Entwicklung der Mitgliederzahlen

1 Enthaltung und 0 Nein-Stimmen. Sigrun Korsching schlägt der Mitgliederversammlung als Kassenprüfer für die Prüfung der Jahresabrechnung 2010 wieder Prof. Dr. Rüdiger Voh und Prof. Dr. Hans-Joachim Pflüger, beide Berlin, vor. Die Mitgliederversammlung stimmt dem Vorschlag mit 19 Ja-Stimmen, 0 Enthaltung und 0 Nein-Stimmen zu.

Mitteilungen

Mitgliederzahlen

Mitgliederzahlen steigen kontinuierlich und haben die 2000-er Marke überschritten. Das 2.000ste Mitglied ist Julia Heyd aus Potsdam. Sie erhielt ein Jahr freie Mitgliedschaft und stellte sich in Neuroforum 2/2010 vor. Die Zahl der studentischen Mitglieder beträgt nach wie vor nur ca. ein Viertel der gesamten Mitgliedschaft. Vorschläge, wie mehr studentische Mitglieder gewonnen werden können, sind willkommen.

Die Verteilung der Mitglieder auf die neun verschiedenen Sektionen ist weitgehend unverändert.

Bericht vom FENS Governing Council meeting

Beim FENS Governing Council meeting am Samstag, 3. Juli 2010 wurde eine neue Struktur für die Mitgliedsbeiträge beschlossen. Für die NWG bedeutet dies, dass ab 2011 ein Betrag in Höhe von 4.300 Euro jährlich fällig ist.

FENS Forum Amsterdam

Die NWG hatte Stipendien für das FENS Forum in Amsterdam ausgeschrieben. Aus ca. 100 Bewerbungen waren 16 Stipendienempfänger ausgewählt worden.

VBio

Der VBio als Zusammenschluss aus zwei biologischen Fachverbänden sieht seine Aufgabe unter anderem in der Akkreditierung von Studiengängen, der Erstellung von Curricula, im Lobbying und im Tierschutz. Im Moment beträgt der Beitrag pro Mitglied für die NWG zwei Euro, im kommenden Jahr soll dieser aber auf fünf Euro angehoben werden. Es wird diskutiert, dass dies im Vergleich zu FENS, wo der Beitrag ebenfalls nur ca. zwei Euro pro Mitglied beträgt, viel zu hoch ist. Da die NWG aufgrund ihrer interdisziplinären Struktur Mitglied in mehreren Dachorganisationen, auch eher medizinisch orientierten, sein sollte, darf der Beitrag für den VBio nicht unverhältnismäßig hoch ausfallen. Deshalb soll der Präsident des VBio zur Mitgliederversammlung bei der nächsten Göttinger Tagung eingeladen werden, um die Vorzüge des VBio für die NWG zu erörtern.

Bericht zur Göttinger Jahrestagung 2011

Die Symposien der Göttinger Tagung wurden ausgewählt und sind auf der NWG-Website zu finden. Für die Zukunft sollten Strategien überlegt werden, wie mehr Vorschläge für Symposien gewonnen werden können. Die Vorstandsmitglieder sollten bei der Einwerbung von Symposien aktiver werden.

Die Hauptredner stehen bis auf zwei fest.

Da bei der letzten Tagung die Aussteller teilweise unzufrieden waren, sollen deren Wünsche und Vorstellungen für die Tagung 2011 beachtet und umgesetzt werden.

Es wird das Angebot einer Firma, die die Aufzeichnung von Kongressvorträgen in Form von Videos, die dann auf eine

Internetseite gestellt werden, anbietet, diskutiert. Da es hierbei aber zu Problemen mit dem Copyright oder wegen der Verbreitung von bisher unveröffentlichten Daten kommen kann, wird diese Idee nicht favorisiert. Ein Alternative wäre, nur solche Vorträge von Rednern, die einen breit angelegten Vortrag über ihr Lebenswerk halten, aufzuzeichnen – ähnlich dem Biografien-Projekt der NWG. Außerdem wird angeregt, mit der Firma die Möglichkeiten und Kosten für einen kurzen Werbefilm für die Göttinger Tagung zu erörtern.

