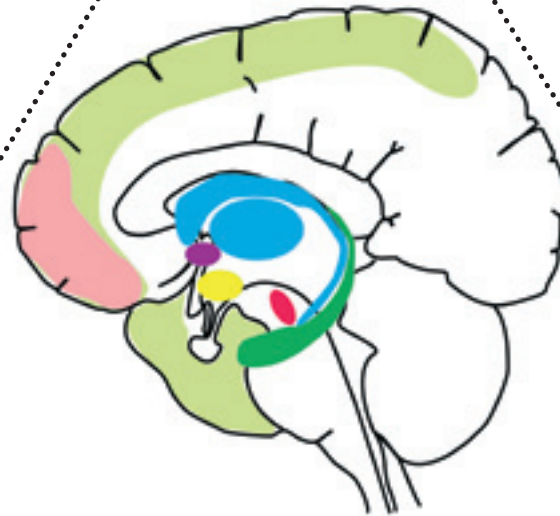


Perspektiven der Hirnforschung



Neuro forum

Organ der Neurowissenschaftlichen Gesellschaft



BDNF: Ein Regulator von Lern- und Gedächtnisprozessen mit klinischem Potenzial

Neue Befunde zur Funktion der GABAergen Hemmung während post-läsionaler Reorganisation im visuellen Kortex

Das Vibrissen-System der Nager als Modell zur Erforschung der Funktion des Motorkortex



Spektrum Sachbücher

Aktuelle Neuerscheinungen & Highlights



2014, 208 S. 2 Abb. Geb.
ISBN 978-3-642-36262-0
€ (D) 19,99 | € (A) 20,55 |
*sFr 25,00

Richard Restak
Die großen Fragen: Geist und Gehirn

Im vorliegenden Band aus der Reihe „Die grossen Fragen“ geht Richard Restak 20 der spannendsten Fragen an der Schnittstelle von Hirnforschung, Psychologie und Philosophie nach.

- Kann der Geist ohne einen Körper existieren?
- Können wir ein Superhirn entwickeln?
- Wie werden wir aus unseren Sinnes-eindrücken klug?
- Was ist das „Ich“ in unserem Gehirn?
- Was tut ein Gehirn, wenn es nichts tut?

Die großen Fragen – die spannende Reihe zu den bedeutendsten Fragestellungen und Herausforderungen verschiedener Wissenschaftsdisziplinen. Bis jetzt sind 8 Bände erschienen, alle im schicken Moleskin-Notizbuch-Look.

€ (D) sind gebundene Ladenpreise in Deutschland und enthalten 7% MwSt. € (A) sind gebundene Ladenpreise in Österreich und enthalten 10% MwSt. Die mit * gekennzeichneten Preise sind unverbindliche Preisempfehlungen und enthalten die landesübliche MwSt. Preisänderungen und Irrtümer vorbehalten.



TB 2014. 2010. 301 S. 77
Abb. Brosch.
ISBN 978-3-642-41038-3
€ (D) 12,99 | € (A) 13,35 |
*sFr 16,50

Chris Frith
Wie unser Gehirn die Welt erschafft

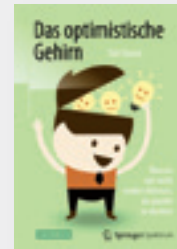
Ist die Welt real – oder ein Konstrukt unseres Gehirns? Wer ist „Ich“? Um solche spannende Fragen geht es in diesem Buch des britischen Kognitionsforschers Chris Frith.



2005. unver. Nachdruck
2014, 452 S. 52 Abb.
Brosch.
ISBN 978-3-8274-3122-6
€ (D) 19,99 | € (A) 20,55 |
*sFr 25,00

Christof Koch
Bewusstsein – ein neurobiologisches Rätsel

Ein fundiertes, die offenen Fragen zu Bewusstsein klar darlegendes, anspruchsvolles, aber dennoch verständliches Sachbuch von einem der renommiertesten Neurowissenschaftler unserer Zeit.



2014, XX, 325 S. 4 Abb.
Brosch.
ISBN 978-3-642-41668-2
€ (D) 16,99 | € (A) 17,47 |
*sFr 21,50

Tali Sharot
Das optimistische Gehirn

Wie erzeugt unser Gehirn Hoffnung? Wie bringt es uns dazu, positiv in die Zukunft zu blicken? Tali Sharots These: Optimismus ist so überlebenswichtig für uns, dass er in unserem Gehirn, fest verankert ist.

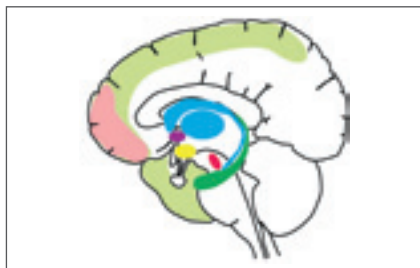


TB-Ausgabe 2014, 2009
XXIII, 427 S. 8 Abb. Brosch.
ISBN 978-3-642-41040-6
€ (D) 14,99 | € (A) 15,41 |
*sFr 19,00

Daniel Levitin
Der Musik-Instinkt

Mit Musik verbinden die meisten Menschen tiefe emotionale Erfahrungen. Dieses Buch des Neurowissenschaftlers (und Musikproduzenten) Levitin erklärt, was in unserem Gehirn geschieht, wenn wir Musik hören, Musik spielen oder Musik komponieren.

Einfach bestellen: SpringerDE-service@springer.com



Bei neurodegenerativen sowie psychischen Erkrankungen konnte in jeweils verschiedenen Hirnregionen ein verändertes Vorkommen von BDNF nachgewiesen werden (betroffene Hirnregionen sind farblich codiert, siehe Seite 166 ff).

INHALT 165

HAUPTARTIKEL
Tanja Brigadski und Volkmar Lessmann 166
 BDNF: Ein Regulator von Lern- und Gedächtnisprozessen mit klinischem Potenzial

Barbara Imbrosci und Thomas Mittmann 178
 Neue Befunde zur Funktion der GABAergen Hemmung während post-läsionaler Reorganisation im visuellen Kortex

Shubhdeep Chakrabarti und Cornelius Schwarz 186
 Das Vibrissen-System der Nager als Modell zur Erforschung der Funktion des Motorkortex

FORSCHUNGSFÖRDERUNG
 SFB 1089: Synaptic Micronetworks in Health and Disease 194

NACHRICHTEN
 Michael Frotscher mit Jacob-Henle-Medaille ausgezeichnet 198

BÜCHER
 Mein Papa ist Hirnforscher 198
 Die Erforschung des Unbewussten in Kunst, Geist und Gehirn von der Wiener Moderne bis heute 199

AUSBLICK 200

IMPRESSUM 200



**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



► © Springer Verlag 2014

BDNF: Ein Regulator von Lern- und Gedächtnisprozessen mit klinischem Potenzial

Tanja Brigadski und Volkmar Lessmann

Zusammenfassung

Gedächtnisinhalte werden durch gebahnte synaptische Ausbreitung elektrischer Signale in neuronalen Netzwerken repräsentiert. Die Aufnahme neuer oder die Änderung alter Gedächtnisinhalte wird durch plastische Fähigkeiten unseres Gehirns ermöglicht. Molekulare synaptische Plastizitätsprozesse in neuronalen Netzen werden deswegen als zelluläres Korrelat für Lern- und Gedächtnisprozesse angesehen. Dem Wachstumsfaktor Brain-derived neurotrophic factor (BDNF) wird hier eine bedeutende Rolle zugewiesen. Neben seiner Aufgabe bei neuronalen Plastizitätsprozessen wie z.B. der Langzeitpotenzierung synaptischer Verbindungen koordiniert er eine Vielzahl von zellulären Funktionen, wie die Differenzierung neuronaler Vorläuferzellen, die Synaptogenese und das Überleben von Neuronen. Zur Entfaltung seiner neuroprotektiven und plastizitätsfördernden Wirkung im jeweiligen Zielgebiet sind anterograde und retrograde Transportprozesse sowie die Exo- und Endocytose der BDNF-beinhaltenden Vesikel notwendig. Eine Störung dieser Prozesse kann zu einer Unter- oder Fehlversorgung neuronaler Strukturen mit BDNF führen, mit der Konsequenz, dass zelluläre Plastizitätsprozesse nicht mehr fehlerfrei ablaufen können und Gedächtnisspuren schlechter oder fehlerbehaftet abgelegt werden. Da Kognition und psychische Gesundheit auf eine intakte Abspeicherung und Veränderung von Gedächtnisinhalten angewiesen sind, wird angenommen, dass ein veränderter BDNF-Stoffwechsel (in der Regel ein Mangel) an einer Reihe von neurodegenerativen und psychischen Erkrankungen mit beteiligt sein könnte. Der vorliegende Artikel stellt eine Übersicht des derzeitigen Kenntnisstandes über die Verbindung zwischen der zellulären Verarbeitung von BDNF, der Funktion des Proteins bei Plastizitätsprozessen und verschiedenen Erkrankungen des Gehirns dar.

Abstract

BDNF: a regulator of learning and memory with clinical relevance.

Memories are believed to be represented by facilitated synaptic transmission of electrical information in neuronal networks. The ability to acquire new memories or to change old memory content result from plastic properties of our brain. Molecular changes in synaptic plasticity of neuronal networks are considered to be the cellular correlate of learning and memory and the neurotrophin BDNF plays an important role in these processes. This neurotrophic factor coordinates a multitude of biological functions. In addition to its role in neuronal plasticity processes, like long-term potentiation of synaptic transmission, the protein regulates the differentiation of neuronal precursor cells, synaptogenesis, and the survival of neurons. Cellular processes like BDNF protein processing, anterograde and retrograde transport, as well as exocytosis and endocytosis of BDNF vesicles are necessary to enable the protein to fulfill its neuroprotective and plasticity-related functions in its target areas. Therefore, deficits in one of these functions, resulting in a lack of BDNF supply, can result in dysfunctional or reduced synaptic plasticity in virtually every brain area. Since cognitive processes and mental health require the intact formation and modification of memory traces, a change in BDNF turnover is considered as a contributing factor to a number of neurodegenerative and psychological disorders. This review summarizes the current knowledge regarding the connection between BDNF, its role in synaptic plasticity and brain diseases.

