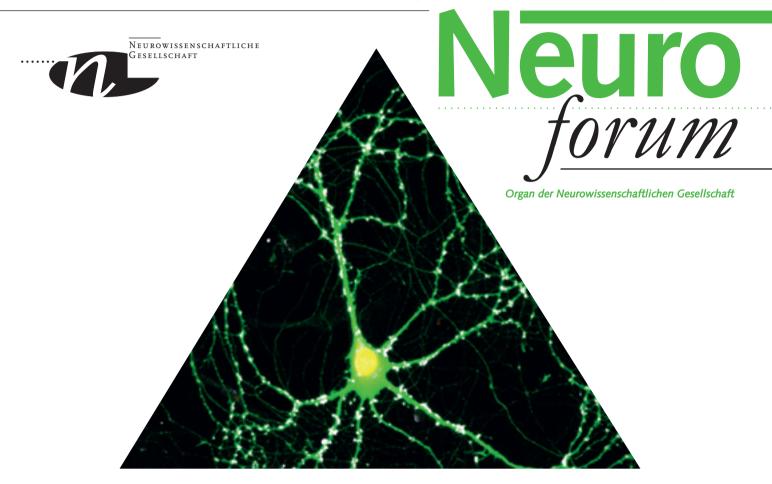
Perspektiven der Hirnforschung



Mechanismen genetischer Epilepsien

Mit leuchtenden Proteinen zelluläre Aktivitätsmuster entschlüsseln

Direkte Reprogrammierung somatischer Zellen in induzierte neuronale Zellen





DozentenPlus

Der Service für Lehrende an wissenschaftlichen Hochschulen.

- ► Umfassendes Lehrbuch-Angebot an hochwertigen Lehrbüchern
- ► Kostenlose Prüfexemplare von Lehrbüchern
- ► Zugriff auf elektronische Prüfexemplare
- ► Download von Zusatzmaterial



38

47

56

63

73

75

55

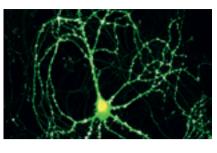
78

81

85

87

88



Glutamaterges Neuron nach direkter Reprogrammierung einer postnatalen Astrogliazelle. Freundlicherweise von Dr. Christophe Heinrich zur Verfügung gestellt (s. Artikel



Vorstand der Amtsperiode 2013/2015

Präsident:

Prof. Dr. Helmut Kettenmann, Berlin

Vizepräsident:

Prof. Dr. Hans-Joachim Pflüger, Berlin

Generalsekretär:

Prof. Dr. Christian Steinhäuser, Bonn

Schatzmeister:

Prof. Dr. Andreas Draguhn, Heidelberg

Sektionssprecher

Computational Neuroscience:

Prof. Dr. Fred Wolf, Göttingen

Entwicklungsneurobiologie/Neurogenetik:

Prof. Dr. Gerd Kempermann, Dresden

Klinische Neurowissenschaften:

Prof. Dr. Thomas F. Münte, Lübeck

Kognitive Neurowissenschaften:

Prof. Dr. Herta Flor, Mannheim

Molekulare Neurobiologie:

Prof. Dr. Sigrun Korsching, Köln

Neuropharmakologie und -toxikologie:

Prof. Dr. Michael Koch, Bremen

Systemneurobiologie:

Prof. Dr. Eckhard Friauf, Kaiserslautern

Verhaltensneurowissenschaften

Prof. Dr. Charlotte Förster, Würzburg

Zelluläre Neurobiologie:

Prof. Dr. Andreas Reichenbach, Leipzig

Taxxxxxx	2,
Inhalt	3

HAUPTARTIKEL

Ulrike Hedrich, Snezana Maljevic und Holger Lerche Mechanismen genetischer Epilepsien

Fritjof Helmchen und Mark Hübener

Neuronale Netzwerke im Rampenlicht: Mit leuchtenden Proteinen zelluläre Aktivitätsmuster entschlüsseln

Marisa Karow und Benedikt Berninger

Die Kunst des Neuronenschmiedens: Direkte Reprogrammierung somatischer Zellen in induzierte neuronale Zellen

Porträt

Warum nicht Reduktionist und Holist gleichermaßen?

Forschungsförderung

SFB-TR 128: Multiple Sklerose: 67
Von einem neuen Verständnis der Pathogenese zur Therapie
SFB 1080: Molekulare und zelluläre Mechanismen neuraler Homöostase 69

Das wissenschaftliche Konzept des SFB 1080 Neurowissenschaften in Afrika – Kooperationen und Perspektiven

Umfrage

Neurowissenschaftler und "neue Medien"

Nachrichten aus der Deutschen Forschungsgemeinschaft Vier deutsch-japanische Gemeinschaftsprojekte im

Bereich Computational Neuroscience bewilligt

Daten und Perspektiven zur Göttinger Jahrestagung

Nachrichten aus der Neurowissenschaftlichen Gesellschaft

Protokoll der Mitgliederversammlung
Who ist who im Vorstand der Neurowissenschaftlichen Gesellschaft?
Die neuen Vorstandsmitglieder der Amtsperiode 2013-2015 stellen sich vor

BÜCHER

Die Ich-Illusion: Wie Bewusstsein und freier Wille entstehen

Ausblick 88

Impressum

Mechanismen genetischer Epilepsien

Ulrike Hedrich, Snezana Maljevic und Holger Lerche

Zusammenfassung

Epilepsie, früher auch als Fallsucht bezeichnet, ist eine der häufigsten neurologischen Erkrankungen. Bereits zu Hippokrates' Zeiten (460 – 370 v. Chr.) wurde von der sogenannten "Heiligen Krankheit" berichtet (Fröscher 2004). Heute weiß man, dass es sich bei einem epileptischen Anfall um eine Folge synchroner Entladungen von Neuronengruppen im Gehirn handelt, die plötzlich und ohne vorhergehende erkennbare Ursache zu unwillkürlichen Befindens-, Verhaltens- oder Bewusstseinsstörungen führen. Solche Störungen können unterschiedlichste Ursachen und bei den betroffenen Patienten erhebliche Auswirkungen auf das Alltagsleben haben. Bis zu 50 % aller Epilepsien sind dabei genetisch bedingt, insbesondere die idiopathischen Epilepsien, bei denen sich keine Hinweise auf eine äußere Ursache oder auf Veränderungen des Gehirns finden. Genetisch bedingte Funktionsstörungen von neuronalen Ionenkanälen spielen eine zentrale Rolle bei der Entstehung solcher Epilepsien. Diese Ionenkanäle steuern den Ionenfluss durch die Zellmembran von Nervenzellen und stellen die Basis für die Erregbarkeit dieser Nervenzellen dar. Deshalb wirken auch Medikamente, die zur Behandlung von Epilepsien eingesetzt werden, überwiegend auf Ionenkanäle. Dabei sind die bekannten Antiepileptika nur z.T. erfolgreich, da ein Drittel der Patienten eine Pharmakoresistenz aufweist und bei anderen viele Nebenwirkungen auftreten. Weiterhin ist die Behandlung ausschließlich symptomatisch und wirkt nicht auf die epileptogenen Mechanismen, die noch weitgehend unbekannt sind. In diesem Übersichtsartikel werden wir derzeitige Forschungsschwerpunkte genetisch bedingter Epilepsien und deren Pathomechanismen näher beleuchten sowie Therapiemöglichkeiten vorstellen.

Abstract

Mechanisms of genetic epilepsies.

Epilepsy is one of the most common neurological disorders. Already at the time of Hippocrates (460 – 370 BC) it was reported on as the "holy disease" (Fröscher 2004). Today it is known that an epileptic seizure is a consequence of synchronous discharges of neuronal populations in the brain, which abruptly and usually without an observable cause evoke involuntary behavioural dysfunction or impaired consciousness. Epilepsies can have various causes and lead to extensive implications for the everyday life of affected patients. Up to 50 % of all epilepsies are caused by genetic defects, in particular the so-called idiopathic epilepsies which occur without easily observable structural alterations of the brain. Genetically caused dysfunctions of neuronal ion channels play a central role in the formation of such epilepsies. The ion channels control the ion flux over the cell membrane of neurons and thus present the basis for the excitability of these neurons. Therefore, medications used for epilepsy treatment affect predominantly ion channels. However, the common anticonvulsants have limited success, not only because one third of epilepsy patients exhibits pharmacoresistance, but also because of the secondary effects which can dramatically affect their quality of life. Furthermore, current therapeutic approaches are mainly symptomatic and do not act on the epileptogenic mechanisms which are still largely unknown. In this review article we will highlight the current main topics of our research on genetically caused epilepsies, their pathomechanisms and therapeutic options.

Keywords: epilepsy; ion channels; genetics, neuronal excitability

Epilepsie - Zahlen und Ursachen

Epilepsie betrifft 0.5 bis 1% der Weltbevölkerung und zählt somit zu den häufigsten neurologischen Erkrankungen. Allein in Deutschland sind rund 600.000 Menschen

betroffen, wobei jährlich ca. 30.000 Neuerkrankungen hinzukommen. Ca. 5% der Bevölkerung bekommen während ihres Lebens mindestens einen epileptischen Anfall, ohne eine Epilepsie zu entwickeln. Ein epileptischer Anfall entsteht durch eine

spontane, unerwünschte elektrische Aktivität von Nervenzellen im Gehirn, die sich in Bewusstseinsstörungen, Muskelzuckungen oder Muskelspannungen bis hin zu komplexen Handlungen äußern können. Treten solche epileptischen Anfälle wiederholt und ohne besonderen Anlass auf, so spricht man von einer Epilepsie. So vielfältig wie das klinische Erscheinungsbild, können auch die in Frage kommenden Ursachen sein. Dabei kann man zwischen symptomatischen Epilepsien, die z.B. durch Tumore, Fehlbildungen, Ischämie oder Enzephalitis verursacht werden können, sowie genetisch bedingten idiopathischen Epilepsien unterscheiden. Bei idiopathischen Epilepsien finden sich keine Hinweise auf eine äußere Ursache oder auf Veränderungen des Gehirns, sie treten häufig altersgebunden auf und machen bis zu 50 % aller Epilepsien aus. Dabei handelt es sich meist um generalisierte Epilepsien, bei denen große Teile des Gehirns in beiden Gehirnhälften betroffen sind. Aber auch bei fokalen Epilepsien, die jeweils nur in einer bestimmten Region in einer Hirnhälfte auftreten (z.B. bei symptomatischen Epilepsien am Ort einer Verletzung oder eines Tumors) wurden genetische Veränderungen gefunden. Selten sind dabei monogene Vererbungen, bei denen einzelne Genmutationen für den resultierenden Phänotyp verantwortlich sind. In den meisten Fällen liegt eine komplexe genetische Vererbung zugrunde, bei der das Zusammenspiel mehrerer genetischer Faktoren die Epilepsie verursacht. Die häufigsten Formen der idiopathischen Epilepsie sind die kindlichen und juvenilen Absence-Epilepsien (CAE, JAE), die juvenile myoklonische Epilepsie (JME) und die Aufwach-Grand-Mal-Epilepsie (EGMA), die polygen vererbt werden und einem komplexen Vererbungsmodus folgen. Die früh beginnende Absence-Epilepsie (EOAE) und die generalisierte/genetische Epilepsie mit Fieberkrämpfen plus (GEFS+) sind dabei eng verwandt. Die meisten Gendefekte, die bei idiopathischen Epilepsien bisher gefunden wurden, betreffen Ionenkanäle, die für die elektrische Weiterleitung im Gehirn notwendig sind.

In der Abteilung Neurologie mit Schwerpunkt Epileptologie der Universität Tübingen werden genau diese Gendefekte untersucht. Ziel dabei ist es, spezifische krankheitsauslösende Gendefekte zu finden, deren molekulare und zelluläre Pathomechanismen zu verstehen sowie bestehende Therapiemöglichkeiten zu verbessern bzw. neue zu entwickeln. Beispielsweise haben wir in den letzten Jahren mehrere Mutationen im Natriumkanal-

kodierenden SCN2A-Gen (Liao et al. 2010a, b), im KCNQ2-Gen, welches die spannungsabhängigen K_v7.2 - Kaliumkanäle kodiert (Übersicht in Maljevic et al. 2008; Maljevic et al. 2011) sowie in den neuen Epilepsie-Genen SLC2A1 (GLUT1 - Glucosetransporter 1; (Weber et al. 2008)) und PRRT2, das für ein präsynaptisches Protein kodiert (Schubert et al. 2012), beschrieben. Zusammen mit Kooperationspartnern in ganz Europa werden Epilepsiepatienten in Deutschland und im europäischen Ausland rekrutiert und auf genetische Defekte, die zu einer Epilepsie führen können, untersucht. Durch neue Sequenziertechniken, die uns heutzutage zur Verfügung stehen, besteht nun auch die Möglichkeit, exomund genomweit genetische Veränderungen aufzudecken. Genetische Untersuchungen bei idiopathischen Epilepsien sind daher sinnvoll, da sie zusammen mit funktionellen Untersuchungen wissenschaftlich zu einem besseren Verständnis der Erkrankungen führen, und klinisch weitere unnötige Diagnostik vermeiden, genetische und prognostische Beratung ermöglichen und in manchen Fällen hilfreich für die Therapieentscheidung sein können.

Wie Ionenkanaldefekte zur gestörten neuronalen Erregbarkeit beitragen können

Die meisten Gendefekte, die bei idiopathischen Epilepsien bisher gefunden wurden, betreffen Ionenkanäle, die für die Erregbarkeit von Nervenzellen verantwortlich sind. Ionenkanäle sind Proteine, die in die Zellmembran von Nervenzellen eingelagert sind und selektive Poren für verschiedene Ionen darstellen (Lerche et al. 2005). Sie können durch Öffnen und Schließen, das sogenannte "Gating", den Ionenfluss über die Zellmembran beeinflussen und bestimmen so die elektrische Erregbarkeit unserer Nervenzellen im Gehirn. Tragen solche Ionenkanäle eine genetische Veränderung, kann die Funktion des Kanals verändert sein und so wiederum zu einer Änderung der elektrischen Impulse führen. Dies kann die neuronale Erregbarkeit beeinflussen, möglicherweise ein Netzwerk von Neuronen zu einer synchronen Aktivität treiben und so zu einem epileptischen Anfall führen.

Im gesunden Gehirn sorgen Ionenkanäle in den Membranen von erregenden und hemmenden Neuronen – sehr vereinfacht gesehen – für eine neuronale Balance (Abbildung 1). Kommt es zu einer Störung dieser Balance durch Veränderung der Ionenkanalfunktion, kann ein epileptischer

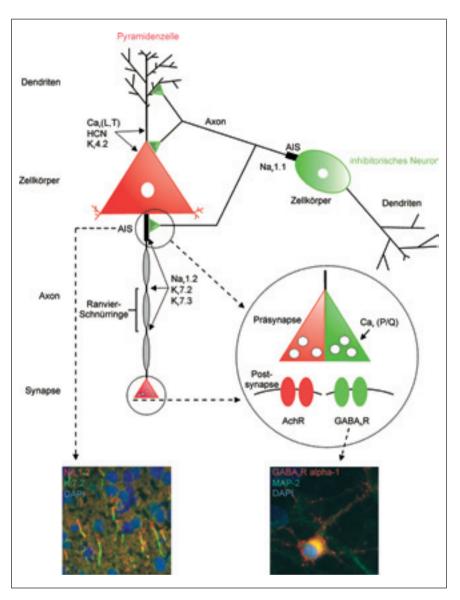


Abb. 1: Lokalisation einiger wichtiger spannungs- und ligandengesteuerter lonenkanäle in erregenden und inhibitorischen Neuronen. Schema einer exzitatorischen Pyramidenzelle (rot) und eines inhibitorischen Neurons (grün) sowie deren synaptische Verbindungen. In den verschiedenen Bereichen der Zellen sind unterschiedliche Typen von Ionenkanälen Iokalisiert. Die hier in diesem Artikel beschriebenen sind die somatodendritischen Kalziumkanäle (Ca_v, T-Typ), K_v7.2/7.3 und Na_v1.2 im Axoninitialsegment (AIS) und den Ranvierschen Schnürringen von exzitatorischen Neuronen sowie Na_v1.1 im AIS von inhibitorischen Neuronen. In den präsynaptischen Terminalen finden sich spannungsabhängige Kalziumionenkanäle (Ca_v, P/Q-Typ), in den postsynaptischen Membranen ligandengesteuerte GABA_A- oder Acetylcholinrezeptoren. Links unten: Die immunohistochemischen Färbungen im Hirnschnitt einer adulten Maus zeigen die Kolokalisation von K_v7.2 (grün)- und Na_v1.2 (rot)-lonenkanälen am Axoninitialsegment von kortikalen Neuronen. Mit DAPI (blau) wurden die Nuklei der Zellen markiert. Rechts unten: GABA_A-Rezeptoren (rot, Anti-GABA_A-Ralpha1-Untereinheit) in primären hippokampalen Neuronen. Anti-MAP2 -Antikörper (grün) wurde als somatodendritischer Marker verwendet, DAPI (blau) als Nukleus-Marker.

Anfall entstehen. Dies wird auch durch die Tatsache unterstützt, dass die meisten Antiepileptika im klinischen Gebrauch verschiedene Ionenkanaltypen beeinflussen. Bei diesen unterschiedlichen Ionenkanaltypen handelt es sich um Kanäle für unterschiedliche Ionen, die innerhalb und außerhalb der Zellen vorliegen. Der Ionentransport erfolgt dabei passiv entlang eines elektrochemischen Gradienten, der sich aus

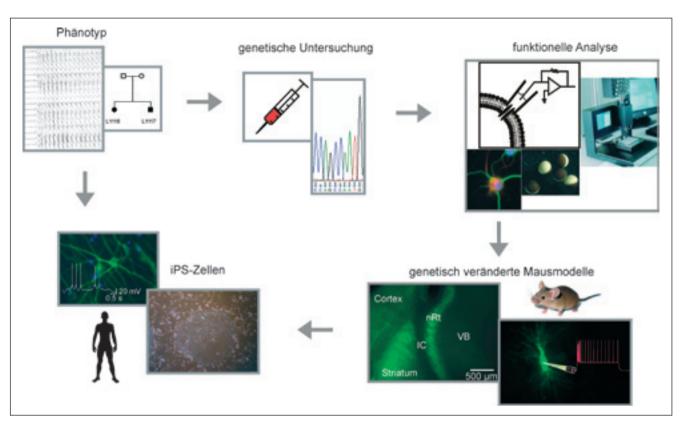


Abb. 2: Heterologe Expressionssysteme, Mausmodelle und iPS-Zellen dienen zur funktionellen Analyse von Ionenkanaldefekten. Schematische Darstellung der in unserer Arbeitsgruppe verwendeten Methoden, um die Ursachen idiopathischer Epilepsien aufzuklären. Patienten mit idiopathischen Epilepsien werden genetisch untersucht und mögliche Ionenkanaldefekte anschließend in heterologen Expressionssystemen funktionell analysiert. Zur Charakterisierung in einem physiologischeren Hintergrund werden Mausmodelle oder induzierte Pluripotente Stammzellen (iPS-Zellen) von Patienten verwendet.

dem chemischen Konzentrationsgradienten sowie der Potenzialdifferenz (elektrische Triebkraft) zusammensetzt. Die Ionenkanäle, die in unserer Arbeitsgruppe hauptsächlich untersucht werden, sind spannungsgesteuerte Na+- und K+-Kanäle, sowie γ-Aminobuttersäure (GABA_A)-Rezeptoren, die durch Bindung von GABA einen Anionenstrom initiieren. Dabei bestimmen die spannungsgesteuerten Ionenkanäle das Ruhemembranpotenzial und sorgen für die Entstehung von Aktionspotenzialen, die Erregungsweiterleitung entlang der Axone sowie für eine Repolarisation der Membran zurück zum Ruhemembranpotenzial. An der präsynaptischen Membran sorgen ankommende Aktionspotenziale für den Einstrom von Kalziumionen in die Zelle und so zur Ausschüttung von chemischen Botenstoffen. Diese sogenannten Neurotransmitter sorgen wiederum für die Weiterleitung der Information zwischen den Zellen. Spezifische spannungsgesteuerte Ionenkanäle in den Axonintialsegemten, den Entstehungsorten der Aktionspotenziale, erregender Pyramidenzellen sind zum Beispiel die Na, 1.2- und Na, 1.6-Natriumionenkanäle. (Liao et al. 2010b) sowie K_v7.2- und K_v7.3-Kaliumkanäle (Maljevic et al. 2008). In den Axonintialsegmenten der inhibitorischen Neurone dagegen findet sich verstärkt ein weiterer Natriumkanal: Na, 1.1 (Ogiwara et al. 2007). Spannungsgesteuerte Ionenkanäle können sich in drei verschiedenen Hauptkonformationszuständen befinden, die sich durch Mutationen in den verschiedenen Kanälen verändern können: (i) geschlossen aktivierbar, (ii) offen aktiviert sowie (iii) inaktiviert. Durch eine Mutation innerhalb des Ionenkanalproteins kann es z.B. zu einer Verschiebung der spannungsabhängigen Aktivierung und so zu einem veränderten Ionenfluss kommen. Des Weiteren kann man erregende und hemmende Nervenzellen anhand ihrer chemischen Botenstoffe unterscheiden, die sie für die Erregungsweiterleitung zwischen den Zellen verwenden. Während von erregenden Nervenzellen die Neurotransmitter Glutamat oder Acetylcholin ausgeschüttet werden, findet man bei inhibitorischen Neuronen hauptsächlich den Botenstoff γ-Aminobuttersäure (GABA) (Abbildung 1). Mutationen an den postsynaptischen Rezeptoren dieser Botenstoffe können dabei störend auf die Erregungsweiterleitung zwischen den Zellen wirken und so Ursache einer Epilepsie sein. Im Folgenden fassen wir Methoden und Forschungsergebnisse zusammen, welche bisher eine entscheidende Rolle bei der funktionellen Untersuchung von Ionenkanaldefekten gespielt und zur Aufklärung und Therapieerfolgen idiopathischer Epilepsien beigetragen haben.

Funktionelle Untersuchung von Ionenkanaldefekten

Um die Folgen eines Gendefekts auf die Eigenschaften eines Ionenkanals zu untersuchen, nutzen wir sowohl heterologe Expressionssysteme als auch Tiermodelle. Der erste experimentelle Schritt zum Verständnis der molekularen Physiologie eines Ionenkanals, sowie die oft subtilen Effekte einer genetischen Mutation auf die Funktion des Kanals, ist diese in einem System ohne endogene Kanäle mit der gleichen oder einer ähnlichen Funktion zu exprimieren. Am häufigsten verwendet

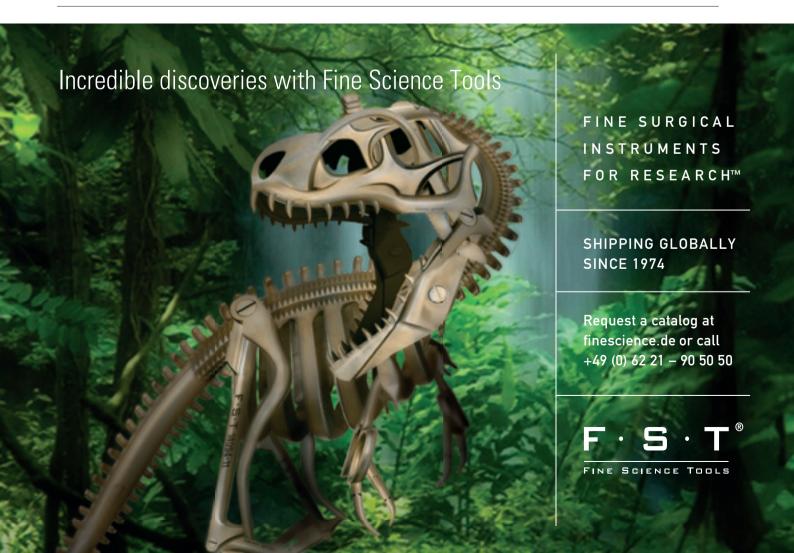
werden dabei unterschiedliche Säugerzelllinien und Xenopus laevis Oozyten. Der Nachteil solcher heterologen Systeme ist die verbleibende Unsicherheit, ob sich die Kanäle wie in ihrer natürlichen neuronalen Umgebung verhalten. Bisher konnte aber für viele Kanäle ein sehr ähnliches Schaltverhalten in heterologen Systemen und natürlichem Gewebe nachgewiesen werden. Dies bestätigt heterologe Expressionssysteme als sehr effiziente erste Untersuchungsmöglichkeit um die resultierenden Ergebnisse und erstellten Hypothesen später in Neuronen zu beweisen. Wir verwenden deshalb dieses System als Bestätigung genetischer Daten und um zu untersuchen, ob eine Änderung des Schaltverhaltens eines defekten Ionenkanals in die Pathogenese der vorliegenden Epilepsie involviert ist. Des Weiteren ermöglichen die in dieser Form relativ rasch untersuchten Ionenkanaldefekte, die zum Beispiel ein neu entdecktes Kandidatengen betreffen oder eine sehr ausgeprägte Veränderung des Schaltverhaltens verursachen, eine Mutation für weitere komplexe Analysen in Tiermodellen und neuronalen Zellen auszuwählen (Abbildung 2). In den

letzten Jahren haben wir viele verschiedene Mutationen (z.B. SCN2A-, SCN1A-, KCNQ2/3-Mutationen) in heterologen Expressionssystemen untersucht, was im Folgenden kurz zusammengefasst wird. Defekte in spannungsgesteuerten Natriumund Kalium-Ionenkanälen. Mutationen im SCN1A-Gen, dem Gen, das den spannungsgesteuerten Na, 1.1-Natriumionenkanal kodiert, sind die häufigsten Gendefekte bei idiopatischen Epilepsien. Sie sind mit einem breiten Spektrum der Syndrome assoziiert, die von einer schweren frühkindlichen Enzephalopathie (Dravet-Syndrom) bis hin zur generalisierten/genetischen Epilepsie mit Fieberkrämpfen plus (GEFS+) reichen. Die meisten der Dravet-Syndrom-Patienten tragen de novo Mutationen, die ein frühes Stopkodon in das SCN1A-Gen einfügen, was in verkürzten Proteinen ohne Funktion resultiert. Interessanterweise verschlechtert die Anwendung des Na+-Ionenkanal-Blockers Lamotrigin die klinische Situation in Dravet-Syndrom-Patienten. Des Weiteren wurde auch ein Funktionsverlust des Na. 1.1-Kanals bei den nicht trunkierenden SCN1A-Mutationen in heterologen Sytemen beschrieben. Da die

spannungsabhängigen Na⁺-Kanäle für die Erzeugung und Weiterleitung von Aktionspotenzialen verantwortlich sind, sollte ein Funktionsverlust ("loss-of-function") dieses Kanals, die Membranerregbarkeit verringern. Wenn dieser Funktionsverlust jedoch hemmende Neurone betrifft, so kann dies zu einer Übererregbarkeit in neuronalen Schaltkreisen führen und damit epileptische Anfälle induzieren.

Benigne familiäre neonatale infantile Anfälle (BFNIS) treten in den ersten Wochen bis Monaten des Lebens auf und werden durch Mutationen im SCN2A-Gen, welches den Natriumionenkanal Na_v1.2 kodiert, verursacht (Berkovic et al. 2004; Liao et al. 2010a; Liao et al. 2010b). Dabei handelt es sich um sogenannte "gain-offunction" Mutationen (Abbildung 3), die eine erhöhte Erregbarkeit von Membranen am Axoninitialsegment, dem Ort der Aktionspotenzialentstehung, vorhersagen.

Mutationen im KCNQ2- und KCNQ3-Gen, den Genen, welche die spannungsabhängigen Kaliumkanäle K_v7.2 und K_v7.3 kodieren, führen zu einer Epilepsie des Neugeborenenalters (Benigne familiäre Neugeborenenkrämpfe; BFNS) mit An-



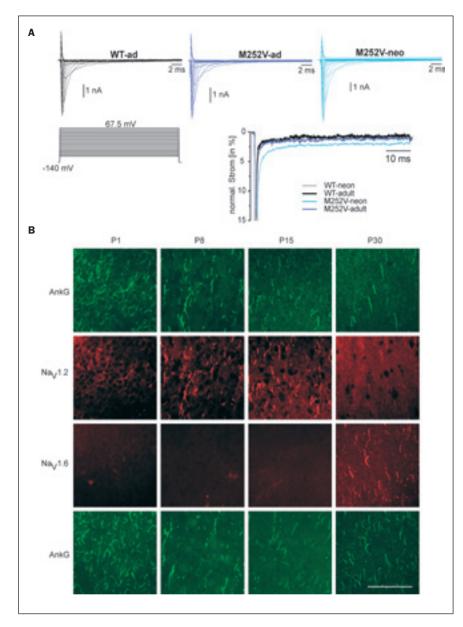


Abb. 3: SCN2A-Mutationen führen zur Steigerung der Kanalfunktion. A) Eine mit BFNIS assoziierte Mutation wurde in die neonatale und adulte Splicevariante des Na $_{\nu}$ 1.2.-Kanals eingebaut und in tSA201-Zellen analysiert (Liao et al. 2010b). Diese Mutation zeigte einen Gain-of-function, in dem sie die Inaktivierung dieses Kanals beeinflusst und den sogenannten persistierenden Strom erhöht (siehe normalisierten Strom unten rechts), was zu einer Depolarisation der Zelle führt und so die Erregbarkeit erhöht. Interessanteweise ist dieser Effekt nur bei der neonatalen Splicevariante zu sehen, was die Altersabhängigkeit dieses Epilepsiesyndroms erklären könnte. Dennoch werden bei anderen SCN2A-Mutationen solche Effekte entweder bei beiden oder sogar bei der adulten Variante gefunden. B) Um die Altersabhängigkeit besser zu verstehen, wurden kortikale Hirnschnitte von Mäusen unterschiedlichen Alters mit spezifischen Antikörpern gegen Na $_{\nu}$ 1.2, Na $_{\nu}$ 1.6 (rot), AnkyrinG als Axoninitialsegmentmarker (AnkG-grün) und DAPI (blau) gefärbt. In den frühen Stadien ist hauptsächlich der Na $_{\nu}$ 1.2-Kanal in den Axoninitialsegmenten von kortikalen Neuronen zu erkennen, welcher später vom Na $_{\nu}$ 1.6-Ionenkanal ersetzt wird. Maßstabsbalken 50 μ m. Modifiziert nach Liao et al. 2010b.

fällen, die in den ersten Lebenstagen auftreten und spontan nach wenigen Monaten sistieren. In selteneren Fällen kommt es zu weitaus schwereren Verlaufsformen, u.a.

mit der Entwicklung von Enzephalopathien (Weckhuysen et al. 2012). In Ausnahmefällen kommt es darüber hinaus auch zu einer Beteiligung des peripheren Nervensystems

im Sinne einer Hyperexzitabilität (Myokymie, Neuromyotonie), die entweder isoliert oder in Kombination mit epileptischen Anfällen auftreten kann (Übersicht: Maljevic et al. 2008). Pathophysiologische Studien in heterologen Expressionssystemen zeigten, dass alle KCNQ2-Mutationen zu einem Funktionsverlust des Kanals führen. Als molekulare Mechanismen wurden veränderte Proteinstabilität, intrazellulärer Transport oder Veränderungen des Schaltverhaltens genannt (Maljevic et al. 2008). Eine Charakterisierung einer solchen KCNQ2-Mutation, die BFNS in einer türkischen Familie verursacht, ist in Abbildung 4 gezeigt (Maljevic et al. 2011).

Dem aktuellen Kenntnisstand nach spielen die K_v 7.2- und K_v 7.3-Kanäle eine Schlüsselrolle bei der Regulierung des Membranpotenzials im Subschwellenbereich von Aktionspotenzialen. Eine reduzierte Aktivität dieser Kanäle führt hierbei zu einer leichten depolarisierenden Verschiebung des Membranpotenzials in diesem Bereich, was in einem schnelleren und häufigeren Überschreiten der Aktionspotenzialschwelle und somit in einer verstärkten Erregbarkeit resultiert. Ein umgekehrter Mechanismus, welcher das Membranpotenzial in diesem Bereich in die entgegengesetzte Richtung verschiebt, könnte für die Behandlung von Epilepsien, aber auch anderer Erkrankungen, die mit einer erhöhten neuronalen Erregbarkeit einhergehen, bedeutsam sein. K_v7- Kanäle stellen deshalb eine sehr interessante pharmakologische Zielstruktur dar, deren Effektivität bereits anhand des neuen Antiepileptikums Retigabin offenbar wurde (Orhan et al. 2012; Wuttke et al. 2005).

Defekte in ligandgesteuerten Ionenkanälen: GABA,-Rezeptoren. GABA,-Rezeptoren sind die wichtigsten inhibitorischen Rezeptoren im Zentralnervensystem (ZNS). Sie werden aus fünf verschiedenen Untereinheiten zusammengesetzt. Insgesamt existieren 17 unterschiedliche Untereinheiten, die in acht Klassen (α bis ρ) eingeteilt werden. Die meisten GABA Δ-Rezeptoren im ZNS bestehen aus zwei α1-, zwei β2- und einer γ2-Untereinheit. Verschiedene GABA,-Rezeptor-Mutationen, die zur Entstehung von Epilepsien beitragen, wurden bereits beschrieben (Weber und Lerche 2008). Die erste Mutation in der γ2-Untereinheit wurde in Familien mit kindlicher Absence Epilepsie (CAE) und generalisierten Epilepsien mit Fieberkrämpfen plus (GEFS+) gefunden und die meisten bis heute entdeckten Mutationen befinden sich in dieser Untereinheit. Weitere Mutationen wurden in den α1-,

 α 6- und δ 6-Untereinheiten gefunden (Galanopoulou 2010; Hernandez et al. 2011). Alle bisher beschriebenen Mutationen zeigten in heterologen Expressionssystemen wie erwartet einen Funktionsverlust. Bei der α 1-S326fs328X-Mutation beispielsweise zeigte sich diese durch eine geringere Stabilität des Proteins, das dadurch nicht in die Plasmamembran der Zellen eingebaut wird (Maljevic et al. 2006).

Wo und wann werden die verschiedenen Kanäle exprimiert? Obwohl die oben genannten funktionellen Untersuchungen zu einem besseren Verständnis der zugrunde liegenden Krankheit führen, bleiben viele Fragen ungeklärt. Um die funktionellen Krankheitsmechanismen besser verstehen zu können, sind physiologische Systeme notwendig, die natürlichere Bedingungen widerspiegeln (Abbildung 2). Dafür eignen sich beispielsweise Nervenzellen aus Wildtyp- oder genetisch veränderten Mauslinien. Um die Funktion von Ionenkanaldefekten im neuronalen Hintergrund untersuchen zu können, können mutierte Ionenkanäle in primäre murine Neuronenkulturen über Transfektion, Elektroporation oder virale Infektion eingebracht werden. Da primäre Neurone elektrisch erregbar sind und somit viele endogene Ionenkanäle - auch die zu untersuchenden - exprimieren, ist eine funktionelle Analyse spezifischer in die Zellen eingebrachter Kanäle allerdings oft nicht einfach. Spezifische Knock-out-Mäuse, bei denen ein bestimmtes Gen außer Gefecht gesetzt und somit die Expression des kodierten Proteins unterbunden wird, können für die funktionelle Analyse eines spezifischen Ionenkanaldefekts genutzt werden. So können WT oder mutierte Ionenkanäle in primären Knock-out-Zellen exprimiert und Feuerungsverhalten sowie veränderte Ionenströme von Neuronen mit induziertem Ionenkanaldefekt untersucht werden und so Einblicke in den Krankheitsmechanismus geben. In den letzten Jahren wurde auch häufiger die in utero Elektroporation verwendet, um spezifische neuronale Vorläuferzellen in bestimmten Gehirnregionen genetisch zu manipulieren. Die Transfektion von neuronalen Vorläuferzellen einer bestimmten Gehirnregion wird dabei durch Mikroinjektion von Plasmid-DNA in das Gehirn embryonaler Mäuse im Uterus des Muttertieres und anschließender elektrischer Stimulation des Gehirns durchgeführt. 70-90% der geborenen Jungtiere exprimieren bei dieser Methode das transfizierte Plasmid. Durch Co-Expression von fluoreszierendem Protein können die transfizierten Zellen auch während ihrer Entwicklung untersucht werden.

Wie oben bereits beschrieben sind spannungs- und ligandenabhängige Ionenkanäle an unterschiedlichen Bereichen verschiedener Nervenzellen lokalisiert (Abbildung 1). Für die Untersuchung der zellulären Lokalisation bestimmter Ionenkanäle in der Zelle und in verschiedenen Gehirnbereichen werden primäre neuronale Zellen aus Hippocampi von Mäuseembryonen kultiviert oder murine Hirnschnitte verwendet und beispielsweise mittels immunohistochemischer Methoden angefärbt. Viele idiopathische Epilepsiesyndrome weisen eine charakteristische



Altersabhängigkeit auf, bei denen der molekulare Mechanismus meist ungeklärt ist. Mithilfe von Antikörperfärbungen kann eine altersabhängige Expression verschiedener Ionenkanäle untersucht werden (Abbildung 3). So konnte in Hirnschnitten verschiedener Entwicklungsstufen der Maus gezeigt werden, dass in den frühen Stadien hauptsächlich der Natriumionenkanal Na, 1.2 in den Axoninitialsegmenten von hippokampalen und kortikalen Pyramidenzellen exprimiert und später vom spannungsabhängigen Na_v1.6-Ionenkanal ersetzt wird (Liao et al. 2010b). Dieser Wechsel in der Expression der beiden Natriumionenkanäle kann eine Erklärung für die altersabhängigen Anfälle bei BFNIS sein, die durch Mutationen im SCN2A-Gen hervorgerufen werden.