Aktivitäten der Gesellschaft

e-Neuroforum

Neuroforum ist seit Anfang Mai 2010 in einer englischen Online-Version erhältlich, die Zugangsdaten wurden von der Geschäftsstelle an alle Mitglieder versandt.

Lehrerfortbildung

Die Lehrerfortbildungen sind ein guter Multiplikationsfaktor und immer gut besucht. Zum Teil werden sie auch für Oberstufenschüler angeboten. Der Aufruf für Angebote für das Jahr 2011 hat den Einsendeschluss am 16. Juli 2010.

Methodenkurse

Auch diese Kurse werden sehr gut angenommen. Der Einsendeschluss für Vorschläge für 2011 ist ebenfalls der 16. Juli 2010. Alle Methodenthemen sind willkommen.

Preise

Neben dem jährlich vergebenen Jugendforschungspreis vergibt die NWG zweijährlich weiterhin den Schilling-Forschungspreis und den Till- Photonics- Technologie-

Neurowissenschaften in der gymnasialen Oberstufe

2011

<http://nwg.glia.mdc-berlin.de>



Programmübersicht

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

10. November 2010 | Berlin
Neues aus der Hirnforschung
Kontakt: Helga Fenz
Tel.: 030 94892943
E-Mail: helgafenz@aol.com

8. Februar 2011 | München
Die moderne Neurowissenschaft im Spannungsfeld zwischen Forschung und Gesellschaft
Kontakt: Prof. Dr. Stephan Kröger
Tel.: 089 218075526 | Fax: 089 218075216
E-Mail: skroeger@lmu.de

17. Februar 2011 | Göttingen
Ethische Aspekte von Tierversuchen in der Grundlagenforschung
Kontakt: Prof. Dr. Stefan Treue
Tel.: 0551 3851117
E-Mail: treue@gwdg.de

24. Februar 2011 | Tübingen
Verhaltens- und Wahrnehmungsleistungen im Tierreich
Kontakt: Prof. Dr. Uwe Ilg
Tel.: 07071 2987602 (Hertie)
07071 2989195 (Schülerlabor)
Fax: 07071 295724
E-Mail: uwe.ilg@uni-tuebingen.de

13. April 2011 | Münster
Sinnesphysiologie – ein Update! Tasten, Fühlen und Bewegung – Wechselwirkungen zwischen Körper und Gehirn
Kontakt: Dr. Katharina Krüger
Tel.: 0251 8332941 | Fax: 0251 8332123
E-Mail: katharina.krueger@uni-muenster.de

14. Juni 2011 | Aachen
Grundlegende Neurobiologie
Kontakt: Prof. Dr. Hermann Wagner
Tel.: 0241 8020822 | Fax: 0241 8022133
E-Mail: wagner@bio2.rwth-aachen.de

10. Oktober 2011 | Freiburg
Fortschritte in den Neurowissenschaften
Kontakt: Dr. Janina Kirsch
Tel.: 0761 2039575 | Fax: 0761 2039559
E-Mail: kirsch@bcf.uni-freiburg.de

26. November 2011 | Dresden
Neue Erkenntnisse aus Forschung und Medizin zu Entwicklungsstörungen bei Kindern und Jugendlichen
Kontakt: Dr. Lydia Günther
Tel.: 0351 4584053 | Fax: 0351 4585350
E-Mail: Lydia.Guenther@uniklinikum-dresden.de

16. März 2011 | Leipzig
Gegen das Vergessen – Aktuelles aus der experimentellen Alzheimerforschung
Kontakt: Prof. Dr. Reinhard Schliebs
Tel.: 0341 9725734 | Fax: 0341 9725749
E-Mail: schre@medizin.uni-leipzig.de

16. März 2011 | Magdeburg
8. Magdeburger Tag der Erziehung: Sehen – aber klar!
Kontakt: Dr. Michael Gruss
Fax: 0391 6755002
E-Mail: michael.gruss@ovgu.de

17. März 2011 | Berlin
Molekulare Mechanismen im ZNS
Kontakt: Prof. Dr. Anja U. Brauer
Tel.: 030 450528405 | Fax: 030 450528902
E-Mail: anja.brauer@charite.de