Keywords: LTP; BDNF secretion; synaptic plasticity; neurotrophins; long-term potentiation; learning and memory

Einleitung

Einmal die elektrophysiologischen und biochemischen Grundlagen unseres Gedächtnisses zumindest in Ansätzen zu verstehen, ist ein Traum vieler Neurobiologen. Seit der bahnbrechenden Theorie von Donald Hebb (1949) über die Prinzipien des Lernens besteht nahezu uneingeschränkte Einigkeit, dass Gedächtnisinhalte in unserem Gehirn in Form erleichterter Ausbreitung elektrischer Signale in neuronalen Netzwerken repräsentiert sind. Zum Einschreiben einer solchen Gedächtnisspur in ein neuronales Netzwerk müssen die verbindenden chemischen Synapsen (glutamaterge, erregende – aber auch GABAerge inhibitorische Synapsen) plastisch sein, d.h., sie müssen in Abhängigkeit von Häufigkeit, Stärke und Historie ihrer Aktivierung in der Effizienz ihrer Signalweitergabe in beiden Richtungen (d.h. Steigerung oder Dämpfung) regulierbar sein. Seit den ebenso bahnbrechenden Arbeiten von Bliss und Lomo (1973) ist die Langzeitpotenzierung (LTP) hochfrequent gereizter Synapsen ein anerkanntes Modell, um die Steigerung der Effizienz von Synapsen zu untersuchen.

Neuromodulatorische Transmitter wie z.B. Dopamin oder Noradrenalin aber auch sekretierte Neuropeptide wie z.B. Neuropeptid Y (NPY) oder Brain-derived neurotrophic factor (BDNF) können die Bedingungen für die LTP erleichtern (permissives Wirken) oder aber selber die molekularen Schalter sein, die biochemische Veränderungen bei synaptischer Plastizität in die Wege leiten.

Es wäre sicherlich vermessen, BDNF eine alleinige Rolle bei solchen Plastizitätsphänomenen zuzuschreiben, allerdings belegen eine Vielzahl von Studien seit Mitte der 90er Jahre, dass BDNF zumindest einer der wesentlichen Neuromodulatoren ist, die synaptische Plastizität steuern.

BDNF-Synthese und -Prozessierung

Das Protein BDNF gehört zur Familie der Neurotrophine (weitere Mitglieder: NGF, NT-3, NT-4/5), die als neurotrophe Faktoren in den Extrazellulärraum ausgeschüttet werden. BDNF steuert eine Vielzahl von biologischen Prozessen, wie die Neurogenese während der Entwicklung des zentralen Nervensystems, das Überleben und die Differenzierung von Neuronen und die Regulation der synaptischen Plastizität im adulten Säugergehirn (Lewin und Barde 1996; Park und Poo 2013).

Biologisch aktives BDNF ist ein Dimer aus zwei identischen Peptidketten, die

durch nichtkovalente Wechselwirkungen zusammengehalten werden. Stabiles monomeres BDNF konnte bisher dagegen weder intra- noch extrazellulär nachgewiesen werden. Wie jedes sekretierte Protein wird BDNF als Vorläuferprotein (prä-pro BDNF, berechnetes Molekulargewicht (MW) des Monomers: 28 kDa; Abbildung 1) in das endoplasmatische Retikulum (ER) sezerniert. Die prä-Sequenz (Signalpeptid: 18 AS) ist dabei für die Bindung der BDNF mRNA an die Ribosomen des ER und den Transport des entstehenden BDNF-Proteins in das ER verantwortlich und wird dort nach Eintritt sofort vom Protein abgespalten. Das entstandene proBDNF (berechnetes MW des Monomers: 26 kDa; gemessenes MW im Western blot: 32 kDa) wird nun vom ER ausgehend durch den Golgi-Apparat bis hin zum trans-Golgi-Netzwerk (TGN) der Zelle geschleust und bei der Passage durch diese Verteilerstationen für Proteine weiter *prozessiert*. Zur Prozessierung gehören beispielsweise die Glykosylierung von Aminosäuren, die chemische Modifikation funktioneller Gruppen von Aminosäureseitenketten (Amidierung, Acetylierung, Sulfatierung) und die endoproteolytische Spaltung durch sog. Proteinkonvertasen (PCs),

die spezifisch den pro-Anteil vom sogenannten BDNF (matBDNF; berechnetes MW des Monomers: 13,5 kDa) abtrennen. Im TGN schnüren sich schließlich Vesikel (sekretorische Granula) des regulierten Sekretionsweges und davon abgrenzbare Vesikel des konstitutiven Sekretionsweges ab, die beide sowohl proBDNF als auch die bereits abgespaltenen Bruchstücke von BDNF (isolierte Prodomäne, berechnetes MW des Monomers: 12,5 kDa) und matures BDNF enthalten können (Abbildung 1). Die sekretorischen Granula weisen einen sauren pH-Wert (5,5-6,0) auf, der zur dichten Packung des BDNF und der anderen Vesikelbestandteile, wie z.B. verschiedene Gerüstproteine (Granine), die o.g. PCs, Ca^{2+} (20 μ M - 1 mM) und membranständige Sortierungsproteine (z.B. Sortilin, Carboxypeptidase E (CPE), beiträgt (für einen Überblick siehe Lessmann und Brigadski 2009). Nach Exozytose werden alle diese Inhaltsstoffe freigesetzt, wobei Details zur wirklichen Zusammensetzung dieses Vesikel-Cocktails bisher fehlen. Während man annimmt, dass im Golgi und TGN proBDNF dominiert, wird es vermutlich zu einem großen Teil in den sekretorischen Vesikeln oder während der Exozytose

gespalten. Darüber hinaus können extrazelluläre Proteasen (z.B. Plasmin; Matrix-Metalloproteasen (MMP)) sekretiertes proBDNF auch noch nach der Sekretion im Extrazellulärraum zu Propeptid und reifem BDNF spalten (vgl. Lessmann und Brigadski 2009).

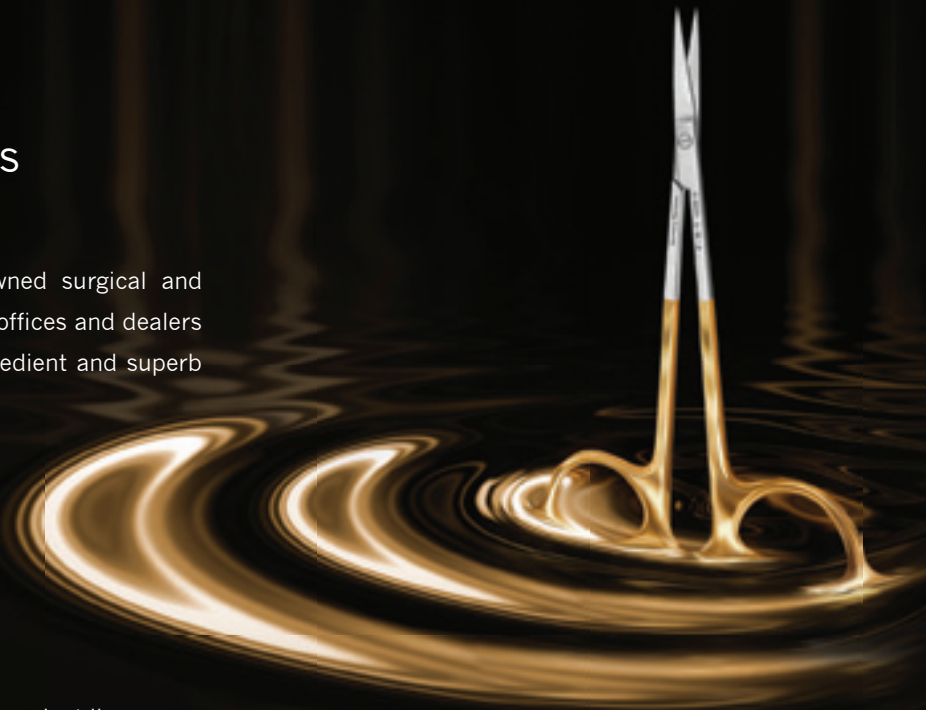
Die Kenntnis der genauen molekularen Identität von freigesetztem BDNF (proBDNF-Dimer vs. matBDNF-Dimer) ist von kaum zu überschätzender Bedeutung, da proBDNF und matBDNF zueinander z.T. antagonistisch arbeitende Rezeptor-Signalkaskaden aktivieren. Während reifes BDNF überwiegend an den TrkB-Tyrosinkinase-Rezeptor bindet und z.B. LTP und neuronales Überleben unterstützt, koppelt proBDNF präferenziell an den p75-Rezeptor, der u.a. LTD und Apoptose vermittelt (Abbildung 1; Reichardt 2006). So anschaulich diese plakative und strikte Trennung zwischen proBDNF/p75- und BDNF/TrkB-Signalwegen auch sein mag, so sehr liegt es aber auch nahe, dass z.B. konzentrationsabhängig und pH-abhängig „weiche Übergänge“ zwischen diesen Extremen gefunden werden können. In der Tat gibt es sogar Hinweise, dass matBDNF mit p75-Rezeptor-Homodimeren interagiert

F · S · T[®]
FINE SCIENCE TOOLS

FINE SURGICAL INSTRUMENTS
FOR RESEARCH[™]

Quality surgical instruments as pure as gold.

Fine Science Tools has been shipping world-renowned surgical and microsurgical instruments globally since 1974. With offices and dealers throughout the world, FST conveys convenience, expedient and superb customer service with no boundaries.



Visit us at finescience.de to explore our complete product line, and to locate our offices and dealers around the world.