Genetisch veränderte Mausmodelle tragen zum Verständnis von Epilepsiemechanismen bei

Um die Auswirkungen einer bei Epilepsiepatienten gefundenen Mutation auf neuronaler Ebene und so in physiologischeren Systemen zu untersuchen, verwenden wir zusätzlich genetisch veränderte Mausmodelle, die eine menschliche, zu einer bestimmten Epilepsie führende Mutation tragen. Durch die Nutzung eines solchen "humanisierten Mausmodells" können wir die Krankheitsmechanismen in einzelnen Nervenzellen, in neuronalen Netzwerken sowie im lebenden Organismus untersuchen. Transgene sowie spontan mutierte Mäuse haben sich als wichtiges Werkzeug bei der Identifikation neuer molekularer Mechanismen von Epilepsie bewährt, können mutationstragende Kandidatengene, die bei Epilepsiepatienten und deren Familien gefunden wurden, als Verursacher bestätigen, sowie zur Klärung der pathogenenen Mechanismen und Therapiemöglichkeiten beitragen. So konnten beispielsweise pathogene Mechanismen bei Ionenkanaldefekten in exzitatorischen und inhibitorischen Neuronen aufgeklärt werden, die zuvor unbekannt waren. Wie bereits oben beschrieben, gibt es verschiedene Typen von Natriumkanälen, die in exzitatorischen und inhibitorischen GABAergen Neuronen exprimiert werden und in unterschiedlicher Weise zur Exzitabilität der Zellen beitragen. Knock-out- und Knock-in-Mausmodelle zeigten, dass SCN1A-Deletionen zu vermindertem Feuern inhibitorischer Neurone

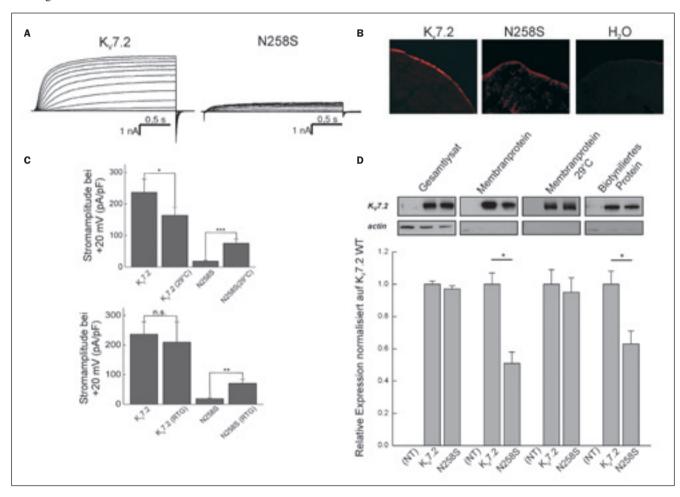


Abb. 4: Charakterisierung der K_v7.2-N258S-Mutation. Diese Mutation wurde in *Xenopus laevis* Oozyten und in CHO-Zellen (chinesische Hamster-Oozyten) untersucht und ein Defekt des intrazellulären Transports (sogenanntes "trafficking") festgestellt. A) Die repräsentative Stromdichte ist für die N258S-Mutation in CHO-Zellen stark reduziert. B) Färbungen in *Xenopus laevis* Oozyten ergeben eine spezifische Membranfärbung für K_v7.2 WT-Kanäle, nicht jedoch für N258S-Kanäle. C) Durch erniedrigte Temperatur bei der Kultivierung der Zellen sowie Applikation des Pharmakons Retigabin, das an diese Kanäle bindet, konnten die Folgen des Defekts deutlich vermindert werden, was durch die Steigerung der maximalen Stromdichten bei den N258S-Kanälen zu sehen ist. Beide Prozesse führen vermutlich zu einer verbesserten Proteinfaltung und können so den Transport zur und die Expression in der Zellmembran verbessern. D) Diese Befunde wurden mittels einer biochemischen Analyse bestätigt. Modifiziert nach Maljevic et al. 2011.

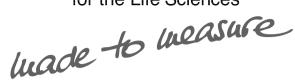
und wahrscheinlich so zu Anfällen bei Dravet-Syndrom- und GEFS+-Patienten führen (Ogiwara et al. 2007; Yu et al. 2006). Eine der ersten beschriebenen GEFS+-Mutationen, die im SCN1A-Gen gefunden wurde, ist die R1648H-Mutation im Spannungssensor des Na, 1.1-Kanals (Escayg et al. 2000). Durch die Untersuchung des Knock-in-Mausmodells mit dieser Mutation (Martin et al. 2010) konnten wir zeigen, dass inhibitorische Neurone in verschiedenen Hirnregionen eine deutliche Reduktion in ihrer Feuerfrequenz zeigen (Hedrich et al. 2012). Eine verminderte Inhibition in Kortex, Thalamus und Hippocampus führt vermutlich zu epileptischen Anfällen bei den Tieren und auch bei den betroffenen Patienten. Aber nicht nur ein Defekt in der α -Untereinheit des Na $_{\nu}$ 1.1-Natriumkanals kann zu GEFS+ führen, es wurden auch Mutationen im SCN1B-Gen gefunden, welches die β1-Unterheit verschiedener Na⁺-Kanäle kodiert. Mithilfe einer Knock-in-Maus konnte gezeigt werden, dass heterozygote Tiere mit der SCN1B-C121W-Mutation eine erhöhte Körpertemperatur und einen ähnlichen Phänotyp aufweisen, wie betroffene Patienten (Wimmer et al. 2010). Die WT \u00b31-Unterheit wird hauptsächlich in den Axoninitialsegmenten von Pyramidenzellen exprimiert und fehlt bereits bei heterozygoten Tieren weitgehend. So konnte gezeigt werden, dass die β1-Unterheit die Exzitabilität am AIS moduliert und eine Epilepsie auslösen kann, wenn diese Modulation gestört ist. Auch die Krankheitsmechanismen bei BF-NIS untersuchen wir derzeit mithilfe eines Knock-in-Mausmodells. So konnten wir in ersten Experimenten mit einer neu generierten Knock-in-Maus mit einer Mutation im SCN2A-Gen (Kooperation mit Dirk Isbrandt, Hamburg) die Ergebnisse von heterologen Expressionssystemen, bei denen es zu einem klaren "gain-of-function" kommt, bestätigen. Der Defekt im Na, 1.2-Kanal führt dabei zu einer erhöhten Feuerfrequenz hippokampaler Pyramidenzellen und somit zu einer gesteigerten Exzitabilität in heterozygoten Tieren (Engeland et al. 2012).

Obwohl bisher mithilfe von transgenen Mausmodellen grundlegende Erkenntnisse über idiopathische Epilepsien getroffen werden konnten, bleiben doch einige Probleme bestehen. So kann der Krankheitsverlauf innerhalb einer Familie mit demselben Gendefekt oft sehr variabel sein. Die Mechanismen dahinter sind bisher wenig verstanden. Bei verschiedenen Mausmodellen konnte gezeigt werden, dass der genetische Hintergrund der Tiere eine wichtige Rolle bei der Ausprägung des Phänotyps sowie bei der Schwelle eines ausgelösten epileptischen Anfalls spielt. Die Beteiligung von spezifischen Ionenkanaldefekten auf die Exzitabilität des Gehirns ist also sehr komplex, selbst wenn es sich eindeutig um ein betroffenes Gen handelt, sei es in Maus oder Patient (Glasscock et al. 2007; Martin et al. 2007).

Induzierte pluripotente Stammzellen

Die bisher erwähnten Modelle, die viele Kenntnisse über Ionenkanäle und deren Funktion im Gehirn geliefert haben, weisen jedoch einige Limitationen auf: (i) bei den *in vitro* verwendeten Zelllinien handelt es sich um keine Neuronen-ähnlichen Zellen und besitzen somit nicht die Eigenschaften der bei Epilepsie primär betroffenen Zellpopulationen; (ii) es kann immer nur eine bekannte Mutation untersucht werden, was es schwierig macht, polygene Pathomechanismen zu erkennen und (iii) die Untersuchungen an Tiermodellen können nur zu einem gewissen Grad auf den Menschen übertragen werden, da die Regulation und die physiologische Rolle eines Proteins unterschiedlich zum menschlichen Organismus sein könnte und Kompensationsmechanismen des Tiermodells Auswirkungen von Mutationen beeinflussen können. Daher ist die Erforschung der Pathogenese an menschlichen, möglichst Neuronen-ähnlichen Zellen,





NEW Low-Price Instrument Series



EXT-02 B

Extracellular amplifier with filters, gain and stimulus control



AUD-08 B

Audio monitor for up to four EXT-02 B amplifiers



REL-08 B

Resistance test for up to four EXT-02 B amplifiers



TMR-01B

Versatile timer with pulse or burst mode



ISO-STIM 01B

Isolated stimulator with voltage or current output and interphase gap

npi provides complete rigs for electrophysiology

npi is distributing:

- ALA Scientific perfusion systems and accessories
- Burleigh micropositioners and mounts
- Campden vibrating microtomes
- DataWave data acquisition systems
- Lumen Dynamics X-Cite fluorescence illumination
- Molecular Devices amplifiers and data acquisition
- NeuroNexus acute and chronic electrodes
- Scientifica micropositioners, mounts, SliceScope two-photon SliceScope
- Sensapex piezo driven micromanipulator
- TMC vibration isolation tables

npi electronic GmbH

Phone +49 (0)7141-97302-30; Fax: +49 (0)7141-97302-40 support@npielectronic.com; http://www.npielectronic.com

welche zusätzlich den gleichen genetischen Hintergrund haben wie der Ursprung der Mutation, eine interessante Option. Ein solcher Ansatz bietet sich seit Kurzem durch die Reprogrammierung von Haut-Fibroblasten von Patienten in induzierte Pluripotente Stammzellen (iPS-Zellen). Diese "reprogrammierte Zellpopulation" ist in der Lage, in neuronale, glutamaterge und GABAerge Zellen zu differenzieren (Koch et al. 2009; Takahashi et al. 2007), die weiter biochemisch, morphologisch und elektrophysiologisch untersucht werden können. Die ausdifferenzierten Zellen von Patienten, die bestimmte Genmutationen tragen, können im Vergleich mit denen von altersgleichen Kontrollpersonen neue Einblicke in die Funktion und die Entstehung von idiopathischen Epilepsien anbieten. Weiterhin können diese Zellen für Medikamenten-Screening verwendet werden und als Einsatz für die individuelle Therapie weiterentwickelt werden. Wir arbeiten derzeit an der Entwicklung solcher humanen Modelle von Patienten mit genetischer Epilepsie und hoffen, unser Verständnis dieser Krankheit weiter zu vertiefen.

Literatur

Liao, Y., Deprez, L., Maljevic, S., Pitsch, J., Claes, L., Hristova, D., Jordanova, A., Ala-Mello, S., Bellan-Koch, A., Blazevic, D., et al. (2010b): Molecular correlates of age-dependent seizures in an inherited neonatal-infantile epilepsy. Brain: A journal of neurology 133: 1403-1414.

Maljevic, S., Krampfl, K., Cobilanschi, J., Tilgen, N., Beyer, S., Weber, Y.G., Schlesinger, F., Ursu, D., Melzer, W., Cossette, P., et al. (2006): A mutation in the GABA(A) receptor alpha(1)-subunit is associated with absence epilepsy. *Ann Neurol* 59: 983-987.

Maljevic, S., Naros, G., Yalcin, O., Blazevic, D., Loeffler, H., Caglayan, H., Steinlein, O.K., and Lerche, H. (2011): Temperature and pharmacological rescue of a folding-defective, dominant-negative K_v7.2 mutation associated with neonatal seizures. *Hum Mutat* 32: E2283-2293

Weber, Y.G. und Lerche, H. (2008): Genetic mechanisms in idiopathic epilepsies. *Dev Med Child Neurol* 50: 648-654.

Wimmer, V.C., Reid, C.A., Mitchell, S., Richards, K.L., Scaf, B.B., Leaw, B.T., Hill, E.L., Royeck, M., Horstmann, M.T., Cromer, B.A., et al. (2010): Axon initial segment dysfunction in a mouse model of genetic epilepsy with febrile seizures plus. *J Clin Invest* 120: 2661-2671.

Kurzbiografien

Ulrike Hedrich studierte Biologie an der Universität Ulm und promovierte 2008 bei PD Dr. Wolfgang Stein in der Abteilung Neurobiologie (Leitung Prof. Dr. Harald Wolf) an der Universität Ulm über die Aktivierung und das Zusammenspiel höherer neuronaler Zentren auf zentrale Mustergeneratoren im stomatogastrischen Nervensystem des Taschenkrebses. Danach wechselte sie als Postdoktorandin zu Prof. Dr. Holger Lerche in die Abteilungen Neurologie und Angewandte Physiologie an der Universität Ulm. Seit 2010 ist sie Postdoktorandin am Hertie-Institut für klinische Hirnforschung in der Abteilung Neurologie mit Schwerpunkt Epileptologie unter der Leitung von Prof. Dr. Holger Lerche, wo sie sich insbesondere mit der Untersuchung von Natriumkanaldefekten in Mausmodellen beschäftigt.

Snezana Maljevic studierte Molekularbiologie und Physiologie an der Universität Belgrad, Serbien und promovierte im Jahr 2005 an der Universität Ulm über molekulare Mechanismen erblicher Epilepsien bei Prof. Dr. Holger Lerche. In seiner Arbeitsgruppe, die im Januar 2010 nach Tübingen ins Hertie-Institut für klinische Hirnforschung wechselte, beschäftigt sie sich als Postdoktorandin und Proiektleiterin in der Abteilung Neurologie mit Schwerpunkt Epileptologie mit unterschiedlichen Projekten, insbesondere interessiert sie sich für die neuronale Expression von Ionenkanälen und die Mechanismen von Kaliumkanaldefekten.

Holger Lerche studierte Physik und Humanmedizin an der Ludwig-Maximilians-Universität München und promovierte 1996 über Mechanismen von Myotonien bei Prof. Dr. Lehmann-Horn. Während seiner Tätigkeit als Facharzt in der Neurologischen Klinik der Universität Ulm habilitierte er sich im Jahr 2000 über die Pathophysiologie von Ionenkanalerkrankungen der Muskulatur und des Gehirns. Er war dann als Oberarzt und Leiter der Epileptologie an der Neurologischen Klinik der Universität Ulm tätig und war 2003-2008 Heisenberg-Stipendiat. Gastaufenthalte 2001 in der Klinik für Epileptologie der Universität Bonn, 2005 am Institute of Neurology, Queen Square, London und 2007 an der University of Melbourne. 2009 erhielt er den Ruf auf den Lehrstuhl für Neurologie mit Schwerpunkt Epileptologie an der Medizinischen Fakultät der Universität Tübingen. Seine dortige Arbeitsgruppe befasst sich mit der Genetik und Pathophysiologie erblicher Epilepsiesyndrome und verwandter neurologischer Erkrankungen, der damit zusammenhängenden Erregbarkeit von Nervenzellen sowie der Funktion, Expression und Pharmakologie von Ionenkanälen und -transportern.

Korrespondenzadressen

Prof. Dr. med. Holger Lerche

Abt. Neurologie mit Schwerpunkt Epileptologie

Hertie-Institut für Klinische Hirnforschung Eberhard-Karls-Universität Tübingen Hoppe-Seyler-Str. 3, 72076 Tübingen Tel.: +49 7071 29 80442 (-80466)

Fax: +49 7071 29 4488

E-Mail: holger.lerche@uni-tuebingen.de

Dr. Ulrike Hedrich

Abt. Neurologie mit Schwerpunkt Epileptologie

Hertie-Institut für Klinische Hirnforschung Eberhard-Karls-Universität Tübingen Otfried-Müller-Straße 27, 72076 Tübingen

Tel.: +49 7071 29 81921 Fax: +49 7071 29 4698

E-Mail: ulrike.hedrich@uni-tuebingen.de

Dr. Snezana Maljevic

Abt. Neurologie mit Schwerpunkt Epileptologie

Hertie-Institut für Klinische Hirnforschung Eberhard-Karls-Universität Tübingen Otfried-Müller-Straße 27, 72076 Tübingen

Tel.: +49 7071 29 81922 Fax: +49 7071 29 4698

E-Mail: snezana.maljevic@uni-tuebingen.de

© Springer-Verlag GmbH 2013

Neuronale Netzwerke im Rampenlicht: Mit leuchtenden Proteinen zelluläre Aktivitätsmuster entschlüsseln

Fritjof Helmchen und Mark Hübener

Zusammenfassung

Die erstaunlichen Leistungen des Gehirns bei der Kontrolle von Bewegungen und der Verarbeitung von Sinnesreizen beruhen auf komplexen räumlichen und zeitlichen Erregungsmustern in den jeweils aktiven neuronalen Netzwerken. Unser Verständnis neuronaler Netzwerkaktivität als Grundlage für Hirnfunktion und Verhalten ist jedoch begrenzt, nicht zuletzt durch die experimentellen Schwierigkeiten, neuronalen Schaltkreisen im lebenden Gehirn (in vivo) bei der Arbeit zuzuschauen. Im letzten Jahrzehnt haben sich insbesondere durch die 2-Photonen-Mikroskopie neue Möglichkeiten ergeben, neuronale Netzwerke in Aktion zu untersuchen. Entscheidend für diese Fortschritte war die Entwicklung fluoreszierender Proteine, deren Emission sich in Abhängigkeit von der Zellaktivität ändert, sodass dynamische Aktivierungsmuster in lokalen Populationen sichtbar gemacht werden können. Vermehrte Anwendung finden gegenwärtig genetisch kodierte Kalzium-Indikatoren, die neuronale Aktivität aufgrund des mit Aktionspotenzialen einhergehenden Einstroms von Kalzium-Ionen anzeigen. Dauerhaft zur Expression gebracht, erlauben diese Indikatoren wiederholte Beobachtungen derselben Neuronen über Wochen und Monate, sodass Stabilität und Plastizität der funktionellen Eigenschaften der Zellen charakterisiert werden können. Darüber hinaus erleichtert die permanente Expression solcher Indikatoren die Korrelation von zellulären Aktivitätsmustern mit Verhaltensleistungen in wachen Tieren. Am Beispiel neuerer Untersuchungen zur Signalverarbeitung in der Hirnrinde (Kortex) der Maus geben wir im vorliegenden Artikel einen Überblick über diese faszinierenden neuen Entwicklungen und diskutieren das große Potenzial der leuchtenden Proteine, Licht ins Dunkel der neuronalen Schaltkreise zu bringen.

Abstract

Neuronal networks in the spotlight: deciphering cellular activity patterns with fluorescent proteins.

The brain's astounding achievements regarding movement control and sensory processing are based on complex spatiotemporal activity patterns in the relevant neuronal networks. Our understanding of neuronal network activity is, however, still poor, not least because of the experimental difficulties to directly observe neural circuits at work in the living brain (in vivo). Over the last decade, new opportunities have emerged especially utilizing 2-photon microscopy - to investigate neuronal networks in action. Central to this progress was the development of fluorescent proteins that change their emission depending on cell activity, enabling the visualization of dynamic activity patterns in local neuronal populations. Currently, genetically encoded calcium indicators, proteins which indicate neuronal activity based on action potential-evoked calcium influx, are becoming increasingly used. Long-term expression of these indicators allows repeated monitoring of the same neurons over weeks and months, such that stability and plasticity of their functional properties can be characterized. Furthermore, permanent indicator expression facilitates the correlation of cellular activity patterns and behavior in awake animals. Using examples from recent studies of information processing in mouse neocortex, we review in this article these fascinating new possibilities and discuss the great potential of fluorescent proteins to elucidate the mysteries of neural circuits.

Keywords: neural network; neocortex; calcium indicator; 2-photon microscopy; fluorescent protein

Einleitung

Ein grundlegendes Ziel der Neurowissenschaften besteht in der Aufklärung der Prinzipien der Signalverarbeitung in neuronalen Netzwerken. Oft wird dabei unterschieden zwischen der Aktivität in lokalen Schaltkreisen – der komplexen Verschaltung benachbarter erregender und hemmender Neurone, etwa in einer Kortexregion oder einem bestimmten Hirnkern – und derjenigen in übergeordneten Netzwerken von miteinander kommunizierenden Regionen des Gehirns. In den lokalen Schaltkreisen werden einlaufende Signale auf komplexe Art und Weise integriert, und die erzeugten Aktivitätsmuster in projizierenden Neuronen bestimmen dann, welche Informationen an nachgeschaltete Netzwerke weitergeleitet werden. Eine Grundidee ist, dass durch den Signalfluss in lokalen Netzwerken bestimmte Rechenoperationen ausgeführt werden, und dass die Aufklärung der zellulären und molekularen Mechanismen dieser Transformation entscheidend für ein Verständnis der Informationsverarbeitung im Gehirn sein wird. Die Komplexität neuronaler Netzwerke - sowohl was die anatomische Verschaltungsstruktur als auch die mögliche Modulation der funktionellen Aktivierung betrifft – ist jedoch kaum zu unterschätzen. Dies wird schon beim Blick auf die sehr unterschiedlichen dynamischen Zustände deutlich, die kortikale Netzwerke unter Anästhesie und im Wachzustand zeigen.

Ein erster, vermeintlich einfacher Schritt ist die phänomenologische Beschreibung von Netzwerkaktivität unter relevanten Bedingungen, d.h. in Situationen, in denen das Gehirn eine bestimmte Leistung erbringt, in denen es also (in Aktion) ist. Die experimentellen Möglichkeiten für einen solchen beschreibenden Ansatz waren jedoch in der Vergangenheit sehr beschränkt, und die Entwicklung entsprechender Methoden ist nach wie vor eine große Herausforderung. Auf makroskopischer Ebene kann heutzutage mit funktioneller Magnet-Resonanz-Tomografie (fMRT) auf die Aktivität bestimmter Hirnareale im menschlichen Gehirn während unterschiedlichster Situationen geschlossen werden. Im Gegensatz dazu waren die Möglichkeiten zur Messung von dynamischen Aktivitätsmustern in lokalen neuronalen Netzwerken mit zellulärer Auflösung bisher sehr beschränkt. Zwar konnten in den vergangenen Jahrzehnten fundamentale Erkenntnisse über die Eigenschaften individueller Zelltypen und der molekularen Grundlagen der Kommunikation zwischen Neuronen gesammelt

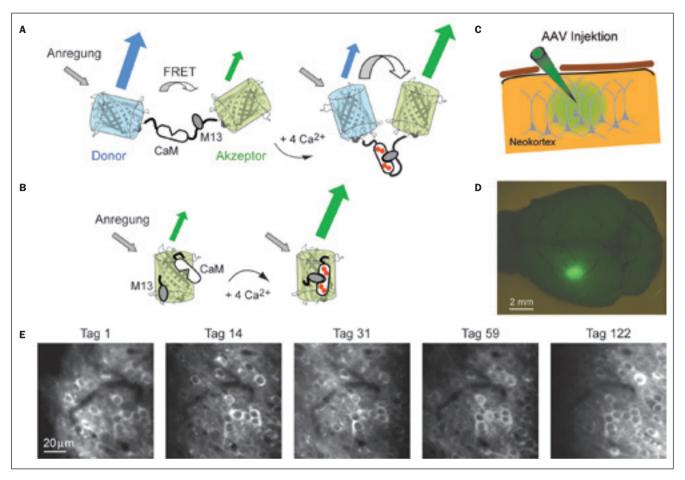


Abb. 1: Funktionsweise genetisch kodierter Kalzium-Indikatoren und dauerhafte Expression in kortikalen Neuronen.

A) Eine wichtige Klasse von Indikatoren beruht auf dem FRET-Effekt zwischen zwei gekoppelten, unterschiedlichen fluoreszierenden Proteinen. Dabei wird Energie vom Donor- auf das Akzeptor-Protein übertragen, in Abhängigkeit von ihrer Distanz und Orientierung. Bei Bindung von Kalzium-Ionen an das Kopplungsprotein Calmodulin (CaM) verbindet sich dieses mit dem CaM-bindenden Peptid M13, was zu einer Konformationsänderung führt und die beiden fluoreszierenden Proteine näher zusammenbringt. Dadurch verstärkt sich der Energietransfer und es resultiert eine messbare Verschiebung der relativen Stärke der jeweiligen Fluoreszenzemissionen. Neben dem hier gezeigten Beispiel eines CaM-basierten Indikators gibt es weitere FRET-Indikatoren, bei denen die Kalzium-bindende Kopplungsdomäne auf dem Muskelprotein Troponin C basiert. B) Eine weitere Klasse von Indikatoren besteht aus einzelnen fluoreszierenden Proteinen mit eingebautem Kalzium-Sensor, sodass Kalzium-Bindung zur Änderung der Fluoreszenzintensität führt. C) Virale Induktion der Expression von genetisch kodierten Kalzium-Indikatoren. Einige zehn bis Hunderte Nanoliter Viruslösung werden mit einer dünn ausgezogenen Glaspipette in den Kortex injiziert. D) Beispiel der großflächigen Expression eines Kalzium-Indikators (YC3.60) nach Injektion eines AAV-Vektors. E) 2-Photonen-Fluoreszenzbilder von YC3.60-exprimierenden Neuronen der kortikalen Schicht 2/3 zu verschiedenen Zeitpunkten. Dieselben Neurone konnten in wiederholten Experimenten unter Anästhesie über mehrere Monate beobachtet werden. D) und E) modifiziert nach Lütcke et al. 2010 und Margolis et al. 2012.

werden, aber aufgrund der enormen Komplexität der Netzwerke (mit nach wie vor weitgehend unbekannten Verschaltungs- und Modulationsprinzipien) kann daraus nicht direkt ein Verständnis ihrer dynamischen Eigenschaften erfolgen. Auch mit elektrophysiologischen Ableitungen konnten bisher nur stichprobenartig und unvollständig die Erregungsmuster von einigen Neuronen im Netzwerkverbund gemessen werden. Außerdem war es bisher kaum möglich, Aktivität in denselben Neuronen über lange Zeiträume hinweg wiederholt zu messen und so funktionelle Änderung der Netzwerkdy-

namik, beispielsweise bei Lernvorgängen, zu untersuchen. Die direkte Messung von Aktivitätsmustern in lokalen neuronalen Schaltkreisen, vor allem unter realistischen in vivo Bedingungen und über lange Zeiträume, ist auch deshalb bedeutsam, weil damit die Grundlage für ein besseres Verständnis der Fehlfunktionen neuronaler Netzwerke bei Erkrankungen des Gehirns gelegt wird. Die jüngsten Fortschritte bei optischen Messungen neuronaler Aktivität, über die wir im Folgenden berichten, eröffnen jetzt vielfältige neue Möglichkeiten, den Zusammenhang zwischen neuronaler Netzwerkaktivität

und grundlegenden Hirnfunktionen wie Sinneswahrnehmung, Verhaltenskontrolle, oder Entscheidungsfindung aufzuklären.

Genetisch kodierte Kalzium-Indikatoren

Seit mehreren Jahrzehnten nutzen Wissenschaftler die Kombination von aktivitätsabhängigen Fluoreszenz-Farbstoffen und hochauflösenden Mikroskopieverfahren, um dynamische Erregungsmuster in neuronalen Populationen sichtbar zu machen. Bis in die 90er Jahre des letzten

www.heka.con

Jahrhunderts hinein handelte es sich bei den Indikatoren überwiegend um kleine organische Moleküle, die ihre Fluoreszenz in Abhängigkeit des Membranpotenzials oder durch Bindung an einströmende Kalzium-Ionen, z.B. nach Aktivierung spannungsgesteuerter Kalziumkanäle während eines Aktionspotenzials, ändern. Während diese Indikatoren im Laufe der Jahre weiter optimiert wurden, stand mit der Entwicklung der 2-Photonen-Mikroskopie Anfang der 90er Jahre schließlich auch eine Technik für hochauflösendes in vivo Imaging von Neuronen im intakten Gehirn von Tieren zur Verfügung. Allerdings waren die Methoden zur Anfärbung von Neuronen mit dem Indikator oft schwierig, und wiederholte Messungen über Tage und längere Zeiträume waren kaum möglich.

Kurz nach der Klonierung und Verbreitung des grün-fluoreszierenden Proteins (GFP) begannen mehrere Arbeitsgruppen die ersten auf GFP-Varianten basierenden Aktivitätsindikatoren zu entwickeln. Der erste genetisch kodierte Kalzium-Indikator Cameleon wurde 1997 beschrieben (Mi-

yawaki et al. 1997). Er besteht aus zwei gekoppelten fluoreszierenden Proteinen (FP), die über eine Kalzium-bindende Proteindomäne (Calmodulin) so verbunden sind, dass die durch Kalzium-Bindung ausgelöste Konformationsänderung die Distanz und Orientierung der beiden FP ändert. Dies wiederum führt zu einer optisch auslesbaren Änderung des sogenannten Fluoreszenz-Resonanz-Energietransfers (FRET) zwischen den beiden FP (Abbildung 1). FRET-basierte Kalzium-Indikatoren sind in der Folgezeit vielfach variiert und verbessert worden und bilden heute eine wichtige Klasse von Protein-Sensoren. Eine weitere Klasse besteht aus einzelnen fluoreszierenden Proteinen, bei denen die Kalziumbindende Domäne quasi in das Protein eingebaut ist, und zwar so, dass sich die Fluoreszenzemission in Abhängigkeit von der intrazellulären Kalzium-Konzentration ändert. Wichtigste Vertreter dieser Gruppe sind die sogenannten GCaMP-Proteine (Tian et al. 2009), von denen es mittlerweile eine große Palette gibt. Die wichtigsten Spezifikationen genetisch kodierter KalziumIndikatoren sind ihre Affinität für Kalzium (mit typischen Dissoziationskonstanten im nanomolaren Bereich), der dynamische Bereich der erreichbaren Fluoreszenzänderungen, und die kinetischen Eigenschaften, die beeinflussen, wie schnell sich die Fluoreszenz nach einem Kalzium-Einstrom wieder normalisiert. Details zu den wichtigsten genetisch kodierten Kalzium-Indikatoren und ihren Eigenschaften finden sich in neueren Übersichtsartikeln (Knöpfel 2012; Looger und Griesbeck 2012).

Ein wesentlicher Vorteil genetisch kodierter Kalzium-Indikatoren im Vergleich zu klassischen niedermolekularen Indikatoren ist, dass sie sich als Proteine mithilfe genetischer Methoden auf verschiedene Art und Weise in Neuronen zur Expression bringen lassen. Die Einbringung der entsprechende Gene lässt sich durch direkten DNA-Transfer (z.B. durch *in utero* Elektroporation bei Mäusen), durch Herstellung transgener Tiere oder durch die Verwendung viraler Vektoren erreichen. Insbesondere die Anwendung von adeno-assoziierten Virusvektoren (AAV) als Vehikel für den

Leadership

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

HEKA Elektronik Dr. Schulze GmbH Wiesenstraße 71 D-67466 Lambrecht/Pfalz Germany phone +49 (0) 63 25 / 95 53-0

fax +49 (0) 63 25 / 95 53-0 eMail sales@heka.com

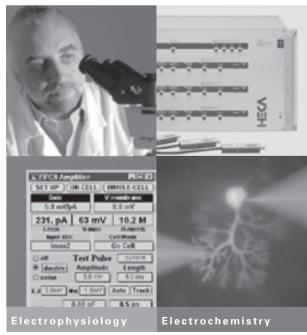
HEKA Electronics Incorporated 643 Highway #14 R.R. #2

Chester, NS B0J 1J0 Canada

phone +1 902 624 0606 fax +1 902 624 0310 eMail nasales@heka.com

HEKA Instruments Inc. 2128 Bellmore Avenue Bellmore, New York 11710-5606 USA

phone +1 516 882 1155 fax +1 516 467 3125 eMail ussales@heka.com



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

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



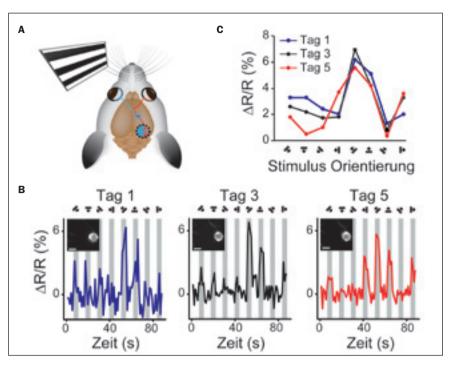


Abb. 2: Wiederholte Messung der Antworteigenschaften eines Neurons im visuellen Kortex der Maus mit einem genetisch kodierten Kalzium-Indikator (TN-XXL; nach Mank et al. 2008).

A) Schematische Darstellung des Experiments. Nach der Implantation eines Schädelfensters (gepunkteter Kreis) über dem visuellen Kortex (V1) der rechten Hemisphäre werden Kalzium-Signale von Neuronen in Schicht 2/3 der anästhesierten Maus mit dem 2-Photonen-Mikroskop gemessen. Zur Stimulation werden bewegte Balkenmuster unterschiedlicher Orientierungen im kontralateralen visuellen Feld gezeigt. B) Antworten eines Neurons (kleines Bild, Balken: 10 μ m) auf unterschiedliche Orientierungen und Richtungen des visuellen Stimulus an drei Zeitpunkten. Aufgetragen ist die relative Änderung des Verhältnisses zwischen Donor- und Akzeptor-Fluoreszenz ($\Delta R/R$) des FRET-basierten Indikators. Während der grau unterlegten Perioden wurde das jeweilige Balkenmuster bewegt. Die Daten zeigen die Mittelwerte von sechs Präsentationen des Stimulus. C) Die Orientierungs-Tuningkurve des Neurons bleibt über die Dauer des Experiments weitgehend stabil.

Gentransfer hat sich in den letzten Jahren sehr verbreitet (Abbildung 1). Dabei kann die Expression des Indikator-Gens durch geeignete Promotoren kontrolliert werden, um zum Beispiel neuronenspezifische Expression zu erreichen. Konditionale Expressionsmethoden erlauben zudem die gezielte Beschränkung der Expression auf spezielle Typen von Neuronen. Während in den ersten Wochen nach der Injektion eines Virus die Proteinkonzentration im Neuron typischerweise ansteigt, wird im besten Fall anschließend ein über Monate stabiles Expressionslevel erreicht. Da die Indikator-Proteine normalerweise nicht im Zellkern sind, erscheinen die Zellen im Fluoreszenzbild als ringförmige leuchtende Strukturen (Abbildung 1). Ansteigende Fluoreszenz in Zellkernen ist kein gutes Zeichen, da dies auf beginnende Beeinträchtigung der Zellphysiologie und mögliche Toxizität hindeutet

und daher das maximale Zeitfenster für Experimente entsprechend verkürzt.

Ein entscheidender Aspekt der Anwendung genetisch kodierter Kalzium-Indikatoren ist ihre Sensitivität für den mit dem Aktionspotenzial einhergehenden Einstrom von Kalzium. Der ideale Indikator sollte auch unter in vivo Bedingungen das Auftreten einzelner Aktionspotenziale auflösen können und bei Salven von Aktionspotenzialen nicht zu schnell in Sättigung gehen. Die Sensitivität kann am besten in Kalibrierungsexperimenten durch gleichzeitige elektrische Ableitungen von einzelnen Neuronen getestet werden. Mittlerweile haben die neuesten genetisch kodierten Kalzium-Indikatoren eine Sensitivität erreicht, die mit den besten synthetischen Indikatoren vergleichbar ist, und es ist daher absehbar, dass ihre Anwendung sich in naher Zukunft sehr stark verbreiten wird.

In vivo Imaging mit Kalzium-Indikatoren

Genetisch kodierte Kalzium-Indikatoren können für in vivo Untersuchungen vielfältig und auf verschiedenen Skalen eingesetzt werden. Auf der makroskopischen Ebene lässt sich beispielsweise die großflächige Signalausbreitung über mehrere kortikale Areale - etwa über eine ganze Hemisphäre – mithilfe von schnellen Kamerasystemen darstellen. Ähnlich klassischen Versuchen mit spannungsabhängigen Farbstoffen können so großflächige kortikale Erregungsmuster und funktionelle Karten untersucht werden. Bei stabiler Expression der Indikator-Proteine können solche Messungen am selben Tier wiederholt durchgeführt werden (Minderer et al. 2012), was neue Einsichten in die Veränderungen kortikaler Dynamik, zum Beispiel beim Lernen, ermöglicht. Ebenso lassen sich einzelne Neurone im lokalen Netzwerkverbund über längere Zeiträume (Wochen bis Monate) mithilfe der 2-Photonen-Mikroskopie wiederholt beobachten. Dazu wird in einer Operation ein kleines Stück des Schädels entfernt und durch ein permanentes Glasfenster ersetzt, wobei während dieses Eingriffs auch die Injektion des Virus erfolgen kann. Zusätzlich wird oft ein kleiner Kopfhalter am Schädel befestigt, um das Tier unter dem 2-Photonen-Mikroskop zu fixieren. Typischerweise werden Wasserimmersions-Objektive mit 16- bis 40-facher Vergrößerung und hoher numerischer Apertur verwendet, sodass bei einer Bildfeld-Größe von 100-500 µm einige zehn bis Hunderte Zellen gleichzeitig gemessen werden können. Als ideale Orientierungshilfe zum Wiederauffinden der gleichen Zellen in wiederholten Experimenten am gleichen Tier dient das Blutgefäßsystem.

Im Unterschied zu Langzeituntersuchungen von morphologischen Änderungen, etwa an synaptischen Strukturen, die über das letzte Jahrzehnt vielfach durchgeführt wurden, können mit genetisch kodierten Kalzium-Indikatoren jetzt die funktionellen Eigenschaften von Neuronen über längere Zeiträume verfolgt werden. Von Interesse sind dabei vor allem die Stabilität und Plastizität der Antworten auf sensorische Reize (etwa visuelle Stimuli oder Berührungsreize) und die Korrelation von zellulärer Aktivität mit Bewegungs- bzw. Verhaltensmustern. Im Folgenden geben wir Beispiele erster Untersuchungen dieser Art, die insbesondere die grundlegende Frage nach der Konstanz neuronaler Antworten zum Ziel hatten.

Stabilität und Plastizität neuronaler Antworten

Eine erste Studie, die wiederholte Messungen mithilfe eines genetisch kodierten Kalzium-Indikators an den exakt gleichen Neuronen zeigte, wurde von Mank et al. (2008) durchgeführt. Der dabei verwendete Kalzium-Indikator, TN-XXL, basiert wie die Cameleons auf dem FRET-Prinzip, enthält als Kalzium-bindende Domäne jedoch nicht Calmodulin, sondern eine Variante von Troponin C, dem Kalzium-Sensor aus Muskelfasern. Mithilfe von in utero Elektroporation wurde TN-XXL in Neuronen des visuellen Kortex der Maus dauerhaft exprimiert, und die Antworten auf visuelle Reize wiederholt unter Anästhesie gemessen. Dabei zeigte sich, dass die Orientierungspräferenz der abgeleiteten Neurone über den gesamten Zeitraum des Experiments – bis zu drei Wochen – sehr stabil blieb (Abbildung 2). Dieses Ergebnis war zwar nicht unerwartet, zeigte aber erstmals direkt, dass die grundlegenden Eigenschaften rezeptiver Felder kortikaler Neurone über längere Zeiträume gleich bleiben. Zugleich demonstrierten diese Experimente, dass es mit genetisch kodierten Kalzium-Indikatoren prinzipiell möglich ist, die funktionellen Eigenschaften einzelner Neurone über viele Wochen zu verfolgen, was mit niedermolekularen Farbstoffen allenfalls für wenige Tage möglich ist.

In einer weiteren Studie wurden die neuronalen Antworten im primär somatosensorischen Kortex (S1) nach mechanischer Reizung der Schnurrhaare untersucht (Margolis et al. 2012). Für diese Experimente wurde der FRET-Indikator Yellow Cameleon 3.60 (YC3.60) benutzt. Durch ein implantiertes Schädelfenster wurden die evozierten Antworten in S1-Neuronen der kortikalen Schicht 2/3 wiederholt unter Anästhesie gemessen, und zwar zunächst während einer Periode, in der alle Schnurrhaare intakt waren. Dabei zeigte sich interessanterweise, dass die Aktivität in der neuronalen Population sehr heterogen verteilt ist, mit vielen schwach, einigen moderat, und wenigen sehr stark und robust antwortenden Neuronen (Abbildung 3). Diese heterogene Verteilung war größtenteils stabil von einem Tag zum nächsten, was darauf hindeutet, dass zwar Unterschiede in der zellulären Erregbarkeit bzw. der synaptischen Aktivierung von Neuronen bestehen, diese aber über die Zeit stabil bleiben.

Nach einigen wiederholten Messungen wurden dann alle Schnurrhaare außer einem auf minimale Länge gekürzt (getrimmt), was in den nachfolgenden Wochen (bei wiederholtem Trimmen) zu einer Änderung der sensorischen Eingänge über dieses empfindliche Sinnesorgan führte. Das Trimmen von Schnurrhaaren ist ein klassisches sogenanntes Deprivationsprotokoll, bei dem durch Verminderung des sensorischen Eingangs plastische Änderungen im Gehirn, insbesondere dem betroffenen Kortex-Areal, induziert werden. Die Antworten von S1-Neuronen bei Stimulation des intakten Schnurrhaares (bzw. eines benachbarten, gekürzten Schnurrhaares) wurden anschließend über mehrere Wochen beobachtet. Mit diesen Experimenten konnten damit erstmals einzelne Neurone nach der Induktion von Plastizität über die Zeit verfolgt werden. Dabei zeigte sich, dass sich die Antworten auf Reizung getrimmter Schnurrhaare generell abschwächten, während sie sich für das verbleibende Schnurrhaar im Durchschnitt verstärkten. Die Reizantworten auf das intakte Schnurrhaar änderten sich allerdings nicht homogen: Zuvor schwach antwortende Neurone wurden aktiver, während umgekehrt Zellen mit sehr starken Antworten tendenziell weniger Aktivität zeigten (Abbildung 3). Die Auswertung solcher Umverteilungen von Aktivitätsmustern in lokalen neuronalen Netzwerken, z.B. bei Änderung der Sinneseingänge aber auch bei Mausmodellen von Hirnkrankheiten wie Schlaganfall oder der Alzheimerkrankheit, kann in Zukunft mit dazu beitragen, Prinzipien der Anpassungs- bzw. Regenerationsfähigkeit neuronaler Netzwerke zu entschlüsseln.