18. März 2011 | Heidelberg
Krank im Kopf? Psychiatrie und Hirnforschung
Kontakt: Prof. Dr. Andreas Draguhn
Tel.: 06221 544056 | Fax: 06221 546364
E-Mail: andreas.draguhn@physiologie.uni-heidelberg.de

Neurowissenschaftliche Gesellschaft e.V.
Geschäftsstelle
Max Delbrück Centrum für Molekulare Medizin (MDC) Berlin-Buch
Robert-Rössle-Str. 10
13125 Berlin
Tel.: +49 30 94063336
Fax: +49 30 94063819
E-Mail: gibson@mdc-berlin.de

Für die Anmeldung zur jeweiligen Veranstaltung wenden Sie sich bitte an den lokalen Kontakt.

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>)
- > **Bilddatenbank**
(<http://nwg.glia.mdc-berlin.de/de/picturedb/>)
- > **Kleines Sachwörterbuch der Neurowissenschaften**
(<http://nwg.glia.mdc-berlin.de/de/courses/education/glossar.html>)
- > **Unterlagen zur Lehrerfortbildung**
(<http://nwg.glia.mdc-berlin.de/de/courses/education/documents/>)
- > **Populärwissenschaftliche Vorträge**
(<http://nwg.glia.mdc-berlin.de/de/info/lectures/index.php>)



Neueintritte

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

- Baaske, Magdalena (Hamburg)
- Bader, Benjamin (Rostock)
- Beer, Zachery (Bochum)
- Canseliet, Melissa (Bochum)
- Cheng, Prof. Sen (Bochum)
- de Camp, Nora (Berlin)
- Dolge, Katja (Bremen)
- Garcia, Joanna (Freiburg)
- Gasis, Marcia (Düsseldorf)
- Kermer, Prof. Dr. Pawel (Göttingen)
- Kluger, Carleen (Planegg-Martinsried)
- Koegelsperger, Dr. Thomas (Boston, USA)
- Laage-Gaupp, Fabian (München)
- Laugwitz, Lucia (München)
- Le Meur, Dr. Karim (Göttingen)
- Matthes, Susann (Berlin)
- Mildenberger, Iris (Wiesbaden)
- Passlick, Stefan (Bonn)
- Pergola, Giulio (Bochum)
- Saab, Aiman S. (Homburg)
- Sauvage, Prof. Dr. Magdalena (Bochum)
- Sieler, Sina (Hamburg)
- Stitt, Iain (Hamburg)
- Wiegand, Hauke Felix (Berlin)
- Wosnitza, Anne (Köln)
- Yoshida, Prof. Motoharu (Bochum)

Der Mitgliedsstand zum 1. August 2010 beträgt 2.042 Mitglieder.

Fehlende Mitgliederadressen

Von folgenden Mitgliedern fehlt uns die korrekte Anschrift:

- Alev, Dipl. Biochem. Cantas (vorher: Ruhr-Universität Bochum)
- Farhaoui, Mohamed (vormals: Bochum)
- Finger, Prof. Dr. Wolfgang (vormals: München)
- Kresse, Wolfgang (vormals Berlin)
- Linke, Peter (vormals: Berlin)
- Richter, Jan (vormals: Greifswald)
- Sickmann, Dr. Thomas (vormals: München)

Für Hinweise sind wir dankbar.