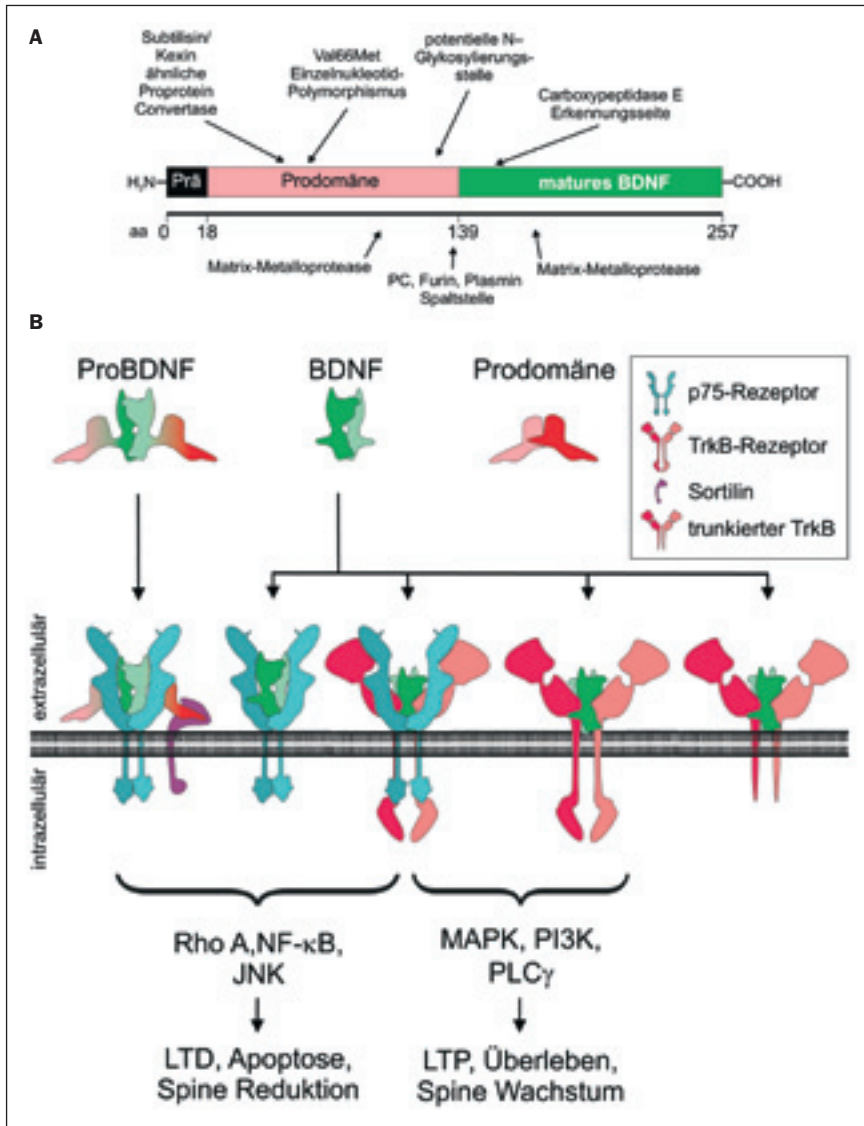


Abb. 1: Struktur, Prozessierung und Rezeptoren des Neurotrophins BDNF. A) Struktur des Prä-Pro-BDNF. Die jeweiligen Prozessierungsstellen sind mit Pfeilen gekennzeichnet. B) Vereinfachtes Modell der ProBDNF bzw. BDNF-Bindung an die jeweiligen Rezeptoren. BDNF bindet an den TrkB- sowie an den p75-Rezeptor. Wechselwirkungen zwischen TrkB-Rezeptor und p75-Rezeptor in einem Komplex erhöhen die Ligandenbindungsaffinität zu BDNF. Ein trunkierter TrkB-Rezeptor (ohne intrazelluläre Kinasedomäne) sowie Rezeptorkomplexe dieses trunkierten TrkB mit p75 stellen weitere potenzielle Rezeptoren für BDNF dar. Sortilin gilt als ein Korezeptor des p75. Eine Bindung von ProBDNF an einen p75/Sortilin-Komplex induziert ProBDNF-spezifische Signalwege. Mögliche Rezeptoren für die Bindung der abgespaltenen Prodomäne von BDNF sind bisher unbekannt.

und dass p75- und TrkB-Rezeptoren in der Zellmembran assoziieren und derart auch matBDNF binden können (Abbildung 1). TrkB- und p75-Signalwege tragen außerdem synergistisch oder komplementär zum Auf- und Umbau synaptischer *spines* bei (vgl. Zagrebelsky und Korte 2014), die ihrerseits ein Substrat für synaptische Plastizität darstellen. In welchem Ausmaß die verschiedenen Signalwege nach der

Exozytose von proBDNF bzw. matBDNF aktiviert werden, kann zumindest tendenziell noch durch extrazelluläre Proteasen (MMP, Plasmin) mitbestimmt werden. So komplex das Thema dadurch auch werden mag, das Zusammenspiel dieser verschiedenen BDNF-Signalwege ermöglicht hierdurch besonders viele Ansatzpunkte für eine Feinabstimmung verschiedener synaptischer Plastizitätsprozesse.

BDNF-Expression und -Transport in der Zelle

Unter basalen physiologischen Bedingungen *in vivo* ist BDNF in vielen Hirnregionen sehr schwach exprimiert. Das Protein selbst ist immunzytochemisch in Hirnschnitten oft nur durch Zweitantikörper gut nachweisbar, die durch enzymatisch gebildete Nachweisprodukte eine starke Signalamplifikation erlauben. Je nach Entwicklungszustand und Hirnregion findet man mit dieser Technik endogenes BDNF unterschiedlich ausgeprägt in Somata und Dendriten sowie in Axonen glutamaterger Neurone (vgl. Edelmann et al. 2014). In erwachsenen Ratten und Mäusen kann BDNF so besonders gut in der Moosfaser-Terminationszone der CA3-Region des Hippocampus, im visuellen und somatosensorischen Kortex oder z.B. auch in der Amygdala nachgewiesen werden. Immunzytochemische Untersuchungen mit fluoreszenzmarkierten Zweitantikörpern (ohne die o.g. Signalamplifikation) bestätigen die besonders auffällige axonale Lokalisation von endogenem BDNF in der CA3-Region des Hippocampus (Dieni et al. 2012). Unter den gleichen experimentellen Bedingungen ist ein Nachweis von endogenem BDNF in Dendriten im Hippocampus *in vivo* nur vereinzelt möglich. Es ist denkbar, dass das Expressionsniveau des endogenen BDNF in diesen Strukturen oft unterhalb der Nachweisgrenze für die Detektion mit fluoreszenzgebundenen Antikörpern liegt. Allerdings ist die dendritische Lokalisation von BDNF mRNA ein starkes Indiz für die dendritische Synthese und damit auch für die dendritische Lokalisation von BDNF sowohl in Pyramidenzellen des Hippocampus als auch des Kortex (vgl. Edelmann et al. 2014).

Umgekehrt ist der Proteinnachweis von BDNF allerdings kein Beweis für die Synthese des Faktors im selben Hirnareal: BDNF gelangt durch anterograden axonalen Transport z.B. vom Kortex in das Striatum, das selber keine BDNF mRNA synthetisiert (das Striatum besteht größtenteils aus GABAergen Neuronen, die selbst kein BDNF synthetisieren können; vgl. unten). Außerdem kann einmal ausgeschüttetes BDNF durch rezeptorvermittelte Endozytose von Neuronen aufgenommen, daran anschließend über weite Strecken in derselben Zelle transportiert und schließlich in einer anderen Hirnregion wieder sekretiert werden, die selber BDNF nicht *de novo* synthetisieren kann. Außer in Neuronen ist dieser Vorgang der Re-Exozytose auch in Glia-Zellen und im Blut sogar in

Thrombozyten nachgewiesen worden, und Thrombozyten können quasi das gesamte im Blut vorhandene BDNF auf diese Weise puffern (vgl. unten). Die Re-Endozytose und daran anschließende Exozytose ist also nicht auf Zellen beschränkt, die BDNF selber synthetisieren können. Einzige Voraussetzung ist vielmehr die Existenz von BDNF-Rezeptoren (p75 und/oder TrkB), um das Neurotrophin zunächst einmal in die Zelle aufnehmen zu können.

Interessanterweise verfügen im ZNS nur glutamaterge (nicht aber GABAerge) Neurone über die Fähigkeit, BDNF zu synthetisieren. Andererseits sind aber gerade die GABAergen Neurone in ihrem Überleben und in der präsynaptischen Reifung von extrazellulär zur Verfügung stehendem BDNF abhängig (vgl. Gottmann et al. 2009). Es ist allgemein akzeptierte Ansicht, dass GABAerge Neurone hierfür BDNF an inhibitorischen Synapsen erhalten, die sie mit ihren Terminalien v.a. auf Somata und proximale Dendriten glutamaterger Neurone bilden. Somatische und dendritische Lokalisation und damit Ausschüttung von


BDNF erscheint unter diesen Umständen sehr wahrscheinlich und wurde in Zellkulturmodellen eindeutig bewiesen (Abbildung 2; vgl. Lessmann und Brigadski 2009).

Die Synthese des BDNF-Proteins wird darüber hinaus sehr eng durch die elektrische Aktivität der glutamatergen Neurone reguliert: So werden die BDNF-Transkription, der Transport von BDNF mRNA in proximale Dendriten und die BDNF-Proteinexpression durch ausgeprägte elektrische Aktivität glutamaterger Neurone immens gesteigert (vgl. Edelman et al. 2014). Gerade wenn es also um aktivitätsabhängige Wirkungen von BDNF auf synaptische Plastizität geht, können die sehr stark durch elektrische Signale der Zellen kontrollierten Mechanismen der BDNF-Expression und -Sekretion zum Zuge kommen. Diese Mechanismen sind bisher v.a. in Dendriten nachgewiesen worden und könnten hier besonders wirksam und selektiv die aktiven synaptischen Eingänge einer Zelle bahnen.

Dissoziierte neuronale Kulturen, die GFP-markiertes BDNF überexprimieren, haben sich als hilfreiches Werkzeug zur Echtzeita-

nalyse von BDNF-Transport und -Ausschüttung in bzw. aus glutamatergen Neuronen erwiesen, die sonst mit endogen oft nur schwach exprimiertem BDNF unmöglich wären. Diese Kulturen zeigen typischerweise eine hohe elektrische Aktivität und die in solchen kultivierten Neuronen prominente – aber keinesfalls ausschließliche – dendritische BDNF-Expression könnte hierdurch begründet sein. Beispiele sowohl für anterograden axonalen Transport als auch für dendritischen Transport konnten durch ektopische Expression von BDNF-GFP erhalten werden (vgl. Lessmann und Brigadski 2009).