Netzwerkaktivität und Verhalten

In vielen Fällen lassen sich Aktivitätsmuster in neuronalen Netzwerken erst dann sinnvoll interpretieren, wenn sie im entsprechenden Verhaltenskontext untersucht werden. Auch bei solchen Experimenten an wachen Tieren bieten genetisch kodierte Kalzium-Indikatoren Vorteile gegenüber synthetischen Farbstoffen. Zwar ist es auch mit diesen möglich, neuronale Aktivität im wachen Tier zu messen, ein erheblicher Nachteil ist hier allerdings, dass nach der oft zeitaufwendigen Gewöhnung des Tieres an die experimentelle Situation sowie dem Training auf eine Verhaltensaufgabe nur ein einzelnes, oder sehr wenige Kalzium-Imaging-Experimente an diesem Tier durchgeführt werden können.

Unabhängig von der gewählten Methode zur Färbung der Neurone mit dem Kalzium-Indikator, stellt die Erfassung optischer Signale in wachen Tieren besondere Herausforderungen an den Versuchsaufbau. In den letzten Jahren sind dafür eine Reihe verschiedener Methoden entwickelt worden, wobei es zwei prinzipiell unterschiedliche Ansätze gibt: Entweder das Tier kann sich, in Grenzen, frei bewegen, und miniaturisierte, am Schädel befestigte Mikroskope oder optische Fasern werden für die Messung benutzt, oder das Tier wird, nach entsprechender Gewöhnung.



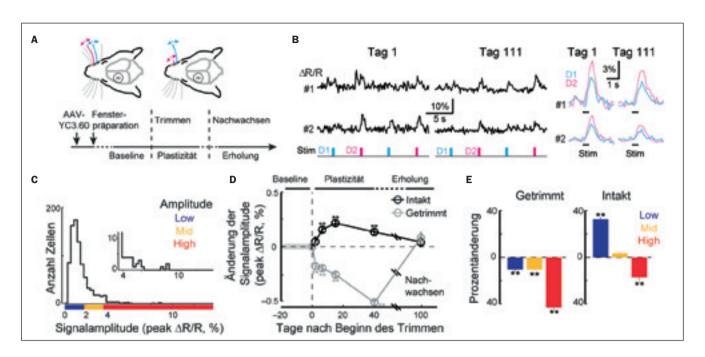


Abb. 3: Reorganisation neuronaler Netzwerkaktivität bei sensorischer Deprivation (nach Margolis et al. 2012).

A) Protokoll zur Untersuchung der Plastizität neuronaler Netzwerkaktivität mit YC3.60 im somatosensorischen Kortex der Maus bei einseitigem Trimmen aller Schnurrhaare bis auf eines. B) Beispiele von Kalzium-Signalen in zwei kortikalen Neuronen, die durch mechanische Reizung der benachbarten Schnurrhaare D1 und D2 ausgelöst wurden (links Rohdaten, rechts gemittelte Signale). Dieselben Zellen wurden vor, während und nach dem Trimmen der Schnurrhaare gemessen. C) Verteilung der Signalamplituden nach Schnurrhaar-Reizung. Der Schwanz der breiten Verteilung ist zusätzlich vergrößert dargestellt. Aufgrund dieser Verteilung wurden die Neurone nach ihrer Antwortstärke klassifiziert (low-, mid- und high-responders). D) Änderung der über alle Zellen gemittelten Signalamplitude für das intakte und das benachbarte getrimmte Schnurrhaar über den gesamten Zeitverlauf der Experimente. E) Prozentuale Änderungen der Signalamplituden für intaktes und getrimmtes Schnurrhaar, aufgeteilt in die drei Antwortklassen. Man beachte die Umverteilung der Aktivität zwischen den unterschiedlichen Klassen.

mithilfe eines Kopfhalters in der Apparatur fixiert, und die Datenaufnahme erfolgt mit einem konventionellen 2-Photonen-Mikroskop. Eine kürzlich von Dombeck und Kollegen (2007) vorgestellte, elegante Methode, solche Imaging-Experimente an wachen, fixierten Tieren durchzuführen, beruht auf einem Prinzip, das zuvor bereits erfolgreich zur Untersuchung des Bewegungssehens von Insekten benutzt worden ist: Das mit einem Kopfhalter befestigte Tier (in den meisten dieser Experimente eine Maus) sitzt auf einem luftgelagerten, hohlen Styroporball, dessen Trägheit und Reibungswiderstand so gewählt sind, dass die Maus ihn leicht in Rotation versetzen und damit stationär laufen kann (Abbildung 4). Rotationsrichtung und -geschwindigkeit des Balls werden mit optischen Sensoren erfasst und können zum Beispiel benutzt werden, um das Bewegungsmuster einer virtuellen visuellen Umgebung zu steuern.

Dieser experimentelle Ansatz eignet sich insbesondere, um die Netzwerkaktivität während der Navigation in einer visuellen Umgebung zu untersuchen, wobei hier vor allem der Hippokampus von Interesse ist. Die Methode erlaubt aber auch, neue Erkenntnisse über die Interaktion zwischen motorischer Aktivität und sensorischen Eingängen zu gewinnen, wobei bei solchen Experimenten ein großer Vorteil darin liegt, dass in klassischer Weise neuronale Aktivitätsmuster in <open-loop> und <closed-loop> Situationen verglichen werden können. Genau dies machten sich kürzlich Keller und Kollegen zu Nutze, um mithilfe eines genetisch kodierten Kalzium-Indikators (GCaMP3) zu untersuchen, wie sich motorische Aktivität auf die Antworten von Neuronen im primären visuellen Kortex der Maus auswirkt (Keller et al. 2012). Aus vorherigen elektrophysiologischen Experimenten von Niell und Stryker (2010) war bereits bekannt, dass Laufen einen modulatorischen Einfluss hat und zu einer starken Erhöhung der Feuerraten vieler Neurone führt, wobei sich die Stimulusselektivität etwa die Orientierungspräferenz – kaum änderte. Keller und Kollegen konnten darüber hinaus zeigen, dass Laufen allein bereits zu einer sehr starken Aktivierung von Neuronen im primären visuellen Kortex führt, die selbst bei in völliger Dunkelheit laufenden Mäusen sehr ausgeprägt war. Insgesamt ergab sich der überraschende Befund, dass motorische Aktivität bei vielen Neuronen einen stärkeren Einfluss auf die Antwortstärke hatte als die passive Wahrnehmung bewegter visueller Stimuli bei der stillstehenden Maus (Abbildung 4). Worin die mögliche Funktion dieser starken, mit motorischer Aktivität korrelierten Signale besteht, konnte in weiteren Experimenten aufgeklärt werden: Wurde bei der laufenden Maus die Rückkopplung zwischen der Rotation des Balls und der virtuellen, visuellen Umgebung kurz unterbrochen, also der Bewegungsfluss für einen Moment angehalten, so zeigten viele Neurone eine sehr ausgeprägte Antwort (Abbildung 4). Es scheint, dass diese Antwortkomponente eine Abweichung zwischen dem erwarteten und dem tatsächlichen visuellen Eingang anzeigt. Ein solches Fehlersignal könnte zum Beispiel wiederum benutzt werden, um motorische Befehle zu korrigieren. Obwohl noch eine Reihe von Fragen offen sind, etwa ob es sich bei den mit motorischer Aktivität korrelierten Signalen tatsächlich um eine Efferenzkopie motorischer Befehle handelt,

so machen diese Experimente sehr deutlich, dass selbst frühe sensorische Areale des Kortex nicht nur passiv Signale der Sinnesorgane verarbeiten, sondern auch eine wichtige Rolle beim Vergleich zwischen den erwarteten und aktuell vorhandenen sensorischen Signalen spielen.

Auch für die Untersuchung neuronaler Repräsentationen in motorischen Arealen des Kortex sind Kalzium-Imaging-Experimente an wachen Tieren in idealer Weise geeignet, da die gleichzeitige Erfassung der Aktivität einer größeren Zahl von Neuronen ein besseres Verständnis des Populationscodes für die Steuerung von Bewegungsabläufen ermöglicht. Huber und Kollegen haben dazu ebenfalls den genetisch kodierten Indikator GCaMP3 verwendet, und die Stabilität

und Plastizität neuronaler Antworten im motorischen Kortex der Maus untersucht (Huber et al. 2012). Für diese Experimente wurden die mit einem Kopfhalter fixierten Tiere darauf trainiert, ein Objekt mit den Schnurrhaaren zu detektieren, und dies durch Lecken – um einen Wassertropfen als Belohnung zu erhalten – anzuzeigen. Gleichzeitig wurden Kalziumsignale von

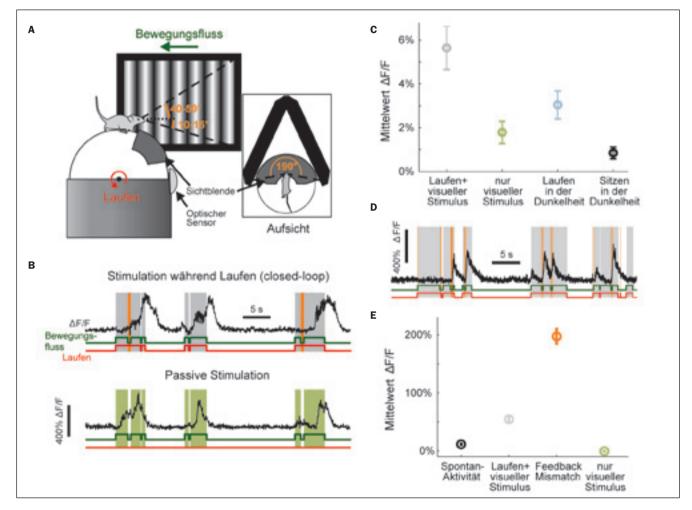


Abb. 4: Interaktion von sensorischen und motorischen Signalen im visuellen Kortex der Maus (nach Keller et al. 2012). A) Schema des Versuchsaufbaus. Die Maus wird mithilfe eines Kopfhalters unter dem 2-Photonen-Mikroskop fixiert (hier nicht gezeigt). Ein luftgelagerter Styroporball ermöglicht dem Tier stationär zu laufen. Die Rotationsgeschwindigkeit des Balls wird von einem optischen Sensor erfasst und steuert - im closed-loop Modus - den Bewegungsfluss des visuellen Stimulus, der auf Monitoren zu beiden Seiten der Maus gezeigt wird. Eine Sichtblende oberhalb des Balls vor der Maus verhindert, dass das Tier "echtes" visuelles Feedback bekommt. In den hier beschriebenen Experimenten wurde die Rotation des Balls um die Hochachse blockiert. B) Antworten eines GCaMP3 exprimierenden Neurons in Schicht 2/3 des visuellen Kortex unter verschiedenen experimentellen Bedingungen. Die obere Spur zeigt die Fluoreszenzänderung ($\Delta F/F$) im closed-loop Modus: Das Neuron antwortet während die Maus läuft und visuelles Feedback erhält (grau unterlegt). Die Spur unten stammt vom gleichen Neuron, das auch, etwas schwächer, bei passiver visueller Stimulation (grün unterlegt) antwortet, also wenn die Maus nicht läuft. Grüne Spur: binärer Vektor für visuellen Bewegungsfluss, rote Spur: binärer Vektor für das Laufen der Maus. C) Gemittelte Antwortstärken (von 269 Neuronen) bei verschiedenen Stimuluskonfigurationen. Visuelle Stimulation während des Laufens führt zur stärksten Aktivierung, während visuelle Stimulation der stillsitzenden Maus vergleichsweise kleine Antworten hervorruft, die im Mittel sogar schwächer sind als die während des Laufens in vollständiger Dunkelheit. D) Beispiel eines Neurons, das sehr ausgeprägt auf kurzzeitiges Anhalten des visuellen Bewegungsflusses (orange unterlegt) bei der laufenden Maus antwortet. E) Gemittelte Antwortstärken des Neurons aus D) unter verschiedenen Stimulationsbedingungen. Die weitaus stärkste Reaktion erfolgt nach dem kurzzeitigen Anhalten des Bewegungsflusses bei der laufenden Maus, also bei plötzlichen Abweichungen zwischen dem erwarteten und dem tatsächlichen visuellen Eingang ("feedback mismatch").

Neuronen im motorischen Kortex mit dem 2-Photonen-Mikroskop erfasst. Die Autoren fanden, dass die gemessene Populationsaktivität in den meisten Fällen sehr gut geeignet war, bestimmte Verhaltensvariable (etwa den Zeitpunkt des Kontakts zwischen Objekt und Schnurrhaar, oder die Stärke der Auslenkung der Schnurrhaare) vorherzusagen. Interessanterweise reichten für eine nahezu optimale Vorhersage bereits relativ wenige Neurone aus, was für eine redundante Kodierung spricht. Da die gleichen Neuronen mehrfach über die gesamte Dauer des Trainings von bis zu zwei Wochen beobachtet wurden, konnten Huber und Kollegen außerdem untersuchen, wie sich die Antworteigenschaften einzelner Neurone und die Populationsaktivität mit zunehmendem Lernerfolg veränderten. Es zeigte sich, dass bestimmte Korrelationen zwischen neuronaler Aktivität und Verhalten unveränderlich waren, während es bei anderen Parametern systematische Änderungen mit dem Lernen gab. Zum Beispiel verschob sich die Aktivität der mit dem Lecken korrelierten Neurone, sodass diese zunehmend früher nach der Detektion des Objektes aktiv wurden. Abgesehen von den speziellen Erkenntnissen für die Signalverarbeitung im motorischen Kortex weisen diese Experimente auf eines der vielleicht größten Potenziale genetisch kodierter Kalzium-Indikatoren hin, nämlich die Möglichkeit, die Änderungen der Antworteigenschaften einzelner Neurone bei Lernvorgängen über lange Zeiträume zu verfolgen.

Schlussfolgerungen, offene Fragen und Ausblick

Die Entwicklung genetisch kodierter Kalzium-Indikatoren und ihre Kombination mit hochauflösenden Imaging-Verfahren wie der 2-Photonen-Mikroskopie haben ein weites Feld für die Untersuchung neuronaler Netzwerkaktivität eröffnet, insbesondere unter relevanten Verhaltensbedingungen, wenn die untersuchten Netzwerke tatsächlich in Aktion sind. Diese neuen experimentellen Möglichkeiten versprechen grundlegende Einsichten in die Funktionsweise lokaler neuronaler Schaltkreise und können somit eine Brücke bilden zwischen der Ebene der Signalintegration in einzelnen Neuronen und der Aktivität in makroskopischen Netzwerken von verbundenen Hirnregionen.

Die Weiterentwicklung von Proteinbasierten Aktivitätsindikatoren wird gegenwärtig aktiv vorangetrieben, und es ist zu erwarten, dass bald weitere verbesserte Kalzium- und auch Membranpotenzial-Indikatoren zur Verfügung stehen werden. Zu beachten ist bei neuen Indikatoren allerdings auch, ob und inwieweit ihre Expression die Aktivität von Neuronen oder lokalen Netzwerken verändert oder beeinträchtigt. Neben der offensichtlichen Frage der Toxizität, z.B. nach Virusinjektionen, stellt vor allem die Veränderung der intrazellulären Kalzium-Dynamik durch Indikator-Pufferung ein potenzielles Problem dar. Als intrazellulärer Botenstoff ist Kalzium beispielsweise wesentlich an synaptischer Plastizität beteiligt. Je nach Expressionsmethode und der resultierenden Proteinkonzentration sollte der Einfluss der Indikator-Expression untersucht werden, vor allem, ob etwa bei transgenen Mäusen phänotypische Veränderungen vorliegen. In der Studie von Huber et al. (2012) konnte zumindest in Hirnschnittpräparaten gezeigt werden, dass bei einer Konzentration von etwa 15 mM GCaMP3 die Induktion von Langzeit-Potenzierung nicht beeinträchtigt war. Die Einhaltung gewisser Grenzen bei der Indikator-Konzentration ist demnach sicherlich ratsam.

Eine wichtige Forschungsrichtung wird die gezielte Untersuchung der Funktion verschiedener Zelltypen sein, entweder durch selektive Indikator-Expression in diesen Zellen, durch zusätzliche Markierung mit weiteren fluoreszierenden Proteinen oder durch nachträgliche Immunfärbung. Von großer Bedeutung ist vor allem die funktionelle Charakterisierung der unterschiedlichen Subtypen hemmender Interneurone, die für die lokale Signalverarbeitung vermutlich sehr relevant sind. Ebenso können mithilfe von retrogradem Transport – auch von Viren – definierte Populationen von Projektionsneuronen identifiziert werden, über die die lokalen Schaltkreise in größere Netzwerke von kommunizierenden Hirnregionen eingebettet sind. Schließlich eignen sich Kalzium-Indikatoren ebenfalls sehr gut zur Untersuchung der Aktivität von Gliazellen, z.B. Astrozyten oder Mikroglia. Auf subzellulärer Ebene sollten Langzeitexperimente zur Funktion präsynaptischer Nervenendigungen, postsynaptischer dendritischer Spines oder astrozytärer Endfüße in naher Zukunft möglich werden.

Ebenso wie die Indikatoren selbst entwickeln sich auch die Mikroskop-Technologien beständig weiter. Eine wichtige Zielrichtung für Innovationen ist dabei die Verbesserung der zeitlichen Auflösung der Fluoreszenzmessungen, um möglichst präzise Information über die zeitlichen Aktionspotenzialmuster zu erhalten. Dafür wird vor allem die Minimierung bzw. Kompensation von Bewegungsartefakten, insbesondere im wachen, sich bewegenden Tier, entscheidend sein. Zum anderen sind Messungen an größeren Populationen von Neuronen (in vielen Tie-

fenebenen) wünschenswert, um einen möglichst vollständigen Eindruck der Netzwerkdynamik zu bekommen. Es erscheint nicht unmöglich, in den nächsten Jahren zu *in vivo* Messungen von Populationen von mehreren tausend Zellen vorzustoßen, wahrscheinlich allerdings mit Kompromissen in Bezug auf die zeitliche Aufnahmerate. Auch die bereits entwickelten Methoden zur Visualisierung tieferliegender Strukturen im Gehirn mithilfe endoskopischer Miniaturoptiken werden weitere Verbesserungen erfahren.

Schließlich wird es für ein tieferes Verständnis der Funktionsweise neuronaler Schaltkreise nötig sein, über eine lediglich beschreibende Untersuchung hinauszugehen. Neue anatomische Verfahren versprechen die Konnektivität in lokalen Netzwerken umfassend aufklären zu können, sodass strukturelle Aspekte der Verschaltungsprinzipien mit den funktionellen Eigenschaften verglichen werden könnten. Zusätzlich sollte die Kombination mit neuen optogenetischen Methoden, d.h. der optischen Erregung oder Hemmung von Neuronen oder Netzwerken mit lichtaktivierbaren Proteinen, helfen, über eine korrelative Beschreibung hinauszugehen und kausale Zusammenhänge von Netzwerkaktivität und Verhalten aufzuklären.

Literatur

Dombeck, D.A., Khabbaz, A.N., Collman, F., Adelman, T.L. und Tank, D.W. (2007): Imaging large-scale neural activity with cellular resolution in awake, mobile mice. *Neuron* 56: 43-57.

Huber, D., Gutnisky, D.A., Peron, S., O'Connor, D.H., Wiegert, J.S., Tian, L., Oertner, T.G., Looger, L.L. und Svoboda, K. (2012): Multiple dynamic representations in the motor cortex during sensorimotor learning. *Nature* 484: 473-478.

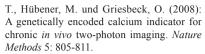
Keller, G.B., Bonhoeffer, T. und Hübener, M. (2012): Sensorimotor mismatch signals in primary visual cortex of the behaving mouse. *Neuron* 74: 809-815.

Knöpfel, T. (2012): Genetically encoded optical indicators for the analysis of neuronal circuits. *Nature Reviews Neuroscience* 13: 687-700.

Looger, L.L. und Griesbeck, O. (2012): Genetically encoded neural activity indicators. *Current Opinion in Neurobiology* 22: 18-23.

Lütcke, H., Murayama, M., Hahn, T., Margolis,
D.J., Astori, S., Meyer zum Alten Borgloh,
S., Göbel, W., Yang, Y., Tang, W., Kügler, S.,
Sprengel, R., Nagai, T., Miyawaki, A., Larkum,
M.E., Helmchen, F. und Hasan, M.T. (2010):
Optical recording of neuronal activity with
a genetically-encoded calcium indicator in
anesthetized and freely moving mice. Frontiers
in Neural Circuits 4(9): 1-12.

Mank, M., Santos, A.F., Direnberger, S., Mrsic-Flogel, T.D., Hofer, S.B., Stein, V., Hendel, T., Reiff, D.F., Levelt, C., Borst, A., Bonhoeffer,



Margolis, D.J., Lütcke, H., Schulz, K., Haiss, F., Weber, B., Kügler, S., Hasan ,M.T. und Helmchen, F. (2012): Reorganization of cortical population activity imaged throughout longterm sensory deprivation. *Nature Neuroscience* 15: 1539-1546.

Minderer, M., Liu, W., Sumanovski, L.T., Kügler, S., Helmchen, F. und Margolis, D.J. (2012): Chronic imaging of cortical sensory map dynamics using a genetically encoded calcium indicator. *Journal of Physiology* 590: 99-107.

Miyawaki, A., Llopis, J., Heim, R., McCaffery, J.M., Adams, J.A., Ikura, M. und Tsien, R.Y. (1997): Fluorescent indicators for Ca2+ based on green fluorescent proteins and calmodulin. *Nature* 388: 882-887.

Niell, C.M. und Stryker, M.P. (2010): Modulation of visual responses by behavioral state in mouse visual cortex. *Neuron* 65: 472-479.

Tian, L., Hires, S.A., Mao, T., Huber, D., Chiappe, M.E., Chalasani, S.H., Petreanu, L., Akerboom, J., McKinney, S.A., Schreiter, E.R., Bargmann, C.I., Jayaraman, V., Svoboda, K. und Looger, L.L. (2009): Imaging neural activity in worms, flies and mice with improved GCaMP calcium indicators. *Nature Methods* 6: 875-881.

Kurzbiografien

Prof. Dr. Fritjof Helmchen studierte Physik und Humanmedizin (bis zum Physikum) an der Ruprecht-Karls-Universität in Heidelberg, wo er in der Abteilung von Prof. B. Sakmann am Max-Planck-Institut für Medizinische Forschung seine Diplom- und Doktorarbeit anfertigte (Promotion 1996 an der Georg-August-Universität Göttingen). Nach einem 3-jährigen Postdoc-Aufenthalt bei Prof. W. Denk an den Bell Laboratories in New Jersey, kehrte er ans Max-Planck-Institut in Heidelberg als Arbeitsgruppenleiter zurück und habilitierte sich 2004 an der Universität Heidelberg im Fach Physiologie. Seit 2005 ist er Professor und Ko-Direktor am Institut für Hirnforschung der Universität Zürich.

Prof. Dr. Mark Hübener studierte Biologie in Tübingen und Hamburg. Er promovierte 1991 in Tübingen am Friedrich-Miescher-Labor der Max-Planck-Gesellschaft und ging anschließend als wissenschaftlicher Assistent an das Max-Planck-Institut für Neurobiologie in Martinsried. Er habilitierte

sich an der Ludwig-Maximilians-Universität München im Fach Zoologie und ist seit 2002 Leiter einer Arbeitsgruppe in der Abteilung Synapsen-Schaltkreise-Plastizität am MPI für Neurobiologie. Seit 2006 ist er außerplanmäßiger Professor an der LMU München.

Korrespondenzadressen

Prof. Dr. Fritjof Helmchen

Institut für Hirnforschung, Universität Zürich

Winterthurerstrasse 190, CH-8057 Zürich,

Schweiz

Tel.: +41 44 635 3340 Fax: +41 44 635 3303 E-Mail: helmchen@hifo.uzh.ch

Prof. Dr. Mark Hübener

Max-Planck-Institut für Neurobiologie Am Klopferspitz 18, 82152 Martinsried

Tel.: +49 89 8578 3697 Fax: +49 89 8578 2481 E-Mail: mark@neuro.mpg.de

© Springer-Verlag GmbH 2013

Vier deutsch-japanische Gemeinschaftsprojekte im Bereich Computational Neuroscience bewilligt

In der zweiten gemeinsamen Ausschreibung der Japan Science and Technology Agency (JST), des Bundesministeriums für Bildung und Forschung (BMBF) und der Deutschen Forschungsgemeinschaft (DFG) im Bereich Computational Neuroscience sind nun die Förderentscheidungen gefallen. Gefördert werden ab sofort vier deutsch-japanische Gemeinschaftsprojekte, die inhaltlich die gesamte Breite der Ausschreibung abdecken: von modellgetriebener Grundlagenforschung über klassische Netzwerkmodellierung bis hin zu anwendungsorientierter Forschung im Bereich der Robotik.

Einer ersten Ausschreibung im Jahr 2011 folgte 2012 ein zweiter Aufruf zur Beantragung deutsch-japanischer Gemeinschaftsprojekte. Die eingegangenen Anträge wurden im November 2012 in einer gemeinsamen Sitzung in Tokio durch eine internationale Gutachtergruppe begutachtet. Von insgesamt 13 Anträgen empfahlen die Gutachterinnen und Gutachter vier zur Förderung. Der japanische Anteil der Gemeinschaftsprojekte wird durch JST finanziert. Auf deutscher

Seite fördern das BMBF und die DFG jeweils zwei Projekte.

Die geförderten Projekte im Einzelnen:

"Heterogeneity of the Suprachiasmatic Nucleus: Quantification, Simulation, and Functional Analysis"; Grigory Bordyugov, Charité Universitätsmedizin Berlin und Toru Takumi, Hiroshima University

"The Influence of Feature Salience over Microsaccades in Normal and Blindsight Humans and Monkeys: an Experimental and Theoretical Investigation"; Ziad Hafed, Werner Reichardt Centre for Integrative Neuroscience, Tübingen und Masatoshi Yoshida, National Institute for Physiological Sciences, Okazaki

"Neural Circuit Mechanisms of Reinforcement Learning"; Abigail Morrison, Forschungszentrum Jülich und Kenji Morita, University of Tokyo

"Impedance Regulation during Energy Transfer Motor Tasks: from Human Experiments to Computational Modelling and Robotics"; Patrick van der Smagt, Technische



Universität München und Ganesh Gowrishankar, National Institute of Information and Communications Technology, Kyoto

Für 2013 ist eine weitere Ausschreibung geplant, die auf deutscher Seite durch das BMBF und die DFG veröffentlicht werden wird. Diese adressiert die Zusammenführung experimenteller und theoretischer Ansätze in interdisziplinären Gemeinschaftsprojekten, um aktuelle Fragestellungen zur Funktion des Nervensystems und zur Weiterentwicklung medizinisch-technischer Ansätze aufzuklären.

Ansprechpersonen

Bei der DFG: **Dr. Christoph Limbach** Gruppe Lebenswissenschaften 2 Tel.: +49 228 8852895 E-Mail: christoph.limbach@dfg.de

Beim Projektträger im Deutschen Zentrum für Luft- und Raumfahrt e.V.

Gesundheitsforschung: **Dr. Karsten Georg** Tel.: +49 228 38211388

E-Mail: karsten.georg@dlr.de, www.pt-dlr.de

Die Kunst des Neuronenschmiedens: Direkte Reprogrammierung somatischer Zellen in induzierte neuronale Zellen

Marisa Karow und Benedikt Berninger

Zusammenfassung

Zelluläre Reprogrammierung hat zu völlig neuen Einsichten in die Plastizität von terminal differenzierten Zellen geführt und zeigt neuartige Wege für therapeutische Ansätze der Zelltherapie für neurologische Erkrankungen auf. Mit zunehmender Kenntnis der Programme, die der Bildung der unterschiedlichen neuralen Zelltypen zugrunde liegen, insbesondere mit der Identifizierung dabei relevanter Transkriptionsfaktoren und microRNAs, ist es gelungen, somatische Zellen unterschiedlicher Couleur in induzierte neuronale Zellen (iNZ) beziehungsweise neurale Stammzellen (iNSZ) zu reprogrammieren. Beginnend mit dem generellen Konzept der Reprogrammierung diskutieren wir hier drei Paradigmen: die direkte Konversion 1) von ZNS-fremden Zellen wie Hautfibroblasten in iNZ und iNSZ; 2) von endogen im ZNS vorkommenden Zellen wie z.B. Astroglia und Perizyten in iNZ und 3) von einem Nerven-Zelltyp in einen anderen. Letztere Reprogrammierung konnte während der frühen Hirnentwicklung bereits erfolgreich *in vivo* vollzogen werden, was dem Unterfangen, direkte Reprogrammierung *in situ* herbeizuführen, einen kräftigen Impuls gibt.

Abstract

The art of forging neurons: direct reprogramming of somatic cells into induced neuronal cells.

Cellular reprogramming has shed new light on the plasticity of terminally differentiated cells and discloses novel strategies for cell-based therapies for neurological disorders. With accumulating knowledge of the programs underlying the genesis of the distinct neural cell types, especially with the identification of relevant transcription factors and microRNAs, reprogramming of somatic cells of different origins into induced neuronal cells or neural stem cells has been successfully achieved. Starting with the general concept of reprogramming we discuss here three different paradigms: 1) direct conversion of CNS-foreign cells such as skin fibroblasts into induced neuronal cells or neural stem cells; 2) transdifferentiation of CNS resident cells such as astrocytes and brain pericytes into induced neuronal cells; 3) reprogramming of one neuronal subtype into another. The latter has already been successfully achieved *in vivo* during early brain development, providing strong impulse for the attempt to succeed in direct reprogramming *in situ* for future brain repair.

Keywords: lineage reprogramming; transdifferentiation; cell-based therapy; astrocytes; pericytes

Einleitung

Die Idee mittels eines Zaubertricks ein Wesen in ein anderes zu verwandeln, hat die Menschen seit Jahrtausenden fasziniert. So erzählt Homer von der Fähigkeit der Zauberin Kirke, Menschen in Schweine zu verhexen. Ähnlich versuchen Entwicklungsbiologen, die definierte Identität einer gegebenen Zelle gezielt zu verändern. Dabei basiert eine bestimmte zelluläre Identität auf

einem transkriptionellen regulatorischen Netzwerk, das sich durch positive Rückkopplungsschleifen aufrechterhält und ein bestimmtes Gen-Expressionsmuster induziert. Der sich dabei einstellende (meta-) stabile Zustand der Gen-Expression wird auch als das zelluläre Programm bezeichnet. Durch Manipulieren des Programms, z.B. durch Überexpression von regulatorischen Schlüsselkomponenten wie Transkriptionsfaktoren oder microRNAs, kann die Zelle in

einen instabilen Zustand überführt werden, der es ihr erlaubt, ein neues transkriptionelles regulatorisches Netzwerk zu etablieren (Abbildung 1), und damit eine neue Identität anzunehmen – ein Prozess, der als zelluläre Reprogrammierung Berühmtheit erlangt hat. In diesem Artikel werden wir aktuelle Ansätze und Entwicklungen bei der direkten Reprogrammierung somatischer Zellen in induzierte neuronale Zellen (iNZ) und induzierte neurale Stammzellen (iNSZ) diskutieren.

Rewinding the film: Wiedererlangung der Pluripotenz

Am besten verstanden (wenn auch immer noch lückenhaft) ist die Reprogrammierung somatischer Zellen wie z.B. von Fibroblasten in induzierte pluripotente Stammzellen (iPSZ), d.h. Zellen mit demselben breiten Entwicklungspotenzial wie embryonale Stammzellen (ES). Voraussetzung für die von Takahashi und Yamanaka 2006 entwickelte Strategie der Reprogrammierung mittels der vier Transkriptionsfaktoren Oct4, Sox2, Klf4 und c-Myc (Takahashi und Yamanaka 2006) war ein relativ gutes Verständnis der transkriptionellen Mechanismen, die dem Aufrechterhalten der Pluripotenz in ES-Zellen zugrunde liegen. Dabei werden zunächst Schlüsseltranskriptionsfaktoren exogen in die Ausgangzellen eingeschleust, was initial zur stochastischen Induktion einiger Zielgene führen kann. Verläuft diese Initialzündung erfolgreich, kommt es nun zur hierarchischen (Re-)Aktivierung der endogenen Faktoren, die das transkriptionelle Kern-Netzwerk der Pluripotenz-Regulation konstituieren und damit zur vollständigen Reprogrammierung der Zelle. Vermutlich hängt dabei die anfänglich stochastische Aktivierung von Pluripotenz-Genen ganz wesentlich von deren epigenetischen Status (DNA-Methylierung, Histonmodifikationen) ab. Deswegen spielen insbesondere während der Initialphase Enzyme eine wichtige Rolle, die helfen, bestehende epigenetische Signaturen zu beseitigen und neue zu etablieren.

Ohne Umschweife zu einer neuen Identität: Direkte Reprogrammierung

Grundsätzlich ist es vorstellbar, dass jedem Zelltyp sein eigenes transkriptionelles Kern-Netzwerk zugrunde liegt, so auch neuralen Stammzellen und ihren Nachkommen, d.h. Neuronen, Astroglia und Oligodendroglia. Allerdings sind diese Kern-Netzwerke, sofern sie existieren, bei Weitem nicht so gut verstanden wie in pluripotenten Stammzellen. Nichtsdestotrotz ist es Forschern



Spektrum Sachbücher

Bildungsfutter und Lesespaß in einem!

► Indiana Jones meets Richard Dawkins



2013, VI, 570 S. Geb. ISBN 978-3-642-34774-0 ► € (D) 29,95 | € (A) 30,79 | *sFr 37,50

Markus C. Schulte von Drach

Mythos

Der neue Roman von SZ-Redakteur Markus C. Schulte von Drach bildet eine abenteuerliche Auseinandersetzung mit der Religion und der Evolution. Hochspannung mit Tiefgang ...

"Eine abenteuerliche Melange aus Dawkins' Gotteswahn, Indiana Jones und Jurassic Park. Schulte von Drach gelingt, was Dan Brown nie schaffte: den Leser zu fesseln, ohne seinen Verstand zu lähmen. Absolut empfehlenswert!"

Michael Schmidt-Salomon, Philosoph und Schriftsteller, Vorstandssprecher der Giordano-Bruno-Stiftung.

"Wie viel Menschenwerk steckt in der Religion? Im Unterschied zum ätzenden Stil neoatheistischer Gotteswahn-Polemik setzt dieses Buch auf eine Strategie à la Umberto Eco: Der Reigen religionskritischer Überlegungen ist eingepackt in eine Rahmenhandlung, deren Spannung – Science-Fiction und Thriller im besten Sinn – den Leser mitnimmt zu den Etappen der intellektuellen Auseinandersetzung." Christian Kummer, Biologe, Philosoph

und Jesuit, Professor an der Hochschule

für Philosophie in München.



Mark Vernon

Die großen Fragen –

- ► Kann man Gott rational beweisen?
- ► Warum sind Menschen noch gläubig?
- ► Ist Religion ein Irrweg der Evolution?
- ► Gibt es Spiritualität ohne Religion?
- ► Was macht den Fundamentalisten aus?
- ► Kann man auch ohne Gott gut sein?
- ▶ u. v. m



Francisco J. Ayala

Die großen Fragen – Evolution

- ► Hatte Darwin recht?
- ▶ Ist Evolution ein ungerichteter Prozess?
- ▶ Wie entstehen aus Genen Körper?
- ► Was ist molekulare Evolution?
- ➤ Was ist das Missing Link?
- ► Was ist der Stammbaum des Lebens?
- Kann ich mich klonen
- ► Woher kommt die Moral?
- **u.** v. m

Kommt nach der Genom-Revolution die Konnektom-Revolution?



2013, Etwa 305 S. 53 Abb. Geb. ISBN 978-3-642-34294-3

► € (D) 24,99 | € (A) 25,69 | *sFr 31,50

Sebastian Seung

Das Konnektom – Erklärt der Schaltplan des Gehirns unser Ich?

Stehen wir am Beginn einer wissenschaftlichen Revolution? Wird es den Hirnforschern in absehbarer Zeit gelingen, die Gesamtheit aller Verschaltungen in unserem Denkorgan zu entschlüsseln? Und werden sie damit das Geheimnis unseres Denkens und Fühlens lüften, unser Ich und unser Bewusstsein erklären können? Sebastian Seung beschreibt in diesem Buch die erstaunlichen technischen Fortschritte, die uns bald helfen werden, unser Gehirn zu kartieren und damit den Schaltplan des Geistes sichtbar zu machen. Er geht auch der Frage nach, ob diese Karten uns eines Tages erlauben könnten, unser Gehirn in einem Computer "hochzuladen" und damit eine Art von Unsterblichkeit zu erlangen. Willkommen in der Zukunft der Neurowissenschaften!

Stephen Hawking – kompakte Einführung in sein Leben und Werk



2013. 160 S. 160 Abb. in Farbe. Geb. ISBN 978-3-642-33003-2

► € (D)14,99 | € (A) 15,41 | * sFr 19,00

P. Parsons / G. Dixon

Stephen Hawking im 3-Minuten-Takt

Stephen Hawking im 3-Minuten-Takt bietet eine kompakte Einführung in Leben und Werk dieses beeindruckenden Wissenschaftlers.

- ▶ Das Buch gliedert sich in drei Teile: Hawkings Leben, seine Theorien, sein Einfluss. Jeder Teil bietet faszinierenden Lesestoff für eine Stunde.
- ► So sind Sie nach nur drei Stunden Lektüre quasi schon Experte für Stephen Hawking und wissen Bescheid über sein Leben und die Höhepunkte seiner Karriere

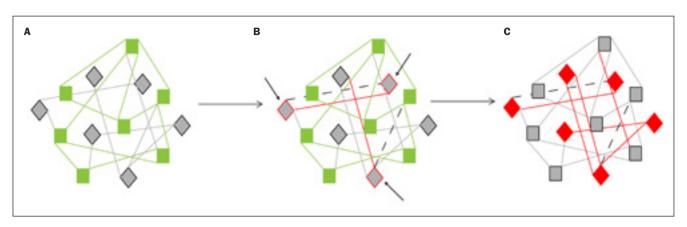


Abb. 1: Prinzip der Reprogrammierung. Dargestellt ist der Wechsel in der Aktivität zweier transkriptioneller regulatorischer Netzwerke infolge exogen zugeführter Transkriptionsfaktoren. A) Netzwerk 1 (grün) ist aktiv im Zelltyp 1. B) Aktivierung eines schlafenden Netzwerkes (grau) unter dem Einfluss exogener Transkriptionsfaktoren. Durchbrochene Linien zeigen die Unterbindung von Netzwerk-Interaktionen an, farbige Linien die Neuformierung von Netzwerk-Interaktionen. C) Netzwerk 2 (rot) ist aktiv im Zelltyp 2.

gelungen, über die forcierte Expression entwicklungsrelevanter Transkriptionsfaktoren, die höchstwahrscheinlich Bestandteil von solchen Kern-Netzwerken sind, somatischen Zellen unterschiedlicher Couleur eine neue, neurale Identität aufzuzwingen. Historisch gesehen erfolgte dies zuerst innerhalb der Abstammungslinie des Neuralektoderms, nämlich von Astrogliazellen zu iNZ (Heins et al. 2002), ist aber mittlerweile sogar über die Keimblatt-Barriere hinweg aus Zellen mesodermalen und endodermalen Ursprungs gelungen. Bei dieser Reprogrammierung durchlaufen die Zellen kein pluripotentes Stadium und das Annehmen der neuen Identität verläuft daher direkt, typischerweise sogar ohne Zellteilung.