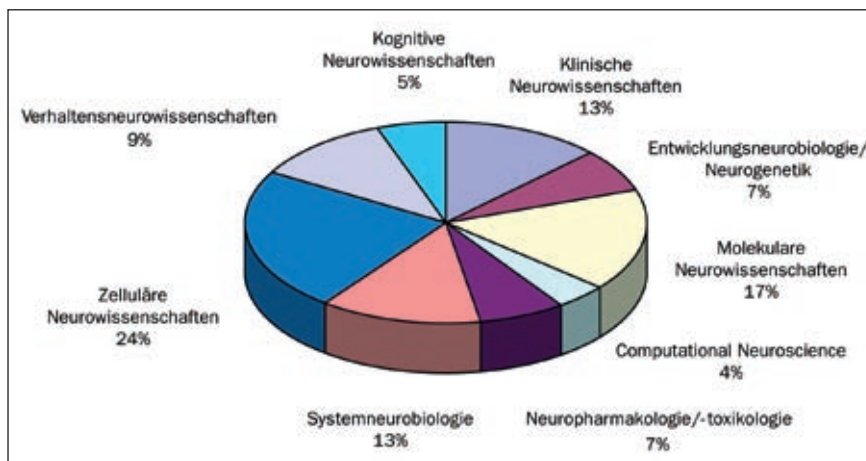


Abb. 2: Sektionszugehörigkeit

Preis. Die Ausschreibungen für die Preise 2011 werden im August 2010 erfolgen.

NWG-Homepage

Auf der Website der NWG sind zwei neue Seiten zu finden: zum einen ein Verzeichnis von populärwissenschaftlichen Vorträgen, die von Mitgliedern der NWG angeboten werden, zum anderen eine Liste von Fördermöglichkeiten in den Neurowissenschaften. Für beide Seiten sind Ergänzungen, Korrekturen und Hinweise willkommen.

Hertie-Projekte

Die NWG hat eine Zusammenarbeit mit der Gemeinnützigen Hertie-Stiftung innerhalb zweier Projekte: Erstens hat Hertie die englische Untertitelung der biografischen Videointerviews finanziell mitgetragen. Die Weiterfinanzierung dieses Projektes ist allerdings noch unklar. Zum anderen ist das

Projekt Internetportal angelaufen, es befindet sich in der Konzeptphase. Das Projekt hat ein Gesamtvolumen von 2,8 Mio Euro. Bis November 2010 müssen erste Ergebnisse visualisiert sein, da dann der Aufsichtsrat von Hertie tagt und über eine Fortführung des Projektes entscheidet.

Verschiedenes

Entfällt.

S. Korsching
Prof. Dr. Sigrun Korsching
 (Präsidentin)

Protokollführer
Prof. Dr. Andreas Draguhn
 (Generalsekretär)

Excellent Paper in Neuroscience Award

Die 13 ERA-NET NEURON Partnerländer schreiben erneut einen Excellent Paper in Neuroscience Award für herausragende Publikationen junger Wissenschaftler aus. Das neurowissenschaftliche Arbeitsgebiet muss einen Bezug zu Erkrankungen haben. Die Publikation muss zwischen dem 1. Januar und dem 31. Dezember 2009 erschienen sein. Der Erstautor muss am Tag der Publikation jünger als 35 Jahre und in einem ERA-NET NEURON Partnerland ansässig sein. Die Promotion darf nicht länger als 5 Jahre zurückliegen.

Das Preisgeld in Höhe von 6.000 Euro wird zwischen den drei besten Publikationen aufgeteilt. Bewerbungsschluss ist der **15. September 2010**.

Kontakt

PD Dr. Marlies Dorloechter
 DLR Projektträger des BMBF
 Gesundheitsforschung
 Heinrich-Konen-Str. 1, 53227 Bonn
 Tel./Fax: +49 228 3821 249 /-257
 E-Mail: marlies.dorloechter@dlr.de

„Jugend forscht“ – Sonderpreis der Neurowissenschaftlichen Gesellschaft 2010

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

Die Preisträgerin 2010 ist die 18-jährige Schülerin Stefanie Henkel aus Ritterhude mit ihrem Projekt „Effektivität von Multitasking im schulischen Bereich“. Sie ging



Stefanie Henkel

der Frage nach, ob sich die Leistung von Schülern verändert, wenn sie Multitasking betreiben. Sie fand heraus, dass Testpersonen deutlich schlechtere Ergebnisse erzielen, wenn sie beispielsweise durch Musik im Hintergrund abgelenkt werden. In ihrem Text sollten die Schüler Mathematikaufgaben lösen und sich parallel dazu möglichst viele Informationen eines Hörbuchs merken, Symbole beschriften, während sie von einem Reaktionstest gestört wurden, sowie Texte lesen, während im Hintergrund ein Werbefilm lief. Die Ergebnisse zeigten, dass die Leistungen bei unbekanntem Aufgaben, Unterbrechungen und Störeinflüssen im Hintergrund deutlich abnahmen. Wer also hundertprozentige Leistungen erbringen will, sollte nur eine Tätigkeit zur selben Zeit ausführen.