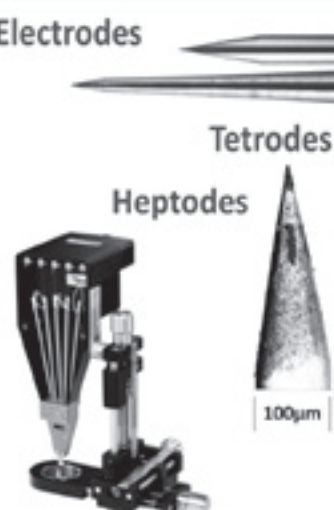
Aufgrund der bisherigen Beobachtungen zur axonalen und dendritischen Lokalisation und zum Transport von BDNF erscheint es deshalb nicht vernünftig, einen ausschließlich axonalen oder dendritischen Transport von BDNF-Vesikeln zu fordern. Die tatsächliche intrazelluläre Lokalisation von BDNF ist offenbar vielmehr eine Frage des ontogenetischen Entwicklungszustands der betrachteten Hirnregion und des jeweiligen zellulären Aktivitätszustands (vgl. Edelman et al. 2014 und Abbildung 2).



Thomas RECORDING GmbH

High Tech Made in GERMANY - info@ThomasRECORDING.com

Electrodes



Tetrodes

Heptodes

100µm

Microdrive Systems


Optical Stimulation Equipment

- LED Light Sources
- Glass Fibers
- Power Supplies
- Computer Control

200µm

Complete Solutions!

Motorized Electrode-Manipulator





NEW!

also for custom-made electrodes

For more than 20 years complete Neuro-Laboratory Equipment available from:

www.ThomasRECORDING.com

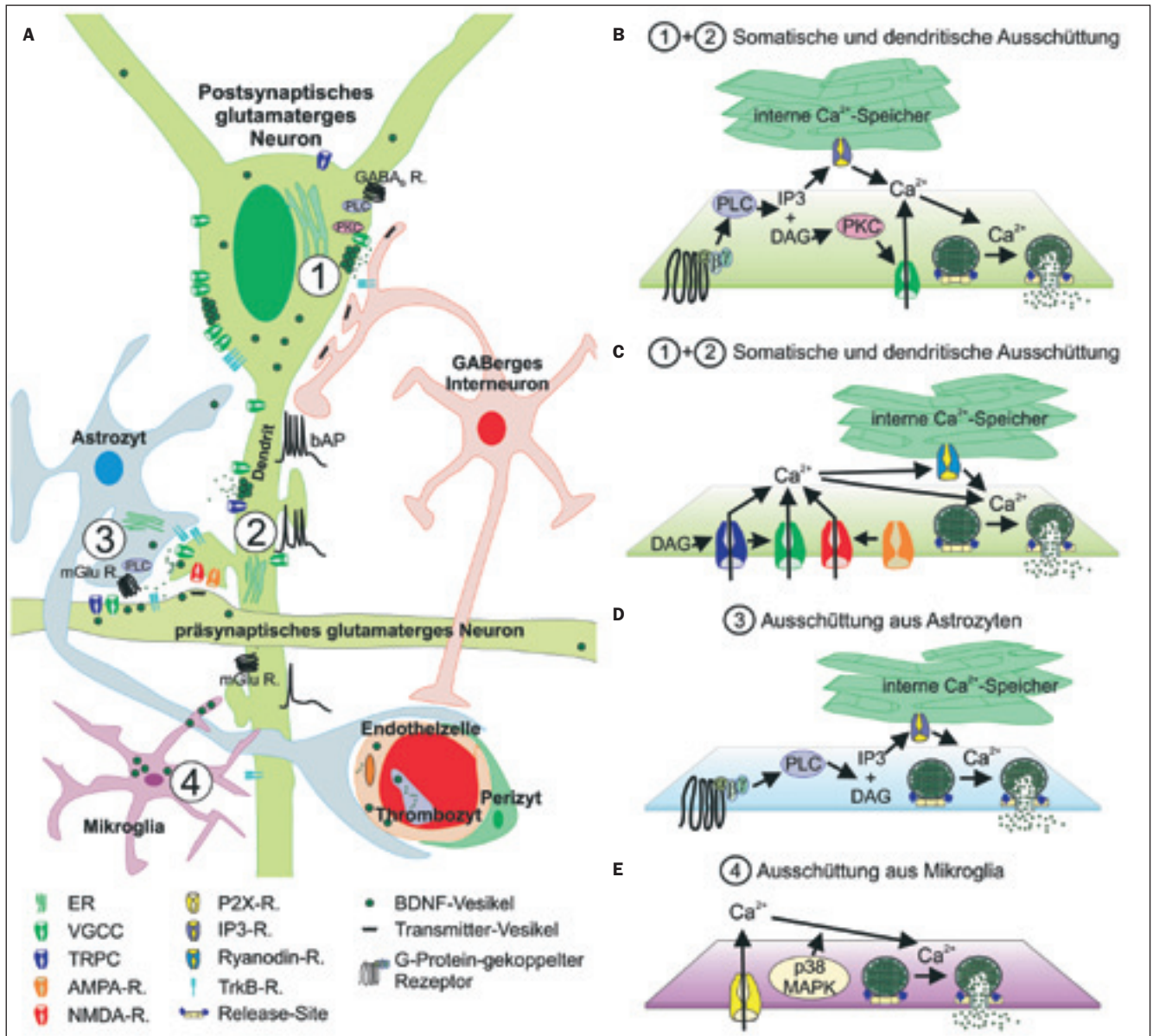


Abb. 2: Lokalisation und Mechanismen der BDNF-Ausschüttung. BDNF-Synthese und Abschnürung der Vesikel erfolgt in ER und Golgi-Strukturen in Soma oder Dendriten. A) Schematische Abbildung der verschiedenen Sekretionssorte von BDNF. Die Ausschüttung von BDNF erfolgt am Soma (1) sowie an prä- und postsynaptischen Strukturen (2) glutamaterger Neurone. Eine Ausschüttung von BDNF aus Astrozytenkulturen (3), Mikroglia (4), Endothelzellen und Thrombozyten ist ebenfalls beschrieben. B) Vorgeschlagene Mechanismen der BDNF-Ausschüttung abhängig vom Ort der Ausschüttung: somatischer Release (1), dendritischer Release (2), Release aus Astrozyten (3) und Release aus Mikroglia (4). DAG: Diacylglycerol, ER: endoplasmatisches Retikulum, IP3-R.: Inositol-3-Phosphat Rezeptor, p38MAPK: P2X-R: purinerges P2X-Rezeptor, p38-mitogenaktivierte Proteinkinase, PKC: Proteinkinase C, PLC: Phospholipase C, TRPC: transient receptor potential channel, VGCC: voltage gated calcium channels.

Aktivitätsabhängige Freisetzung von BDNF

Die Freisetzung von BDNF (und anderen Neuropeptiden) kann durch zwei unterschiedliche Mechanismen erfolgen. Vesikel des konstitutiven Sekretionsweges entleeren sich fortlaufend, unmittelbar nach Erreichen der Zellmembran. Vesikel (sekretorische Granula) der regulierten Sekretion können

dagegen aktivitätsabhängig durch intrazelluläre Erhöhung der Ca²⁺-Konzentration ausgeschüttet werden (vgl. Lessmann und Brigadski 2009; Edelmann et al. 2014).

Mitte bzw. Ende der 90er Jahre konnte mit verschiedenen Methoden (Immunocytochemie, ELISA, Western blot) erstmals die Sekretion von endogenem BDNF aus Hirnschnitten und dissoziierten Kulturen nachgewiesen werden. Die Echtzeit-Untersuchung

der BDNF-Freisetzung mit zellulärer oder subzellulärer Auflösung ist bis heute jedoch nur durch Überexpression von GFP-markiertem BDNF in Primärkulturen möglich (Abbildung 3; vgl. Edelmann et al. 2014). Diese Untersuchungen wurden zunächst mit bis zu 300 s anhaltenden Depolarisationen durch extrazelluläre Gabe von 50 mM K⁺ durchgeführt. Inzwischen konnten diese Ergebnisse allerdings für eine Stimulation mit

Salven von Aktionspotenzialen (AP-Salven) bestätigt werden. Insgesamt zeigen diese Studien eine im Vergleich zur Ausschüttung von Neurotransmittern mindestens um den Faktor 10 langsamere Kinetik der BDNF-Sekretion. Die Freisetzung des Proteins kann dabei als Abnahme der intravesikulären BDNF-GFP-Fluoreszenz *live* detektiert werden und hält typischerweise auch noch nach abgeschlossener elektrischer Reizung an. Dennoch werden die BDNF-beinhaltenden Vesikel meist nicht vollständig entleert (Abbildung 3). Hochfrequente AP-Salven (Tetani oder *Theta bursts*), die auch besonders effizient LTP auslösen, sind dabei niederfrequenten Salven bei gleicher Zahl von APs überlegen (vgl. Gottmann et al. 2009; Edelmann 2014). Dabei kann die BDNF-GFP-Freisetzung aus kultivierten Neuronen des Hippocampus bei gleichzeitiger elektrophysiologischer Ableitung der Neurone entweder durch *backpropagating* APs in Dendriten oder durch orthodrom fortgeleitete APs im Axon ausgelöst werden. Kalzium-Influx in die Zelle – entweder durch spannungsabhängige Kalzium-Kanäle (L-Typ im Dendrit;

vermutlich N-, P- und Q-Typ im Axon; Abbildung 2), TRP-Kanäle oder durch NMDA-Rezeptoren – sind kausal mit der Exozytose von BDNF-Vesikeln verknüpft. Intrazellulär erhöhtes cAMP und die Aktivität der CaMKII begünstigen die Effizienz der dendritischen BDNF-Sekretion, ohne sie *per se* zu induzieren (vgl. Edelmann et al. 2014). Da beide Signalwege auch eng mit der Expression der LTP verknüpft sind, könnte die BDNF-Ausschüttung ein mögliches Bindeglied zwischen Induktion und Expression der LTP sein.