Der Werkzeugkasten: Transkriptionsfaktoren und microRNAs

In der Studie, in der es erstmalig gelang, nicht-neuronale Zellen in iNZ zu transdifferenzieren, wurde der Transkriptionsfaktor Pax6 mittels retroviraler Partikel in Astrogliazellen aus dem zerebralen Kortex postnataler Mäuse eingeschleust (Heins et al. 2002). Diesem Experiment lag der Befund zugrunde, dass Pax6-Expression für das neurogene Potenzial der radialen Glia während der Neurogenese verantwortlich zeichnet und dass die nachfolgende Abnahme der Pax6-Expression das Ende der Neurogenese und den Beginn der Gliogenese während der Embryonalentwicklung demarkiert. Tatsächlich konnten Magdalena Götz und ihre Mitarbeiter - damals am Max-Planck-Institut für Neurobiologie, Martinsried – zeigen, dass Astrogliazellen unter dem Einfluss von Pax6 eine neuronale Morphologie und Marker-Expression

annehmen, während die astroglialen Eigenschaften verloren gehen (Heins et al. 2002).

2010 gelang der Arbeitsgruppe um Marius Wernig an der Stanford University das Kunststück, Zellen mesodermalen Ursprungs, nämlich Fibroblasten, durch forcierte Expression dreier Transkriptionsfaktoren in funktionelle iNZ zu reprogrammieren (Vierbuchen et al. 2010). Dabei gingen sie zunächst von einem größeren Pool an Kandidaten-Faktoren aus und eliminierten auf empirischer Basis einen um den anderen Faktor bis sie schließlich den effizientesten Mix (Ascl1, Brn2, Myt11) an Transkriptionsfaktoren identifizierten. Kurioserweise wiesen viele der so generierten iNZ Eigenschaften glutamaterger Neurone auf.

Diese Studie löste nahezu einen Hype aus: Dem gleichen Prinzip folgend, gelang es mehreren Laboratorien, aus Fibroblasten auch dopaminerge iNZ zu generieren. Dabei orientierte sich logischerweise die Rezeptur des Transkriptionsfaktor-Cocktails daran, welche Transkriptionsfaktoren bei der Bildung dopaminerger Neurone während der Embryogenese im Mittelhirn eine wichtige Rolle spielen. Eine analoge Variation des Transkriptionsfaktor-Cocktails erlaubte auch die Bildung von spinalen Motoneuronen. Diese konnten sogar in das Rückenmark von Hühnchen-Embryonen transplantiert werden, von wo ihre Axone zur Skelettmuskulatur projizierten und dort synaptische Endplatten ausbildeten (Yang et al. 2011).

Die nächste Herausforderung bestand darin, diesen Ansatz auf Fibroblasten humanen Ursprungs zu übertragen. Auch hier gelang es der Arbeitsgruppe von Marius Wernig als ersten, humane funktionelle iNZ zu gewinnen, wobei das Arsenal an Transkriptionsfaktoren erweitert werden musste, um ähnlich gute Reprogrammierungsergebnisse wie bei murinen Fibroblasten zu erzielen. Eine andere Strategie wurde im Labor von Gerald Crabtree, ebenfalls an der Stanford University, aufgegriffen. Crabtrees Labor interessiert sich für bestimmte Proteinkomplexe, die das shuffling der Nukleosomen steuern und damit die lokale Kompaktheit der Chromatinstruktur beeinflussen. Embryonale Stammzellen, neuronale Vorläuferzellen und postmitotische Neurone unterscheiden sich in der Zusammensetzung wichtiger Komponenten des sogenannten brahmaassociated factor (BAF) Chromatin-Remodellierungskomplexes und verleihen damit den Komplexen ihre Spezifität bei der Regulation der Genexpression. Interessanterweise wird während der neuronalen Differenzierung die Untereinheit BAF53a des neuronalen Vorläuferzell-spezifischen BAF-Komplexes über die microRNAs miR-9/9* und miR124 reprimiert und durch die für postmitotische Neurone charakteristische Untereinheit BAF53b ersetzt. Crabtree machte sich nun diesen Mechanismus zunutze, um humane Fibroblasten in iNZ zu reprogrammieren (Yoo et al. 2011). Tatsächlich konnte sein Team zeigen, dass Expression dieser microRNAs in humanen Fibroblasten zur Induktion neuronaler Markergene führte. Allerdings war die Ausbeute sehr gering, führte aber in Kombination mit neurogenen Transkriptionsfaktoren (NeuroD2, Ascl1, Myt11) zu einer erfolgreichen Konversion adulter humaner Hautfibroblasten in elektrophysiologisch funktionelle iNZ. Nicht nur die Zusammensetzung des BAF Chromatin-Remodellierungskomplexes wird über die Expression von miR124

reguliert, sondern darüber hinaus scheint diese microRNA auch in anderen Schaltkreisen, die für neuronale Differenzierung während der Entwicklung entscheidend sind, involviert zu sein. So inhibiert ein RNA-bindendes Protein namens PTB (poly-pyrimidine-tract-binding) neuronale Gen-Expression über die Regulation von microRNA-Bindung an ihre Ziel-RNAs. Im Laufe der Embryogenese wird PTB über miR124 reprimiert, was zur Induktion der Neurogenese führt. Unterdrückt man nun die Expression von PTB über short hairpin-RNAs, lassen sich Fibroblasten in iNZ mit funktionellen elektrophysiologischen Eigenschaften transdifferenzieren.

Die Feineinstellung der Stellschrauben: *Small molecule* Inhibitoren für eine gesteigerte Reprogrammierungseffizienz

Ungeachtet der bisherigen Erfolge bei der direkten Reprogrammierung von somatischen Zellen in iNZ, bleibt die Frage offen, ob die Donor-Zellsignatur vollständig gelöscht und durch diejenigen der iNZ ersetzt wird. Tatsächlich scheint der Differenzierungsgrad der Ausgangszellpopulation eine Rolle zu spielen, da beispielsweise terminal differenzierte postmitotische Hepatozyten zwar in iNZ transdifferenziert werden können, aber eine nachweisbare epigenetische Signatur ihrer ursprünglichen Identität beibehalten. Ähnliches gilt auch für adulte Fibroblasten, wo es deutlich schwieriger ist, eine Umwandlung in funktionelle iNZ zu induzieren. Aus diesem Grund hat das Forscherteam um Oliver Brüstle an der Universität Bonn nach Wegen gesucht, die Effizienz der Reprogrammierung zu steigern und fand, dass der kombinierte Einsatz von GSK-3β-(CHIR99021) und SMAD-(SB-431542) Inhibitoren zu einer deutlich gesteigerten Reprogrammierungseffizienz und Reinheit der so gewonnenen iNZ-Population führt (Ladewig et al. 2012). Interessanterweise kann durch die Inhibition des transforming growth factor-β (TGF-β)/ SMAD-Signalweges sowohl die Effizienz der Reprogrammierung von Fibroblasten in iNZ als auch iPSZ gesteigert werden, was auf Parallelen in den beiden Reprogrammierungsprozessen hinweist.

Direkte Reprogrammierung von somatischen Zellen in induzierte neurale Stammzellen

Ein genereller Nachteil der direkten Reprogrammierung von Fibroblasten in iNZ besteht darin, dass man pro Fibroblast nur eine iNZ gewinnt. Um dieser Limitation zu entgehen, haben verschiedene Forscherteams versucht, Fibroblasten in induzierte neurale Stammzellen (iNSZ) zu konvertieren (Lujan und Wernig 2012). Dies hätte den Vorteil, dass sich neurale Stammzellen im Prinzip beliebig vermehren lassen und nicht nur in Neurone, sondern auch in Gliazellen, die zunehmend in den Fokus der klinischen Forschung geraten, differenzieren können. Interessanterweise haben verschiedene Forscherteams sehr unterschiedliche Strategien verfolgt, um iNSZ zu generieren. Das Wernig-Labor testete eine Batterie von Kandidaten-Transkriptionsfaktoren und fand, dass die Triade bestehend aus Brn2, Sox2 und FoxG1 tatsächlich tripotente neurale Vorläuferzellen induzieren kann, die sich neben Vorderhirn-ähnlichen Neuronen auch in Astrozyten und Oligodendrozyten

differenzieren können. Letztere waren in der Lage, sich *in vivo* nach Transplantation in ein neonatales Gehirn zu integrieren und führten in *Shiverer*-Mäusen, die einen Myelinisierungsdefekt aufweisen, zu einer verbesserten Myelinbildung.

Einen etwas anderen Ansatz zur Gewinnung von iNZ wählte das Schöler-Labor vom Max-Planck-Institut für molekulare Biomedizin, Münster. Die Grundidee bestand darin, Oct4 des Yamanaka-Cocktails, der zur Reprogrammierung in pluripotente iPSZ führt, durch eine anderen POU-Domäne enthaltenden Transkriptionsfaktor zu ersetzen, nämlich Brn4. Interessanterweise wiesen die so gewonnenen iNSZ eine ähnliche molekulare Signatur auf wie neurale Stammzellen aus dem Hinterhirn bzw. Rückenmark, was darauf hindeutet, dass unterschiedliche Reprogrammierungsprotokolle zu

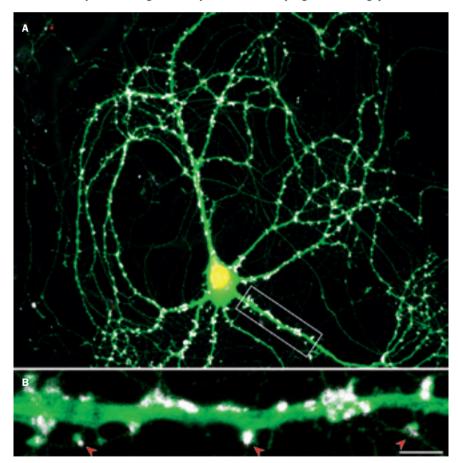


Abb. 2: Glutamaterges Neuron nach direkter Reprogrammierung einer postnatalen Astrogliazelle mittels retroviraler Expression von Neurog2 (pCAG-Neurog2-IRES-DsRed). A) Das Immunfluoreszenzbild zeigt Expression der Ca²⁺/Calmodulin-abhängigen Kinase IIa (grün) sowie Cluster von vesikulären Glutamat-Transportern (weiß) auf den dendritischen Fortsätzen der transduzierten Zelle (DsRed). B) Vergrößerung des Ausschnitts in (A). Rote Pfeilspitzen markieren präsynaptische Kontaktstellen mit *spine*-Köpfen. Skalierung 5 μΜ. Adaptiert von Heinrich et al. 2010 (*PLoS Biol.* 2010 May 18;8(5):e1000373. doi: 10.1371/journal.pbio.1000373.

einer anderen Regionalisierung der iNSZ führen.

Wieder ein anderer Gedankengang, wie aus Fibroblasten iNSZ zu gewinnen sein könnten, wurde von dem Labor von Frank Edenhofer an der Universität Bonn verfolgt. Hier wurde von der Annahme ausgegangen, dass während der initialen Phase der Reprogrammierung in Richtung Pluripotenz partiell reprogrammierte Zellen ein instabiles Stadium durchlaufen, in dem spontan Zellen mit neuralen Stammzelleigenschaften gebildet werden könnten. In der Tat konnte gezeigt werden, dass durch Unterbrechung der Reprogrammierung durch zeitlich limitiertes Darreichen von Oct4 (mithilfe von transienter Proteintransduktion), Fibroblasten zur Bildung von iNSZ angeregt werden.

Direkte Reprogrammierung endogen im Gehirn vorkommender Zellen

Aus der Reprogrammierung von Fibroblasten in iNZ oder iNSZ lassen sich wichtige Erkenntnisse gewinnen über die Barrieren, die einer Transdifferenzierung im Wege stehen, bzw. über Lösungsansätze, wie diese überwunden werden können. Denkbar ist auch, dass über direkte Reprogrammierung generierte iNZ oder iNSZ für die Modellierung humaner neurodegenerativer Erkrankungen oder sogar zur Transplantation und damit für die Zelltherapie zur Verfügung stehen. Allerdings wird zu klären sein, ob sich auf diesem Wege tatsächlich klinisch relevante Neuronentypen wie z.B. dopaminerge Neurone der Substantia nigra generieren lassen, und ob diese den aus iPSZ differenzierten Neuronen ebenbürtig oder sogar überlegen wären.

Ein besonderer Vorteil der direkten Reprogrammierung besteht allerdings in der Möglichkeit, diese *in situ* im gewünschten Gewebe zu vollziehen. Das bisher eindrucksvollste Beispiel für eine direkte *in vivo* Reprogrammierung lieferte das Labor von Deepak Srivastava vom Gladstone Institute of Cardiovascular Disease in San Francisco. Über retrovirale Expression der Transkriptionsfaktoren Gata4, Mef2c und Tbx5 konnten Kardiofibroblasten in funktionelle Kardiomyozyten direkt im geschädigten Herzgewebe konvertiert werden (Qian et al. 2012).

Will man diesen Ansatz auf das Zentralnervensystem übertragen, gilt es, geeignete Ziel-Zellpopulationen zu identifizieren, die sich in Neurone umprogrammieren ließen. Generell umfassen Kandidatenpopulationen die verschiedenen Typen von Makroglia, insbesondere Astrozyten und oligodendrogliale Vorläuferzellen, Mikroglia, und wie unsere eigenen Arbeiten belegen auch Gefäß-assoziierte Perizyten.

Wie oben bereits erwähnt, leistete das Labor von Magdalena Götz Pionierarbeit mit der Beobachtung, dass Astroglia aus dem zerebralen Kortex junger Mäuse mittels forcierter Expression von Pax6 zur Neurogenese angeregt werden können. Astrogliazellen repräsentieren schon deshalb eine interessante Ziel-Zellpopulation, da sie viele Ähnlichkeiten mit neuralen Stammzellen während der Entwicklung (radiale Glia) und in den adulten neurogenen Zonen (Stammzell-Astroglia) aufweisen und sich nach Verletzung de-differenzieren können. Diese Reaktivierung der Astroglia resultiert je nach Schwere der Gewebsverletzung in dem vorübergehenden Wiedereintritt in den Zellzyklus, was mit einer erhöhten zellulären Plastizität verbunden ist. In der Tat konnte vor Kurzem gezeigt werden, dass reaktivierte Astrogliazellen in vitro sogenannte Neurosphären bilden können. Die ist ein Hinweis darauf, dass reaktive Astroglia Stammzell-ähnliche Eigenschaften annehmen können.

Bei dem Versuch, Astroglia zur Bildung unterschiedlicher neuronaler Subtypen anzuregen, testeten wir Transkriptionsfaktoren, die während der Vorderhirnentwicklung an der Genese glutamaterger und GABAerger Neurone wesentlich beteiligt sind. In der Tat konnten wir zeigen, dass retroviral forcierte Expression von Neurogenin-2 (Neurog2) Astrogliazellen in glutamaterge iNZ konvertiert (Heinrich et al. 2010). Diese Neurone wiesen nicht nur glutamaterge synaptische Transmission auf, sondern auch morphologische Kennzeichen glutamaterger Projektionsneurone wie die Ausbildung synaptischer spines (Abbildung 2).

Wurden in dieselben Astrogliazellen die Trankriptionsfaktoren Dlx2 oder Ascl1 eingeschleust, transdifferenzierten diese in iNZ mit Merkmalen GABAerger Neurone (Heinrich et al. 2010). Ein besonders spannender Befund war, dass die reprogrammierten Zellen ähnliche Typen von Aktionspotenzial-Entladungsmustern aufwiesen, wie man sie auch von GABAergen Neuronen kennt, die ihren Ursprung in der medialen ganglionischen Eminenz nehmen und als fast-spiking bzw. low-threshold burst-spiking Interneurone bezeichnet werden (Abbildung 3). Der nächste Schritt wird nun sein, zu testen, ob eine ähnliche direkte Reprogrammierung astroglialer Zellen in verschiedene neuronale Subtypen auch in vivo möglich ist.

Ein der Reaktivierung von Astrozyten sehr ähnliches Phänomen wurde auch für rückenmarksständige Perizyten beschrieben. So konnte das Forscherteam um Christian Göritz und Jonas Frisén am Karolinska Institut in Stockholm zeigen, dass eine Subpopulation von Perizyten, die sogenannten Typ A-Perizyten, nach

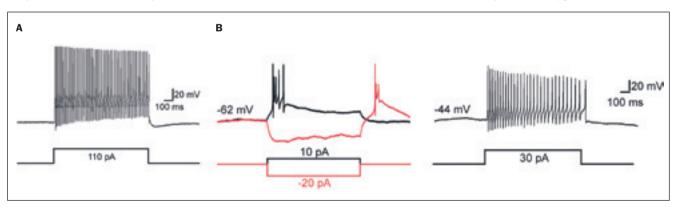


Abb. 3: Interneuronale Entladungsmuster von DIx2-reprogrammierten Astrogliazellen. A) Fast-spiking-Typ. B) Low-threshold burst-spiking-Typ. Links: Burst-Entladung nach Strominjektion bei hyperpolarisiertem Membranpotenzial. Rechts: Regular spiking derselben Zelle bei depolarisiertem Membranpotenzial. Adaptiert von Heinrich et al. 2010.

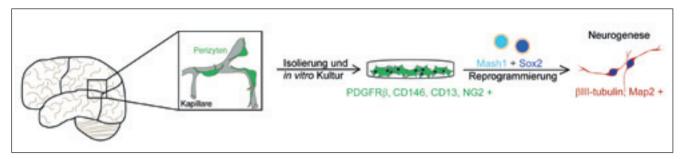


Abb. 4: Schematische Darstellung der direkten Reprogrammierung von Perizyten aus dem humanen adulten zerebralen Kortex in funktionelle iNZ (Karow et al. 2012).

Rückenmarksläsion aktiviert wird und beginnt zu proliferieren. In der Folge lösen die Perizyten ihren Kontakt zu den Endothelzellen auf und wandern in das läsionierte Gewebe ein, wo sie in extrazelluläre Matrix bildende stromale Zellen differenzieren und so maßgeblich zur Narbenbildung und Heilung der Verletzung beitragen (Göritz et al. 2011). Ob eine ähnliche Reaktivierung der Perizyten und damit ein regenerativer Beitrag nach Verletzung von Perizyten auch im adulten Gehirn erfolgt, ist bis dato noch nicht beschrieben worden. Allerdings deuten die eben erwähnten sowie weitere Daten darauf hin, dass Perizyten generell auch im adulten Gewebe einen gewissen Grad an Plastizität aufweisen. Einen wichtigen Beitrag lieferte die Arbeitsgruppe von Giulio Cossu am Ospedale San Raffaele in Mailand mit dem Befund, dass Perizyten aus dem humanen adulten Skelettmuskel Eigenschaften von Muskel-Vorläuferzellen annehmen können. Wurden diese Zellen isoliert und in chronisch geschädigte Muskeln von Mäusen transplantiert, konnten sie mit Muskelfasern fusionieren und in einem Mausmodell der Muskeldystrophie Duchenne zur Regeneration des Muskels beitragen. Ferner untersuchte das Forscherteam in einer weiteren Studie auch das Verhalten von endogenen Perizyten im Skelettmuskel adulter Mäuse und zeigte, dass ein bereits intrinsisch bestehendes myogenes Differenzierungspotenzial durch Verletzung noch gesteigert wird.

Unsere eigenen Untersuchungen wiesen darauf hin, dass auch im adulten humanen Gehirn Perizyten residieren, die zur direkten Reprogrammierung in iNZ genutzt werden könnten (Karow et al. 2012). Es gelang uns, Perizyten-derivierte Zellen aus dem zerebralen Kortex erwachsener Patienten zu isolieren, *in vitro* anzureichern und zu charakterisieren. Nach Retrovirusvermittelter forcierter Expression der Transkriptionsfaktoren Sox2 und Ascl1 transdifferenzierten diese Perizyten-derivierten Zellen in funktionelle iNZ (Abbildung 4).

Allerdings weisen diese Zellen elektrophysiologisch noch sehr unreife Eigenschaften auf, was mit der generell sehr langsamen Reifung humaner Neurone erklärbar ist, aber auch als Hinweis auf eine noch nicht vollständige Reprogrammierung gesehen werden könnte. Interessanterweise ergab die Analyse der so gewonnenen iNZ, dass ein neuronaler Subtyp entsteht, der sich durch GABA-Immunreaktivität sowie Parvalbumin-Expression auszeichnet, Evidenz dafür, dass diese Zellen einen GABA-ergen Phänotyp annehmen.

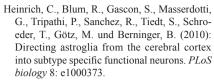
Das eigentliche Ziel dieser Versuche endogen im ZNS vorkommende Zellen in Neurone oder neurale Stammzellen zu reprogrammieren, ist es, dies letztendlich in situ zu verwirklichen, wie dies von der Arbeitsgruppe von Deepak Srivastava so erfolgreich am Herzen vorgemacht wurde. Eine Vorreiterin von direkter Reprogrammierung in vivo ist Paola Arlotta von der Harvard University, USA. Ausgehend von ihrer bahnbrechenden Beobachtung, dass der Transkriptionsfaktor Fezf2 notwendig ist für die Spezifizierung kortikaler Vorläuferzellen in kortikofugale Neurone, unternahm sie zusammen mit ihrer Mitarbeiterin Caroline Rouaux den Versuch, Vorläuferzellen aus dem ventralen Telenzephalon, die sich normalerweise in GABAerge striatale Projektionsneurone differenzieren unter dem Einfluss von Fezf2 in kortikofugale Neurone zu reprogrammieren. Tatsächlich gelang es ihnen zu zeigen, dass in utero Elektroporation von Fezf2 in das embryonale Striatum zur Genese glutamaterger Neurone führt, die nicht nur die Morphologie von Pyramidenzellen aus dem Kortex annahmen, sondern sogar subkortikale axonale Projektionen ausbildeten, die bis in das Rückenmark reichten. In einer weiteren Arbeit wollten die beiden Forscherinnen nun wissen, ob eine derartige Reprogrammierung noch gelingen kann, wenn Nervenzellen bereits postmitotisch geworden sind (Rouaux

und Arlotta 2013). In der Tat erwies es sich, dass bereits postmitotische Neurone der Schicht 2/3, die normalerweise kallosale Projektionen ausbilden, in kortikofugale Neurone umprogrammierbar sind. Allerdings war dies nur in der Frühphase ihres postmitotischen Lebens möglich. Diese Beobachtung hat zu dem Konzept eines "time window of nuclear plasticity" geführt. Vermutlich wird eine Reprogrammierung zu einem späteren Zeitpunkt durch die Festzementierung der neuronalen Identität durch epigenetische Modifikationen verhindert. Arlotta und ihre Kollegen forschen nun daran, wie dieses Zeitfenster verlängert werden kann.

Abschließend lässt sich sagen, dass wir erst am Anfang stehen. Reprogrammierung erlaubt es zum ersten Mal, patienteneigene Nervenzellen genauer unter die Lupe zu nehmen, um Krankheitsmechanismen besser zu verstehen. Dies wird zweifelsohne zu einem erheblichen Erkenntniszuwachs führen und auch erlauben, die Wirkung von Medikamenten systematisch an humanen Nervenzellen zu testen. Darüber hinaus gibt es begründete Hoffnung, dass zelltherapeutische Ansätze durch die Weiterentwicklung indirekter und direkter Reprogrammierungsstrategien neue Impulse erfahren. In einer idealen Welt könnte es vielleicht gelingen, über Reprogrammierung nicht nur einzelne Nerven- oder Gliazellen zu ersetzen, sondern ganze neurale Keimzonen im geschädigten ZNS-Gewebe zu kreieren, die ähnlich wie die physiologisch aktiven Zonen der adulten Neurogenese in der Lage wären, über einen hohen Ausstoß junger Neurone, unserem Gehirn zusätzliche Plastizität zu verleihen oder es sogar zu regenerieren.

Literatur

Göritz, C., Dias, D.O., Tomilin, N., Barbacid, M., Shupliakov, O. und Frisen, J. (2011): A pericyte origin of spinal cord scar tissue. *Science* 333: 238-242.



Heins, N., Malatesta, P., Cecconi, F., Nakafuku, M., Tucker, K.L., Hack, M.A., Chapouton, P., Barde, Y.A. und Götz, M. (2002): Glial cells generate neurons: the role of the transcription factor Pax6. Nature neuroscience 5: 308-315.

Karow, M., Sanchez, R., Schichor, C., Masserdotti,
G., Ortega, F., Heinrich, C., Gascon, S., Khan,
M.A., Lie, D.C., Dellavalle, A. et al. (2012):
Reprogramming of pericyte-derived cells of the adult human brain into induced neuronal cells. *Cell Stem Cell* 11: 471-476.

Ladewig, J., Mertens, J., Kesavan, J., Doerr, J., Poppe, D., Glaue, F., Herms, S., Wernet, P., Kogler, G., Muller, F.J. et al. (2012): Small molecules enable highly efficient neuronal conversion of human fibroblasts. *Nat Methods* 9: 575-578.

Lujan, E. und Wernig, M. (2012): The many roads to Rome: induction of neural precursor cells from fibroblasts. *Current opinion in genetics & development* 22: 517-522.

Qian, L., Huang, Y., Spencer, C.I., Foley, A., Vedantham, V., Liu, L., Conway, S.J., Fu, J.D. und Srivastava, D. (2012): *In vivo* reprogramming of murine cardiac fibroblasts into induced cardiomyocytes. *Nature* 485: 593-598.

Rouaux, C. und Arlotta, P. (2013): Direct lineage reprogramming of post-mitotic callosal neurons into corticofugal neurons *in vivo*. *Nature cell biology* 15: 214-221.

Takahashi, K. und Yamanaka, S. (2006): Induction of pluripotent stem cells from mouse embryonic and adult fibroblast cultures by defined factors. *Cell* 126: 663-676.

Vierbuchen, T., Ostermeier, A., Pang, Z.P., Kokubu, Y., Sudhof, T.C. und Wernig, M. (2010): Direct conversion of fibroblasts to functional neurons by defined factors. *Nature* 463: 1035-1041.

Yang, N., Ng, Y.H., Pang, Z.P., Sudhof, T.C. und Wernig, M. (2011): Induced neuronal cells: how to make and define a neuron. *Cell Stem Cell* 9: 517-525.

Yoo, A.S., Sun, A.X., Li, L., Shcheglovitov, A., Portmann, T., Li, Y., Lee-Messer, C., Dolmetsch, R.E., Tsien, R.W. und Crabtree, G.R. (2011): MicroRNA-mediated conversion of human fibroblasts to neurons. *Nature* 476: 228-231.

Eine vollständige Literaturliste kann bei den Autoren angefordert werden.

Kurzbiografien

Marisa Karow studierte Biologie an der Ludwig-Maximilians-Universität München (1998-2003), wo sie 2008 auch promovierte. Anschließend ging sie für einen zweijährigen Forschungsaufenthalt an die Stanford University (CA, USA).

Dort arbeitete sie im Labor von Michele Calos an der Entwicklung von nichtviralen Strategien der Reprogrammierung in induzierte pluripotente Stammzellen. Seit 2010 ist sie wissenschaftliche Mitarbeiterin am Physiologischen Institut der LMU München, wo sie zusammen mit Benedikt Berninger an der direkten Reprogrammierung von humanen Perizyten in induzierte Nervenzellen forscht. Für ihre Forschungsleistung wird sie demnächst mit dem 2013 Wissenschaftspreis "Medizinische Grundlagenforschung" der GlaxoSmithKline-Stiftung ausgezeichnet.

Benedikt Berninger studierte Biologie an der Ludwig-Maximilians-Universität München (1988-1992). Nach seiner Doktorarbeit im Labor von Hans Thoenen (1993-1996) am Max-Planck- Institut für Psychiatrie und Promotion an der Fakultät für Chemie und Pharmazie der LMU, schloss sich ein von der Human Frontier Science Program Organisation geförderter vierjähriger Auslandsaufenthalt an der University of California, (San Diego, USA) an, wo er im Labor von Mu-ming Poo an den synaptischen Effekten von Neurotrophinen forschte. Nach einem kurzen Aufenthalt am Karolinska Institut in Stockholm kehrte er 2001 als wissenschaftlicher Mitarbeiter an das Max-Planck-Institut für Neurobiologie zurück, wo er begann, sich mit den funktionellen Eigenschaften adulter neuraler Stammzellen zu beschäftigen. 2003 entschied er sich, in das Labor von Magdalena Götz (Physiologisches Institut der LMU München und Institut für Stammzellfoschung am Helmholtz-Zentrum München) zu gehen, um gemeinsam an der Reprogrammierung von Gliazellen in Neurone zu forschen. 2011 habilitierte er sich im Fach Physiologie und erhielt kurz darauf einen Ruf als W2-Professor an die Universitätsmedizin der Johannes-Gutenberg-Universität Mainz. Dort leitet er seit 2012 im Rahmen des Forschungsschwerpunkts Translationale Neurowissenschaften die Arbeitsgruppe "Adulte Neurogenese und zelluläre Reprogrammierung".

Korrespondenzadressen

Marisa Karow

Abteilung Physiologische Genomik Physiologisches Institut der Ludwig-Maximilians-Universität München Schillerstraße 46 80336 München

Tel.: +49 89 218075208

E-Mail: marisa.karow@med.uni-muenchen.de

Benedikt Berninger

Institut für Physiologische Chemie und Forschungsschwerpunkt Translationale Neurowissenschaften der Universitätsmedizin Johannes-Gutenberg-Universität Mainz Hanns-Dieter-Hüsch-Weg 19 55128 Mainz

Tel.: +49 6131 3921334 E-Mail: berningb@uni-mainz.de

© Springer-Verlag GmbH 2013

Neueintritte

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

Abdelrahman, Herr Rayan (Magdeburg) Arabali, Danial (Göttingen) Barthel, Lennart (Berlin) Becker, Denise (Frankfurt) Benecke, Dr. Heike (Göttingen) Boehme, Marcus (Jena) Ergül, Nursah Fatma (Mannheim) Fandel, Daniel (Viersen) Feldmann, Maria (Berlin) Förster, Judith (Köln) Gehrlach, Daniel (Berlin) Goebels, Univ. Prof. Dr. med. Norbert (Düsseldorf) Herrmann, Dr. J. Michael (Edinburgh, UK) Kagan, Dr. Igor (Göttingen) Kloosterboer, Ellen (Bochum) Knauer, Beate (Bochum) Kyereme, Jessica (Bochum) Lefebvre, Frau Paule (Göttingen) Lehmann, Ramona (Dortmund) Moreira, Caio Margarido (Göttingen) Oertner, Prof. Dr. Thomas (Hamburg) Paasch, Georg-Friedrich (Frankfurt) Peter, Alina (Frankfurt/Main) Quass, Gunnar L. (Magdeburg) Roser, Anna-Elisa (Göttingen) Saal, Kim-Ann (Göttingen) Salvamoser, Josephine D. (München) Schiemann, Dr. Julia (Edinburgh, UK) Schleimer, Jan-Hendrik (Berlin) Schlueter, Annabelle (Mannheim) Schneider, Jaqueline (Jena) Sheng, Wei-An (Göttingen) Shi, Herr Yuan (Berlin) Sisnaiske, Julia (Dortmund) Tsai, Dr. Tina (Melbourne, Australien) Tundo, Federica (Düsseldorf) Wellmann, Dr. Carmen (Köln) Windler, Florian (Düsseldorf) Wolff, Dr. Amy (Hamburg)

Der Mitgliedsstand zum 1. Mai 2013 beträgt 2.163 Mitglieder.

Warum nicht Reduktionist und Holist gleichermaßen?

Franz Huber, langjähriger Direktor der Abteilung Neuroethologie am Max-Planck-Institut für Verhaltensphysiologie Seewiesen, im Gespräch mit Neuroforum

Neuro forum: Wollten Sie etwa den Evolutionsbiologen John Tyler Bonner widerlegen, welcher die Vereinbarkeit reduktionistischer und holistischer Positionen eher bezweifelte?

Franz Huber: Nun, ich habe es zumindest versucht! Tatsächlich war der Widerspruch dieser Sichtweisen ein Leitimpuls meines ganzen aktiven Forscherlebens. Ich wollte nicht nur die Elemente eines funktionellen Systems in ihrem Bezug zum Verhalten verstehen, sondern auch den jeweiligen Lebensraum als Gesamtheit der naturwissenschaftlich adressierbaren Objekte.

Neuro*forum*: Erzählen Sie uns doch bitte, wie Sie von der Wissenschaft verführt wurden - oder war Ihnen dieser Weg etwa vorgezeichnet?

Franz Huber: Keineswegs! Meine Mutter und ihr Bruder, ein Priester und Mitglied des Pallotinerordens, wünschten mir ein Leben als Priester. Daher begann mein Weg 1937 im Pallotinerseminar in Freising. Ich bewunderte das Wissen der dortigen Patres und lernte von ihnen Konzentration und effektive Zeiteinteilung, wollte jedoch in Glaubensdingen selbst entscheiden. Zu meinem Kummer wurde das Seminar 1939 von den Nazis geschlossen, und mein geliebter und geschätzter Priesteronkel kam später ins KZ nach Dachau. Es blieb mir allerdings auch erspart, die Meinen durch Zweifel zu kränken. Von 1939 bis 1943 lebte ich im Haus des Freisinger Agrarwissenschaftlers Hugo Hampp, was meiner Hinwendung zu den Naturwissenschaften einen weiteren Schub verlieh. Danach wurde ich eingezogen und musste an der Ostfront kämpfen. Spätestens dann stand für mich fest: Sollte ich je heil nach Hause kommen, dann werde ich studieren!

Neuro *forum*: Welche Fächer, welche Universität haben Sie gewählt?

Franz Huber: Ich interessierte mich sowohl für Physik und Chemie, als auch für Biologie und Geografie. Studiert habe ich in München, denn meine bayerische Heimat wollte ich so schnell nicht wieder verlassen.



Professor Franz Huber hat das Feld der Neuroethologie entscheidend geprägt. Aufgewachsen in einem bayrischen Dorf, war er früh fasziniert von den lautbegabten Grillenmännchen, die mit ihrem Gesang paarungswillige Weibchen anlocken und konkurrierende Männchen einschüchtern. Wie werden diese akustischen Signale erzeugt? Was ermöglicht ihre Wahrnehmung und wo werden die Muster für angemessene Verhaltensreaktionen generiert? Kurz: Ist das mit einigen 10.000 Neuronen vergleichsweise kleine Grillengehirn nicht übersichtlich genug für einen Versuch, das auditorisch gesteuerte Verhalten der Grillenweibchen samt aller beteiligten Elemente zu entschlüsseln? In der Tat, nach mehr als 40 Jahren konsequenter Forschungstätigkeit, 20 davon als Direktor der Abteilung Neuroethologie des Max-Planck-Instituts für Verhaltensphysiologie in Seewiesen, hinterlässt uns Franz Huber einige grandiose Beispiele, die zeigen, dass die Rekonstruktion so komplexer Leistungen wie Schallortung und Phonotaxis auf der Basis struktureller und funktioneller Eigenschaften der beteiligten Elemente tatsächlich möglich sein könnte. Neuroforum fragt deshalb wieder einmal nach: Wie haben Sie das eigentlich geschafft?

Neuro *forum*: Sie stammen aus dem Land-kreis Traunstein?

Franz Huber: Ja, die ersten 12 Jahre meines Lebens habe ich in einem Dorf im Chiemgau verbracht. Nachdem mein Vater früh verstarb, wurde ich durch meine Mutter und ihr tiefgläubiges Umfeld geprägt und erzogen, was

bei aller Skepsis auch eine lebenslange Faszination für den Katholizismus hinterließ. Ich habe deshalb, soweit dies meine naturwissenschaftlichen Studien an den beiden Münchener Universitäten zuließen, versucht, auch in die Gedankenwelt von Augustinus (Patristik), Thomas (Scholastik) und Kirkegaard (Existenzphilosophie) vorzudringen. Mein Motto war allerdings: Gestalte Dein Diesseits so, als wäre es Alles, denn das Jenseits ist fraglich.

Neuro *forum*: Aus Ihnen wurde also eine Art Agnostiker...

Franz Huber: Für mich hatte und hat die Vernunft das Primat. Mit Übersinnlichem habe ich mich nie ernsthaft befasst, meine jedoch, dass sich Vernunft und Glaube nicht unbedingt ausschließen.

Neuro *forum*: Hatten Sie persönlichen Kontakt zu einigen Ihrer Hochschullehrer?

Franz Huber: Besonders beeindruckend waren die Vorlesungen des Physikers Walter Gerlach, der mein Vertrauensdozent bei der Studienstiftung des deutschen Volkes wurde. Die Vorlesungen von Werner Jacobs und Karl von Frisch brachten die endgültige Entscheidung für Zoologie, mit dem Schwerpunkt Physiologie und Verhalten von Insekten, wie durch von Frisch vorgelebt. Aber mein unmittelbares Ziel war das Examen für das höhere Lehramt.

Neuro *forum*: Sie wurden dann aber nicht Lehrer am Gymnasium sondern Hochschullehrer, was in deutschen Landen Erfolg in der Wissenschaft voraussetzt. Musste sich der junge Franz Huber diesen Erfolg sehr hart erkämpfen – oder sehen Sie Ihren Weg eher durch verständnisvolle Mentoren geebnet?

Franz Huber: Meine beiden Mentoren Karl von Frisch und Werner Jacobs pochten auf Selbständigkeit und Eigeninitiative - sie räumten mir zwar keine Hindernisse aus dem Weg, aber es war schon ein großes Glück, mein Forschungsfeld durch das Beispiel dieser großartigen Wissenschaftler sehr früh und ohne große Umwege finden zu können. Ich wählte mein Thema und blieb zeitlebens dabei: Die neuralen Grundlagen des natürlichen, akustisch gesteuerten Verhaltens am Beispiel der Grillen. Zusätzlich kamen Anregungen durch Treffen mit bedeutenden Ethologen und Verhaltensphysiologen, wie Konrad Lorenz, Nicolaas Tinbergen, Erich von Holst. Den größten Einfluss auf meine Art des Vorgehens hatte freilich die frühe Korrespondenz mit Kenneth David Roeder von der Tufts University nahe Boston.

Neuro*forum*: Karl von Frisch's "Sprache der Bienen" galt damals auch bei uns in Leipzig als Pflichtliteratur, aber persönlich habe ich ihn nicht mehr kennen gelernt. Wie war er denn tatsächlich?