Gehirn und Erfolg

Besprochen von Ricarda Scheiner, Universität Potsdam, Institut für Biochemie und Biologie, Zoophysologie, Karl-Liebknecht-Str. 24-26, 14476 Potsdam

John Medina führt den Leser mit seinem Buch „Gehirn und Erfolg“ angenehm unterhaltsam in den aktuellen Stand der Gehirnforschung ein. Dabei wirkt er mit seinen zwölf Regeln, mit deren Hilfe das Gehirn zu Bestleistungen gebracht werden kann, keineswegs belehrend. Die zahlreichen Anekdoten und die teilweise auch skurrilen Ideen für die Umsetzung der Regeln sind erfrischend und amüsant zu lesen.

Das Buch ist übersichtlich in zwölf Kapiteln aufgebaut, von denen jedes eine Verhaltensregel mit unmittelbarem Alltagsbezug aufstellt. Dabei wird das Fachwissen auf amerikanische Art leicht und spielerisch präsentiert. Jedes Kapitel wird mit einer gut strukturierten Zusammenfassung, die sich jeder leicht merken kann, beendet.

Im ersten Kapitel wird dargestellt, wie die Denkleistung durch mehrmaligen Sport in der Woche erheblich gesteigert werden kann. Unsere Vorfahren seien schließlich täglich bis zu 20 Kilometer gelaufen. Medinas Vorschlag, Laufbänder in Klassenräume und Büros zu stellen, um den persönlichen IQ voll auszuschöpfen, ist vielleicht trotzdem etwas gewöhnungsbedürftig.

Das zweite Kapitel ist dem Aufbau des Gehirns und der Entstehung des symbo-

lischen Denkens gewidmet. Medina vertritt die Auffassung, dass wir Menschen das symbolische Denken im Laufe der Evolution entwickelt haben, um im Gruppenleben die Absichten der anderen besser zu verstehen.

Da jedes Gehirn „individuell verdrahtet“ ist, fordert Medina im dritten Kapitel dazu auf, Lernstoff personenbezogen aufzubereiten. Dies könnte zum Beispiel in Form einer Lernsoftware geschehen. Das Programm müsse unabhängig vom Alter des Schülers auf sein persönliches Leseniveau, das der Computer zuvor misst, abgestimmt sein.

Im vierten Kapitel befasst sich der Autor mit dem Zusammenhang von Aufmerksamkeit und Lernen. Er erklärt, wie man Zuhörer durch emotionale Geschichten bei der Stange hält und warum wir für das multitasking nicht geschaffen sind. Medina schlägt für Seminare und Schulstunden Lehrsequenzen von etwa 10-minütiger Dauer vor, die jeweils mit einem emotional besetzten Höhepunkt beginnen.

Im fünften Kapitel werden die verschiedenen Formen der Verarbeitung von Lernstoff erklärt. Unter anderem wird die Frage untersucht, warum sich Taucher in drei Meter tiefem Wasser besser an eine dort zuvor gelernte Wortreihe erinnern als ihre Kollegen, die inzwischen an Land gehen durften.

Medina erläutert im sechsten Kapitel, warum die vielfache Wiederholung für den Aufbau eines stabilen Gedächtnisses essenziell ist. Er stellt ein innovatives Lehrkonzept vor, bei dem der Stoff nicht nur in jedem Schuljahr, sondern auch in den Ausbildungsjahren in einem Unternehmen wiederholt und aufgearbeitet wird. Die Lehrtätigkeit würde so auf Lehrer und Firmenangehörige verteilt und das Wissen stärker verinnerlicht.

Die zentrale Bedeutung des Schlafes für das Gedächtnis und unsere kognitiven Fähigkeiten beschreibt Medina im siebten Kapitel. Um chronischem Schlafmangel vorzubeugen, empfiehlt er, flexible Arbeitszeiten und einen verspäteten Schulbeginn einzuführen. Das würde den verschiedenen Schlaftypen gerecht werden. Voller Begeisterung beschreibt Medina den „Sleep Pod“, einen besonderen Ruhesessel, der den ungestörten Mittagsschlaf in der Firma gewährleisten soll.