Die dendritische BDNF-Sekretion wird darüber hinaus durch die Ca²⁺-Influx-induzierte Ca²⁺-Mobilisierung aus Ryanodinsensitiven intrazellulären Speichern (ER) unterstützt. Dieser Mechanismus könnte die fortgesetzte BDNF-Ausschüttung erklären, die typischerweise auch nach Abklingen der Depolarisation bzw. *backpropagating* APs beobachtet wird (Abbildung 3). In diesem Sinne können alle Ereignisse, die zu einer länger andauernden Ca²⁺-Erhöhung führen, die BDNF-Sekretion auslösen bzw. steigern (Abbildung 2) und dadurch BDNF-abhängige

Plastizität an den zugehörigen Synapsen selbst bei schwacher präsynaptischer Stimulation eines Inputs in Gang setzen – somit könnten auch assoziative synaptische Plastizitätsprozesse durch BDNF vermittelt werden.

Im Dendriten kann die Sekretion von BDNF sowohl an postsynaptischen Strukturen als auch in extrasynaptischen Bereichen stattfinden. Für die axonale Sekretion von BDNF ist bisher nicht geklärt worden, ob sie ausschließlich an synaptischen Boutons oder auch außerhalb präsynaptischer Terminalien stattfinden kann. In jedem Fall verfügen aber sowohl prä- als auch postsynaptische Strukturen über die Möglichkeit, BDNF-Vesikel lokal in Folge erhöhter elektrischer Aktivität verschmelzen zu lassen, um die zugehörige Synapse zu verstärken. Da BDNF aufgrund seiner besonderen chemischen Eigenschaften (sehr basischer pI-Wert; d.h. BDNF ist stark positiv geladen bei neutralem pH-Wert des Extrazellulärraums) ein extrem „klebriges“ Molekül ist und stark an die extrazelluläre Matrix bindet, bleibt eine lokale BDNF-Sekretion mit hoher Wahrscheinlichkeit

npi

Electronic Instruments
for the Life Sciences

made to measure

MVCS

Iontophoretic Drug Application



- ultra-fast (< 1ms) and precise drug application
- for simulation of synaptic events or receptor mapping
- also for electroporation
- and for slower applications (> 100ms)

Ref.: Müller et al. (2012) *Neuron* 75:851-64
Müller & Remy ((2013) *J.Vis.Exp.* 77,e50701, doi:10.3791/50701
Varvel et al. (2012) *Proc.NatlAcad.Sci.* 109:18150-5

npi electronic GmbH

npi provides complete rigs for electrophysiology

npi is distributing:

ALA Scientific perfusion systems and accessories
Burleigh micromanipulators and mounts
Campden vibrating microtomes
DragonFly commutators with up to 64 lines
Lumen Dynamics X-Cite fluorescence illumination
Molecular Devices Axon amplifiers and data acquisition
NeuroNexus acute and chronic electrodes
Scientifica micromanipulators, mounts, SliceScope
Sensapex piezo driven micromanipulator
TMC vibration isolation tables and Faraday cages

PDES

Pneumatic Drug application



- with one or two channels
- with internal or external valves
- ultra-fast (< 1ms) and precise drug application with *microJECT*
- and for slower applications (> 100ms)

Ref.: Savtchenko et al. (2013) *Nat Neurosci*, 16:10-2
Hirtz et al. (2012) *J.Neurosci*, 32:14602-16

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

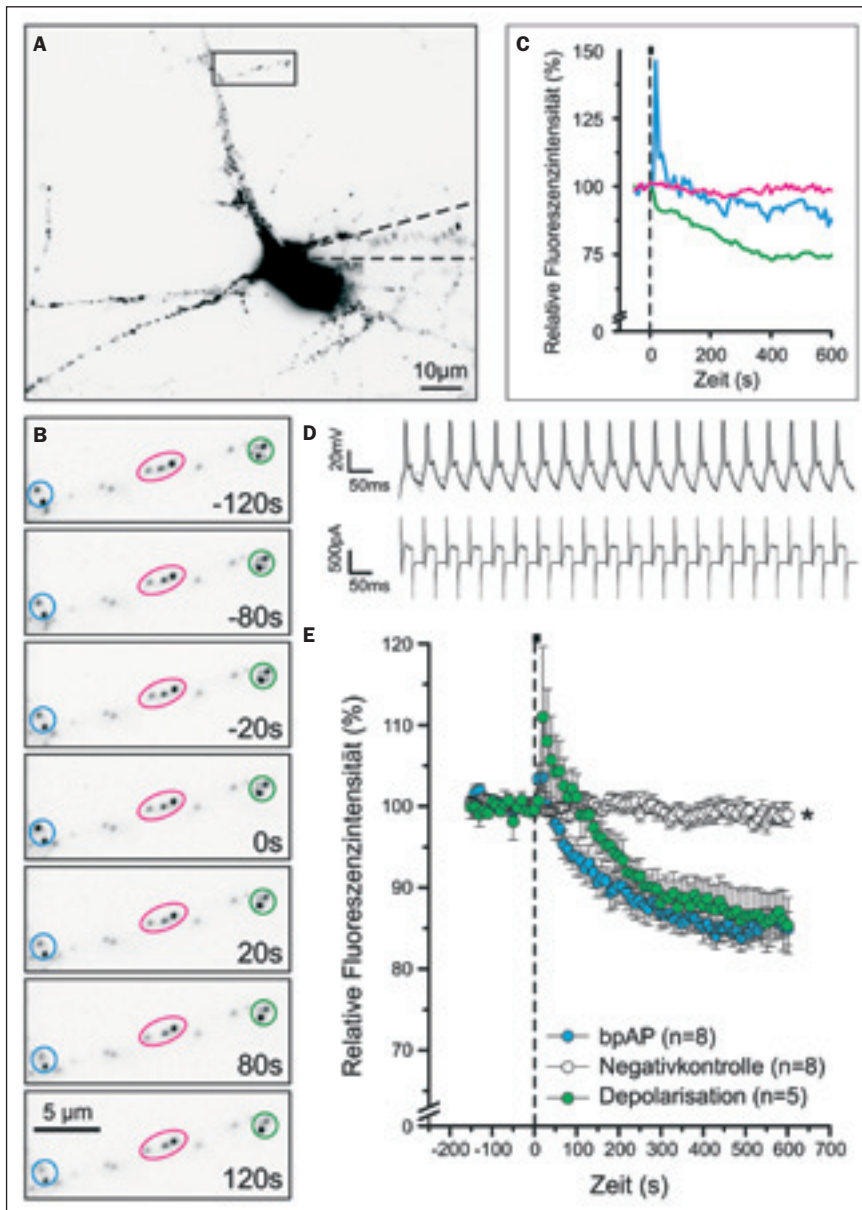


Abb. 3: Die aktivitätsabhängige Ausschüttung von BDNF aus hippocampalen Neuronen nach Auslösen von *backpropagating* Aktionspotentialen (bpAP) bzw. repetitiver elektrischer Depolarisation in *patch clamp* Ableitungen. **A)** Repräsentatives mit BDNF-GFP transfiziertes, hippocampales Neuron. Das mit GFP-markierte (Schwarz) Neurotrophin BDNF ist vesikulär über das Neuron verteilt. Gestrichelte Linie: *patch pipette*. **B)** Ausschnittsvergrößerung von A zu verschiedenen Zeitpunkten der videomikroskopischen Untersuchung. Zum Zeitpunkt 0s wurde die Zelle durch intrazelluläre Strominjektion stimuliert. **C)** Verlauf der GFP-Fluoreszenzintensität der drei verschiedenen Regionen aus B. **D)** Repräsentative Spannungs- bzw. Stromspuren während der *patch clamp* Ableitung (oben: bpAP; unten: repetitive Depolarisation). **E)** Quantitative Analyse des gemittelten Fluoreszenzverlaufes von BDNF-GFP unter verschiedenen Bedingungen.

auch nur als lokales Ereignis erhalten – eine besonders interessante Eigenschaft, wenn man an eingangsspezifische LTP und deren biochemische Vermittlung denkt.

In fundamentalem Kontrast zu allem was wir über die Sekretion niedermolekularer

Neurotransmitter wie Glutamat oder GABA wissen, ist das Öffnen einer Fusionspore des exozytotischen Neuropeptid-Vesikels nicht gleichbedeutend mit dessen sofortiger und vollständiger Entleerung. Dies liegt an der besonderen Verpackung von Neuropeptiden im

Allgemeinen und BDNF im Besonderen: Der saure pH-Wert, die vorhandenen Ca^{++} -Ionen und die Granine sorgen dafür, dass der Peptid-Cocktail im Vesikel vor Fusionsporenöffnung extrem dicht (quasi-kristallin) gepackt ist (vgl. Lessmann und Brigadski 2009). Da GFP bei einem pH-Wert von 5,5 in seiner Fluoreszenz stark gequencht ist, kann das Öffnen von Fusionsporen, das mit einer unmittelbaren Neutralisierung des BDNF-GFP-Vesikels einhergeht, als helles Aufleuchten der Vesikel beobachtet werden (Abbildung 3c). Aus diesen und ähnlich gearteten Untersuchungen mit dem GFP-Quencher Bromphenolblau kann man zweierlei ableiten (vgl. Edelman et al. 2014):

1. BDNF-Vesikel verschmelzen z.T. erst viele Sekunden nach einer Depolarisation mit der Zellmembran.
2. Selbst wenn die Fusionsporen mehr als 100 s geöffnet bleiben, geben die fusionierten Vesikel fast nie ihren gesamten Inhalt frei.

Gerade letztere Eigenschaft spricht dafür, dass nach Fusionsporen-Öffnung die Freisetzung des Proteins durch gezielte Dilatation oder auch Abschnürung der ursprünglichen Fusionspore noch feinreguliert werden kann. Solch eine Regulation hat natürlich unausweichlich eine große Bedeutung für die synaptische Plastizität, die erst durch das im Extrazellulärraum befindliche BDNF ausgelöst werden kann.