Franz Huber: Karl von Frisch lebte nach dem Grundsatz: Man muss sein Versuchsobjekt genau kennen. Er hasste überzogene Schlussfolgerungen, verlangte eine solide experimentelle/empirische Basis auch im Bereich der Verhaltensphysiologie. Meine mehrmonatigen Freilandbeobachtungen des Verhaltens von Feldgrillen, das Studium des Kampfrituals der Männchen, das auch ohne einen Gegner spontan abgespult werden konnte ("Leerlauf" nach Konrad Lorenz oder "unbekannte Reiz-Reaktionskette" nach Karl von Frisch), veranlassten mich, in Gesprächen mit von Frisch eigene Interpretationen zu suchen. Scheu argumentierte ich: Diesem Verhalten könnte ja auch die Halluzination eines Partners zugrunde liegen, obwohl das Grillengehirn mit einigen 10.000 Nervenzellen nicht gerade groß ist. Ich wurde abrupt mit der Frage entlassen: Wie wollen Sie das nachweisen?! Als es mir dann gelang, durch lokale Läsionen im Gehirn der Grillenmännchen ein über Stunden anhaltendes komplexes Zirp- und Kampfverhalten auszulösen, war sein etwas ernüchternder Kommentar: Huber, machen Sie weitere Versuche, dann wollen wir uns nochmals unterhalten. Er lehrte mich, dass eine Schwalbe noch keinen Sommer macht, um in der Sprache der Verhaltensbiologen zu bleiben.

Neuro forum: Die heutigen Doktoranden treten in eine weitgehend ökonomisierte Forscherwelt ein und erwarten wahrscheinlich aktiveres *Coaching*. Wann erschien denn Ihre erste Publikation in einer Fachzeitschrift?

Franz Huber: Meine erste Publikation erschien 1952 mit dem Titel "Verhaltensstudien am Männchen der Feldgrille (*Gryllus campestris L.*) nach Eingriffen am Zentralnervensystem" im Zoologischen Anzeiger 46: 138-149 (Organ der Deutschen Zoologischen Gesellschaft).

Neuro *forum*: Welche besonderen Begegnungen fallen noch in Ihre Studienzeit?

Franz Huber: 1952 durfte ich als Doktorand auf der 2. Internationalen Ethologentagung in Buldern (Westfalen) die Ergebnisse meiner Läsionsexperimente am Grillengehirn vortragen. So kam es zur Begegnung mit Nico Tinbergen, dem späteren Nobelpreisträger. Tinbergen hatte gerade sein wegweisendes Buch "The Study of Instinct" veröffentlicht. Auf einem Spaziergang mit mir führte er aus,

was er für die moderne Verhaltensforschung vonnöten hielt, d.h. Freilandbeobachtung und -experimente, aber auch Laborexperimente zum Studium der Mechanismen, einschließlich der Ontogenese und Veränderungen im Laufe der Evolution. Sein Rat: Seien Sie gleichermaßen Spezialist und Holist, werden Sie nicht zum Sklaven ihrer Methoden! Natürlich ebenfalls unvergessen bleiben meine ersten persönlichen Begegnungen mit Konrad Lorenz und Erich von Holst, sowie der Austausch mit anderen europäischen Ethologen. Deren Abgrenzung zum amerikanischen Behaviorismus hat mich beeindruckt. Mir wurde jedoch klar, wie wichtig die Internationalität der Wissenschaft ist.

Neuro*forum*: Ihre Doktorarbeit wurde 1953 mit dem Preis der Mathematisch - Naturwissenschaftlichen Fakultät der LMU München ausgezeichnet. Wann erhielten Sie Ihre erste Anstellung und wo?

Franz Huber: Ab 1954 war ich wissenschaftlicher Assistent am Zoo-Physiologischen Institut der Universität Tübingen, nach meiner Habilitation 1960 dort auch Dozent, bis ich 1963 zum ordentlichen Professor für Tierphysiologie an die Universität Köln berufen wurde.

Neuro forum: War Tübingen zu der damaligen Zeit ein Ort, wo junge Wissenschaftler Orientierung erhalten konnten?

Franz Huber: Das würde ich mit Einschränkungen bejahen. Das Zoo-Physiologische Institut (ZPI) wurde für mich alsbald ein Ort "Zur Persönlichen Initiative", denn ich konnte bei der einmal gewählten Thematik bleiben und ungehindert von etwaigen "Chefprojekten" meinen eigenen Weg gehen. Zudem sorgte die Fühlungnahme mit den Kollegen in den Max-Planck-Instituten dafür, dass ich die großen wissenschaftlichen Strömungen jener Zeit im Blick behielt. Alfred Kühn führte in die Fragen und Konzepte der Entwicklungsphysiologie ein, Werner Reichardt hat mich durch die systemische Analyse des Bewegungssehens von Insekten und seinen kybernetischen Ansatz sehr beeinflusst. Adolf Butenandt führte mir vor, was gute Lehre ist. Er war unübertroffen mit seiner Gabe, das Wesentliche einer komplexen Vorlesungsstunde in wenigen Minuten für den Hörer zu rekapitulieren.

Neuro *forum*: Konnten Sie Studenten für Ihr eigenes Forschungsgebiet gewinnen?

Franz Huber: Ja, wobei sicher eine Rolle gespielt hat, dass Tübingen Vorreiter bei der

Einführung des großen physiologischen Praktikums für Zoologen wurde. Es kam eine neue Generation ganz hervorragender, gleichzeitig fordernder Studenten zu uns, darunter spätere wissenschaftliche Mitglieder der Max-Planck-Gesellschaft (Gerisch, Kaissling, Kirschfeld) und Lehrstuhlinhaber (Böckh, v. Campenhausen, Kunze, Menzel, Neuweiler, Wendler).

Neuro *forum*: Gab es auch Forschungsreisen ins Ausland?

Franz Huber: Regelrecht wegweisend war für mich 1955 eine Exkursion in die Schweiz, welche Institutsbesuche in Basel, Bern und Zürich einschloss. Einen besonderen Eindruck machte auf mich die Begegnung mit dem damals bereits emeritierten Professor Walter Rudolf Hess, der 1949 für seine Reizexperimente an wachen freibeweglichen Katzen zur Erforschung der Funktionen des Zwischenhirns den Nobelpreis erhalten hatte. Hess war ursprünglich Augenarzt, gleichzeitig ein ungewöhnlich breit interessierter Physiologe. Er ist unter anderem auch dafür bekannt, dass er die Möglichkeit der Empathie bei Nichtprimaten in Betracht gezogen hat. Obwohl selbst ausschließlich an Säugern arbeitend, war Hess sehr aufgeschlossen für Mechanismen von Gehirnen anderer Tiergruppen, namentlich die Art und Weise, wie komplexe Verhaltensabläufe gesteuert werden. Er hat mich dann 1956 bei den eher medizinisch orientierten Kollegen eingeführt. Auch später blieb der Austausch mit Hess ein wichtiger Impulsgeber für meine Arbeit.

Neuroforum: Eigentlich hätte ich erwartet, dass Sie – wie andere Wissenschaftler Ihrer Generation – weitere Orientierung in den USA gesucht hätten, wo der sog. "Sputnik-Schock" und die durch ihn ausgelösten großzügigen Investitionen der Kennedy-Ära schnelle Fortschritte auf dem Gebiet der Elektrophysiologie bewirkten. Zudem heißt es doch immer, dass der Prophet im eigenen Lande weniger gelte als in der Ferne...

Franz Huber: Vielleicht ist das tatsächlich so. Jedenfalls hatten sich die Ergebnisse meiner Reizversuche am Grillengehirn bald herumgesprochen, besonders im angloamerikanischen Raum. Die Kollegen wurden neugierig und kamen nach Tübingen. Aus England besuchten mich David Vowles aus Reading und Hugh Fraser Rowell aus Cambridge. Aus den USA kamen Kenneth D. Roeder von der Tufts University und Theodore H. Bullock von der UCLA. Diese Besuche führten schließlich auch zu einem längeren Gastaufenthalt, aber nicht in den USA, sondern in Tübingen! Es kam Bob

Josephson, ein Schüler Bullocks. Verkehrte Welt, sozusagen. Zu guter Letzt aber und nach erfolgter Habilitation bin schließlich auch ich für zehn Monate in die USA gereist.

Neuro *forum* ist gespannt, wie Sie sich an Ihren Aufenthalt von 1961-1962 erinnern.

Franz Huber: Den beiden Neurobiologen Roeder und Bullock verdanke ich großartigen Erlebnisse in den USA, darunter den Besuch des berühmten Marine Biological Laboratory in Woods Hole und damit verbunden die Bekanntschaft mit zahlreichen anderen Neurobiologen, wie Stephen Kuffler, Susumu Hagiwara, Harry Grundfest, Ladd Prosser und Vernon Mountcastle, außerdem Vortragseinladungen an zahlreiche Universitäten. Mein Horizont in der vergleichenden Neurobiologie hat sich dramatisch erweitert, aber auch methodisch kam viel Neues hinzu. Ich erlernte die Techniken der Elektrophysiologie, speziell die Methode der intrazellulären Ableitung von Einzelzellaktivität, sowie die extrazelluläre Stimulation und Ableitung von einzelnen Nervenfasern. Hinzu kam die Registrierung von Muskelpotenzialen an freibeweglichen Tieren.

Vor allem aber genoss ich das besondere Klima der amerikanischen Forschungslabore, die lockere Atmosphäre, die Diskussionsfreudigkeit, das furchtlose Explorieren alternativer Konzepte. Also, da bin ich nun keine Ausnahme: Ähnlich wie es die geschätzten Kollegen Dichgans, Dudel und Kreutzberg an dieser Stelle zum Ausdruck brachten, war auch für mich der Aufenthalt in den USA bestimmend für die spätere wissenschaftliche Laufbahn und viele damit verbundenen Entscheidungen. Wir hatten gelernt, wie man effizient Wissenschaft betreibt, aber der Forschungsgegenstand selbst, das Thema war gewissermaßen auf heimischem Mist gewachsen. Ich jedenfalls blieb meinem Ansatz treu, natürliches Verhalten mit den jeweiligen zellulären Grundlagen zu amalgamieren. Das gab es zu dieser Zeit in den USA eher nicht, Roeder ausgenommen. Roeder war auch der Einzige, der mit den europäischen Ethologen um K. Lorenz und N. Tinbergen eine enge Verbindung herstellte.

Neuro*forum*: Konnten Sie Ihre amerikanischen Erfahrungen angemessen in ihr deutsches Umfeld einbringen? Gab es Veränderungen in Ihrer Laufbahn?

Franz Huber: In der Tat. Anfang 1962, kurz nach meiner Rückkehr aus den USA, starb Erich von Holst, Direktor am Max-Planck-Institut in Seewiesen. Von Holst ist durch das Reafferenzprinzip bei der Modellierung sensomotorischer Funktionen bekannt ge-

worden. Von ihm stammen bahnbrechende Untersuchungen zum Vogelflug. Meinen Reizversuchen an Grillen stand v. Holst zunächst eher skeptisch gegenüber, dann aber führte er selbst telemetrische Reizversuche an Hühnern durch, wobei es ihm nicht, wie etwa dem Mediziner Hess um Struktur-Funktions-Beziehungen ging, sondern um die prinzipielle Organisation von Trieben und deren Wirkung auf eine Tierpopulationen in der Umgebung des stimulierten Tieres. Als ich wenig später als Hauptredner der Tagung der Deutschen Zoologischen Gesellschaft in Wien zum Thema "Lokalisation und Plastizität im Nervensystem der Tiere" referieren durfte, widmete ich meinen Vortrag v. Holst. Ich hoffe natürlich, es war nicht nur die Projektion des großen Namens und die von allen gefühlte schmerzliche Lücke in der deutschen Verhaltensphysiologie, welche die Kölner bewog, mich auf die Berufungsliste für den neuen Lehrstuhl für Tierphysiologie zu setzen. Jedenfalls wurde ich bereits 1963 zum ordentlichen Professor für Tierphysiologie an der Universität Köln ernannt.

Neuroforum: Dort waren Sie dann zehn Jahre als Hochschullehrer und Lehrstuhlinhaber tätig, zeitweise auch als Dekan und Mitglied des Senats der Universität Köln. Sie wurden in die Deutsche Akademie der Naturforscher Leopoldina berufen und engagierten sich als Gutachter der Deutschen Forschungsgemeinschaft. Unser Foto stammt aus dieser Zeit und zeigt eine starke ausgeglichene Persönlichkeit auf der Höhe der akademischen Anerkennung. Sie betreuen eine Gruppe von eigenen Schülern und ziehen weiterhin zahlreiche Gäste aus dem Ausland an. Sie erforschen die biophysikalischen zentralen und neuromuskulären Grundlagen des Grillengesangs, wobei Sie sich auf die Mechanismen der sound production konzentrieren. Die Forschung läuft, doch gestatten Sie uns die Frage: Wie ging es Ihnen eigentlich privat? Sicher haben Sie die nunmehr gesicherte materielle Existenz als gewaltige Erleichterung empfunden?

Franz Huber: Die existentielle Unsicherheit, welche junge Wissenschaftler aus einkommensschwachen Familien heute zum Teil erleben, hat in meinem Werdegang nur zu Beginn eine Rolle gespielt. Ich gehörte ja zu einer Generation, für die es stetig bergauf ging. Insofern wähnte auch ich mich irgendwie im privilegierten Kreis von Menschen, die sich beim Aufwachen zu allererst fragen dürfen: Wie kann ich diesen wunderschönen neuen Tag am sinnvollsten füllen? Ich war immer ein von Neugier, Wissensdurst und Gestaltungswillen Getriebener, vielleicht sogar bis an die Grenze der ethischen Ver-

tretbarkeit. Ich hatte bereits 1953 geheiratet und blieb meiner Frau Lore bis zu ihrem Tode im Jahr 1999 zutiefst verpflichtet. Meine Frau hatte ebenfalls einen Dr. rer. nat. in Biologie, aber sie steckte zurück und widmete sich der Erziehung unserer beiden Kinder. Sie war intelligent, lebhaft, willensstark, literarisch und künstlerisch begabt und hat meinen wissenschaftlichen Erfolg nicht nur begleitet, sondern durch den absoluten familiären Rückhalt weitgehend ermöglicht. Meine Söhne habe ich nicht wirklich aufwachsen sehen. Ich hatte mich an einen 12-14-Stundentag gewöhnt und arbeitete gern auch am Wochenende. Ich hielt die Dominanz meiner Interessen für legitim und den Beruf des Wissenschaftlers für eine Berufung. Nein, ein "Job" war das keineswegs. Meine Frau Lore und ich mussten erst alt werden, ehe wir uns den Wunsch erfüllen konnten, zusammen ausgedehnte Reisen in alle Teile der Welt zu machen. Es wäre mir eine unerträgliche Vorstellung, wenn wir diese Zeit der Gemeinsamkeit nicht hätten erleben können, weil einer von uns sich allzu früh vom Leben verabschiedet hätte!

Neuro *forum*: Die Gefahr bestand ja durchaus, denn Sie waren ein notorischer Raucher und haben womöglich auch auf Sport und Gesundheit lange Jahre wenig geachtet.

Franz Huber: Kann man wohl sagen.

Neuroforum: Nach den hochproduktiven Jahren in Köln, in denen auch eine neues Institutsgebäude entstand, haben Sie sich noch einen weiteren Wechsel und einen zweiten Institutsneubau zugemutet. Nach zehn Jahren in Tübingen und zehn Jahren in Köln folgten nun 20 Jahre in Seewiesen. Wie kam es dazu?

Franz Huber: In Seewiesen hatte ich mich bereits 1963 mit einem Vortrag vorgestellt. Zehn Jahre später wurde ich am dortigen Max-Planck-Institut Direktor der Abteilung Neuroethologie. In die Fußstapfen von Konrad Lorenz, Nikolaas Tinbergen und von Holst zu treten, war nicht ganz leicht und in der öffentlichen Wahrnehmung auch nicht unumstritten. Das Institut hatte auf dem Gebiet der Verhaltensbiologie eine Art Kultstatus erreicht. Auf diesem Hintergrund erschien die nach dem Tod von Holst's (1962) und der Emeritierung von Lorenz (1973) eingeleitete Ausrichtung des Instituts auf die Neurobiologie von Invertebraten als "Verhaltensforschung ohne Zukunft" (so ein Artikel in der FAZ).

Es ist ja inzwischen bekannt, dass sich die Forschung an Invertebraten immer wieder

auch mit Zweifeln des Steuerzahlers bezüglich des Kosten/Nutzen-Verhältnisses dieser Forschung für die menschliche Gesellschaft auseinandersetzen muss. Insofern empfinde ich als Vertreter dieser Disziplin eine besondere Freude und Genugtuung, wenn ich erlebe, dass aus diesem Feld der Neurowissenschaften weiterhin wichtige Impulse kommen, die selbst für angewandte medizinische Forschungsziele relevant sind. Ich nenne in diesem Zusammenhang nur den Siegeszug der Channelrhodopsine als Grundlage der Optogenetik, ein Erfolg der langjährigen geduldigen Grundlagenforschung des Kollegen Hegemann am MPI für Biochemie in München-Martinsried, die man leicht auch als irrelevante "Algenforschung" hätte diffamieren können. Was die 20 Jahre Forschungstätigkeit meiner Abteilung in Seewiesen angeht, so überlasse ich es künftigen Einschätzungen, ob die Berufung von Franz Huber und seine Ausrichtung auf Neuroethologie ein Fehler war.

Neuroforum: Sie bekamen jedenfalls einen Neubau, ausgestattet mit einem schallisolierten Raum und den gewünschten Geräten. Sie hatten einen sehr soliden Forschungsetat, totale Freiheit in der Auswahl Ihrer Themen und 20 Jahre Zeit. Wir fragen Sie hier aber nicht: Was haben Sie damit gemacht, denn die noch verbliebenen 500 Wörter dieses Interviews könnten der Komplexität und Eleganz Ihres Werks beim besten Willen nicht gerecht werden. Meine Frage ist sehr viel schlichter: Welche Ihrer Arbeiten aus der Seewiesener Zeit würden Sie einem interessierten "Enkel" als Einstieg empfehlen und warum?

Franz Huber: In Seewiesen machten wir an Grillen die ersten intrazellulären Ableitungen und Färbungen von Neuronen der Hörbahn, insbesondere von einem lokalen Interneuron des Prothorakalganglion, das dann unter dem Namen "Omega-Zelle" bekannt wurde. Um diese Zelle rankten sich weitere Experimente, vor allem von Alan Selverston und Geoffrey Horseman, die für das Verständnis des Richtungshörens und damit der Schalllokalisation bei Grillen wichtig wurden. Deshalb empfehle ich als "Einstieg" die Arbeit von Wohlers und Huber (J Comp Physiol 1978, 127: 11-28), eine Arbeit, in der die Abbildungen weitgehend für sich sprechen oder zumindest einen Eindruck vermitteln, wie es gelingen kann, sowohl ein Funktionssystem als Ganzes als auch die beteiligten Einzelelemente mit ihren Verknüpfungen in Struktur und Funktion zu rekonstruieren. Noch nicht dabei hatten wir die molekularen und genetischen Aspekte des Gesangsverhaltens. Das ist Sache der jetzigen Seewiesener, die nun an Vögeln arbeiten. Natürlich waren unsere Möglichkeiten der rechnerischen Analyse der erfassten Signale und Strukturen sehr begrenzt. Aber dennoch, und vielleicht gerade auch deshalb, war der gewählte reduktionistische Ansatz bei den Insekten ausgesprochen erfolgreich. Das Gehirn als Maschine – das war unsere Philosophie... Welche unserer Arbeiten würden Sie denn empfehlen, wenn Sie heutige Studenten für die neuronalen Grundlagen des Verhaltens begeistern wollen?

Neuro *forum*: Für Medizinstudenten ist die Neurobiologie der Partnerfindung immer ein fesselndes Thema, ebenso die sexuelle Differenzierung des männlichen und weiblichen Gehirns. Da haben Sie ja nun eine Menge beigetragen, wir denken zum Beispiel an Ihre Untersuchungen zur Phonotaxis und Lautmusteranalyse.

Franz Huber: Durch den sog. Telefonversuch von Johannes Regen (1913) war ja bereits bekannt, dass Grillenmännchen paarungsbereite Weibchen allein durch ihren Lockruf in Bewegung setzen können. Der Anmarsch zur Schallquelle (Phonotaxis) setzt voraus, dass die Weibchen den Lockgesang als arteigen einordnen und denn Ursprung des Gesangs bestimmen können. Wir haben dieses Verhalten zwecks besserer Quantifizierung ins Labor verlegt und systematisch untersucht, woran die Weibehen den arteigenen Gesang erkennen (Thorson, Weber und Huber 1982, J Comp Physiol 146: 361-378). Die Lockgesänge vieler Grillenarten bestehen aus Silben und Versen. Jede Silbe entspricht einer lauthaften Einwärtsbewegung der Vorderflügel und dauert ca. 15-20 ms. Wandelt man die Rufe in den Silben und Versen ab, so zeigt einem das phonotaktische Verhalten der Weibchen an, dass die Silbenperiode der kritische Parameter ist. Technisch gesprochen, handelt es sich um ein Bandpassfilter, von dem angenommen wurde, dass es in der Netzwerkaktivität des Grillengehirns verankert ist. Es dauerte dann aber weitere zehn Jahre, bis durch systematische Ableitungen aus dem Grillengehirn die Identifikation eines neuronales Korrelats mit entsprechenden Bandpasseigenschaften gelang, wobei ich hier die Verdienste von Klaus Schildberger hervorheben möchte.

Neuro *forum*: Vielleicht verraten Sie den Lesern des Neuroforum zum Abschluss noch einen Lieblingsspruch?

Franz Huber: Das schönste, was wir erleben können, ist das Geheimnisvolle (Albert Einstein).

Neuro *forum*: Herr Huber, wir danken Ihnen sehr für dieses Gespräch und wünschen

Ihnen weiterhin Gesundheit und gute Gedanken!

Kurzbiografie

Franz Huber wurde 1925 in Nussdorf im Chiemgau geboren. Sein Vater starb früh, und es schien zunächst, dass ihm Bildung nur zusammen mit dem Priesteramt zuteil werden würde. Er kämpfte an der Ostfront, überlebte und konnte dann doch ein naturwissenschaftliches Studium an der Ludwig-Maximilian-Universität in München abschließen. Seine Lebensaufgabe fand er früh, als Doktorand an der Münchener Zoologie bei Karl von Frisch und Werner Jacobs. Nach zehn Jahren der wissenschaftlichen Assistenz und Habilitation an der Universität Tübingen wurde er 1963 Professor für Tierphysiologie an der Universität Köln. Die üblichen akademischen Verpflichtungen hinderten ihn nicht daran, zahlreiche internationale Kontakte zu pflegen. Die Begegnungen mit Rudolf Hess (1956) und die Arbeit im Labor von Ted Bullock an der UCLA (1961-1962) erwiesen sich als besonders bedeutsam. Seine internationale Ausstrahlung bescherte ihm auch fähige Mitarbeiter und Schüler aus dem anglo-amerikanischen Raum, darunter J. Thorson, J. F. Stout, A. I. Severston, D. W. Wohlers und G. Horseman. Von 1973 bis 1993 war Franz Huber wissenschaftliches Mitglied der Max-Planck-Gesellschaft und Direktor am MPI für Verhaltensphysiologie in Seewiesen. Er erhielt mehrere Ehrendoktorwürden und ist 1. Träger des Wissenschaftspreises der Deutschen Zoologischen Gesellschaft. Wer das Werk der Huber-Gruppe kennt (insgesamt über 120 Publikationen), wird von der experimentellen Kunst beeindruckt sein und verstehen, warum nur selten mehr als zwei oder drei Autoren auf dem Titelblatt stehen. FH hatte den totalen Rückhalt einer starken und an seiner Arbeit Anteil nehmenden Frau, ist Vater von zwei Söhnen und ein anregender und liebevoller Großvater für vier Enkelsöhne.

Für Neuroforum fragte und kommentierte Rosemarie Grantyn. RG ist Senior Professor an der Charité Berlin. Sie forscht auf dem Gebiet der Synapsenpathologie bei neurodegenerativen Erkrankungen und leitet eine Arbeitsgruppe im Rahmen des Exzellenzclusters Exc 257/1 Neurocure.

Kontakt

Prof. Dr. Rosemarie Grantyn

Charité - Universitätsmedizin Berlin Robert-Koch-Platz 4, 10115 Berlin Tel.: +49 30 450 528 101

Fax: +49 30 450 528 952

 $\hbox{\it E-Mail: rosemarie.grantyn@charite.de}$

SFB-TR 128: Multiple Sklerose: Von einem neuen Verständnis der Pathogenese zur Therapie

Der Sonderforschungsbereich CRC-TR 128 "Initiating/Effector versus RegulatoryMechanisms in Multiple Sclerosis-Progress towards Tackling the Disease" (SFB-TR 128 "Multiple Sklerose: Von einem neuen Verständnis der Pathogenese zur Therapie") wird seit Juli 2012 von der Deutschen Forschungsgemeinschaft (DFG) gefördert. Durch Gründung des Forschungsschwerpunktes Translationale Neurowissenschaften (FTN) der Johannes-Gutenberg-Universität Mainz und die Einbettung sämtlicher Forschungsprojekte zur Aufklärung und Therapie von Hirnerkrankungen in das neue Neurowissenschaftliche Netzwerk Rhein-Main (rmn2), wurde die Grundlage für die erfolgreiche Durchführung des SFB-TR 128 geschaffen. Beteiligt an diesem Sonderforschungsbereich sind darüber hinaus die Westfälische Wilhelms- Universität Münster, die Ludwig-Maximilians-Universität München, die Technische Universität München, die Goethe-Universität Frankfurt am Main sowie Max-Planck-Institute in München. Münster und Bad Nauheim. Alle drei Standorte verfügen über die wissenschaftliche Exzellenz, um innovative Multiple Sklerose-Forschung zu betreiben und neue Perspektiven zu generieren. Intensiver Austausch und enge Kooperationen zwischen Wissenschaftlern der klassischen Neuroimmunologie und Wissenschaftlern benachbarter Disziplinen tragen zur Qualität dieses Forschungsverbundprojekts bei, worin auch der Mehrwert des SFB-TR 128 liegt: Klinische und experimentelle Neuroimmunologen interagieren interdisziplinär mit Immunologen, Neurobiologen, Biochemikern, Physiologen und Bildgebungsspezialisten. Einige der Wissenschaftler arbeiten bereits sehr erfolgreich zusammen, was sich in mehr als 50 gemeinsamen Publikationen in Zeitschriften wie Nature Medicine, Journal of Experimental Medicine oder Journal of Neuroscience dokumentiert. Die engmaschige Zusammenarbeit der Zentren untereinander gereicht diesem transregionalen SFB-TR 128 zum fundamentalen Vorteil für erfolgreiche Forschung.

An allen drei Standorten haben führende Neurologen einen neuroimmunolo-

gischen Fokus und sind in starke Neuround Immuno-Schwerpunkte eingebettet. Darüber hinaus leistet jeder Standort seinen spezifischen Beitrag zum SFB. Die Münchner Neuroimmunologen haben ihren Schwerpunkt auf der Erforschung der Initiationsmechanismen der Multiplen Sklerose. Sie haben neue Antigene und neu entwickelte spontane Modelle der Neuroinflammation entdeckt, die völlig neue Einblicke in die Entstehung von Entzündungen des Zentralnervensystems (ZNS) geben. Die Forscher aus Münster arbeiten vor allem an den spezifischen Eigenschaften der Blut-Hirn-Schranke sowie an der Immunzell-Migration unter basalen und entzündlichen Bedingungen. In der Vergangenheit entdeckten diese Forscher verschiedene Mechanismen bezüglich der Interaktion von Immunzellen mit endothelialen Zellen und beschrieben die Relevanz der Integrine und Metalloproteinasen für parenchymale Immunzellenmigration in das ZNS. Erweiterte Imaging-Tools erlauben hier die kinetische Verfolgung und Überwachung der Dynamik dieser Prozesse von in vitro Modellen zur humanen Bildgebung in vivo. Im Rhein-Main Neuronetz (rmn²) werden Entzündungsprozesse bei Multipler Sklerose mit einem Fokus auf die immun-vermittelten Mechanismen der Demyelinisierung und neuronalen Schädigung untersucht. Zudem liegt ein weiterer Schwerpunkt der Neuro-Forschung im rmn² auf Remyelinisierung und neuronaler Reparatur im ZNS sowie Imaging-Strategien der neuronalen Schädigung und Reparatur. Die wichtigsten Errungenschaften dieser Forscher innerhalb der letzten Jahre lieferten neue Einblicke im Bereich der entzündlichen Neurodegeneration, sie halfen beim Verständnis der Rolle der T-Zellphänotypen und Zytokine und ermöglichten einen neuen Blick auf die neuroregenerative Kapazität während der Entzündung im ZNS.

Zielsetzung des SFB-TR 128 ist es, die Pathologie der Multiplen Sklerose zu verstehen und das Verständnis einzusetzen und neue therapeutische Konzepte zu entwickeln. Aufzuklären, wie die entzündlichen Prozesse entstehen, in Richtung ZNS gerichtet werden, die genaue Rolle der Blut-Hirn-Schranke



zu erforschen, die Entwicklungsstadien von Läsionen zu analysieren sowie den Angriff der Immunzellen auf neuronale Strukturen genau aufzuschlüsseln, sind ebenso Schwerpunkte des SFB wie die Klärung der Frage, warumKompensation misslingt oder Reparatur gelingt. Die Aufklärung pathologischer Prozesse und die Entwicklung therapeutischer Strategien sind nicht nur Teil der meisten Projekte, einige Projekte sind sogar eindeutig auf humanisierte Modelle oder den Patienten fokussiert, sodass eine Translation in die Klinik ermöglicht wird. Imagingstrategien zum Verständnis der Auswirkungen lokalisierter Läsionen auf Netzwerkaktivitäten werden sowohl bei erkrankten Tieren als auch bei Patienten mit Multipler Sklerose

Aus den genannten Schwerpunkten sollen sich sowohl ein besseres Verständnis für Therapiekonzepte als auch die Entwicklung neuer Therapiestrategien entwickeln. Multiple Sklerose ist die häufigste chronisch entzündliche Erkrankung des Zentralnervensystems in westlichen Ländern und die häufigste neurologische Ursache für Berufsunfähigkeit in jüngeren Lebensjahren. Die Erkrankung führt zu einschneidenden Behinderungen bei jungen Leuten. Trotz einiger therapeutischer Entwicklungen in den letzten Jahren ist die Erkrankung bis heute nicht heilbar. Sozioökonomisch stellt diese Erkrankung eine große Last dar. Junge Leute erkranken in der Regel in einem Lebensabschnitt, in dem wesentliche Entscheidungen zu Beruf und Familie anstehen.

Die wesentlichen pathologischen Komponenten der Multiplen Sklerose sind Entzündung, Gewebsuntergang und Regeneration. Das zentrale Nervensystem wird an verschiedenen Stellen betroffen, und es zeigen sich komplexe Bilder mit disseminierter Entzündung, Entmarkung, Remyelinisierung, Nervenfaser-Schädigung subkortikal und kortikal. Neurodegeneration ist ein früher und wesentlicher Bestandteil der Erkrankung und vermutlich der Grund für irreversible neurologische Behinderung. Klinisch zeigen sich Schübe, die sich mit oder ohne offensichtliche Residuen zurückbilden. Dies deutet prinzipiell auf Reparatur-Kapazitäten des ZNS hin, die

allerdings sehr unterschiedlich sowohl von Patient zu Patient als auch im Verlauf der Erkrankung sein können. Nach einigen Jahren geht die Erkrankung bei vielen Patienten in eine progrediente Phase über, bei der die neurologische Behinderung unabhängig von Schüben kontinuierlich zunimmt

Trotz intensiver Forschung auf dem Gebiet in den letzten drei Jahrzehnten sind die zugrunde liegenden molekularen Mechanismen der Multiplen Sklerose nach wie vor nicht geklärt. Der Verlauf und die Erkrankung sind sehr heterogen, prognostische Einschätzungen des individuellen Verlaufs sind nicht möglich. Therapieentwicklungen der letzten Jahre beeinflussen im Wesentlichen die immunologischen Mechanismen der Erkrankung, haben aber relativ wenig Einfluss auf die Behinderungsprogression. Zusätzlich sind die neuen Therapien in der Multiplen Sklerose mit deutlichen Risiken einer opportunistischen Krankheit assoziiert. Neuere Therapeutika wie monoklonale Antikörper haben zwar sehr gute Wirksamkeit auf die Entzündungsaktivität bei der Erkrankung, aber teilweise ein hohes Sicherheitsrisiko für die Entwicklung seltener Infektionserkrankungen oder anderer Autoimmunerkrankungen.

Die Multiple Sklerose-Forschung der letzten Jahrzente folgte zumeist klassischen Konzepten, wie etwa der fokussierten Antigen-spezifischen, adaptiven T-Zell und B-Zell vermittelten Immunpathogenese. Die Erkenntnis, dass Neurodegeneration ein Kernelement der Krankheit darstellt ist noch relativ jung, stellt vermutlich aber den Schlüssel zur Verhinderung der dauerhaften oder zunehmenden neurologischen Behinderung der Patienten dar. Des Weiteren zeigen Arbeiten der letzten Jahre, dass neben der adaptiven Immunität vor allem das angeborene Immunsystem und Antigenunabhängige Prozesse eine größere Rolle spielen als vorher angenommen. In diesem SFB jedoch sollen nun unkonventionelle, interdisziplinäre und damit neue Wege gegangen werden, um den Erkenntnisgewinn in Immunologie, Neurobiologie, Neuropathologie und Therapieentwicklung bestmöglich zu integrieren.

Zusammengefasst besteht das Ziel des SFB-TR 128 darin, zu erläutern:

- wie der auf das ZNS gerichtete immunologische Prozess initiiert und ausgeführt wird,
- was die genaue Rolle der Blut-Hirn-Schranke ist,

- wie die Schritte der disseminierten Läsionsentwicklung und Läsionsrückbildung ablaufen,
- wie Immunzellen neuronale Strukturen angreifen und schädigen,
- warum und wann die Kompensation fehlschlägt oder Reparatur stattfindet.

Die Erforschung molekularer sowie zellulärer Mechanismen, welche der Pathologie von Multipler Sklerose angehören, sowie der Beitrag zur Entwicklung therapeutischer Strategien sind Teil der meisten Projekte. Viele Projekte konzentrieren sich auf die Relevanz beim Menschen bzw. Modelle, in denen humane Komponenten messbar sind.

Eine Forschungsstruktur, welche dezidiert an den Mechanismen der Multiplen Sklerose arbeitet, ist einmalig und erstmals mit dem SFB-TR 128 in Deutschland entstanden. Besonders wichtig dabei ist, wie schon erwähnt, die starke bidirektionale Interaktion zwischen Grundlagen- und klinischer Forschung, die den besten und effektivsten Transfer von Grundlagenwissen in die Klinik und umgekehrt erlaubt. Zudem wird durch die Förderung gemeinsamer interdisziplinärer Projekte zwischen Gruppen, die auf der molekularen oder zellulären Ebene arbeiten, und Gruppen, die auf der klinischen Ebene arbeiten, die Analyse der Untersuchungsergebnisse im Sinne der Patienten möglich.

Die mit dem Sonderforschungsbereich verbundenen Anstrengungen sind somit in Zielsetzung 1) dem Verständnis der pathologischen Mechanismen sowie 2) therapeutischen Strategien gewidmet.

Der SFB-TR 128 ist in zwei Projektbereiche unterteilt:

Projektbereich A konzentriert sich auf die Aufklärung angeborener und adaptiver Mechanismen, welche mit der Ätiologie assoziiert sind, sowie mit dem Anfang und Verlauf der chronischen Neuroinflammation.

Projektbereich B beschäftigt sich mit Prozessen der Transmigration und Infiltration von Immunzellen in das ZNS sowie der Läsionsentwicklung, Läsionsrückbildung und deren Einfluss auf neuronale Funktion sowie ihrer bildgebenden Darstellungsmöglichkeiten (sowohl experimentell als auch human).

Damit bietet der SFB-TR 128 eine einmalige Plattform für interdisziplinäre Projekte mit dem Ziel, die Prozesse der Multiplen Sklerose aufzuklären, den Effekt von Therapien besser zu verstehen, dieses Verständnis zu nutzen und effektivere Therapiekonzepte zu entwickeln.

Korrespondenzadressen

Sprecherin

Univ.-Prof. Dr. med. Frauke Zipp Direktorin

Klinik und Poliklinik für Neurologie Forschungsschwerpunkt Translationale Neurowissenschaften (FTN) Rhein-Main-Neuronetz (rmn²) Universitätsmedizin der Johannes Gutenberg-Universität Langenbeckstraße 1 55131 Mainz

Ko-Sprecher

Prof. Dr. med. Heinz Wiendl

Direktor

Klinik für Allgemeine Neurologie Westfälische Wilhelms-Universität Münster Albert-Schweitzer-Campus 1,Gebäude A10 48149 Münster

Fehlende Mitgliederadressen

Von folgenden Mitgliedern fehlt uns die korrekte Anschrift:

Hermanns, Susanne (vormals: Erkrath) Krüger, Jenny-Kathinka (vormals: Berlin) Lex, Cordula (vormals: Holzkirchen) Naumann, Robert (vormals: Berlin) Richter, Johann Sebastian (vormals: Göttingen) Schmidt, Anne (vormals: Frankfurt/Main) von Campenhausen, Mark (vormals: Aachen) Wang, Xi (vormals Freiburg)

Für Hinweise sind wir dankbar.

SFB 1080: Molekulare und zelluläre Mechanismen neuraler Homöostase

Das wissenschaftliche Konzept des SFB 1080

Robert Nitsch, Sprecher des SFB 1080

Eine der bedeutsamsten Fähigkeiten des Nervensystems ist der aktive Erhalt eines ausgewogenen und stabilen inneren Zustands (Homöostase), während es sich ständig mit einer sich verändernden Umwelt auseinander setzen muss. Die permanent ablaufende Anpassung an die sich verändernden Umwelteinflüsse wird einerseits durch generelle zelluläre Mechanismen sichergestellt, die eine Homöostase auf der Ebene der Zellzahl, etwa über Zellproliferation oder Zelltod, der Transkription und der Proteinverarbeitung bewirken, oder durch lokale Prozesse innerhalb von spezialisierten zellulären Kompartimenten wie etwa dendritischen Dornen. Diese Vorgänge finden sowohl während der Entwicklung, wenn das Nervensystem seinen Sollwert bestimmen muss, als auch während des gesamten Lebens, wenn das Nervensystem die Aufrechterhaltung dieses Sollwerts gewährleistet, statt. Von dieser Perspektive aus gesehen wird klar, dass die Mehrzahl der Regelkreise und die meisten metabolischen Anforderungen an das Nervensystem seiner Fähigkeit zur Anpassung an sich verändernde Reize dienen, um somit seine Homöostase und Stabilität aufrecht zu erhalten.

Während noch Ramon y Cajal das Nervensystem als eine "fest verdrahtete" und damit unveränderliche Struktur charakterisierte, war bereits Ende der 1960er Jahre klar, dass das adulte zentrale Nervensystem (ZNS) nicht "unveränderlich, fest, fixiert" ist, sondern die bemerkenswerte Fähigkeit besitzt, seine Verbindungen sowohl physiologisch als auch nach Schädigung umzubauen und so "plastisch" zu reagieren. Diese Entdeckungen und die Arbeiten zur Zell- und Gewebetransplantation im Nervensystem sowie zur Stammzelltherapie gaben Anlass zur Hoffnung, dass eine Regeneration im adulten Nervensystem erreichbar ist. Dennoch müssen wir heute konstatieren, dass diese Hoffnung, bisher unheilbare Erkrankungen des Nervensystems aufgrund dieser Erkenntnisse therapeutisch angehen zu können, nicht erfüllt wurde.