Stress, besonders der emotionale, und seine Auswirkungen auf die Gesundheit und den Geist werden sehr anschaulich im achten Kapitel erläutert. Dabei zählt Medina Kontrollverlust und Hilflosigkeit zu den gravierendsten Formen von Stress. Er rechnet vor, wie sich durch Stressbewältigungsprogramme die Produktivität von Unternehmen erheblich steigern lässt.

In den Kapiteln neun und zehn wird einfühlsam verdeutlicht, wie die Gedächtnisleistung gesteigert werden kann, indem statt eines Reizes mehrere Reize, z. B. Düfte, Wörter und Bilder, mit einer Botschaft verknüpft werden. Die multimodale



Reizaufnahme führt dabei auch in anderen Kontexten, beispielsweise in parfümierten Kaufhausabteilungen, zu erstaunlichen und messbaren Verhaltensänderungen. Da wir Menschen Informationen überwiegend visuell aufnehmen, spielen Bilder und Filme eine wichtigere Rolle bei der Wissensvermittlung als geschriebene oder gesprochene Worte.

John Medina widmet das elfte Kapitel der Geschlechterspezifität des Gehirns, inklusive struktureller Unterschiede in der Größe von Gehirnarealen. Er erklärt beispielsweise, warum Frauen, die eine „männliche“ Art der Führung praktizieren, als herrschsüchtig wahrgenommen werden, während das gleiche Verhalten bei ihren männlichen Kollegen als Entscheidungsstärke ausgelegt wird.

Im letzten Kapitel wird schließlich gezeigt, dass wir durch intensive Beobachtungen an Babys gut nachvollziehen können, wie wir selbst lernen. Nach einem Abschnitt über Spiegelneuronen und der guten Nachricht, dass auch beim Erwachsenen manche Gehirnregionen noch so formbar sind wie die eines Babys, schließt das Buch mit Medinas Vision einer perfekten Ausbildungsinstitution für die Untersuchung des Gehirns.

Das Buch ist in erster Linie an Leser gerichtet, die zu innovativen und teilweise spektakulären Änderungen bereit sind, um ihre Klientel zu bestmöglichem geistigen Arbeiten anzuregen, zum Beispiel Manager, Dozenten, Lehrer und Erzieher. Aber auch für Neurobiologen, denen sicher vieles vertraut ist, sind interessante Einzelheiten und lesenswerte Anekdoten dabei. Während zahlreiche Verhaltensweisen wieder einmal mit der Evolution des Menschen erklärt werden, gibt Medina auch völlig neue Denkansätze wieder, die erst in den letzten Jahren publiziert wurden.

Wer sich für eine der Originalstudien interessiert, wird leider auf eine Internetseite verwiesen. Nach einigem Suchen findet man dort das Literaturverzeichnis, das aber recht unübersichtlich gestaltet ist. Das vom Autor befürchtete Problem, durch viele Literaturangaben die Lesbarkeit zu verringern, hätte eleganter gelöst werden sollen.

Gehirn und Erfolg

12 Regeln für Schule, Beruf und Alltag

John Medina und Sebastian Vogel

Spektrum Akademischer Verlag,
Heidelberg

2009, 356 S., 12 Abb., Hardcover
ISBN 978-3-8274-2121-0
EUR 24,95; CHF 39,00

Ausblick

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

Ultraschallkommunikation bei Nagern und ihre Bedeutung für Modelle neuropsychiatrischer Erkrankungen

Markus Wöhr und Rainer K. W. Schwarting

Von Amyloid und Entzündung: was den Muskel chronisch krank macht

Jens Schmidt

Statistische Verfahren zur Analyse hochdimensionaler neuronaler Messreihen in Bezug auf neurokognitive Vorgänge

Daniel Durstewitz

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>

Editor in Chief:

Helmut Kettenmann (v.i.S.d.P.)
Max-Delbrück-Centrum für
Molekulare Medizin (MDC)
Robert-Rössle-Str. 10, 13092 Berlin
Tel./Fax: 030 9406 3325/-3819
E-Mail: kettenmann@mdc-berlin.de
www.neuroglia.de