Wirkungen von BDNF auf die Langzeitpotenzierung synaptischer Übertragung

Wie eingangs erwähnt, könnte BDNF entweder die Bedingungen für die Auslösung der LTP erleichtern (permissive Wirkung) oder selber ein molekularer Schalter für die Expression der synaptischen Plastizität sein (instruktive Wirkung). Tatsächlich ist die anhaltende Verfügbarkeit von genügend extrazellulärem BDNF v.a. in der frühen postnatalen Entwicklung für die Induktion von LTP unerlässlich, da der Faktor einer *synaptic fatigue* der Glutamat-Ausschüttung bei tetanischer LTP-Reizung entgegenwirkt. Unter diesen Bedingungen wirkt BDNF also permissiv. Gerade für eine Bedeutung der BDNF-Freisetzung als Vermittler (oder auch Instruktor, Mediator) der synaptischen Plastizität gibt es inzwischen aber eine Vielzahl von Indizien. LTP-Untersuchungen in Hirnschnitten von BDNF ko-Mäusen oder nach Blockade des TrkB-Signalweges in Wildtyp-Mäusen belegen eine Rolle von BDNF als Mediator der LTP in der CA1- und der CA3-Region des Hippocampus, in Schicht II/III des somatosensorischen Kortex, im perirhinalen Kortex, im visuellen Kortex und in der basolateralen Amygdala (für einen Überblick siehe

Gottmann et al. 2009; Edelman et al. 2014; Abbildung 5). Hier waren Experimente mit sog. BDNF-*scavengern* (Moleküle, die selektiv extrazelluläres BDNF binden und dadurch inaktivieren: TrkB-Fc, TrkB-IgG, BDNF-Antikörper) besonders aufschlussreich: Werden sie erst kurz vor Induktion der LTP in das Präparat eingewaschen und blockieren dann selektiv die Potenzierung, kann dies als fast sicherer Beweis einer Bedeutung des bei der LTP-Induktion freigesetzten BDNF für die Expression der LTP angesehen werden (Abbildung 4). Einziger Nachteil dieses Ansatzes: Einwaschen der BDNF-*scavenger* „kurz vorher“ ist nicht möglich. Diese Moleküle mit einem Molekulargewicht von ca. 60 kDa diffundieren nur relativ langsam im Gewebe und in den synaptischen Spalt, wo ihre funktionsblockierende Wirkung in diesen Experimenten aber besonders wichtig ist. Die o.g. Daten wurden daher in allen Fällen nach Vorinkubation von mehr als 1h mit solchen BDNF-*scavengern* erhalten. Untersuchungen mit photoaktivierbaren BDNF-Antikörpern konnten jedoch den Zeitbedarf der Vorinkubation auf ca. 2 min vor LTP-Induktion

reduzieren und zumindest für die LTP in der CA1-Region des Hippocampus eine instruktive Rolle von BDNF für die LTP im oben genannten Sinne nahe legen (vgl. Edelman et al., 2014).

Doch welche synaptischen Modifikationen kann BDNF nach seiner Ausschüttung während der LTP-Induktion anstoßen? Frühe Studien zur Beantwortung dieser Frage in den 1990ern wurden häufig mit exogen hinzugefügtem BDNF durchgeführt und belegten in vielen Hirnregionen sowohl eine präsynaptische Steigerung der Glutamat-Ausschüttung als auch eine postsynaptische Steigerung der Responsivität von AMPA- und NMDA-Rezeptoren durch BDNF (Abbildung 5; für einen Überblick siehe Gottmann 2009). Da exogen hinzugegebenes BDNF allerdings völlig unselektiv an allen Zellen des inkubierten Gewebes wirkt, bleibt ungeklärt, welche Modifikationen das lokal bei der LTP-Induktion ausgeschüttete endogene BDNF tatsächlich bewirkt. Hier können wiederum nur Experimente mit den o.g. BDNF-*scavengern* wirklich Aufschluss geben (für einen Überblick siehe Edelman et al. 2014):

sie belegen, dass endogen bei der Auslösung der LTP freigesetztes BDNF innerhalb von 30 min nach der Induktion den Einbau neuer AMPA-Rezeptoren in die postsynaptische Membran bewirkt (Abbildung 5). Dies gilt z.B. für glutamaterge Synapsen in Schicht IV des somatosensorischen Kortex und für den glutamatergen thalamischen Eingang in die laterale Amygdala (Meis et al. 2012).

Eine präsynaptische LTP-Expression durch endogenes BDNF wurde für die glutamatergen Mossfaser-Eingänge in der CA3-Region des Hippocampus und für die durch besonders hochfrequente Tetani induzierte LTP in CA1 belegt (vgl. Edelman et al. 2014; Schildt et al. 2013). Gemischt prä- und postsynaptisch mediierte LTP durch endogenes BDNF konnte durch elegante Inhibition von TrkB-Rezeptoren in entweder nur prä- oder postsynaptischen Neuronen in der CA1-Region gezeigt werden. Als Quintessenz ergibt sich, dass BDNF/TrkB-Signalwege die frühe LTP (<2h; e-LTP) an vielen glutamatergen Synapsen sowohl präsynaptisch als auch postsynaptisch beeinflussen können. Welche dieser beiden Optionen tatsächlich realisiert

www.wpi-europe.com

Electrophysiology

Biosensing

Neuroscience Cannulas

Microinjection

Stereotaxics

Glass & Electrodes

Anesthesia

Blood Pressure

Surgical Instruments

Neuroscience Solutions from **World Precision Instruments**
from intracellular recording in single cells to behavioural studies in whole animals

World Precision Instruments Germany GmbH
Zossener Str. 55
D-10961 Berlin, Germany

Tel +49 (0)30 6188845
Fax+49 (0)30 6188670
E-mail wpide@wpi-europe.com

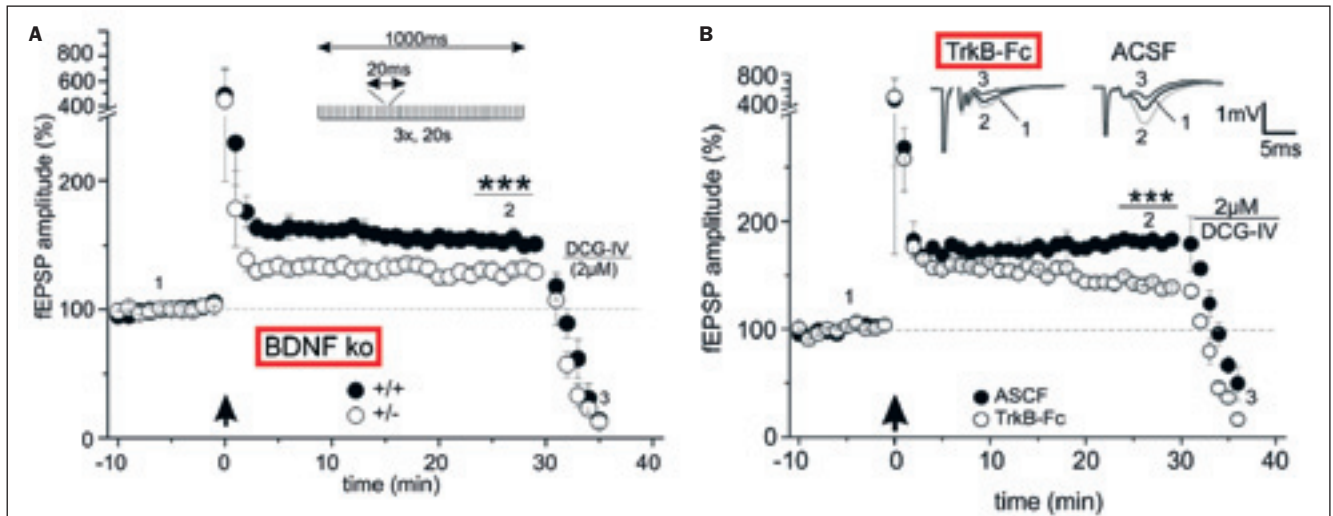


Abb. 4: Der BDNF-scavenger TrkB-Fc bindet extrazelluläres BDNF und verhindert die Aktivierung zellulärer TrkB-Rezeptoren. Extrazelluläre Feldpotenzialableitung der Mossfaser-LTP in der CA3-Region von Hippocampus-Schnitten der Maus. Die funktionale Inaktivierung des während der LTP-Induktion ausgeschütteten endogenen BDNF durch TrkB-Fc (rechts, B) mindert die LTP im selben Ausmaß wie die chronische Reduktion des BDNF in heterozygoten BDNF ko-Mäusen (links, A). (Modifiziert nach Schildt et al. 2013)

wird, ist vermutlich lediglich eine Frage der betrachteten Hirnregion, des Entwicklungszustands der betrachteten Synapse und der Details der angewendeten LTP-Induktion.

Hinsichtlich der späten Proteinsynthese-abhängigen LTP (>2h; l-LTP) ergibt sich nochmal ein leicht modifiziertes Bild. Hochfrequente synaptische Aktivierungsmuster in der CA1-Region des Hippocampus, bei denen die e-LTP BDNF-unabhängig exprimiert wird, zeigen sehr wohl eine von endogenem BDNF abhängige l-LTP. Die Gabe von exogenem BDNF mehrere Stunden nach der LTP-Induktion kann sogar die Expression der l-LTP retten, wenn diese durch Inhibitoren der Proteinbiosynthese eigentlich geblockt ist. Diese Daten sprechen dafür, dass unter physiologischen Bedingungen *in vivo* 1-2 h nach der LTP-Induktion endogenes BDNF in einer Art „2. Welle“ *de novo* synthetisiert (vgl. Kapitel oben) und ausgeschüttet wird, und so eine wesentliche Komponente der l-LTP-Expression darstellt (vgl. Edelmann et al. 2014). Das Substrat der BDNF-Wirkung für eine lang anhaltende Speicherung der synaptischen Information im Hebb'schen Sinne könnte dabei das Wachstum von *spines* darstellen, das durch BDNF stark gefördert wird (Zagrebsky und Korte 2014).