Um zu verstehen, warum diese frühen Erkenntnisse über Plastizitätsvorgänge im Nervensystem nicht in greifbare therapeutische Fortschritte übersetzt werden konnten, und um an dieser Stelle mit neuen Konzepten voranzugehen, ist es notwendig zu klären, wie das Nervensystem in einen stabilen, homöostatischen Zustand gelangen, diesen unter Bedingungen der permanenten Herausforderungen durch Umwelteinflüsse erhalten und nach einer Schädigung wiedererlangen kann. Daraus ergeben sich die folgenden zentralen wissenschaftlichen Fragestellungen der Arbeiten im SFB 1080:

Welche Anpassungsmechanismen ermöglichen und sichern dem ZNS eine stabile Netzwerkhomöostase? Welche Rolle spielen diese Mechanismen bei Erkrankungen des ZNS?

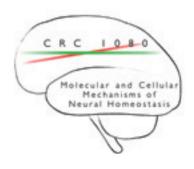
Der SFB 1080 hat sich zur Beantwortung dieser Fragen zum Ziel gesetzt, die molekularen und zellulären Prozesse zu untersuchen, die das Nervensystem befähigen:

- a) einen homöostatischen Zustand während seiner Entwicklung zu erreichen,
- b) diese Homöostase im ausgereiften, adulten Zustand aufrechtzuerhalten und
- c) einen neuen Sollwert als Reaktion auf ein schädigendes Ereignis einzustellen.

Fehlsteuerungen dieser Prozesse sowie schädigende Ereignisse können zu einem gravierenden Funktionsverlust des ZNS führen. So basieren etwa viele psychische Erkrankungen auf einem Verlust der Netzwerkhomöostase und entzündliche Erkrankungen auf einer durch einen Immunzellangriff auf das Gehirn veränderten Homöostase von Nerven- und Gliazellen.

Projektbereiche

Der SFB 1080 gliedert sich in zwei Projektbereiche: Im Bereich A werden generelle zelluläre Mechanismen der neuralen Homöostase untersucht, während im Bereich B lokale Mechanismen der Homöostase im Fokus stehen.



PROJEKTBEREICH A

A1 Aktivitätsabhängige Regulation von Apoptose im sich entwickelnden cerebralen Kortex von Kleinnagern

Das Überleben von Zellen und natürlich auftretende Apoptose stellen zentrale Prozesse im sich entwickelnden Gehirn dar. Im cerebralen Kortex sterben Neurone in allen kortikalen Schichten durch Apoptose, aber insbesondere zwei Neuronenpopulationen sterben während der Kortikogenese: Cajal-Retzius Neurone (CRN) in der Marginalzone/Schicht I und Subplattenneurone (SPN) in der tiefsten kortikalen Schicht. Im Rahmen dieses Projekts sollen die molekularen Mechanismen untersucht werden, die zum aktivitätsabhängigen Überleben und Absterben von sich entwickelnden neokortikalen Neuronen, insbes. CRN und SPN, beitragen. Im Zentrum des Interesses steht die Frage, wie physiologisch relevante neuronale Aktivitätsmuster das Überleben und Absterben von Neuronen kontrollieren. Es soll die Hypothese überprüft werden, dass spontane und Stimulus-evozierte Aktivitätsmuster homöostatisch die Zellzahl im sich entwickelnden cerebralen Kortex kontrollieren

Heiko Luhmann

Institut für Physiologie und Pathophysiologie Universitätsmedizin der Johannes Gutenberg-Universität Mainz Tel.: +49 6131 3926070 E-Mail: luhmann@uni-mainz.de

A2 Signalwege bioaktiver Phospholipide bei der homöostatischen Regulation der Neuronenanzahl und der neuronalen Konnektivität

Im Gehirn wird die Anzahl der Neurone früh festgelegt und kann, im Gegensatz zu anderen Organen, im adulten Gewebe nicht mehr an einen optimalen Sollwert angepasst werden. Bioaktive Phospholipide haben einen wesentlichen Einfluss auf das Überleben unreifer Neurone und bewirken

eine Neuritenretraktion im sich entwickelnden Kortex. Das Plastizitätsregulierte Gen-2 (PRG-2) gehört zu einer Membranproteinfamilie, die mit Phospholipiden interagieren und deren Konzentration lokal regulieren. PRG-2 wird embryonal in neuronalen Vorläuferzellen, unreifen Neuronen und in auswachsenden Axonen exprimiert. Im vorliegenden Projekt wird die Rolle bioaktiver Phospholipide und deren Modulation durch PRG-2 bei der homeostatischen Regulation der neuronalen Anzahl und der neuronalen Konnektivität untersucht

Robert Nitsch und Johannes Vogt

Institut für Mikroskopische Anatomie und Neurobiologie Universitätsmedizin der Johannes Gutenberg-Universität Mainz Tel.: +49 6131 178072 (RN) +49 6131 178091 (JV)

E-Mail:robert.nitsch@unimedizin-mainz.de johannes.vogt@unimedizin-mainz.de

A3 EGFL7: Ein neuer Modulator des neuralen Gleichgewichts im Hippokampus

Epidermal Growth Factor-like domain 7 (EGFL7) ist ein neuer nicht-kanonischer Notch-Ligand, der durch Inhibition der Notch-vermittelten Signaltransduktion die Bildung von Neuronen aus adulten neuralen Stammzellen stimuliert. Dieses Protein wird von hippokampalen Neuronen gebildet, nicht jedoch von unreifen Körnerzellen. EGFL7 reduziert die Fähigkeit hippokampaler neuraler Stammzellen zur Selbsterneuerung. Wir schlagen einen negativen Rückkopplungsmechanismus vor, mithilfe dessen reife Körnerzellen ihre eigene Erneuerung aus neuralen Vorläuferzellen regulieren, um so die Gesamtzahl der Körnerzellen im Hippokampus im Gleichgewicht zu halten.

Mirko Schmidt

Institut für Mikroskopische Anatomie und Neurobiologie und Forschungsschwerpunkt Translationale Neurowissenschaften (FTN) Universitätsmedizin der Johannes Gutenberg-Universität Mainz Tel: +49 6131 178071 E-Mail: mirko.schmidt@unimedizin-mainz.de

Stephan Schwarzacher

Institut für Klinische Neuroanatomie Neuroscience Center Goethe-Universität Frankfurt/M. Tel.: +49 69 63016914 E-Mail: schwarzacher@em.uni-frankfurt.de

A4 Homöostase des olfaktorischen Epithels der Maus

Sensorische Neurone im olfaktorischen Epithels der Maus werden kontinuierlich durch in situ neu generierte Neurone ersetzt. Im ausgewachsenen Tier wird eine homöostatische Situation, also ein Status Ouo, erreicht und beibehalten. Wir werden einen genetischen Assay entwickeln, um die in/plus und out/minus Komponenten dieses homöostatischen Zustandes zu messen. Im weiteren werden wir diesen neuen Assav einsetzen, um die Rolle eines mechanistischen Faktors, der Geruchsstoff-induzierten Aktivität, auszutesten. Wir werden uns die Frage nach dem regulären neuronalen Turnover in der ausgewachsenen Maus nochmals kritisch vornehmen, und die Homöostasis im olfaktorischen Epithel der ausgewachsenen Maus auf neue und innovative Weise untersuchen.

Peter Mombaerts

Max-Planck-Institut für Biophysik Max-von-Laue-Str. 3, 60438 Frankfurt/M. Tel.: +49 69 63034000 E-Mail: peter.mombaerts@biophys.mpg.de

A5 Kausale Untersuchungen zur Bedeutung neugebildeter Neurone im olfaktorischen Bulbus der Maus auf Netzwerkhomeostase mittels *in vivo* Bildgebung und Optogenetik

Die kontinuierliche Neubildung von Neuronen und deren Integration in das neuronale Netzwerk findet im adulten Säugergehirn lediglich im Gyrus Dentatus (GD) des Hippocampus sowie im olfaktorischen Bulbus (OB) statt. Der Einfluss dieses Prozesses der Neuintegration auf die Netzwerkfunktion ist bislang jedoch noch weitgehend unverstanden. Wir werden in diesem Projekt in vivo 2-Photonenbildgebung mit spezifischer optogenetischer Modulation der Aktivität neuintegrierter Neurone kombinieren. Mittels eines modifizierten Rabies-Virus werden wir das präsynaptische Konnektom der neugebildeten Neurone im GD und OB funktionell charakterisieren. Durch selektive optogenetische Stimulation bzw. Inhibition der neugebildeten Neurone und simultaner 2-Photonenbildgebung der Netzwerkfunktion durch fluoreszierende Kalziumindikatoren werden wir in einem kausalen Ansatz die Rolle der adulten Neurogenese in diesen Hirnregionen bestimmen

Albrecht Stroh

Institut für Mikroskopische Anatomie und Neurobiologie und Forschungsschwerpunkt Translationale Neurowissenschaften (FTN) Universitätsmedizin der Johannes Gutenberg-Universität Mainz

Tel.: +49 6131 178072

E-Mail: albrecht.stroh@unimedizin-mainz.de

Benedikt Berninger

Institut für Physiologische Chemie und Forschungsschwerpunkt Translationale Neurowissenschaften (FTN)
Universitätsmedizin der
Johannes Gutenberg-Universität Mainz
Tel.: +49 6131 3925911
E-Mail: benedikt.berninger@uni-mainz.de

A6 Epigenetische DNA Demethylierung in der Adaptation und Stabilität des Nervensystems

Gadd45-Proteine sind Hauptakteure im Prozess der aktiven DNA-Demethylierung. Das Ziel dieses Projektes ist es, die Rolle von Gadd45 in Adaptationsprozessen im zentralen Nervensystem aufzuklären. Wir haben festgestellt, dass Gadd45a- und Gadd45b-Mausmutanten spezifische Veränderungen im Explorationsverhalten zeigen. Wir werden deshalb das Verhalten von diesen Mutanten untersuchen und Gadd45-Zielgene identifizieren, um die Rolle der DNA-Demethylierung in adaptiven Verhaltensprozessen und Gedächtnisverarbeitung zu beleuchten.

Christof Niehrs

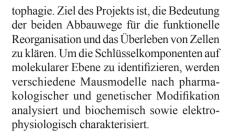
Institut für Molekulare Biologie Johannes Gutenberg-Universität Mainz Tel.: +49 6131 3921502 E-Mail: c.niehrs@imb-mainz.de

Lutz Beat

Institut für Physiologische Chemie Universitätsmedizin der Johannes Gutenberg-Universität Mainz Tel.: +49 6131 3925912 E-Mail: blutz@uni-mainz.de

A7 Funktionelle Bedeutung des proteasomalen und autophagischen Proteinabbaus bei der neuronalen Homöostase nach traumatischer Gehirnverletzung

Nach traumatischer Gehirnverletzung kommt es in der Penumbra zu adaptiven Prozessen, um die neuronale Funktion zu stabilisieren. Die dazu notwendige Proteinhomöostase ist abhängig von der effizienten Degradation geschädigter Proteine via Proteasom oder Au-



Kristin Engelhard

Klinik für Anästhesiologie Universitätsmedizin der Johannes Gutenberg-Universität Mainz +49 6131 177273 Tel · E-Mail: engelhak@uni-mainz.de

Thomas Mittmann

Institut für Physiologie und Pathophysiologie Universitätsmedizin der Johannes-Gutenberg-Universität Mainz +49 6131 3927261 Tel.: E-Mail: mittmann@uni-mainz.de

Christian Behl

Institut für Pathobiochemie Universitätsmedizin der Johannes Gutenberg-Universität Mainz +49 6131 3925890 E-Mail: cbehl@uni-mainz.de

A8 Stabilisierung der neuronalen Proteinhomöostase durch Adaption der Chaperonaktivität bei chronischem proteotoxischem Stress in vivo

Die Stabilisierung der Proteinhomöostase ist für die Erhaltung zellulärer Funktionen von besonderer Bedeutung. Wir konnten in einem C. elegans Modellsystem zeigen, dass die Chaperonaktivität bei Hitzestress in Neuronen altersabhängig reguliert wird. Im Rahmen dieses Antrags werden wir untersuchen, wie und warum sich die Chaperonaktivität alternder Neurone unter Stressbedingungen verändert und welche Gene diese regulieren. Wir werden die Ergebnisse in zelluläre Säugerzellen und Mausmodelle übertragen und untersuchen, ob Krankheits-assoziierte Proteine wie mutante Formen der SOD1 die Chaperon-abhängige Erhaltung der Proteonhomöostase beeinflussen.

Albrecht M. Clement und Christian Behl

Institut für Pathobiochemie Universitätsmedizin der Johannes Gutenberg-Universität Mainz +49 6131 3925793 (AC) / +49 6131 3925890 (CB)

E-Mail: clement@uni-mainz.de cbehl@uni-mainz.de

A9 Funktionen von Progranulin bei neuronaler Schädigung im schmerzleitenden System

Es soll untersucht werden, wie Progranulin die neuronale Anpassung bei Verletzung peripherer Nerven und Entstehung neuropathischer Schmerzen beeinflusst. Im Neuropathiemodell sollen bei Progranulindefizienten und überexprimierenden Mäusen nozizeptives Verhalten, motorische Funktionen, Morphologie der Neuronen und Gliareaktion untersucht werden. In vitro soll geklärt werden, wie Progranulin Autophagie und Proteinabbau beeinflusst. Die Ergebnisse werden zeigen, in wieweit Progranulin chronische neuropathische Schmerzen verhindern oder reduzieren kann.

Irmgard Tegeder

Institut für Klinische Pharmakologie, Klinikum der Goethe-Universität Frankfurt/M.

Tel.: +49 69 63017621 E-Mail: tedeger@em.uni-frankfurt.de

PROJEKTBEREICH B

B1 Dekodierung neuronaler Aktivität im synaptischen Proteom

Das Hauptziel dieses Projekts ist die Identifizierung von Proteinen, die in Reaktion auf spezifische Aktivitätsmuster und verschiedene Arten von Plastizität und homöostatischen Vorgängen synthetisiert werden. Wir wollen verstehen, wie neu synthetisierte Proteine synaptische Funktion entweder positiv oder negativ verändern. Sind verschiedene Proteine spezifisch für eine Art von Plastizität oder ist die Stöchiometrie des Protein-Netzwerks wichtiger als die Identität des Proteins? Wir wollen die Proteine identifizieren und quantifizieren, die durch verschiedene Arten von Plastizität synthetisiert werden. Hippocampale Schnitte werden mit einer nicht-kanonischen Aminosäure inkubiert, um so selektiv neu gebildete Proteine nach unterschiedlicher Induktion von plastischen Vorgängen zu markieren. Das neu synthetisierte Proteom wird analysiert und verglichen, ebenso sollen neue quantitative Auswertungsansätze entwickelt werden. Auf diese Art wollen wir die Steuerung des Proteoms herausarbeiten, die verschiedenen Arten von Plastizität und homöostatischen Vorgängen an zentralnervösen Synapsen zugrunde liegt.

Erin Margaret Schuman

Max-Planck-Institut für Hirnforschung Frankfurt/M.

Tel.: +49 69 506821000 E-Mail: schumane@brain.mpg.de

B2 Optogenetische und ultrastrukturelle Analyse der Homöostase synaptischer Vesikel an überstimulierten Synapsen in Caenorhabditis elegans

Das Recycling synaptischer Vesikel (SV) dient der neuronalen Homöostase, um unter physiologischen wie pathologischen Bedingungen die Fähigkeit zu erhalten, SV freizusetzen. Wir untersuchen SV Recycling nach optogenetischer Stimulation (mit ChR2) von C. elegans Motorneuronen, durch Elektrophysiologie und Elektronenmikroskopie. Tonische Photostimuli induzieren die Bildung großer intrazellulärer Vesikel, die durch Endophilin und Synaptojanin wieder aufgelöst werden. Diese vormals unbekannten, möglicherweise allostatischen Funktionen der beiden Proteine werden wir charakterisieren, sowie neue SV-Recyclingfaktoren durch genomweite RNA-Interferenz gefolgt von Photostimulation identifizieren und charakterisieren.

Alexander Gottschalk

Buchmann Institute for Molecular Life Sciences Goethe-Universität Frankfurt/M. +49 69 79842518

E-Mail: a.gottschalk@em.uni-frankfurt.de

B3 Molekulare Mechanismen synaptischer Anpassungsvorgänge nach Deafferenzierung

Im Projekt wird die Rolle homöostatischer Mechanismen für Hirnschädigungen untersucht. In Vorarbeiten wurde gezeigt, dass die Deafferenzierung von hippokampalen Körnerzellen zur homöostatischen Verstärkung von Synapsen führt. Dies könnte Einfluss auf die strukturellen Anpassungen der Nervenzellen nach Deafferenzierung haben. Wir untersuchen daher (i) die Mechanismen, die zur Skalierung von Synapsen führen und (ii) die biologische Bedeutung der Skalierung für die Reorganisation. Die Rolle regulatorischer Kandidatenmoleküle (TNFα; Ca2+; Retinsäure; GluR) wird untersucht. Durch Beeinflussung der Mechanismen soll die Reorganisation der Neurone nach Deafferenzierung beschleunigt werden.



Institut für klinische Neuroanatomie Neuroscience Center

Goethe-Universität Frankfurt/M. Tel.: +49 69 63016361 (TD) /

+49 69 630183412 (AV) E-Mail: t.deller@em.uni-frankfurt.de a.vlachos@med.uni-frankfurt.de

B4 Molekulare Mechanismen der Dendriten-Entwicklung und Aufrechterhaltung

Hauptziel dieses Projekts ist es, die molekularen Mechanismen für die Dendriten-Verzweigung und Aufrechterhaltung während der Entwicklung und nach einer Gehirnverletzung zu entwirren. Dabei werden wir uns auf die Rolle von GRIP1, als einen wichtigen Regulator der AMPA-Rezeptor-Stabiliät an Synapsen und des sekretorischen Weges, um die zu transportierenden Proteine zu Dendriten und Synapsen zu bringen, konzentrieren. In genetisch veränderten Mäusen werden wir in primären hippocampalen Neuronen und organotypischen Schnittkulturen die Dendritenverzweigung und den Transport von Ephrin B-Liganden und AMPA-Rezeptoren untersuchen, auch nach Schädigung.

Amparo Acker-Palmer

Institut für Zellbiologie und
Neurowissenschaften
Goethe-Universität Frankfurt/M. und
Forschungsschwerpunkt Translationale
Neurowissenschaften (FTN)
Johannes Gutenberg-Universität Mainz
Tel: +49 69 79829645
E-Mail: acker-palmer@bio.uni-frankfurt.de

B5 Plastizitätsbezogenes Gen-1: Funktionelle Rolle bei der Homöostase der Synapsenbildung und -erhaltung

Wir haben eine neue Familie von Genen charakterisiert, die plasticity related genes (PRGs), die an der Modulation der Homöostase an der glutamatergen Synapse beteiligt sind. PRG-1 -/- Mäuse zeigen epileptische Anfällen und eine Vermehrung der spontanen Freisetzung von Glutamat, ohne sichtbare Veränderung in der klassischen molekularen Maschinerie an der glutamatergen Synapse. Wir führen detaillierte Analysen zur Rolle von PRG-1 bei der synaptischen Homöostase auf molekularer und morphologischer Ebene durch. Die Bedeutung PRG-1 abhängiger Signalwege für Epilepsie und Gedächtnisfunktion wird untersucht.

Robert Nitsch und Jisen Huai

Institut für Mikroskopische Anatomie und Neurobiologie

Universitätsmedizin der

Johannes Gutenberg-Universität Mainz

Tel.: +49 6131 178072

E-Mail: robert.nitsch@unimedizin-mainz.de jisen.huai@unimedizin-mainz.de

B6 Molekulare Mechanismen neuronaler Homöostase als Antwort auf entzündliche Prozesse im ZNS

Entzündung im ZNS ist durch die Anwesenheit von potenziell neurotoxischen Immunzellen charakterisiert. Das Gehirn wird jedoch auch bei nicht ZNSspezifischen Infektionen immunologisch überwacht. Es ist nicht geklärt, wie das Gehirn beim Einwandern von Immunzellen und bei entzündlichen Angriffen seine neuronale Homöostase wiederherstellt und stabilisiert. Das Gesamtziel dieses Projektes ist die Charakterisierung neuer molekularer Mechanismen, die zum Erhalt oder zur Wiederherstellung der neuronalen Homöostase benötigt werden.

Michael Schäfer

Klinik für Anästhesiologie Universitätsmedizin der Johannes Gutenberg-Universität Tel: +49 6131 173568

E-Mail: michael.schaefer@unimedizinmainz.de

Frauke Zipp

Klinik und Poliklinik für Neurologie 55131 Mainz

Tel.: +49 6131 177156 o. 7194 E-Mail: frauke.zipp@unimedizin-mainz.de

B7 Mechanismen der Homeostatischen und Allostatischen Regulation elektrischer Aktivität von dopaminergen Mittelhirnneuronen bei Alterung und Morbus Parkinson

Die nigrostriatalen dopaminergen Neuronen sind besonders stark von der Neurodegeneration bei Morbus Parkinson betroffen und ihr Verlust ist für die klinische Sympomatik besonders relevant. Wie sich die elektrophysiologischen Eigenschaften im Sinne homöostatischer Regulation während der Alterung oder nach partiellen Läsionen in überlebenden dopaminergen Neuronen verändern, ist weitgehend unbekannt. Anhand von geeigneten Mausmodellen soll diese Thematik bearbeitet werden. Wir wollen

die homöostatischen und allostatischen Veränderungen der elektrischen *in vivo* Aktivität und die ihr zugrunde liegenden biophysikalischen und molekularen Mechanismen definieren.

Jochen Roeper

Institut für Neurophysiologie Neuroscience Center Goethe-Universität Frankfurt/M. Tel.: +49 69 630184091 E-Mail: roeper@em.uni-frankfurt.de

B8 Endocannabinoide bei negativer Rückkopplung: Rolle von epigenetischen Mechanismen in Homeostase und Allostase

Endocannabinoide wirken als retrograde Neurotransmitter und unterdrücken die Neurotransmitterausschüttung an der Präsynapse. Auf der Verhaltensebene spielen die Endocannabinoide eine zentrale Rolle bei der Stressbewältigung und Habituation, um die Homöostase des Körpers wiederherzustellen. Langanhaltender Stress verändert das Endocannabinoid-System permanent und ein neues Gleichgewicht (Allostase) entsteht. In diesem Projekt untersuchen wir, ob epigenetische Mechanismen in Genen des Endocannabinoid-Systems und in Zielgenen dieses Systems hierbei involviert sind.

Beat Lutz

Institut für Physiologische Chemie Universitätsmedizin der Johannes Gutenberg-Universität Mainz Tel.: +49 6131 3925912 E-Mail: blutz@uni-mainz.de

Integriertes Graduiertenkolleg Molekulare und Zelluläre Mechanismen Neuraler Homöostase

Der SFB 1080 bietet in diesem IRTG eine strukturierte Ausbildung innerhalb eines MD-PhD/PhD-Program im Rhine-Main Neuroscience Network (rmn²) für alle Doktoranden der Initiative an.

Amparo Acker-Palmer

Institut für Zellbiologie und Neurowissenschaften, Goethe-Universität Frankfurt/M. und Forschungsschwerpunkt Translationale Neurowissenschaften (FTN)
Johannes Gutenberg-Universität Mainz

Tel.: +49 69 79829645

E-Mail: acker-palmer@bio.uni-frankfurt.de

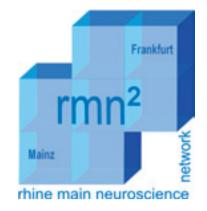
Heiko Luhmann

Institut für Physiologie und Pathophysiologie Universitätsmedizin der Johannes Gutenberg-Universität Mainz +49 6131 3926070 Tel.:

E-Mail: luhmann@uni-mainz.de

Der SFB 1080 im "rhine-mainneuroscience network" rmn²

Die Deutsche Forschungsgemeinschaft hat zum 1.1.2013 den ortständigen SFB 1080: Molekulare und zelluläre Mechanismen neuraler Homöostase im "rhine-main-neuroscience network" (rmn², www.rmn2.de) eingerichtet. Im rmn² arbeiten die Johannes Gutenberg-Universität Mainz, die Goethe-Universität Frankfurt/M., das Institut für Molekulare Biologie Mainz (IMB), das Frankfurt Institute for Advanced Studies (FIAS) und in enger Kooperation mit den Max-Planck-Instituten für Biophysik und



Hirnforschung auf vertraglicher Grundlage auf dem Gebiet der Neurowissenschaften zusammen, stimmen ihre Berufungsstrategie eng miteinander ab und bieten gemeinsam postgraduale Ausbildungsprogramme an. In diesem Netzwerk zeigt sich die wissenschaftliche Exzellenz im Rhein-Main-Gebiet in den Neurowissenschaften. Der SFB 1080 ist der erste sichtbare Schritt auf dem Weg der Etablierung eines neurowissenschaftlichen "hot-spots" in Deutschland.

Vorstand des SFB 1080 Sprecher: Robert Nitsch

Stellvertretende Sprecherin: Amparo Acker-Palmer

Mitglieder: Heiko Luhmann, Jochen Roeper,

Erin M. Schuman

Wiss. Sekretär: Mirko Schmidt

Management und Kontakt

Thomas Kay

Forschungsschwerpunkt Translationale Neurowissenschaften Universitätsmedizin der Johannes Gutenberg-Universität

Geb.: 701, EG 38

Langenbeckstraße 1, 55131 Mainz

Tel.: +49 6131 178442

E-Mail: thomas.kay@unimedizin-mainz.de

Homepage: www.crc1080.com

Neurowissenschaften in Afrika -**Kooperationen und Perspektiven**

Tom Baden, Lucia Prieto Godino, Sadiq Yusuf und Philipp Berens

Die fortschreitende Verbreitung von Informationstechnologien ebenso wie die steigende Mobilität von Forschern in aller Welt ermöglichen in zunehmendem Maße einen global vernetzten wissenschaftlichen Diskurs. Hiervon bleiben jedoch gerade ärmere Regionen häufig weitgehend ausgeschlossen: Während die grenzüberschreitende Forschungszusammenarbeit und die globale Vernetzung der Wissensgesellschaft in den Industriestaaten rapide zunimmt, bleibt Wissenschaftlern wie Studierenden in den meisten Entwicklungsländern dieser Zugang noch oft verwehrt. Dabei gibt es überall auf der Welt viele motivierte Menschen, die sich nichts sehnlicher wünschen als an der globalen Informationsgesellschaft teilzuhaben und ihren Beitrag zu bringen - hätten sie nur die notwendige Unterstützung.

Die Anwesenheit gut ausgebildeter und international vernetzter Wissensarbeiter mit Zugang zu aktuellster wissenschaftlicher Forschung und breit aufgestellter Expertise kann dabei ausschlaggebend für den langfristigen Erfolg und die Stabilität von Entwicklungsländern sein. Schon lange

gehören Ausbildung und lokales Empowerment zu den zentralen Entwicklungszielen auf dem Weg der Überwindung globaler Ungleichheiten. Viele Projekte zielen darauf ab, die Schulausbildung an Grundschulen und weiterführenden Schulen zu verbessern und schaffen so die Grundlagen für den Anschluss an die globale Wissensgesellschaft. Dabei wird allerdings die wissenschaftliche Weiterbildung an Hochschulen und Universitäten meist vernachlässigt. Allerdings versetzt erst eine spezialisierte tertiäre Ausbildung eine Gesellschaft in die Lage, Wissen nicht nur anzuwenden, sondern auch selbst Innovationen hervorzubringen, sich weiterzuentwickeln und Anschluss an die



Gruppenbild der Studenten und Dozenten der "1st IBRO school on Insect Neuroscience and Drosophila Neurogenetics" an der Kampala International University, Uganda im August 2012

globale Informationsgesellschaft zu finden. Derzeit sind die meisten Entwicklungsländer gezwungen, technische Lösungen für ihre Probleme, Innovationen und Patente aus dem Ausland zu importieren; gleichzeitig wandern die klügsten Köpfe an westliche Universitäten ab und gehen in der westlichen Wissensgesellschaft auf. Um die Lücke zwischen westlichem Wissenszuwachs und afrikanischem Brain Drain zu schließen, ist es nötig, Studierende aus Afrika in ihren Heimatländern mit einer wissenschaftlichen Ausbildung auf höchstem Niveau zu versorgen. Nur so kann es den Entwicklungsländern gelingen, ihre Zukunft in die eigene Hand zu nehmen und gleichwertige Partner bei der weltweiten Suche nach Wissen zu werden.

Die Voraussetzungen für eine solche Integration sind dabei oft besser als gemeinhin angenommen: Im Gegensatz zu dem immer noch weit verbreiteten Bild Afrikas als Hort von Instabilität, Korruption und mangelnder Bildung haben sich weite Teile des Kontinents stabilisiert und nutzen die anziehende wirtschaftliche Entwicklung auch zur Schaffung der erforderlichen Infrastruktur für ein differenziertes Bildungssystem. Selbst in Uganda, wo unter der Diktatur Idi Amins fast alle Zentren weiterführender Bildung geschlossen wurden, hat sich seit 1979 eine ansehnliche Universitätslandschaft mit mehr als 60 Hochschulen und Fachhochschulen entwickelt. Und die Nachfrage bei jungen Schulabgängern nach einer weiterführenden Hochschulbildung ist groß: Die Anzahl der Hochschulbewerbungen verdoppelt sich in Uganda zurzeit alle drei Jahre. Allerdings mangelt es noch vielerorts an den Möglichkeiten, dieser Nachfrage auch gerecht zu werden, was insbesondere an drei eng miteinander verbundenen Herausforderungen liegt: So fehlen erstens Hochschuldozenten; zweitens ist das verfügbare Forschungsund Lehrmaterial knapp und genügt kaum den Anforderungen für den Anschluss an die globale Wissensgesellschaft; und drittens fehlt - kaum überraschend - schlicht das Geld

In den letzten Jahren haben zahlreiche Regierungs- und Nichtregierungsorganisationen die eklatanten Mängel an Bildungs- und Spezialisierungsangeboten auf dem afrikanischen Kontinent erkannt und haben begonnen, die Entwicklung einer Hochschullandschaft aktiv zu fördern. Diese Bemühungen tragen bereits Früchte: So hat sich zum Beispiel das erst im Jahr 2003 gegründete African Institute for Mathematical Sciences (AIMS, www. aims.ac.za) einen Ruf als Zentrum wis-

senschaftlicher Exzellenz auf dem afrikanischen Kontinent erworben, welcher auch in der westlichen Welt viel Anerkennung gewinnt. Erfolgsmodelle wie das AIMS sind zudem im Begriff, durch Expansion und Dependencen in anderen afrikanischen Ländern zur dortigen Entwicklung der Wissenschaftslandschaft beizutragen.

TReND in Afrika ist eine Initiative, die darauf abzielt, neurowissenschaftliche Forschung und Ausbildung auf dem afrikanischen Kontinent zu unterstützen (www.TReNDinAfrica.org). Unter der Koordination einer kleinen Gruppe von Nachwuchswissenschaftlern an westlichen Universitäten verfolgt sie insbesondere das Ziel, dem Mangel an gut ausgebildeten akademischen Lehrkräften auf nachhaltige Weise entgegenzuwirken. Hierzu setzt TReND in Afrika auf eine enge Zusammenarbeit mit afrikanischen Hochschulen, wo durch gezielt organisierte Kurse und Workshops talentierte Nachwuchsforscher in Afrika weiterqualifiziert und neurowissenschaftliche Forschungszentren aufgebaut werden. Seit der Gründung im Jahr 2011 hat TReND gemeinsammit der Kampala International University in Uganda (www.shs.kiu.ac.ug), der "Company for Biologists" aus Großbritannien, der International Brain Research Organisation (IBRO) und zahlreichen weiteren Partnern eine jährlich abgehaltene neurowissenschaftliche Summer School etabliert. Im Rahmen dieser Summer School arbeiten führende westliche Wissenschaftler direkt mit iungen afrikanischen Universitätsabsolventen zusammen, vermitteln ihre wissenschaftlichen und methodischen Kenntnisse und beginnen mit dem Aufbau gemeinsamer Forschernetzwerke. Die Studierenden arbeiten an gespendeten Laborgeräten oft Spenden westlicher Universitäten, die vollständig funktionstüchtige Laborausstattung gerade durch die nächste neuere Generation an Instrumenten ersetzt haben. Durch diese Laborausstattung sowie aufgrund der in den Workshops vermittelten Kenntnisse konnte an der KIU kürzlich ein Institut für biomedizinische Forschung ins Leben gerufen werden. Zugleich arbeitet die KIU daran, ein Masterprogramm in Neurowissenschaften zu etablieren - das erste Programm dieser Art in Uganda und erst das zweite in ganz Ostafrika. Um die Qualität der wissenschaftlichen Ausbildung in diesem Masterprogramm dauerhaft sicherzustellen und die Integration des Forschungsinstituts in die weltweite neurowissenschaftliche Fachwelt voranzutreiben, strebt TReND eine langfristige, enge Zusammenarbeit mit der KIU an.

Ein Ziel dieser Kooperation besteht darin, auch in Zukunft immer wieder westliche WissenschaftlerInnen zu gewinnen, die auf dem Campus in Uganda Lehreinheiten von zwei bis drei Wochen Dauer ehrenamtlich anbieten.

TReND lebt dabei von dem unschätzbaren, fortwährenden Engagement zahlreicher Freiwilliger und sonstiger Unterstützer, sowohl in Uganda als auch in vielen westlichen Ländern. Indem diese ihre Zeit und Fachkenntnis einbringen und das Projekt mit Geld- und Sachspenden unterstützen, machen sie die fruchtbare Zusammenarbeit überhaupt erst möglich. TReND bietet interessierten NachwuchswissenschaftlerInnen wie auch etablierten ForscherInnen aus privilegierten Ländern eine Vielzahl von Möglichkeiten, sich zu engagieren: Die Initiative sucht jederzeit Freiwillige, die kurzzeitige Dozenturen an afrikanischen Universitäten übernehmen möchten - gerne auch NachwuchswissenschaftlerInnen am Anfang ihrer Karriere. Auch Unterstützer, welche sich um die Öffentlichkeitsarbeit oder das Fundraising kümmern können, sowie Wissenschaftler-Innen, die ihr eigenes Bildungsprojekt ins Leben rufen wollen, sind jederzeit willkommen. Natürlich sammelt TReND darüber hinaus weiter Sachspenden wie Laborausstattung und Forschungsmaterial und bittet Firmen und Privatpersonen um finanzielle Unterstützung für einzelne Projekte, Kurse, Flüge oder Materiallieferungen. Falls Sie sich bei TReND engagieren oder das Projekt unterstützen wollen, kontaktieren Sie uns bitte unter info@trendinafrica.org.

Philipp Berens: Centre for Integrative Neuroscience (CIN), Bernstein Centre for Computational Neuroscience (BCCN), University of Tübingen

Lucia Prieto Godino: Centre for Integrative Genomics (CIG), University of Lausanne, Schweiz

Sadiq Yusuf: Kampala International University, Uganda

Korrespondenzadresse

Dr. Tom Baden

Universitätsklinikum Tübingen CIN/BCCN Otfried-Müller-Str. 25 72074 Tübingen

Tel.: +49 7071 2984749

E-Mail: thomas.baden@uni-tuebingen.de

Neurowissenschaftler schätzen "neue Medien" wie Blogs und Facebook in der öffentlichen Wissenschaftskommunikation noch als weniger bedeutsam ein als journalistische Medien

Joachim Allgaier, Hans Peter Peters, Dominique Brossard, Sharon Dunwoody und Yin-Yueh Lo

Die Verbreitung des Internet hat zu einem starken Wandel in der wissenschaftlichen und in der öffentlichen Kommunikation geführt. Dieser Wandel besteht erstens in einem generellen Trend hin zu Online-Kommunikation im Vergleich zur Kommunikation mit gedruckten Medien und zweitens in der Entstehung gänzlich neuer, stärker symmetrischer Kommunikationsformen, vor allem der sozialen Netzwerke und der sogenannten Weblogs (kurz "Blogs"). Befragungen zeigen einen starken Anstieg der Nutzung von neuen Medien wie "Facebook" und "Twitter" in der allgemeinen Bevölkerung in den letzten Jahren (BITKOM 2012). Aber auch innerhalb der Wissenschaft spielen neue Medien eine immer größere Rolle, und zwar sowohl für die professionelle Kommunikation und Kooperation unter Wissenschaftlern untereinander (z.B. in den sozialen Netzwerken "LinkedIn" oder "ResearchGate"), als auch für die Kommunikation mit der interessierten Öffentlichkeit (vgl. Nentwich und König 2012).

Durch den Medienwandel geraten die klassischen journalistischen Medien, vor allem Zeitungen und Zeitschriften, unter Druck. Mediennutzer wechseln zu Online-Angeboten, wo journalistische Informationen über Wissenschaft mit denen von Science Bloggern und anderen Anbietern konkurrieren. Außerdem haben sich noch keine akzeptierten Bezahlmodelle für den Online-Journalismus durchgesetzt, sodass viele Verlage durch den Wandel der Mediennutzung ihres Publikums in eine ökonomische Krise geraten (Nielsen 2012). Vor dem Hintergrund dieser Entwicklungen wird die Frage aufgeworfen, ob nicht-journalistische Online-Medien (Blogs, soziale Online-Netzwerke etc.) die journalistischen Medien wie Zeitungen, Zeitschriften, Hörfunk und Fernsehen in der öffentlichen Kommunikation über Wissenschaft verdrängen werden (Brumfiel 2009).

Diese Entwicklungen und ihre Konsequenzen für die öffentliche Kommunikation über Wissenschaft und die Beteiligung von Wissenschaftlern daran sind noch nicht vollständig abzusehen; unter Kommunikationswissenschaftlern gibt es dazu durchaus kontroverse Auffassungen. Ob dem Wissenschaftsjournalismus die Adaption an die neue Informationsumwelt gelingt, ob neue Vermittler wie Wissenschaftsblogger seine Funktion übernehmen oder ob Wissenschaftler selbst und Pressestellen im Wissenschaftsbereich qua Selbstdarstellung das öffentliche Bild der Wissenschaft prägen werden, bleibt abzuwarten. Sicher scheint iedenfalls, dass der Medienwandel, der in den USA bereits weiter fortgeschritten ist als in Deutschland, erhebliche Auswirkungen auf die öffentliche Wissenschaftskommunikation haben wird (Brossard 2013). Während das Verhältnis von Wissenschaft und Journalismus seit mehr als 30 Jahren intensiv erforscht wird (z.B. Friedman, Dunwoody und Rogers 1986; Peters et al. 2008; Rödder 2009), gibt es derzeit noch kaum empirisch gesicherte Erkenntnisse über die aktive und rezeptive Nutzung neuer Medien durch Wissenschaftler und ihre diesbezüglichen Erwartungen.

Die in diesem Artikel beschriebene Online-Befragung von Neurowissenschaftlern steht im Zusammenhang mit einem sozialwissenschaftlichen Projekt¹, in dem in Deutschland und den USA untersucht wird, ob die öffentliche Wissenschaftsberichterstattung der Massenmedien von Neurowissenschaftlern als gesellschaftliches Feedback auf ihre Forschung und Forschungsergebnisse wahrgenommen wird und möglicherweise Einfluss auf die Forschung hat. Wir nehmen an, dass vor allem solche Medien für

die Wahrnehmung eines Feedbacks relevant sind, die erstens von den Neurowissenschaftlern selbst genutzt werden und bei denen zweitens die Wissenschaftler überzeugt sind, dass die Berichterstattung Einfluss auf die öffentliche Meinung zur Wissenschaft und auf forschungspolitische Entscheidungen hat. Angesichts der eingangs geschilderten Entwicklungen im Mediensystem bestand Unklarheit, ob ein solches "Feedback" in erster Linie noch von klassischen journalistischen Medien (gedruckten Zeitungen und Zeitschriften, Hörfunk und Fernsehen) ausgeht, oder aber vom Online-Journalismus bzw. von nicht-journalistischen "neuen Medien" wie Facebook, Twitter oder Blogs. Die Ergebnisse der Befragung wurden kürzlich in der Zeitschrift BioScience veröffentlicht (Allgaier et al. 2013). Dieser Beitrag fasst die wesentlichen Befunde zusammen.