Redaktionsanschrift:

Meino Alexandra Gibson
Max-Delbrück-Centrum für
Molekulare Medizin (MDC)
Robert-Rössle-Str. 10, 13092 Berlin
Tel./Fax: 030 9406 3336/-2813
E-Mail: gibson@mdc-berlin.de

Redaktionsgremium:

Ad Aertsen, Freiburg
Mathias Bähr, Göttingen
Ulrich Dirnagl, Berlin
Andreas Draguhn, Heidelberg
Andreas Engel, Hamburg
Herta Flor, Mannheim
Michael Frotscher, Freiburg
Eckart Gundelfinger, Magdeburg
Hanns Hatt, Bochum
Klaus-Peter Hoffmann, Bochum
Sigismund Huck, Wien
Sigrun Korsching, Köln
Georg W. Kreutzberg, Martinsried
Wolfgang H. Oertel, Marburg
Hans-Joachim Pflüger, Berlin
Rainer Schwarting, Marburg
Monika Stengl, Kassel
Petra Störig, Düsseldorf
Stefan Treue, Göttingen

Verlag:

Spektrum Akademischer Verlag (Spektrum Akademischer Verlag ist ein Imprint der Springer-Verlag GmbH)
Tiergartenstr. 17, 69121 Heidelberg

Tel./Fax: 06221/9126-300 /-370
<http://www.spektrum-verlag.de>

Geschäftsführer:

Derk Haank, Martin Mos, Peter Hendriks

Anzeigen:

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

Satz und Layout:

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 GmbH
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 65,00, Ausland EUR 68,00; Firmen, Bibliotheken Inland EUR 211,50, Ausland EUR 214,50; Studenten (bei Vorlage der Immatrikulationsbescheinigung o. ä.) Inland EUR 35,00, Ausland EUR 38,00. Einzelheft Inland EUR 26,75. Alle Preise inkl. Versandkosten (Abonnement: Inland EUR 20,00, Ausland EUR 23,00; Einzelheft: Inland EUR 2,86) und MwSt. Eine Abonnement-Bestellung kann innerhalb von zwei Wochen schriftlich beim Abo-Service in Heidelberg widerrufen werden. Das Abonnement gilt zunächst für ein Jahr und verlängert sich jeweils um ein weiteres Jahr, falls es nicht spätestens sechs Wochen vor Ablauf gekündigt wird. Bei Nichtlieferung aus Gründen, die nicht vom Verlag zu vertreten sind, besteht kein Anspruch auf Nachlieferung o. Erstattung vorausbezahlter Bezugsgelder. Gerichtsstand, Erfüllungsort u. Zahlungsort ist Heidelberg.

Dieser Preis wird verliehen durch die
Neurowissenschaftliche Gesellschaft e.V.
für herausragende Arbeit auf dem Gebiet
der Entwicklung neuer Technologien in der
Hirnforschung.

Der Förderpreis von EUR 2.500,- soll junge
Wissenschaftler/innen bis zu einem Alter
von 35 Jahren unterstützen. Voraussetzung
ist eine durch Publikationen dokumentierte
hervorragende Forschungsarbeit. Der/die
Bewerber/in sollte in einem deutschen Labor
arbeiten oder als Deutsche/r im Ausland tätig
sein. Die Bewerbung kann entweder direkt
oder durch Vorschlag erfolgen. Bewerbungen
aus allen Gebieten der Neurowissenschaften
sind willkommen. Eine Mitgliedschaft in
der Neurowissenschaftlichen Gesellschaft
ist nicht Voraussetzung.

Die Preisverleihung erfolgt auf der Göttinger
Tagung der Neurowissenschaftlichen
Gesellschaft 2011 vom 23.-27. März 2011.