Da auch GABAerge Synapsen LTP zeigen und diese Synapsen durch postsynaptisch aus glutamatergen Neuronen freigesetztes BDNF versorgt werden (vgl. oben), stellt sich die Frage nach BDNF-abhängigen Mechanismen der LTP dieser Synapsen. Sowohl die exogene Applikation von BDNF als auch die chronische Unterversorgung mit dem Neurotrophin (z.B. in BDNF ko-

Mäusen) zeigt jeweils sowohl prä- als auch postsynaptische Veränderungen der GABAergen Synapsen (Abbildung 5). So steigert exogenes BDNF die Bildung GABAerger synaptischer Boutons und erhöht kurzfristig die GABA-Freisetzung aus bereits aktiven Terminalien, um wenige Minuten später in einen gegenteiligen Effekt umzuschlagen (für einen Überblick siehe Gottmann et al. 2009). Auf der postsynaptischen Seite fördert BDNF zunächst die Effizienz GABAerger Synapsen, um nach wenigen Minuten die Endozytose von GABA-A-Rezeptoren und somit eine Schwächung der Inhibition zu bewirken. Bei chronischer Unterversorgung in BDNF ko-Mäusen wird durch die Reduktion GABAerger Terminalien in der Ontogenese die Inhibition insgesamt geschwächt.

Physiologisch besonders wichtig ist auch für die inhibitorischen Synapsen, wie endogen freigesetztes BDNF GABAerge synaptische Transmission tatsächlich beeinflusst. Interessanterweise zeigen GABAerge Synapsen nach depolarisationsabhängiger BDNF-Freisetzung aus glutamatergen postsynaptischen Neuronen eine gesteigerte Effizienz der Übertragung (vgl. Gottmann et al. 2009; Abbildung 5). Ähnliche Untersuchungen belegen weiterhin eine BDNF-abhängige LTP der Moosfaser-Eingänge in der CA3-Region des Hippocampus früh postnatal, wenn diese Synapsen noch GABAerg sind. Insgesamt steigert akut ausgeschüttetes BDNF also kurzfristig die Funktionalität GABAerger Synapsen, während die langfristige Verfügbarkeit von BDNF die Anzahl GABAerger Terminalien positiv reguliert.

Rolle von BDNF bei neurodegenerativen und psychischen Erkrankungen

Da BDNF in vielen Hirnregionen synaptische Plastizität reguliert, die ihrerseits zelluläre Grundlage für Lern- und Gedächtnisprozesse ist, liegt die Vermutung nahe, dass BDNF bei verschiedenen Demenzerkrankungen im Menschen eine Rolle spielen könnte. Tatsächlich konnten bei Alzheimer-Patienten *post mortem* erniedrigte Konzentrationen von BDNF im Kortex und im Hippocampus nachgewiesen werden (Tapia-Arancibia 2008; Abbildung 6). Ob dieser Befund aber eher Ursache oder Folge der verminderten Hirnaktivität eines Demenzerkrankten ist, blieb bisher unklar. Um eine Korrelation zwischen Demenz und BDNF-Gehalt im Gehirn aufzeigen zu können, sind Studien notwendig, in denen der klinische Verlauf des Demenzstatus von einer Analyse des BDNF-Gehalts im Blut einzelner Patienten begleitet wird. Es gibt nämlich Hinweise, dass BDNF die Blut-Hirn-Schranke passieren kann (Pan et al. 1998) und dass ca. 75% des im Blutplasma vorhandenen BDNF aus dem Gehirn stammen (Krabbe et al. 2007; Rasmussen et al. 2009). Obwohl T- und B-Lymphozyten sowie Monozyten BDNF synthetisieren und freisetzen können, ist der daraus resultierende BDNF-Gehalt im Blut vernachlässigbar gering (Kerschensteiner et al. 1999). Thrombozyten, die selber interessanterweise nicht zur Synthese des BDNF in der Lage sind, speichern hingegen besonders viel BDNF. Sie können BDNF – vermutlich über Rezeptor-vermittelte Endozytose – aktiv aufnehmen und entleeren ihre BDNF-Speicher bei der Blutgerinnung oder bei

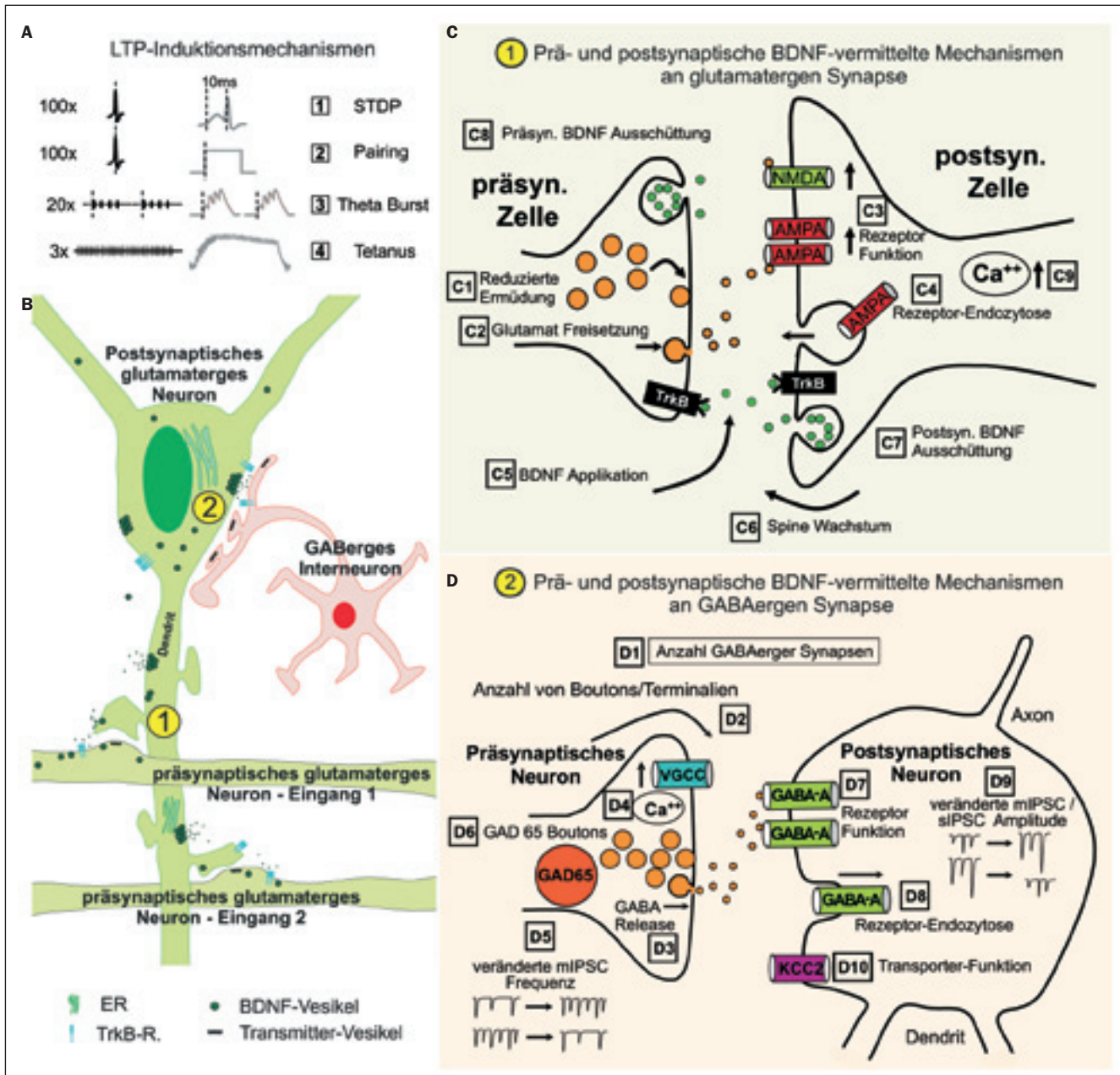


Abb.5: Prä- und postsynaptische Mechanismen, über die BDNF/TrkB-Signalkaskaden die synaptische Plastizität glutamaterger und GABAerger Synapsen regulieren. **A)** Reiz-Protokolle, für die eine BDNF-abhängige LTP-Expression gezeigt wurde (1-4). **B)** Lokalisation glutamaterger und GABAerger Eingänge einer Pyramidenzelle mit zugehörigen BDNF-Sekretionsorten. BDNF-abhängige Mechanismen der LTP glutamaterger Synapsen (1) und GABAerger Synapsen (2) werden in C und D erläutert. **C)** BDNF-abhängige LTP-Mechanismen an glutamatergen Synapsen (C1-C4). LTP kann außerdem durch exogene BDNF-Gabe ausgelöst werden (C5). BDNF beeinflusst das spine Wachstum (C6). Prä- sowie postsynaptische BDNF-Sekretion (C7, C8) können für BDNF-abhängige LTP verantwortlich sein. **D)** BDNF-abhängige Potenzierungsmechanismen GABAerger Synapsen (D1-D10). (Modifiziert nach Gottmann et al. 2009)

der Einwirkung von Sekretionsstimulanzien (Fujimura et al. 2002; Karege et al. 2005). Die Thrombozyten unterhalten insofern ein effizientes Puffersystem für BDNF im Blut, und das im Blutserum nach der Gerinnung nachweisbare BDNF stammt zu mindestens 95% aus diesen Blutzellen. Da auch die Hypophyse und die Endothelzellen der Gefäße

BDNF synthetisieren und freisetzen (Abbildung 2), bestimmen vermutlich all diese Strukturen zusammen den jeweils aktuell vorherrschenden BDNF-Gehalt im Blut mit.