Erhebungsmethodik

Um die eigene Mediennutzung sowie die wahrgenommenen Effekte der wissenschaftsbezogenen Medieninhalte auf öffentliche Meinung und politische Entscheidungsfindung zu beleuchten, wurden insgesamt 1250 Neurowissenschaftler in Deutschland und USA per E-Mail kontaktiert und gebeten, an einer Online-Umfrage teilzunehmen. Die Stichprobe bestand aus einer Zufallsauswahl von Autoren von Artikeln in neurowissenschaftlichen Zeitschriften. Dabei wurden nur solche Wissenschaftler berücksichtigt, die an mindestens acht einschlägigen Publikationen in einem Zeitraum von zwei Jahren beteiligt waren. Entsprechend basieren die Ergebnisse auf einer Befragung von forschungserfahrenen und publizierenden Neurowissenschaftlern.

Die Rücklaufquoten – berechnet auf der Basis der Netto-Stichproben, d.h. unter Ausschluss der zum Beispiel aufgrund veralteter E-Mail-Adressen nicht erreichten Adressaten - betrugen nach mehreren Erinnerungen 21,3% (USA) bzw. 32,6% (Deutschland). Die unterschiedlich hohen Rücklaufquoten in den beiden Ländern waren aus früheren Studien bekannt; um dennoch etwa gleich viele Antworten aus den beiden Ländern für die Auswertung zur Verfügung zu haben, wurden die Stichprobengrößen entsprechend angepasst. Die statistische Auswertung beruht auf 131 Antworten von Neurowissenschaftlern in den USA und 126 Antworten von Neurowissenschaftlern in Deutschland. Die Befragung wurde Ende 2010 in beiden Ländern in englischer Sprache durchgeführt.

Der Fragebogen enthielt einige Fragen zu soziodemografischen Merkmalen (Alter und

Neuro *forum* 2/13 75

¹ Über einen anderen Teil der Projektergebnisse wurde bereits im Neuroforum, Heft 4/2012, berichtet.

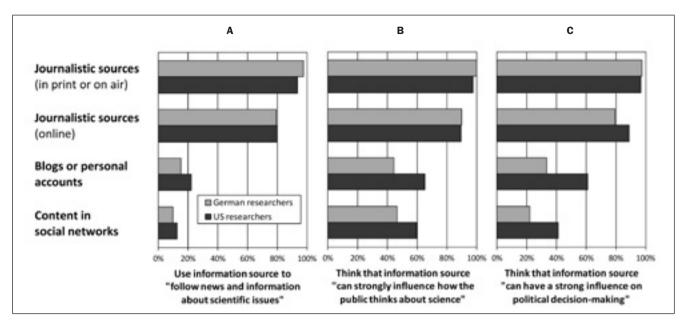


Abb. 1: Mediennutzung und wahrgenommener Medieneinfluss auf die öffentliche Meinung und politische Entscheidungsfindung von Neurowissenschaftlern in den USA und Deutschland. (Die Verwendung der Abbildung erfolgt mit freundlicher Genehmigung der Zeitschrift BioScience. Die genauen Frageformulierungen, eine detaillierte Darstellung der Ergebnisse sowie Informationen über die statistische Signifikanz von Länderunterschieden finden sich im "Supplemental Material" von Allgaier et al. 2013.)

Geschlecht) sowie zur beruflichen Situation (z.B. Leitungsfunktion). Vor allem aber wurden die Teilnehmer der Befragung gebeten, Angaben zur eigenen Mediennutzung und zu den wahrgenommenen Effekten verschiedener Medien zu machen:

- Welche (öffentlichen) medialen Informationsquellen gedruckt, gesendet oder online – nutzen die Befragten, um Nachrichten und Informationen über wissenschaftliche Themen zu verfolgen?
- 2) Welchen Informationsquellen unterstellen die Befragten einen starken Einfluss auf die öffentliche Meinung über Wissenschaft?
- 3) Welchen Informationsquellen unterstellen sie einen starken Einfluss auf die politische Entscheidungsfindung bei forschungs- und wissenschaftspolitischen Themen?

Die Befragten hatten jeweils die Möglichkeit, in einer umfangreichen Liste von Medientypen diejenigen zu markieren, die sie selbst nutzen bzw. denen sie einen starken Einfluss auf die öffentliche Meinung über Wissenschaft und politische Entscheidungsfindung zuschreiben. Die Liste der Medientypen umfasste überregionale Zeitungen, Regionalzeitungen, Nachrichtenmagazine, populärwissenschaftliche Magazine, Wirtschaftsmagazine (jeweils mit den Unterkategorien "Print", "Online" und "Blog"), Radio, Fernsehen (jeweils mit den Unterkategorien "On Air" und "Online"), ausschließlich online erscheinende Maga-

zine, sowie Blogs und soziale Netzwerke. In Klammern wurden jeweils länderspezifisch unterschiedliche Beispiele für die entsprechenden Medientypen angegeben, also etwa "Bild der Wissenschaft" und "Spektrum der Wissenschaft" als Beispiele für populärwissenschaftliche Printmedien in Deutschland und "Popular Science", "Scientific American" und "Discover" als entsprechende Beispiele für die USA.

Ergebnisse

Nutzung unterschiedlicher Medienquellen. Die Erhebung ergab, dass Neurowissenschaftler in beiden Ländern journalistische Medien nach wie vor am häufigsten nutzen und die "neuen Medien" wie soziale Netzwerke und Blogs als Informationsquellen über öffentlich thematisierte Wissenschaft vergleichsweise selten genutzt werden (Abbildung 1a). Bei Unterschieden im Detail ist das generelle Bild, das die Befragung hinsichtlich der Mediennutzung von Neurowissenschaftlern zeichnet, in beiden Ländern recht ähnlich.

Im Einzelnen zeigt sich, dass vor allem nationale Zeitungen – sowohl in der Print- als auch in der Online-Version – Neurowissenschaftlern als populäre Informationsquelle über allgemeine wissenschaftliche Themen dienen. Dabei benutzen US-Forscher relativ häufiger die Online-Versionen nationaler Zeitungen, deutsche Forscher dagegen die herkömmlichen gedruckten Versionen.

Auch im Hörfunk und Fernsehen wird die Berichterstattung über Wissenschaft in beiden Ländern von je etwa zwei Dritteln der Forscher verfolgt. Magazine, wie etwa der "Spiegel" oder "Time Magazine", werden sowohl in den gedruckten wie auch in den Online-Versionen häufiger in Deutschland als in den USA genutzt. Und schließlich sind auch regionale Zeitungen in beiden Ländern noch von Bedeutung. Während diese in Deutschland vor allem in der Printversion gelesen werden, lesen mehr der amerikanischen Befragten diese auch in der Online-Version. In Deutschland lesen darüber hinaus mehr Neurowissenschaftler populärwissenschaftliche Zeitschriften als in den USA. Insgesamt lässt sich feststellen, dass US-Forscher eine größere Affinität zu Onlineversionen von Zeitschriften und Zeitungen haben als deutsche Forscher.

Nur ein kleiner Anteil der Befragten (19%) nutzt Blogs als Informationsquelle über Wissenschaftsthemen; in den USA (22%) geschieht dies etwas häufiger als in Deutschland (15%). Von den Befragten in den USA (13%) benutzen zwar etwas mehr als in Deutschland (10%) soziale Online-Netzwerke wie Facebook als Informationsquelle, insgesamt spielen die sozialen Netzwerke jedoch nur eine verhältnismäßig geringe Rolle.

Wir erwarteten eine deutliche Altersabhängigkeit der Mediennutzung, speziell eine deutlich häufigere Nutzung der neuen Medien durch jüngere Forscher. Zur Analyse

der Altersabhängigkeit der Mediennutzung wurde das Alter der Befragten als dichotome Variable kodiert: 21% der Befragten waren jünger als 40 Jahre; 79% waren 40 Jahre alt oder älter. In der Tat fanden sich einige Unterschiede. Die älteren Forscher nutzen eher Printversionen von Zeitungen; jüngere Forscher dagegen eher die Online-Versionen. Außerdem verfolgen jüngere Forscher (21%) etwas häufiger als ältere Forscher (10%) populärwissenschaftliche Inhalte in sozialen Online-Netzwerken. Insgesamt aber dominierte sowohl bei jüngeren als auch bei älteren Forschern die Nutzung journalistischer Kanäle gegenüber der Nutzung von Blogs und sozialen Online-Netzwerken. Hier ist allerdings anzumerken, dass die Generation der ganz jungen Nachwuchswissenschaftler – Doktoranden und Postdocs – aufgrund unseres Auswahlverfahrens nur begrenzt in der Stichprobe repräsentiert ist.

Zuschreibung von Effekten auf die öffentliche Meinung. Fast alle befragten Forscher gehen davon aus, dass "klassische" journalistische Medien wie Zeitungen, Zeitschriften, Hörfunk und Fernsehen, aber auch die Online-Varianten dieser Medien, einen starken Einfluss darauf ausüben können, wie die Öffentlichkeit über wissenschaftliche Themen denkt. Der Unterschied zwischen journalistischen Medien und neuen Medien in der Zuschreibung von Wirkungen auf die öffentliche Meinung ist dabei wesentlich geringer als der Unterschied in der Nutzung. Es gibt dabei einen deutlichen Länderunterschied: Die neuen Medien (Blogs und soziale Netzwerke) werden von den US-Forschern als erheblich einflussreicher angesehen als von deutschen Forschern (Abbildung 1b).

Besonders hoher Einfluss wird den nationalen Prestigezeitungen, den Nachrichtenmagazinen sowie dem Fernsehen zugeschrieben; in Deutschland auch den Boulevardzeitungen (z.B. "Bild"). Im Vergleich von Print- und Online-Versionen von Zeitungen und Zeitschriften schätzen die Befragten die gedruckten Versionen generell als einflussreicher ein. Über die Hälfte der befragten Neurowissenschaftler in beiden Ländern schreibt populärwissenschaftlichen Zeitschriften sowohl als Print- als auch als Online-Version ein starkes Einflusspotenzial auf die öffentliche Meinung zu. US-Forscher schätzen tendenziell die Online-Varianten von Medien als einflussreicher ein als die deutschen Wissenschaftler.

Obwohl weniger als 20% der Befragten angeben, Blogs selbst zu nutzen, unterstellen ihnen 44% der deutschen und 65% der amerikanischen Wissenschaftler einen starken Einfluss auf die öffentliche Meinung. Dabei lässt sich ein ähnlicher Länderunter-

schied wie bei der Nutzung beobachten. US-Forscher geben häufiger an, dass Blogs einen starken Einfluss auf die öffentliche Meinung haben, als deutsche Forscher. Ähnliches gilt für die sozialen Netzwerke: Trotz relativ seltener eigener Nutzung unterstellen Neurowissenschaftler in beiden Ländern den sozialen Online-Netzwerken relativ häufig ein starkes Wirkungspotenzial auf die öffentliche Meinung. Auch hier sehen Befragte aus den USA häufiger einen starken Einfluss auf die öffentliche Meinung als die Befragten aus Deutschland.

Zuschreibung von Effekten auf politische Entscheidungsfindung. Bei der Zuschreibung von Effekten unterschiedlicher medialer Informationsquellen auf wissenschaftsbezogene Entscheidungen politischer Entscheidungsträger findet sich ein ähnliches Bild wie bei der Frage nach dem Einfluss auf die öffentliche Meinung. Fast alle Befragten schreiben den "klassischen" journalistischen Medien sowie den journalistischen Online-Medien einen starken Einfluss auf die politische Entscheidungsfindung zu, mit deutlichem Abstand folgen Blogs und soziale Netzwerke. Signifikante Länderunterschiede gibt es hier aber nicht nur bei den neuen Medien (Blogs und soziale Netzwerke), sondern auch bei den journalistischen Online-Medien. In beiden Ländern gelten klassische journalistische Medien als einflussreicher als die Online-Varianten, aber deutsche Forscher differenzieren bei den erwarteten politischen Effekten deutlicher als US-Forscher zwischen klassischem Journalismus und Online-Journalismus (Abbildung 1c).

Auch bei der Frage nach politischen Effekten gelten nationale Zeitungen, Nachrichtenmagazine sowie das Fernsehen als besonders einflussreich. In Deutschland rechnen zudem 83% der Befragten damit, dass Boulevardzeitungen einen starken Einfluss auf politische Entscheidungsfindungsprozesse haben. Bei der Einschätzung des Einflusses von sozialen Online-Netzwerken sagen fast doppelt so viele Neurowissenschaftler in den USA (41%), dass diese einen starken Einfluss auf die politische Entscheidungsfindung haben, als in Deutschland (22%). Während Blogs annähernd so häufig starker Einfluss auf politische Entscheidungen wie auf die öffentliche Meinung zugemessen wird, wird das politische Wirkungspotenzial von sozialen Netzwerken in beiden Ländern deutlich schwächer eingeschätzt als ihr Einfluss auf die öffentliche Meinung.

Schlussfolgerungen

Zum gegenwärtigen Zeitpunkt nutzen Neurowissenschaftler in Deutschland und in

den USA journalistische Medien zur allgemeinen Information über wissenschaftliche Themen erheblich häufiger als Blogs und soziale Netzwerke. Außerdem unterstellen sie journalistischen Medien deutlich häufiger ein starkes Wirkungspotenzial auf die Meinungen der Öffentlichkeit sowie auf wissenschaftsbezogene politische Entscheidungsprozesse als den neuen Medien. Es bestehen einige alters- und länderspezifische Unterschiede: In den USA und von jüngeren Wissenschaftlern werden die neuen Medien häufiger genutzt und ihnen wird auch häufiger ein starkes Wirkungspotenzial zugeschrieben. Eingeschränkt gilt dies auch für den Vergleich des klassischen Journalismus mit dem Online-Journalismus.

In Bezug auf unsere Ausgangsfrage, welche Medien ein gesellschaftliches Feedback in die Wissenschaft vermitteln können, schließen wir aus dieser Erhebung, dass es derzeit immer noch in erster Linie die journalistischen Medien sind, einschließlich ihrer Online-Varianten, von denen ein solches Feedback zu erwarten ist. Viele befragte Neurowissenschaftler sehen zwar das Wirkungspotenzial der neuen Medien, nutzen sie selbst jedoch nicht. Möglicherweise liegt das daran, dass sie die Nutzung von Blogs und sozialen Netzwerken als zeitaufwändiger betrachten als die Nutzung journalistischer Medien, oder dass sie ihre einmal erworbenen Mediennutzungsgewohnheiten beibehalten.

Das Muster der Länder- und Altersunterschiede lässt allerdings vermuten, dass auch in Deutschland die Nutzung der neuen Medien durch Wissenschaftler zunehmen wird. Jüngere Wissenschaftler rücken nach, die mit den neuen Medien aufgewachsen sind; mit dem Wandel des Mediensystems, der in den USA bereits weiter fortgeschritten ist als in Deutschland (BITKOM 2012), dürften die Anreize zunehmen, auch die neuen Medien zu nutzen (vgl. Nentwich und König 2012). Wohin die Entwicklung letztlich führt, ist aber nicht sicher abzusehen.

Literatur

Allgaier, J., Dunwoody, S., Brossard, D., Lo, Y.-Y. und Peters, H. P. (2013): Journalism and Social Media as Means of Observing the Contexts of Science. *BioScience* 63: 284-287.

BITKOM – Bundesverband Informationswirtschaft, Telekommunikation und neue Medien e. V. (2012): Soziale Netzwerke: Eine repräsentative Untersuchung zur Nutzung sozialer Netzwerke im Internet. 2. Aufl., Berlin: BITKOM, www.bitkom.org/files/documents/ SozialeNetzwerke.pdf.

Brossard, D. (2013): A Brave New World: Challenges and opportunities for communicating about biotechnology in new information

environments. In: Weitze, M.-D.; Puehler, A.; Heckl, W.M.; Müller-Röber, B.; Renn, O.; Weingart, P. und Wess, G. (Hrsg.): *Biotechnologie-Kommunikation: Kontroversen, Analysen, Aktivitäten.* Heidelberg: Springer; 427-445.

Brumfiel, G. (2009): Supplanting the Old Media? *Nature* 458: 274-277.

Friedman, S. M., Dunwoody, S. und Rogers, C. L. (Hrsg.) (1986): *Scientists and Journalists: Reporting Science as News*. New York: The Free Press

Nentwich, M. und König, R. (2012): *Cyberscience* 2.0: Research in the Age of Digital Social Networks. Frankfurt: Campus.

Nielsen, R. K. (2012): Ten years that shook the media world. Big questions and big trends in international media developments. Report. Oxford: University of Oxford, Reuters Institute for the Study of Journalism.

Peters, H. P., Brossard, D., de Cheveigne, S., Dunwoody, S.; Kallfass, M.; Miller, S. und Tsuchida, S. (2008): Science communication: Interactions with the mass media. *Science* 321: 204-205

Rödder, S. (2009): Wahrhaft sichtbar: Humangenomforscher in der Öffentlichkeit. Baden-Baden: Nomos.

Kurzbiografien

Joachim Allgaier ist Soziologe am Institut für Neurowissenschaften und Medizin:

Ethik in den Neurowissenschaften des Forschungszentrums Jülich und Honorary Fellow an der School of Journalism and Mass Communication der University of Wisconsin-Madison, USA.

Hans Peter Peters ist Kommunikationswissenschaftler am Institut für Neurowissenschaften und Medizin: Ethik in den Neurowissenschaften des Forschungszentrums Jülich und Honorarprofessor für Wissenschaftsjournalismus an der Freien Universität Berlin.

Dominique Brossard ist Professorin am Department of Life Sciences Communication der University of Wisconsin-Madison, USA.

Sharon Dunwoody ist Evjue-Bascom Professorin an der School of Journalism and Mass Communication der University of Wisconsin-Madison, USA.

Yin-Yueh Lo ist wissenschaftliche Mitarbeiterin am Institut für Neurowissenschaften und Medizin: Ethik in den Neurowissenschaften des Forschungszentrums Jülich und Doktorandin am Institut für Publizistik- und Kommunikationswissenschaft der Freien Universität Berlin.

Korrespondenzadressen

Joachim Allgaier, Hans Peter Peters, Yin-Yueh Lo

Forschungszentrum Jülich Institut für Neurowissenschaften und Medizin INM 8: Ethik in den Neurowissenschaften 52425 Jülich

E-Mail: jo.allgaier@fz-juelich.de h.p.peters@fz-juelich.de y.lo@fz-juelich.de

Dominique Brossard

Department of Life Sciences Communication University of Wisconsin-Madison 1545 Observatory Drive Madison, WI 53706, USA E-Mail: dbrossard@wisc.edu

Sharon Dunwoody

School of Journalism and Mass Communication University of Wisconsin-Madison 821 University Avenue Madison, WI 53706, USA E-Mail: dunwoody@wisc.edu

Protokoll der Mitgliederversammlung

Donnerstag, 14. März 2013, Hörsaal 11 auf der 10. Göttinger Jahrestagung der Neurowissenschaftlichen Gesellschaft e.V.

Versammlungsleiterin ist die Präsidentin der Neurowissenschaftlichen Gesellschaft, Prof. Dr. Herta Flor.

Protokollführer ist der Generalsekretär der Neurowissenschaftlichen Gesellschaft, Prof. Dr. Christian Steinhäuser.

Die Zahl der erschienenen Mitglieder beträgt 45

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

Beginn: 12.00 Uhr **Ende:** 13.00 Uhr

Tagesordnung

- 1. Begrüßung durch die Präsidentin
- 2. Bestätigung des Protokolls der letzten Mitgliederversammlung
- 3. Bericht des Schatzmeisters
- 4. Mitteilungen

- 5. Bericht zur Göttinger Jahrestagung 2011
- 6. Wahl des neuen Vorstandes
- 7. Aktivitäten der Gesellschaft
- 8. Verschiedenes

1. Begrüßung durch die Präsidentin

H. Flor begrüßt die Anwesenden und eröffnet die Sitzung.

2. Bestätigung des Protokolls der letzten Mitgliederversammlung

Das Protokoll der letzten Mitgliederversammlung vom 15. Juli 2012 ist in der Ausgabe 3/2012 von Neuroforum erschienen. Es wird mit 45 Ja-Stimmen, 0 Enthaltung und 0 Nein-Stimmen angenommen.

3. Bericht des Schatzmeisters/ Bericht der Kassenprüfer

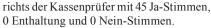
Die Finanzlage der NWG ist unverändert stabil, das Anlagekapital liegt seit 4 Jahren



bei ca. 180.000 Euro. Die Erhöhung der Mitgliedsbeiträge im Jahr 2012 hat zusätzliche Einnahmen von ca. 25.000 Euro eingebracht. Die meisten anderen Posten sind gleich geblieben, auch gibt es viele Durchlaufposten wie die Zuwendungen von FENS oder die Forschungspreise. Die größten Posten auf der Ausgabenseite sind die Druckkosten für Neuroforum und die Personalkosten, die aber auch das FENS-Personal mit abdecken. Die Grafik zur Vermögensentwicklung der NWG zeigt einen Höhepunkt im Jahr 2010, was auf die Anschubfinanzierung des Internetportal-Projektes durch die Gemeinnützige Hertie-Stiftung zurückzuführen ist.

Die Einnahmen und Ausgaben der NWG im Jahr 2012 wurden am 26. Februar 2013 von den Kassenprüfern Rüdiger Veh und Hans-Joachim Pflüger geprüft. Die Kassenprüfer bestätigen eine korrekte Kontenführung und empfehlen der Mitgliederversammlung, den Schatzmeister zu entlasten.

Die Mitgliederversammlung entlastet den Schatzmeister auf der Grundlage des Be-



H. Flor schlägt der Mitgliederversammlung als Kassenprüfer für die Prüfung der Jahresabrechnung 2013 wieder Rüdiger Veh und als Nachfolgerin für Hans-Joachim Pflüger, der als Vizepräsident diese Aufgabe nicht mehr übernehmen kann, Constance Scharff, beide Berlin, vor. Die Mitgliederversammlung stimmt dem Vorschlag mit 45 Ja-Stimmen, 0 Enthaltung und 0 Nein-Stimmen zu.

4. Mitteilungen

Mitgliederzahlen

Die Mitgliederzahlen stagnieren, seit Sommer 2012 ist kaum ein Zuwachs zu verzeichnen. Auch die Verteilung auf die Sektionen ist unverändert. H. Flor schlägt vor zu versuchen, im Bereich Kognitive Neurowissenschaften neue Mitglieder einzuwerben. Die Idee, wie bei der SfN nur Abstracts von Mitgliedern für die Tagung zuzulassen, wird kurz diskutiert. Dieses Vorgehen hat den Nachteil, dass es viele nicht wirklich an der Gesellschaft interessierte Mitglieder bringt. Die Mehrheit der Anwesenden spricht sich dagegen aus.

Bericht FENS

Das neu im Juli 2012 in Barcelona gewählte FENS Executive Committee hat kein deutsches Mitglied, aber in den anderen FENS Gremien sind deutsche Neurowissenschaftler als Committee-Mitglieder und -Chairs vertreten. S. Treue als Chair des Care Committees (committee for animals in research) von FENS ist auch Mitglied des CAR Committees der SfN.

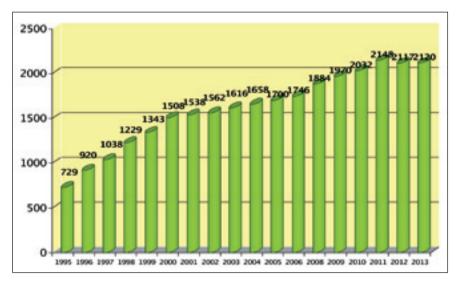


Abb. 1: Entwicklung der Mitgliederzahlen 1995-2013 (Stand 1. März 2013)

Beim FENS Forum in Barcelona waren deutsche Neurowissenschaftler mit knapp 1.000 Teilnehmern sehr gut vertreten. Das FENS Forum 2018 wird in Berlin stattfinden. Die nächsten FENS Meetings sind das FFRM in Prag im September 2013 und die Dynamic Brain Conference im Herbst 2013.

Das FENS Office wird sukzessive in Brüssel ausgebaut und wird langfristig in Berlin eingestellt.

5. Bericht zur Göttinger Tagung

Die Neuerungen bei der Göttinger Tagung werden gut angenommen. Es gibt nun vier statt nur drei Poster Sessions und damit verbunden mehr Platz für die Poster, Tagungsende ist nun schon am Samstag, an dem es auch keine Industrieausstellung mehr gibt, und es wurden zwei neue Lectures eingeführt, die Norbert Elsner Lecture und die von Hertie mit 6.000 Euro unterstützte Hertie Foundation Lecture. Die ebenfalls neu eingeführten Studentenvorträge in den Symposien müssen allerdings noch besser bekannt gemacht werden, hier war die Resonanz zum Teil eher gering.

Nach wie vor besteht bei einigen Sektionen eine Diskrepanz zwischen der Sektionsstärke und der Zahl der Teilnehmer in Göttingen. Dies betrifft vor allem die Klinischen Neurowissenschaften und die Neuropharmakologie, wo die Teilnehmerzahl in Göttingen wesentlich geringer ist, und die Kognitiven

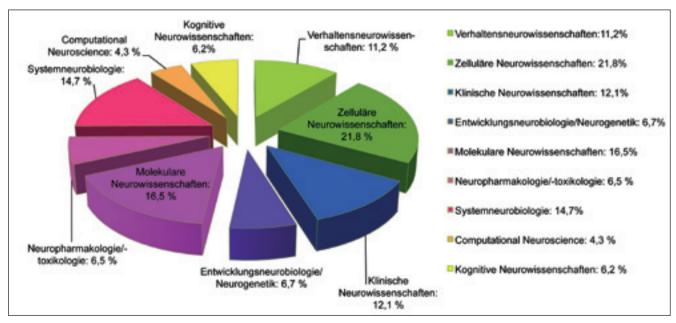


Abb. 2: Sektionszugehörigkeit (Stand 1. Februar 2013) Im Vergleich zum Vorjahr sind nur minimale Schwankungen zu verzeichnen.

Neuro *forum* 2/13 79

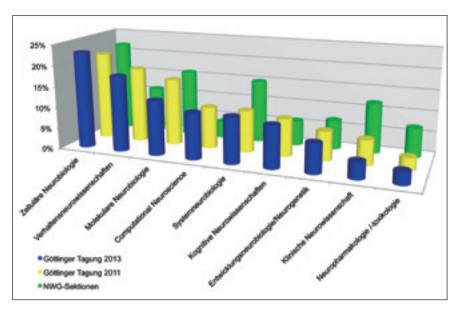


Abb. 3: Vergleich der Anzahl der Mitglieder in den Sektionen der NWG mit der Anzahl der Teilnehmer an der Göttinger Tagung, aufgeteilt nach Sektionen (Stand: 1. März 2013)

Neurowissenschaften, bei denen die Sektion kleiner ist.

Der Rückgang der Teilnehmerzahl um ca. 200 Teilnehmer wurde im Vorstand diskutiert. Als Grund wurde eine Zunahme an fachspezifischen Tagungen genannt, aber auch die im Mai stattfindende französische Tagung, die in Kooperation mit der NWG durchgeführt wird. Es wird angeregt, die Themen der Symposien zu hinterfragen und beim nächsten Mal sicherzustellen, dass alle Gebiete gut abgedeckt sind. Auch könnten mehr Satellitensymposien eingeworben werden. Einerseits könnten gute, aber dennoch abgelehnte Symposien als Satellitensymposien gehalten werden. Andererseits könnten Göttinger Gruppierungen gezielt aufgefordert werden, Satellitensymposien anzubieten (SFBs, Exzellenzcluster etc.).

Auch könnten noch mehr parallele Symposien, bei Platzmangel eventuell auch außerhalb des Hörsaalgebäudes, stattfinden. Damit könnte ein noch breiteres Publikum angesprochen werden. Eine Meinungsumfrage ergibt allerdings, dass dies nur knapp die Hälfte der Anwesenden befürwortet. Stattdessen wird der Vorschlag befürwortet, die Symposien zu verkürzen und damit mehr Zeit und Raum für zusätzliche Symposien zu schaffen.

Es wird angeregt, bei der nächsten Tagung das aktuelle Programm immer zeitgleich auf eine Leinwand im Foyer zu projizieren. Die gedruckte Version des Programms soll beibehalten werden. Es sollte aber überlegt werden, ob die Mitglieder dieses nicht billiger als Nichtmitglieder erwerben können.

H. Flor dankt den lokalen Organisatoren und der Berliner Geschäftsstelle für die Organisation der Tagung.

6. Wahl des neuen Vorstandes

Der neue Vorstand wurde auf der Website der NWG vorgestellt. H. Flor heißt die neuen Vorstandsmitglieder im Amt willkommen und verabschiedet die alten. Der neue Vorstand wird mit dem Ende der Tagung am Samstag sein Amt antreten.

Die Mitgliederversammlung entlastet den alten Vorstand mit 45 Ja-Stimmen, 0 Enthaltung und 0 Nein-Stimmen.

7. Aktivitäten der Gesellschaft

Neuroforum

Neuroforum hat seit Anfang 2013 Heiko Luhmann aus Mainz als neuen Editor-in-Chief. H. Kettenmann gibt das Amt nach 17 Jahren Redaktionsleitung ab. H. Flor dankt ihm für sein langjähriges Engagement für die Zeitschrift.

Lehrerfortbildung

Für die Lehrerfortbildung 2012 konnte wieder ein attraktives Programm zusammengestellt werden. Das Programm läuft seit Herbst 2012 nicht mehr im kalenderjährlichen Rhythmus, sondern nach Schuljahr. Für das Programm 2013 wird im Mai wieder ein Aufruf für Vorschläge per Rund-E-Mail verschickt werden. Einsendeschluss wird der 15. Juni 2013 sein.

Methodenkurse

H. Flor dankt A. Reichenbach für die langjährige Koordination der Methodenkurse. Auch dafür sind Vorschläge für das Programm 2013/2014 willkommen, Einsendeschluss ist der 15. Juli 2013.

Hertie-Internetportal

Das Hertie-Internetportal ist mit einem Stand auf der Tagung vertreten. Das Portal ist seit Sommer 2011 online und wird weiter ausgebaut. Allerdings ist langfristig die Finanzierung unklar. Die Hertie-Stiftung plant einen stufenweisen Rückzug und somit ist erst einmal nicht zu erwarten, dass sie das Projekt nach Ablauf des Vertrags mit der NWG sofort beendet. Langfristig müssen aber andere Finanzquellen gefunden werden, was momentan eruiert wird.

Tierschutz

S. Treue berichtet, dass Ende 2012 die Frist für die Umsetzung der EU-Direktive war, bisher aber europaweit kaum etwas umgesetzt wurde. In Deutschland fällt die neue Gesetzgebung vor allem in das Ressort der Landwirtschaft. Im Moment liegt ein Gesetzentwurf beim Bundespräsidenten zur Unterschrift. Details werden allerdings in Verwaltungsvorschriften geregelt, welche aber noch nicht fertig sind, weshalb der Bundespräsident auch noch nicht unterschrieben hat.

S. Treue verweist auf den von ihm organisierten Workshop, der morgen auf der Tagung stattfinden wird. Andreas Kreiter aus Bremen wird über das Gerichtsurteil berichten, das er in seinem Prozess gegen die Tierschutzbehörde gewonnen hat, die ihm Versuche mit Affen untersagen wollte.

Preise

2012/2013 gingen alle von der NWG verliehenen Preise – der Till Photonics-Technologiepreis 2013, der Schilling-Forschungspreis 2013 und der Jugend forscht-Preis 2012 – an Frauen.

Französische Jahrestagung

H. Flor verweist auf die französische Jahrestagung, die vom 21.-24. Mai 2013 in Lyon stattfinden wird und zu der die NWG als Partner eingeladen wurde.

8. Verschiedenes

Es werden keine Ergänzungen gewünscht.

Prof. Dr. Herta Flor (Präsidentin)

Protokollführer

Prof. Dr. Christian Steinhäuser
(Generalsekretär)

Who ist who im Vorstand der Neurowissenschaftlichen Gesellschaft? Die neuen Vorstandsmitglieder der Amtsperiode 2013 – 2015 stellen sich vor





Prof. Dr. Hans-Joachim Pflüger, Berlin *Vizepräsident*

Werdegang

Studium der Fächer Biologie und Chemie an der Universität Stuttgart

1976 Promotion an der Universität Kaiserslautern.

1976-1977 DFG-Stipendiat an der University of Cambridge, UK

1977-1980 Wissenschaftlicher Assistent an der Universität Bielefeld und dann

1980-1987 an der Universität Konstanz mit Habilitation (1985)

seit 1987 Professor für Funktionelle Neuroanatomie/Neurobiologie an der Freien Universität. Mehrere längere Forschungsaufenthalte in USA (u.a. in Tucson und Tempe, Arizona, USA), Neuseeland und Israel.

2008-2011 Mitglied des DFG Fachkollegiums Neurowissenschaften,

2000-2003 Zoologie

1992-2003 Schatzmeister der NWG und von FENS (2011/12),

seit 2009 Mitglied des WERC der IBRO, Präsident der International Society for Invertebrate Neurobiology (ISIN, Tihany, Ungarn, 1999 bis 2003)

2003-2012 Vorsitzender der Bundesjury Biologie von "Jugend forscht"

2007-2012 Councillor der International Society for Neuroethology, vielfältige Gutachtertätigkeit für DFG, DAAD, AvH,

IBRO, bbsrc (UK), ANR (Frankreich), FWF (Österreich), RFF (Belgien), ISF (Israel), US-Israel Binational Science Foundation.

1989-1995 Sprecher von zwei Forschergruppen und (seit 2010, DFG FOR 1363), Mitglied des Berlin Bernstein Center for Computational Neuroscience.

Organisator und Mitglied des Lehrkörpers mehrerer internationaler Schulen: z.B. Co-Organisation der International School on "Functional Neuroanatomy and Neurobiology of Invertebrate Animals", White Sea Station of Moscow State University (PoselokPrimorskiy, Karelien, 2012), 2nd Kemali-IBRO-School on Invertebrate Neurobiology (Neapel, 2011), FENS-Hertie Winterschool on "The design of neuronal networks: Contributions from Invertebrates" (Obergurgl, 2008), European Nerve Net School (ENNS) in Bordeaux (2000 und 2002).

Wissenschaftliche Schwerpunkte

Hans-Joachim Pflügers Forschungsthematik beschäftigt sich im weitesten Sinne mit der Fragestellung, wie Bewegungen im ZNS erzeugt werden und durch Informationen von Sinnesorganen und von neuromodulatorischen Neuronen, welche biogene Amine frei setzen, moduliert werden. Seine Arbeitsgruppe untersucht dies im Rahmen der biologischen Grundlagenforschung und in einem vergleichendneurobiologischen Ansatz an Insekten, wobei neben den (elektro-)physiologisch gut zugänglichen großen Insekten wie Wanderheuschrecken und Tabakschwärmern wegen der genetischen Manipulierbarkeit auch zunehmend Experimente an der Taufliege, Drosophila melanogaster, durchgeführt werden. Neben den Verhaltensuntersuchungen interessieren ihn vor allem die Beziehungen zwischen Struktur und Funktion einzelner Neurone und dazu werden neuroanatomische Analysen ganzer Nervensystem durch inklusive räumlicher Rekonstruktionen durchgeführt.

Außer für die Neurowissenschaft begeistert er sich für die Ornithologie und die Meeresbiologie sowie für Fragen des Naturschutzes, der Wissenschaftsgeschichte und der Wissenschaftsethik.

Adresse

Prof. Dr. Hans-Joachim Pflüger

Freie Universität Berlin Fachbereich Biologie, Chemie, Pharmazie Institut für Biologie, Neurobiologie Königin-Luise-Straße 28-30 14195 Berlin

Tel.: +49 30 83854676

E-Mail: pflueger@neurobiologie.fu-berlin.de Homepage: www.neurobiologie.fu-berlin.de



Prof. Dr. Christian Steinhäuser, Bonn *Generalsekretär*

Werdegang

1975 Abitur in Berlin

1977-1982 Physikstudium an der Universität Jena

1982 Diplom in der Abteilung Röntgenphysik

1982-1989 Wissenschaftlicher Assistent am Institut für Neurobiologie und Hirnforschung Magdeburg, Abteilung Membranphysiologie

1983-1984 Teilstudium Medizin, Abschlussprüfung im Fach Physiologie an der Universität Jena

1988 Dissertation an der Biologischen Fakultät, Universität Jena

1989 Postgradualstudium und Fachanerkennung für Physiologie an der Akademie für Ärztliche Fortbildung, Berlin

1990 Wechsel an das Institut für Physiologie der Universität Jena, Leiter einer Arbeitsgruppe

1994 Stipendiat der 'SANDOZ-Stiftung für therapeutische Forschung'; Membranphysiologie

1995 Habilitation für Physiologie

1995-1997 Kommissarische Leitung des Instituts für Physiologie I der Universität Jena

1997 Ruf auf eine C3-Professur 'Experimentelle Neurobiologie' an der Universität Bonn

1998 Wechsel an die Universität Bonn 2006 Ruf auf eine W3 -Professur für Physiologie (Lehrstuhl) an der Universität Frankfurt/M.

2003-2010 Gründung und Leitung des Instituts für Zelluläre Neurowissenschaften an der Medizinischen Fakultät der Universität Bonn, Ko-Organisator des DFG-Schwerpunktprogramms SPP1172, Neuroglia and synapses'

bis 2012 Sprecher des SFB-TR3 ,Mesial temporal lobe epilepsies'

2008-2012 Koordinator des EU Verbundprojekts ,NeuroGLIA'

seit 2009 Organisator und Sprecher des internationalen Masterstudiengangs ,Neurosciences'

Wissenschaftliche Schwerpunkte

Eigenschaften von NG2-Gliazellen und ihre Rolle bei der Informationsverarbeitung; Mechanismen von Neuron-Glia-Interaktionen in verschiedenen Hirnarealen; Rolle der gap junction Kopplung von Radial-Glia bei der adulten Neurogenese; Bedeutung dysfunktionaler Astrozyten für die Entstehung von Temporallappen-Epilepsie

Adresse

Prof. Dr. rer. nat. habil. Christian Steinhäuser

Institut für Zelluläre Neurowissenschaften Universität Bonn Sigmund-Freud-Str. 25

53105 Bonn

Tel: +49 228 28714669 E-Mail: christian.steinhaeuser@ukb.uni-bonn.de

Homepage: www.izn.uni-bonn.de

Prof. Dr. Gerd Kempermann, Dresden

Sektionssprecher Entwicklungsneurobiologie/Neurogenetik



Werdegang

1985 Abitur, Apostelgymnasium Köln; Militärdienst

1986-1993 Medizinstudium in Köln and Freiburg i. Br.

1986-1993 Mitglied Cusanuswerk

1993 Ärztliche Prüfung

1993 Dissertation (summa cum laude) "Immunocytochemic detection of cytochrome P450 in astrocyte cultures - ultrastructural localization and induction by phenytoin" Abt. Neuropathologie, Pathologisches Institut, Albert-Ludwig-Universität Freiburg (Prof. Dr. Benedikt Volk)

1993-1995 Arzt im Praktikum ("AiP"): Abt. Neuropathologie, Pathologisches Institut, Albert-Ludwig-Universität Freiburg

1995 Approbation

1995-1998 Postdoktorand am Salk Institute, Laboratory of Genetics, La Jolla, California, USA (Prof. Fred H. Gage, Ph.D.)