TILL Photonics Technologiepreis 2011

der Neurowissenschaftlichen Gesellschaft

Die Bewerbung muss per E-Mail bis
spätestens 1. Oktober 2010 bei der

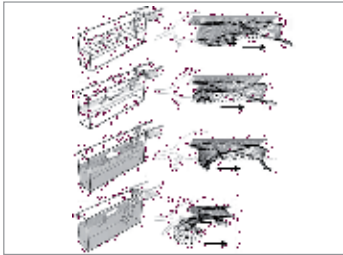
Geschäftsstelle der
Neurowissenschaftlichen Gesellschaft
Max-Delbrück-Centrum
für Molekulare Medizin
Robert-Rössle-Str. 10
13125 Berlin
gibson@mdc-berlin.de
eingegangen sein.

Die Bewerbung sollte folgende
Unterlagen enthalten:

1. Lebenslauf (max. 1 Seite)
2. Publikationsliste
3. Bedeutung der Forschungsarbeit (1 Seite)
4. Optional können Stellungnahme(n)
renommierter Wissenschaftler
beigefügt werden.

PhenoWorld – Modular Integrated Phenotyping

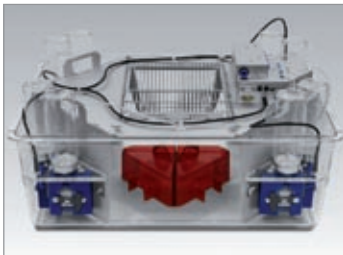
Neuroscience / Phenotyping / Drug Screening for Mice & Rats



MotoRater

NEW Kinematic Analysis

- **MotoRater** – standardized modular system for evaluation of locomotor functions using high-speed video tracking:
Ladder / Walking / Wading / Swimming



IntelliCage by NewBehavior

New In Our Product Portfolio ●● NewBehavior

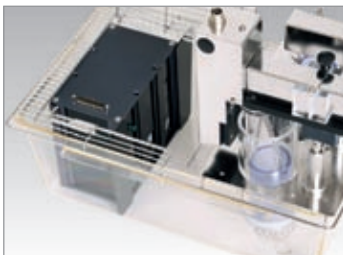
- **IntelliCage** – fully automated screening for behavioral and cognitive malfunctions of up to 16 mice living in a social group within a home cage
Add-ons: **AnimalGate** / **SocialBox**
- **NeuroLogger** – 4 channels wireless EEG & activity recording



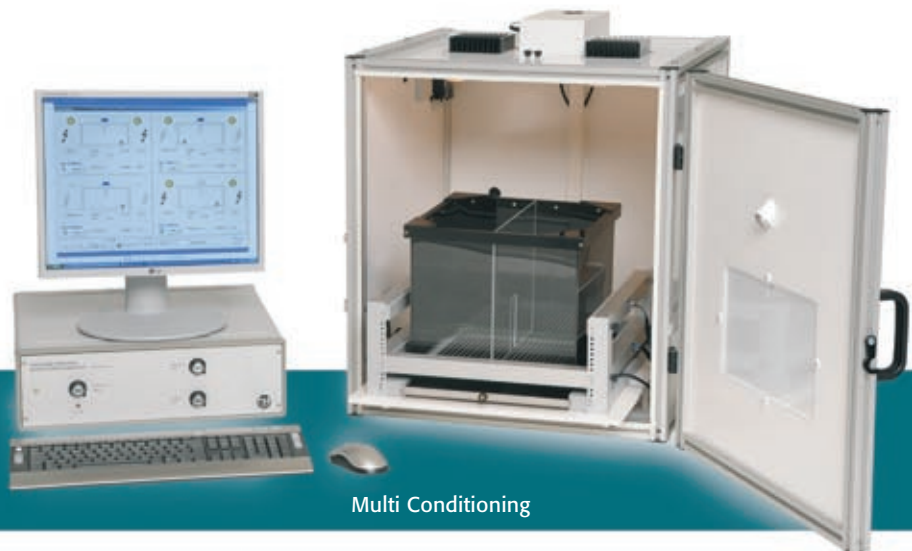
AnimalGate by NewBehavior

Automated Multi-Dimensional Phenotyping

- **PhenoMaster** – automated home cage monitoring for behavioral and / or metabolic phenotyping
- **Multi Conditioning** – ALL-IN-ONE solution
9 paradigms incl. active & passive avoidance / latent inhibition / fear conditioning / panic response / place preference / ...



PhenoMaster



Multi Conditioning