1998-2000 Assistenzarzt und wissenschaftlicher Mitarbeiter: Klinik und Poliklinik für Neurologie, Universität Regensburg

1999 Mitbegründer "Route 28 Summits in Neurobiology" mit Theo D. Palmer (Stanford) and Phillip T. Horner (Seattle): Workshops Doktoranden und Postdoktoranden

2000-2007 Gruppenleiter "Neuronale Stammzellen" Max-Delbrück-Centrum für Molekulare Medizin (MDC) Berlin-Buch

2001-2007 gleichzeitig Gruppenleiter "Neurogene Permissivität" der Volkswagenstiftung, Abt. für Experimentelle Neurologie, Charité, Humboldt-Universität zu Berlin

2002 Habilitation für Experimentelle Neurologie, Charité, Humboldt -Universität zu Berlin; Privatdozent

2004 Fakultät International Max Planck Research School LIFE, Berlin

2004-2008 Senior Fellow MaxNet Aging (Max-Planck-Gesellschaft)

2007-heute Professor für "Genomische Grundlagen der Regeneration", Center for Re-

generative Therapies Dresden (CRTD), DFG-Forschungszentrum und Exzellenzcluster **2009-heute** Sprecher des Dresdner Partnerinstituts des DZNE (Deutsches Zentrum für Neurodegenerative Erkrankungen)

Wissenschaftliche Schwerpunkte

Hauptthemen von Gerd Kempermanns Arbeit sind die Bedeutung von Stammzellen für die Funktion des gesunden und erkrankten Gehirns und die Frage, wie die aktivitätsabhängige Regulation adulter Neurogenese auf molekularer Ebene kontrolliert wird. Seine Hypothese ist, dass neue Nervenzellen im Gyrus dentatus des Hippocampus eine besondere Funktionalität bereitstellen, die für menschliches Denken und Lernen essenziell ist, weil sie die flexible Integration neuer Information in vorbestehende Kontexte erlaubt. Diese Funktion ist bei vielen Demenzen und neurodegenerativen Erkrankungen, aber auch bei der Depression, frühzeitig gestört. Körperliche und geistige Aktivität erhalten die Stammzellaktivität im Hippocampus und können lebenslang ein Potenzial für erfahrungs- und aktivitätsabhängige Plastizität für diese Funktionen bereitstellen (die sog. "neurogene Reserve").

Adresse

Prof. Dr. med. Gerd Kempermann

Deutsches Zentrum für Neurodegenerative Erkrankungen (DZNE) Dresden und CRTD – DFG -Forschungszentrum für Regenerative Therapien Dresden Technische Universität Dresden Fetscherstraße 105, 01307 Dresden Tel.: +49 351 45882201 E-Mail: gerd.kempermann@dzne.de, gerd.kempermann@crt-dresden.de

Homepage: www.dzne.de/standorte/dresden/ forschergruppen/kempermann.html www.crt-dresden.de/index.php?id=44

Prof. Dr. Thomas F. Münte, Magdeburg Sektionssprecher Klinische Neurowissenschaften

Werdegang

1978-1985 Studium der Humanmedizin an der Universität Göttingen

1981-1982 Studium der Neurowissenschaften (Neurosciences) als graduate student der University of California, San Diego

1983 Research Fellow, Dept. of Neurosciences, University of California, San Diego **1985** Ärztliche Prüfung und Approbation als Arzt



1985 Wissenschaftlicher Assistent an der Neurologischen Klinik mit Klinischer Neurophysiologie der Medizinischen Hochschule Hannover

1989 Promotion

1989-1990 Wissenschaftlicher Assistent an der Psychiatrischen Klinik der Medizinischen Hochschule Hannover

1992 Arzt für Neurologie und Habilitation für Neurologie und Klinische Neurophysiologie 1993 Leiter des Labors für Elektrophysiologie der Neurologischen Klinik und Klinischer Oberarzt

1995 Berufung zum Hochschuldozent (C2) und leitender Oberarzt

1996 Gastprofessur in San Diego (Depts. of Cognitive and Neuroscience), parallel Weiterführung der Projekte in Hannover (2 Jahre) 1997 apl. Professor an der Medizinischen Hochschule Hannover

1998 leitender Oberarzt der Neurologischen Klinik der MHH; Leitung (kommissarisch) der Abteilung Neuropsychologie der Ottovon-Guericke-Universität Magdeburg

1999 Ruf auf die C3-Professur Klinische Neuropsychologie der Otto-von-Guericke-Universität Magdeburg; Universitätsprofessor und Abteilungsleiter Neuropsychologie

2010 Ruf auf die W3-Professur Neurologie an der Universität zu Lübeck

Wissenschaftliche Schwerpunkte

In der Abteilung für Neuropsychologie wird Neuropsychologie als Verhaltensneurologie aufgefasst. Thematisch stehen die Zusammenhänge zwischen Verhalten und Gehirn im Vordergrund. Zur Aufklärung von Struktur-Funktionszusammenhängen erscheint es wichtig, einerseits die neuroanatomische Verankerung von kognitiven, emotionalen und exekutiven Funktionen herauszuarbeiten, andererseits die zeitliche Dynamik dieser Prozesse zu untersuchen. Diese verschiedenen Aspekte verlangen unterschiedliche Methoden. Das Spektrum der angewendeten Techniken reicht dabei von

klassischen neuropsychologischen Tests über die Untersuchung von ereigniskorrelierten Hirnpotenzialen und ereigniskorrelierten Magnetfeldern bis hin zur Anwendung der funktionellen Magnetresonanztomografie.

Adresse

Prof. Dr. Thomas F. Münte
Universitätsklinikum Schleswig-Holstein
Campus, Klinik für Neurologie
Ratzeburger Allee 160, 23538 Lübeck
Tel.: +49 451 5002925
E-Mail: thomas.muente@neuro.uni-luebeck.de



Prof. Dr. Michael Koch, BremenSektionssprecher Neuropharmakologie/toxikologie

Werdegang

1979-1985 Studium der Biologie und Chemie an der Universität Konstanz. Diplom in Biologie 1986

1987-1990 Wissenschaftlicher Mitarbeiter am Lehrstuhl für Verhaltensphysiologie (Prof. H. Markl), Promotion (Dr. rer. nat.) an der Universität Konstanz (1990)

1985-1990 Forschungsaufenthalte an der Universität Cambridge (UK) bei Prof. T.W. Robbins und Prof. E.B. Keverne

1990-1996 Wissenschaftlicher Mitarbeiter am Lehrstuhl für Tierphysiologie (Prof. H.-U. Schnitzler) an der Universität Tübingen 1996 Habilitation (Venia legendi in Tierphysiologie)

1996-1999 Heisenberg-Stipendiat der DFG Seit 2000 Professor (C4) für Neuropharmakologie an der Universität Bremen

Wissenschaftliche Schwerpunkte

Forschungsschwerpunkt ist die Untersuchung kognitiver Leistungen von Säugern

am Beispiel von Ratten und die Etablierung von Tiermodellen neuropsychiatrischer Krankheiten. Dabei steht vor allem die Interaktion frontaler Kortexareale mit subkortikalen Hirngebieten (Basalganglien, Amygdala) im Mittelpunkt des Interesses, sowie die akute und chronische Wirkung von Drogen. Methodisch werden vielfältige Verhaltenstests für Lernen, Gedächtnis, Aufmerksamkeit, Motivation und Verhaltensflexibilität eingesetzt. Die Funktion des Gehirns wird durch Drogen und Pharmaka, Antisense-Oligonukleotide oder durch Läsionen modifiziert und im Verhalten der Tiere, elektrophysiologisch oder durch histologisch nachweisbare Aktivitätsmarker gemessen. Zahlreiche histologische Techniken kommen zum Einsatz, um strukturelle Veränderungen im Gehirn zu quantifizieren und mit den gemessenen Verhaltensleistungen zu korrelieren.

Adresse

Prof. Dr. Michael Koch Universität Bremen Institut für Hirnforschung, Abt. Neuropharmakologie COGNIUM, Hochschulring 18 28359 Bremen

Tel.: +49 421 21862970 E-Mail: michael.koch@uni-bremen.de Homepage: www.ifh.uni-bremen.de/koch/



Prof. Dr. Eckhard Friauf, Kaiserslautern *Sektionssprecher Systemneurobiologie*

Werdegang

1974 Abitur

1976-1982 Studium Diplom-Biologie in Marburg

1982-1983 Predoc-Aufenthalt an der New York University Med School, Prof Robert Baker/Rodolfo Lllinas

1983-1987 Promotion an der Universität Tübingen

1987-1989 Postdoc-Aufenthalt an der Stanford University Medical School, Prof Carla Shatz

1989-1995 Wissenschaftlicher Assistent und Habilitation an der Universität Tübingen, Prof Hans-Ulrich Schnitzler

1995-1999 C3-Professor für Physiologie und Neurobiologie an der Universität Frankfurt/M., Fachbereich Medizin

1995-1999 SFB 269 -Projekt "Exzitatorische und inhibitorische Verbindungen im auditorischen Hirnstamm", Universität Frankfurt/M.

1996-1999 Gründungssprecher des DFG-Graduiertenkollegs "Neuronale Plastizität: Moleküle, Strukturen, Funktionen" 1999-2004 C4-Professor für Tierphysiologie an der TU Kaiserslautern

1999-2002 SFB 530-Projekt "Reifung inhibitorischer Synapsen", Universität des Saarlandes Saarbrücken

2000-2006 Mitglied im Bewilligungsund Senatsausschuss der DFG für Graduiertenkollegs

Seit 2004 W3-Professor für Tierphysiologie an der TU Kaiserslautern

2006-2010 Projektleiter im Marie Curie Research Training Program MRTN-CT-2006-035367 "Cavnet: L-type calcium channels in health and disease"

Seit 2012 Mitglied DFG-Fachkollegium "Neurowissenschaften" und beratend im Fachkollegium "Zoologie"

Seit 2012 Koordinator des DFG-Schwerpunktprogramms 1608 "Ultrafast and temporally precise information processing: normal and dysfunctional hearing"

Wissenschaftliche Schwerpunkte

Strukturelle und funktionelle Organisation des zentralen auditorischen Systems. Eckhard Friaufs Forschungsschwerpunkt liegt in der Analyse präziser synaptischer Verschaltungen im auditorischen Hirnstamm. Dazu werden elektrophysiologische, neuroanatomische und proteinanalytische Methoden eingesetzt um die Mechanismen zu entschlüsseln, die der ontogenetischen Ausbildung und dem Erhalt auditorischer Microcircuits zugrunde liegen. Sein besonderes Interesse gilt dem Verständnis der molekularen Komponenten, die die spezifischen Eigenschaften des auditorischen Systems ausmachen. Dazu gehört die außergewöhnliche neuronale Präzision im Mikrosekundenbereich. Auch transgene Tiere kommen hierbei zum Einsatz.

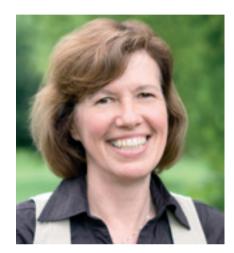
Adresse

Tel.:

Prof. Dr. rer.nat. Eckhard Friauf Fachgebiet Tierphysiologie Fachbereich Biologie TU Kaiserslautern Erwin-Schrödinger-Straße 13 67663 Kaiserslautern

+49 631 2052424

E-Mail: eckhard.friauf@biologie.uni-kl.de Homepage: www.bio.uni-kl.de/tierphysiologie/



Prof. Dr. Charlotte Förster, Würzburg *Sektionssprecherin Verhaltensneurowissenschaften*

Werdegang

1976-1977 Studium der Biologie an der Universität Stuttgart

1977-1981 Studium der Biologie an der Eberhard-Karls-Universität Tübingen

1981-1982 Diplomarbeit an der Eberhard-Karls-Universität Tübingen, wissenschaftlicher Betreuer: Prof. Wolfgang Engelmann 1982-1985 Doktorarbeit an der Eberhard-Karls-Universität Tübingen mit dem Thema "Untersuchungen über das circadiane System von Fliegen"; wissenschaftlicher Betreuer: Prof. Wolfgang Engelmann

1986-1987 Postdoctoral Fellow an der Eberhard-Karls-Universität Tübingen

1988-1992 Maternal Leave

1993-1994 Wiedereinstiegstipendium aus dem Hochschulsonderprogramm II

1994-1995 Postdoctoral Fellow am Max-Planck-Institut für Biologische Kybernetik, Tübingen

1996-1997 Forschungsstipendium der DFG 1998-2000 Margarete-von-Wrangell-Habilitationsstipendium des Landes Baden-Württemberg

2000 Habilitation für das Fachgebiet Zoologie

2001-2009 C3-Professur für Zoologie and der Universität Regensburg

Seit Okt. 2009 W3-Professur für Neurobiologie und Genetik an der Julius-Maximilians-Universität Würzburg

Wissenschaftliche Schwerpunkte

Charlotte Förster interessiert wie Innere Uhren auf molekularer und neuronaler Ebene tagesrhythmischer Prozesse kontrollieren, wie z.B. Schlaf/Wach-Rhythmen von Tieren. Hierfür nutzen wir in erster Linie das Modellsystem Drosophila melanogaster. Schwerpunkt ihrer Forschung ist die Aufklärung der Funktion des neuronalen Uhrnetzwerks im Gehirn, die Synchronisation der in ihm generierten Rhythmen auf den externen Tag-Nacht-Rhythmus und seine Anpassung an saisonale Änderungen der Umwelt.

Adresse

Prof. Dr. Charlotte Förster

Universität Würzburg Biozentrum, Theodor-Boveri-Institut Neurobiologie und Genetik Am Hubland, 97074 Würzburg

Tel.: +49 931 3188823

 $E-Mail: \ \ charlotte. foerster@biozentrum.$

uni-wuerzburg.de

Homepage: www.neurogenetics.biozentrum. uni-wuerzburg.de/



Prof. Dr. Andreas Reichenbach, Leipzig Sektionssprecher Zelluläre Neurobiologie

Werdegang

1968 Abitur

1970-1975 Medizinstudium an der Universität Leipzig

1976-1980 Facharztausbildung (Physiologie) 1980 Promotion: Dr. med.: Retina-Physiologie, Universität Leipzig

1980-1985 wissenschaftlicher Assistent, Carl-Ludwig-Institut für Physiologie, Universität Leipzig

1985-1994 Leiter des Labors für zellulare Neurophysiologie, Carl-Ludwig-Institut für Physiologie, Universität Leipzig

1988 Habilitation: Dr.sc.med. (Dr.med.habil. 1990): Neurobiologie retinaler Glia- (Müller-) zellen, Universität Leipzig

Seit 1994 C3-Professor für Neurophysiologie, Leiter der Abteilung für Neurophysiologie (nunmehr: Pathophysiologie der Neuroglia) am Paul-Flechsig-Instituts für Hirnforschung, Universität Leipzig

Wissenschaftliche Schwerpunkte

Glia-Neuron-Interaktionen, besonders in der Retina (Müllersche Radialgliazelle), Retinaentwicklung, Optik und Mechanik von retinalen Gliazellen und Netzhautgewebe

Adresse

Prof. Dr. Andreas Reichenbach

Universität Leipzig Paul-Flechsig-Institut für Hirnforschung

Jahnallee 59 04109 Leipzig

Tel.: +49 341 9725731 Fax: +49 341 9725739

E-Mail: reia@medizin.uni-leipzig.de Homepage: www.interneuro.de

Daten und Perspektiven zur Göttinger Jahrestagung der Neurowissenschaftlichen Gesellschaft

Herta Flor

Daten zur Tagung

Die 10. Jahrestagung der Neurowissenschaftlichen Gesellschaft fand vom 13. bis 16. März 2013 unter der lokalen Tagungsorganisation durch Herrn Professor Mathias Bähr sowie Frau Professor Inga Zerr statt. Die wissenschaftliche Programmgestaltung durch den NWG-Vorstand erfolgte unter meiner Leitung.

Trotz anfänglich weniger Anmeldungen wurden auch bei dieser Tagung wieder hohe Teilnehmerzahlen verzeichnet: Insgesamt nahmen 1619 Personen teil, davon 899 Studenten, deren Anteil im Vergleich zu den Vorjahren somit weiter zunahm. Die Teilnehmer kamen aus 34 verschiedenen Ländern, 85% waren aus Deutschland. Die Repräsentation der Sektionen auf der Tagung entsprach in etwa ihrer jeweiligen Stärke in der Neurowissenschaftlichen Gesellschaft, lediglich die Klinischen Neurowissenschaften und die Neuropharmakologie/-toxikologie waren unterrepräsentiert, die Computational Neuroscience hingegen war stärker vertreten als in der Gesellschaft.

Diesmal fand die Tagung nicht von Donnerstag bis Sonntag, sondern von Mittwoch bis Samstag statt und enthielt außerdem eine zusätzliche Poster-Session, um die bei der letzten Tagung beklagte Enge bei den Posterpräsentationen zu vermeiden. Die Veranstaltung fand ansonsten im bewährten Format mit einer Mischung von Poster-Präsentationen, Symposien und Plenarvorträgen statt, die auf sehr gute Resonanz stießen.

Im Bereich der Plenarvorträge wurde erstmals die nach dem 2011 verstorbenen Neurowissenschaftler Prof. Norbert Elsner benannte Elsner Lecture abgehalten. Neben seinen herausragenden Verdiensten als Wissenschaftler und Hochschullehrer hatte sich Norbert Elsner besonders durch die langjährige Organisation der Göttinger Neurobiologentagung, die ab 2003 die Tagung der Neurowissenschaftlichen Gesellschaft wurde. um die Neurowissenschaften

Allgemeinen stieß diese Möglichkeit der Präsentation jedoch bei den einbezogenen Jungwissenschaftlern auf sehr positive Resonanz.

Im Namen des gesamten Vorstandes, der Mitglieder der Neurowissenschaftlichen Gesellschaft und aller weiteren Tagungsteilnehmer danke ich Herrn Professor Bähr, Frau Professor Zerr sowie dem Team für die exzellente Organisation der Tagung und dem wissenschaftlichen Programmkomitee für das sehr anregende wissenschaftliche Programm.

Teilnehmerumfrage Göttinger Jahrestagung 2013

Wie schon bei der letzten Tagung wurde auch in diesem Jahr eine Umfrage zur Qualitätssicherung der Tagung unter den Teilnehmern durchgeführt. Im Folgenden

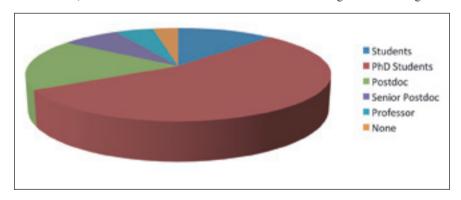


Abb. 1: Beruflicher Status der Teilnehmer an der Umfrage

in Deutschland verdient gemacht. Eine weitere Neuerung war die Hertie Lecture, für die die Gemeinnützige Hertie-Stiftung Mittel bereitstellte. Außerdem fanden Workshops zu den Themen Tierschutz, DFG-Förderung und Publizieren in neurowissenschaftlichen Zeitschriften statt. Erstmalig wurden in jedem Symposium zwei Slots für Nachwuchswissenschaftler vergeben, die allerdings bei dieser Tagung noch nicht alle genutzt wurden. Im

soll die Auswertung dieser Umfrage kurz kommentiert werden.

Der Großteil der Teilnehmer an der Umfrage sind Doktoranden mit ca. 55 %, gefolgt von Postdocs mit etwas über 18%. Dies entspricht auch den Angaben bei den Alterssegmenten, bei denen der Schwerpunkt auf dem Alter 20 – 39 Jahre liegt. Während Professoren mit nur 5% vertreten sind, verzeichnen Postdocs knapp 7%. Die Göttinger Tagung ist damit nach wie vor

eine junge' Tagung. Das Geschlechterverhältnis ist ausgewogen - sehr leicht zugunsten der Frauen - mit 55% weiblichen und 45% männlichen Teilnehmern.

Die wissenschaftliche Qualität der Hauptvorträge und Symposien wird wie im Vorjahr überwiegend als gut bis exzellent beurteilt, ebenso wie die Breite der Themen, die Balance zwischen klinischen und grundlagenwissenschaftlichen Neurowissenschaften und die Möglichkeiten zur Diskussion. Insgesamt wird die Reputation der Göttinger Tagung als positiv betrachtet. Die zeitliche Ausgestaltung des Programms wird von 95% der Befragten als gut bis exzellent bewertet. Auch die Organisation der Tagung bekommt wieder überwiegend gute Noten. Die Atmosphäre der Tagung wurde von über 90% als gut bis exzellent eingestuft. Auch das Social Program wurde vom Großteil der Teilnehmer als gut bis exzellent bewertet,

was verglichen mit der letzten Tagung eine Verbesserung ist. Trotzdem könnte man sich hier die Frage stellen, ob die Studenten eine stärkere Einbindung wünschen und zum Beispiel nach dem Vorbild von FENS ein Programm wie ,Jump up NWG' organisieren möchten.

Mittlere Zufriedenheit ernteten die Angebote für Hotels und das Buchungsprozedere sowie das Buffet, wobei alle anderen Aspekte der Kongressanmeldung und Abstract-Einreichung wiederum überwiegend gut bis exzellent beurteilt wurden. Die Ausschilderung im Hörsaalgebäude könnte noch weiter verbessert werden.

Großes Lob bekamen die studentischen Helfer bei der Tagung, sie wurden fast nur als sehr gut bis gut beurteilt. Auch die Pausen, vor allem die Kaffeestände, bekamen Bestnoten.

Der bei der letzten Tagung beklagte Hauptkritikpunkt, nämlich die Enge der Poster-Sessions, trat diesmal nicht mehr auf. Die Poster-Sessions wurden nun von 95% als gut bis exzellent beurteilt. Bei der letzten Tagung waren dies nur 50%. Auch die vom letzten Mal berücksichtigte Anregung, die Tagung am Samstag enden zu lassen, wurde positiv aufgenommen.

Schließlich wurde noch gefragt, ob eine Druckversion oder eine App-Version des Programmbuchs vorgezogen wird. Für eine App ohne Papierversion votierten nur 21%, 47% wünschen sich eine Papierversion und 32% erachten beides als sinnvoll. Somit sprechen sich 69% letztendlich für ein gedrucktes Programm aus.

Insgesamt zeigt die Auswertung eine generelle Zufriedenheit mit der Tagung.

Knapp 22% der Teilnehmer an der Umfrage hatten auch schon die Göttinger Tagung 2009 besucht. 55% der Teilnehmer wollen zur Göttinger Tagung 2015 gern wiederkommen, 42% wissen es noch nicht, und nur knapp 2% sind sicher, die nächste Tagung nicht wieder zu besuchen.

An der Umfrage haben sich 124 Personen beteiligt, was nur 8% aller Teilnehmer entspricht. Damit ist die Beteiligung natürlich relativ gering und es stellt sich die Frage, wie repräsentativ auch in diesem Jahr das Ergebnis zu werten ist.

Dennoch denke ich, dass das Ergebnis gute Hinweise für die nächste Tagung gibt.

Perspektiven für die nächste Tagung

Eine adäquate Berücksichtigung der einzelnen Bereiche der Neurowissenschaften von den molekularen Grundlagen bis hin

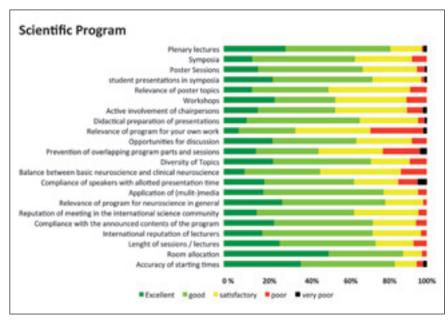


Abb. 2: Bewertung des wissenschaftlichen Programms der Tagung

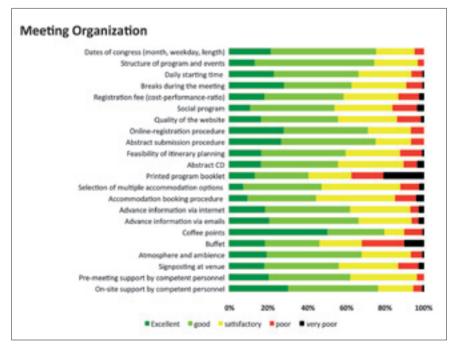


Abb. 3: Bewertung der Organisation der Tagung

zu den klinischen Anwendungen wird bei der Planung der nächsten Tagung weiterhin im Vordergrund stehen. Dabei sollen in den bislang ungenügend vertretenen Bereichen gezielt potenzielle Teilnehmer angesprochen werden. Die bessere Einbindung von Studenten und Nachwuchswissenschaftlern in Entscheidungsprozesse in der Gesellschaft sowie bei künftigen Veranstaltungen soll weiter thematisiert werden. Der Vorstand freut sich über konkrete Anregungen und Verbesserungsvorschläge zur Göttinger Tagung, aber auch zu den Aktivitäten der Neurowissenschaftlichen Gesellschaft im Allgemeinen.

Korrespondenzadresse

Prof. Dr. Herta Flor

Institut für Neuropsychologie und Klinische Psychologie, Universität Heidelberg Zentralinstitut für Seelische Gesundheit, J 5 68159 Mannheim, Tel.: 49 621 17036302 E-Mail: herta.flor@zi-mannheim.de

Die Ich-Illusion: Wie Bewusstsein und freier Wille entstehen

Besprochen von Anja Hoffmann, Bayer Pharma AG, Clinical Sciences, 13353 Berlin

Lesen Sie eigentlich gerade aus freiem Willen im Neuroforum? Und haben Sie das bewusst entschieden? Oder haben Ihre Neurone gehandelt und Sie hatten darauf keinen Einfluss? Dieses Buch wird Ihnen eine weitere Erklärungsmöglichkeit erschließen: Die Neurone haben entschieden und gaukeln Ihnen dann vor, dass Sie selbst entschieden hätten, damit Ihr kohärentes Weltbild erhalten bleibt.

Was halten Sie von dieser Variante? Wie ist das mit der Entscheidungsfreiheit des Menschen im Zeitalter der modernen Neurowissenschaften, die den freien Willen abgeschafft haben? Und wie ist das mit dem Zusammenhang zwischen Geist und Gehirn: Wer bestimmt wen und was bedeutet das für uns? Ist in einer durch Naturgesetze bestimmten Welt alles vorherbestimmt? Auch unsere Handlungen, die doch auf physikalischen Prozessen im Gehirn basieren? Mit diesen Fragestellungen beschäftigt sich das vorliegende Buch "Die Ich-Illusion: Wie Bewusstsein und freier Wille entstehen" wobei der Originaltitel "Who's in charge?" das Thema noch etwas genauer auf den Punkt bringt.

Michael Gazzaniga, Leiter des SAGE Zentrums für Neurowissenschaften in Santa Barbara und einer der renommiertesten Neurowissenschaftler unserer Zeit, hat sich viele Jahre mit Fragestellungen zum Bewusstsein beschäftigt: Seine Erkenntnisse aus den Untersuchungen an Split-brain Patienten haben unser heutiges Verständnis von Gehirnfunktionen grundlegend geprägt. In diesem Buch setzt er seine Forschungsergebnisse in einen größeren Kontext und hinterfragt, was sie für unser Selbstverständnis und wesentliche Elemente unserer Kultur bedeuten.

Anlass dafür war eine Vorlesungsreihe im Rahmen der angesehenen Gifford-Lectures, die im Oktober 2009 in Edinburgh stattfand. In sechs Vorlesungen, die den sechs Kapiteln zugrunde liegen (und die als Videoaufzeichnung im Internet verfügbar sind), nähert er sich den oben erwähnten Themen aus unterschiedlichen Perspektiven.

Seine Schilderung beginnt mit der Entwicklung des Gehirns – individuell und im Rahmen der Evolution – und beschreibt neuronale Netzwerke, Plastizität, Modul-



bildung und Lateralisierung als Grundlage für die zahlreichen unterschiedlichen kognitiven Fähigkeiten, die uns ausmachen. Spannend fand ich hier den konkreten Vergleich zu unseren nächsten Verwandten, den Affen, und die Frage, ob sich spezialisierte Nervenzellen von Spezies zu Spezies gleichen. Basierend auf den Grundlagen der Lokalisationslehre beschreibt er seine eigenen Arbeiten zur Spezialisierung von rechter und linker Hemisphäre und geht auf ihre Bedeutung für die Frage nach dem Bewusstsein ein.

Die Funktionseinheit, die dafür sorgt, dass trotz detaillierter Aufgabenteilung unsere Wahrnehmung nicht in viele unzusammenhängende Splitter zerfällt, stellt Gazzaniga im Kapitel "Der Interpret" vor. Er versteht darunter ein Modul der linken Hemisphäre, dem wir die einheitliche Wahrnehmung unserer Umgebung und unserer Selbst, unser "Ich", verdanken. Anhand von verschiedenen anschaulichen Beispielen, von optischen Täuschungen bis hin zu komplexeren neurologischen Krankheitsbildern schildert er, wie unser Gehirn beständig damit beschäftigt ist, aus den eintreffenden Informationen einen sinnvollen Zusammenhang zu erstellen - und das gelegentlich sogar dann, wenn der gar nicht so existiert. Auf Grund der langsamen Arbeitsgeschwindigkeit unseres Bewusstseins geschieht diese Interpretation allerdings immer im Nachhinein - ein Umstand, der für die Frage nach dem freien Willen von Bedeutung ist.

Diese Frage nach der Willensfreiheit des Menschen hat viele Facetten: Neben der philosophischen Frage, wovon wir eigentlich frei sein wollen (von den Gesetzen der Natur?), ist diese Frage auch mit der Frage nach dem Zusammenhang zwischen Gehirn und Geist verbunden. Diesem Thema nähert sich Gazzaniga über Beispiele aus der Physik (Schwerkraft und Teilchenphysik) und dem Alltagsleben (Straßenverkehr). Sie zeigen, dass – vereinfacht gesagt – das Ganze mehr ist als die Summe seiner Teile oder - wissenschaftlich ausgedrückt -Emergenz eine wesentliche Eigenschaft komplexer Systeme darstellt: Gazzaniga begreift Geist und Bewusstsein als eine emergente Eigenschaft des Systems Gehirn, welche nicht aus seinen Einzelteilen voraussagbar ist und welche selber wieder auf das Gehirn zurückwirkt.

In den letzten beiden Kapiteln, "Der soziale Geist" und "Wir sind das Gesetz", geht es dann weg von einzelnen Individuen hin zu Interaktionen verschiedener Gehirne: Über Spiegelneuronensysteme, angeborene soziale Fähigkeiten und soziales Lernen, den Zusammenhang zwischen sozialer Gruppe und Entwicklung der Größe des Gehirns

bewegt sich der Autor zu moralischen Intuitionen und universellen Moralmodulen, die letztendlich den Ausgangspunkt für unsere Rechtssysteme bilden. Eingebettet in eine Beschreibung der Neurowissenschaft des Urteilens und Strafens bezieht er kritisch Stellung zur Rolle der Neurowissenschaften in der Rechtsprechung. Dabei schließt sich der Kreis mit der Frage nach der Verantwortlichkeit des Einzelnen. Aus dieser Eigenverantwortung entlässt Gazzaniga den Menschen trotz eigenmächtiger Neurone nicht. Er definiert Verantwortlichkeit als "ein(en) Vertrag zwischen zwei Menschen und nicht eine Eigenschaft des Gehirns" womit die Frage des Determinismus seiner Meinung nach bedeutungslos wird: "Wir sind als Individuen für unsere Handlungen selbst verantwortlich, obwohl wir in einem kausal vorbestimmten Universum leben."

Wer sind wir? Das ist ein großes und vielschichtiges Thema. Gazzaniga gelingt es, dieses Thema mit seinen unterschiedlichen Facetten so anschaulich zu schildern, dass ich als Leser trotz der Komplexität weder den Faden noch den Spaß an dem Buch verloren habe. Manche der geschilderten Beispiele und Vergleiche sind verblüffend einfach und naheliegend, und gelegentlich habe ich mich beim Schmunzeln über die sich beim Lesen einstellende Selbsterkenntnis ertappt. Andere Teile regen zum Hinterfragen des eigenen Weltbildes an. So gesehen ist das Buch keine leichte Lektüre. Es ist ein anspruchsvoller Text, der eine gedankliche Auseinandersetzung herausfordert. Allerdings schafft Gazzaniga es immer wieder, selbst die komplexesten Überlegungen nachvollziehbar zu beschreiben. Ob man dem Autor in allen Interpretationen folgen möchte, bleibt schließlich dem freien Willen des Lesers überlassen.

"Das menschliche Interesse daran, was und wer wir sind, ist so alt wie die Geschichte. Im 7. Jahrhundert v. Chr. erhielt der Apollotempel in Delphi die Inschrift *Erkenne Dich selbst*. Der Mensch denkt schon seit jeher über das Wesen des Geistes, seines Ichs und darüber nach, was Menschsein eigentlich bedeutet." Aus meiner Sicht liefert dieses Buch einen gelungenen und sehr lesenswerten Beitrag zu einer gegenwärtigen Antwort auf diese Frage.

Die Ich-Illusion: Wie Bewusstsein und freier Wille entstehen

Michael Gazzaniga Übersetzt aus dem Englischen von Dagmar Mallett, Hanser Verlag 2012 fester Einband, 288 Seiten ISBN 978-3-446-43011-2

Preis: 24,90 €; 34,90 FR (CH); 25,60 € (A)

Ausblick

Folgende Beiträge werden für die nächsten Ausgaben von Neuroforum vorbereitet: NeuroForum 3/2013 – Themenheft "Furcht, Angst, Angsterkrankungen" Guest Editor: Hans-Christian Pape

Neuronale Schaltkreise von Furchtgedächtnis und Furchtextinktion Carsten Wotjak, Hans-Christian Pape

Das Zusammenspiel von Genotyp und Umwelt bei der Entwicklung von Furcht und Angst

Norbert Sachser, Klaus-Peter Lesch

Kontextkonditionierung in virtueller Realität als Modell für pathologische Angst Evelyn Glotzbach-Schoon, Marta Andreatta, Andreas Mühlberger, Paul Pauli

Angsterkrankungen: Genetische Grundlagen

Katharina Domschke

Impressum

Neuroforum

Perspektiven der Hirnforschung Ausgabe 02/2013, 19. Jahrgang ISSN 0947-0875

Springer Spektrum | Springer-Verlag GmbH

Tiergartenstraße 17, 69121 Heidelberg www.springer-spektrum.de

Amtsgericht Berlin-Charlottenburg, HRB 91881 B USt-IdNr. DE170864101

Geschäftsführer

Derk Haank, Martin Mos, Peter Hendriks

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

Prof. Dr. Heiko J. Luhmann Johannes Gutenberg-Universität Mainz Institut für Physiologie und Pathophysiologie Duesbergweg 6, 55099 Mainz Tel./Fax +49 (0)6131-39260-70 / -71 Iuhmann@uni-mainz.de, www.neuroglia.de

Redaktionsanschrift

Meino Alexandra Gibson Max-Delbrück-Centrum für Molekulare Medizin (MDC) Robert-Rössle-Str. 10, 13125 Berlin Tel. / Fax: +49 (0)30-9406-3336 / 2813 E-Mail: gibson@mdc-berlin.de

Redaktionsgremium

Andreas Draguhn, Heidelberg Herta Flor, Mannheim Charlotte Förster, Würzburg Eckhard Friauf, Kaiserslautern Klaus-Peter Hoffmann, Bochum Sigismund Huck, Wien Gerd Kempermann, Dresden Helmut Kettenmann, Berlin Michael Koch, Bremen Sigrun Korsching, Köln Georg W. Kreutzberg, München Thomas F. Münte, Lübeck Wolfgang Oertel, Marburg Hans-Joachim Pflüger, Berlin Andreas Reichenbach, Leipzig Christian Steinhäuser, Bonn Petra Störig, Düsseldorf Fred Wolf, Göttingen

Anzeigenleitung

top-ad Bernd Beutel Schlossergäßchen 10, 69469 Weinheim Tel./Fax: +49 (0)6201-29092-0 /-20 info@top-ad-online.de

Satz und Layout

it's FR!TZ, Heiko Fritz Weinbergweg 11A, 15806 Zossen Tel./Fax: +49 (0)3377-303408 /-332372

Druck

Stürtz GmbH, Würzburg

Kundenservice

Springer Customer Service Center GmbH Haberstraße 7, 69126 Heidelberg Tel./Fax: +49 (0)6221-345-4304 /-4229 Montag-Freitag: 08:00-18:00 Uhr subscriptions@springer.com

Titelgestaltung

Eta Friedrich, Berlin

Erscheinungsweise viermal im Jahr.

Neuroforum ist das Publikationsorgan der
Neurowissenschaftlichen Gesellschaft.

Bezugspreise

Die Bezugs- und Versandpreise für Normal, Studenten-oder Institutions- bzw. Bibliotheksabonnements können Sie beim Kundenservice Zeitschriften erfragen (Kontaktdaten siehe oben).

Anzeigenpreise

Es gelten die Mediainformationen vom 01.11.2012.

© Springer Spektrum ist eine Marke von Springer DE. Springer DE ist Teil der Fachverlagsgruppe Springer Science+Business Media.



BOEHRINGER INGELHEIM

The award is sponsored by Boehringer Ingelheim and is announced by the Federation of European Neuroscience Societies (FENS). It is given in recognition of outstanding and innovative scientific contributions in any area of neuroscience research.

The prize money is 25.000,- Euro.

Applications can either be submitted by candidates themselves, or candidates can be proposed. Applicants must be under 40 years of age and either be working in a European institute or be European origin.

The award will be presented in Milan during the 9th FENS Forum of European Neuroscience 2014 (July 5-9, 2014). The prize winner will be asked

FENS to give a plenary lecture at the meeting. RESEARCH AWARD

PRIZE MONEY: € 25.000

DEADLINE FOR APPLICATION: JULY 31, 2013

Awarding Committee:

Tobias Bonhoeffer (Germany) Ilka Diester (Germany) Richard S. J. Frackowiak (UK) Pascal Fries (Germany) Roberto Gallego (Spain) Monica Di Luca (Italy) **Helmut Kettenmann (Germany)** Isabelle Mansuy (Switzerland) Zoltan Nusser (Hungary) Fekrije Selimi (France) Bernd Sommer (Germany) **Antoine Triller (France)**

The application should include the following documents:

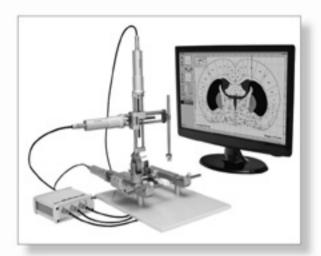
- ▶ short CV
- ▶ list of publications
- short summary of the main research topic documented by key publications
- short outline of the research project for which the prize money is intended
- ▶ names and email addresses of two key scientists in the field willing to write a letter of recommendation on request

Please submit your application via the FENS website http://www.fens.org (see FENS Awards)





Motorized Stereotaxic



Computer Controlled Atlas Integration Head Tilt Correction Experiment Planning

Drill & Injection Robot



High Throughput Drill & Inject
No Tool Exchange
Brain Windowing
Skull Thinning

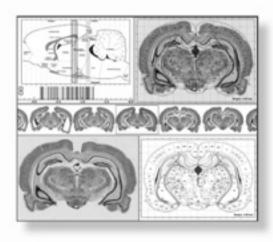
Smart BregmaFinder



Automated Camera-Driven Probe Positioning

Bregma Detection Avoids Human Errors Highest Accuracy Experiment Monitoring

HistoMatch



Histology Atlas Matching

Histology Slice Digitization Smart Atlas Matching Intuitive Slice Manipulation Easy and High Throughput



www.neurostar.de info@neurostar.de