So kompliziert der Zusammenhang zwischen verschiedenen BDNF synthetisierenden und sezernierenden Zellen in Gehirn und Blut auch sein mag, so eindeutig sind doch die Ver-

änderungen des BDNF-Gehalts im Blut bei einigen neurologischen Störungen. So konnte für Depressionen eindrucksvoll gezeigt werden, dass unbehandelte depressive Patienten eine besonders niedrige BDNF-Konzentration im Serum aufweisen, die sich bei erfolgreicher medikamentöser Behandlung wieder auf Normalniveau einstellt. Darüber hinaus lassen

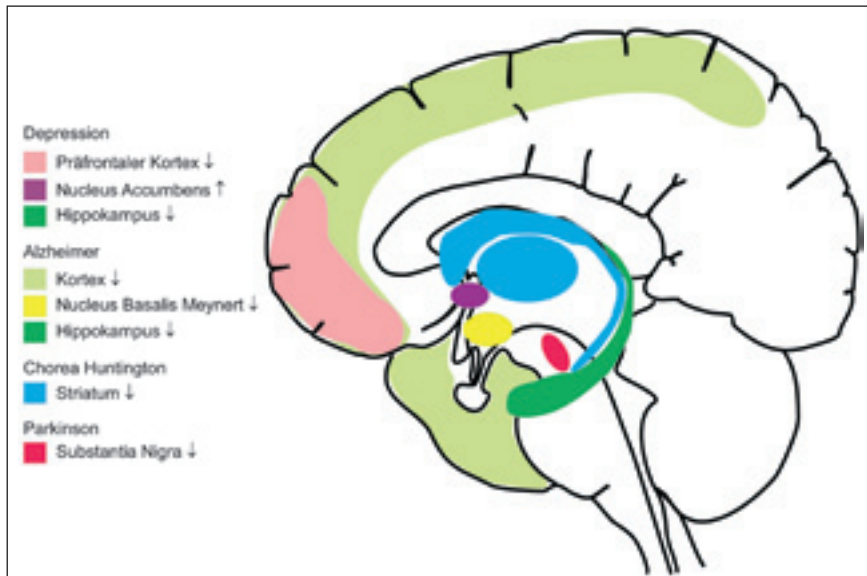


Abb. 6: Schematische Darstellung der veränderten Expression von BDNF bei neurodegenerativen sowie psychischen Erkrankungen. Farblich codiert sind die Regionen, in denen der BDNF-Gehalt bei der jeweiligen Erkrankung reduziert (↓) bzw. erhöht (↑) ist. Für die betroffenen Regionen sind auch Volumenänderungen z.B. aufgrund neurodegenerativer Prozesse oder Verlust von Dendriten beschrieben. Eine Änderung der Plastizität der Neurone durch veränderte BDNF-Expression könnte in einem kausalen Zusammenhang zu den Volumenänderungen und den Krankheitsprozessen stehen.

verabreichte Antidepressiva im Tierversuch eindeutig eine Beeinflussung der neuronalen TrkB-Signaltransduktion erkennen (Castren und Rantamaki 2010).

Auch für Demenzerkrankte liegen inzwischen Studien vor, die erste Hinweise auf eine Korrelation zwischen niedrigem BDNF-Gehalt im Blut und Schwere der Alzheimer-Erkrankung geben (Laske et al. 2011). Prognostische Relevanz wird BDNF-Werten im Bluts Serum außerdem bei bipolaren Störungen zugeschrieben. Ein eindeutiger Kausalzusammenhang zwischen vermindertem BDNF-Transport sowie gestörten TrkB-Signalwegen im Striatum und dem Krankheitsausbruch konnte bisher nur für den Morbus Huntington gezeigt werden (Abbildung 6).

In Europa sind ca. 30% der Bevölkerung heterozygot und 5% homozygot für einen Einzel-Nukleotid-Polymorphismus des BDNF-Gens, bei dem der Austausch einer einzelnen Aminosäure (Val66→Met) in der Prodomäne des BDNF zu einer verminderten Sekretion des BDNF führt (vgl. Lessmann und Brigadski 2009). Eine Vielzahl von Studien hat in der Vergangenheit versucht, eine positive Korrelation zwischen diesem Polymorphismus und verminderter Gedächtnisleistung sowie dem Auftreten von Demenzen, Depression oder Schizophrenie abzuleiten. Der Nachweis einer solchen Abhängigkeit konnte bisher aber nicht eindeutig erbracht werden. Ohnehin gilt, dass der Mensch seinem

BDNF-Gen und dessen Übersetzung in ein gut zu sekretierendes Protein nicht hilflos gegenüber ausgeliefert ist: Zahlreiche Studien an Nagern und Menschen belegen unzweifelhaft, dass Ausdauersport ein probates Mittel zur BDNF-Protein-Erhöhung im Gehirn und im Blut ist (Intlekofer und Cotman 2013). Nicht nur die elektrische Aktivität der Neurone erhöht also die BDNF-Expression, sondern auch sportliche Aktivität der Muskeln – vermittelt über Blut-Hirn-Schranken-gängige Faktoren (z.B. IGF-1 und VEGF) – steigern die Verfügbarkeit von BDNF im Gehirn und können so einem allzu frühen Verfall auch unseres Gedächtnisses entgegenwirken.

Fazit und Ausblick

Endogenes BDNF wird in Vesikeln in Axonen und Dendriten transportiert und kann dort prä- und postsynaptisch durch elektrische Stimuli freigesetzt werden, die typischerweise auch zur Auslösung und Expression der LTP an glutamatergen Synapsen führen. Insgesamt lässt sich daraus ableiten, dass BDNF einer der wesentlichen Mediatoren synaptischer Plastizität im Säugergehirn ist. Da nicht nur Demenzerkrankungen sondern auch neuropsychologische Störungen wie Depression und Schizophrenie offenbar durch fehlangepasste Plastizität neuronaler Schaltkreise mit begründet werden, ist die Beobachtung, dass BDNF-Signalwege des Gehirns bei

allen diesen Erkrankungen mit einer Rolle spielen, nicht verwunderlich. Um in Zukunft die Randbedingungen dieser Erkrankungen besser auf zellulärem Niveau verstehen zu können, müssen neue experimentelle Werkzeuge entwickelt werden, um v.a. folgende Fragen einer Lösung zuzuführen:

1. An welchen subzellulären Sekretionsorten kann BDNF durch physiologisch relevante Stimuli während der Auslösung von LTP ausgeschüttet werden?
2. Welche genaue molekulare Identität besitzt das freigesetzte BDNF?
3. Welche BDNF/TrkB-Signalkaskaden werden infolge dieser LTP-Auslösung an welchen subzellulären Orten aktiviert und aufrechterhalten, um eine Gedächtnisspur an einer Synapse einzuschreiben?
4. Welche Reichweite haben freigesetztes BDNF und die daraufhin angestoßenen BDNF-Signalwege innerhalb einer Zelle sowie auch zu benachbarten Zellen hin und wie kann BDNF zu eingangsspezifischer oder assoziativer Plastizität beitragen?

Literatur

- Castren, E. und Rantamaki, T. (2010): The role of BDNF and its receptors in depression and antidepressant drug action: Reactivation of developmental plasticity. *Dev Neurobiol* 70: 289-297.
- Dieni, S., Matsumoto, T., Dekkers, M., Rauskolb, S., Ionescu, M.S., Deogracias, R., Gundelfinger, E.D., Kojima, M., Nestel, S., Frotscher, M. und Barde, Y.A. (2012): BDNF and its pro-peptide are stored in presynaptic dense core vesicles in brain neurons. *J Cell Biol* 196: 775-788.
- Edelmann, E., Lessmann, V. und Brigadski, T. (2014): Pre- and postsynaptic twists in BDNF secretion and action in synaptic plasticity. *Neuropharmacology* 76 Pt C: 610-627.
- Fujimura, H., Altar, C.A., Chen, R., Nakamura, T., Nakahashi, T., Kambayashi, J., Sun, B. und Tandon, N.N. (2002): Brain-derived neurotrophic factor is stored in human platelets and released by agonist stimulation. *Thromb Haemost* 87: 728-734.
- Gottmann, K., Mittmann, T. und Lessmann, V. (2009): BDNF signaling in the formation, maturation and plasticity of glutamatergic and GABAergic synapses. *Exp Brain Res* 199: 203-234.
- Intlekofer, K.A. und Cotman, C.W. (2013): Exercise counteracts declining hippocampal function in aging and Alzheimer's disease. *Neurobiol Dis* 57: 47-55.
- Karege, F., Bondolfi, G., Gervasoni, N., Schwald, M., Aubry, J.M. und Bertschy, G. (2005): Low brain-derived neurotrophic factor (BDNF) levels in serum of depressed patients probably results from lowered platelet BDNF release unrelated to platelet reactivity. *Biol Psychiatry* 57: 1068-1072.
- Kerschensteiner, M., Gallmeier, E., Behrens, L., Leal, V.V., Misgeld, T., Klinkert, W.E., Kolbeck, R., Hoppe, E., Oropeza-Wekerle, R.L., Bartke, I., Stadelmann, C., Lassmann, H., Wekerle, H. und Hohlfeld, R. (1999): Activated human T cells, B

cells, and monocytes produce brain-derived neurotrophic factor in vitro and in inflammatory brain lesions: a neuroprotective role of inflammation? *J Exp Med* 189: 865-870.

Krabbe, K.S., Nielsen, A.R., Krogh-Madsen, R., Plomgaard, P., Rasmussen, P., Erikstrup, C., Fischer, C.P., Lindegaard, B., Petersen, A.M., Taudorf, S., Secher, N.H., Pilegaard, H., Bruunsgaard, H. und Pedersen, B.K. (2007): Brain-derived neurotrophic factor (BDNF) and type 2 diabetes. *Diabetologia* 50: 431-438.

Laske, C., Stellos, K., Hoffmann, N., Stransky, E., Straten, G., Eschweiler, G.W. und Leyhe, T. (2011): Higher BDNF serum levels predict slower cognitive decline in Alzheimer's disease patients. *Int J Neuropsychopharmacol* 14: 399-404.

Lessmann, V. und Brigadski, T. (2009): Mechanisms, locations, and kinetics of synaptic BDNF secretion: an update. *Neurosci Res* 65(1): 11-22.

Lewin, G.R. und Barde, Y.A. (1996): Physiology of the neurotrophins. *Annu Rev Neurosci* 19: 289-317.

Meis, S., Endres, T. und Lessmann, V. (2012): Post-synaptic BDNF signalling regulates long-term potentiation at thalamo-amygdala afferents. *J Physiol* 590: 193-208.

Pan, W., Banks, W.A., Fasold, M.B., Bluth, J. und Kastin, A.J. (1998): Transport of brain-derived neurotrophic factor across the blood-brain barrier. *Neuropharmacology* 37: 1553-1561.

Park, H. und Poo, M.M. (2013): Neurotrophin regulation of neural circuit development and function. *Nat Rev Neurosci* 14: 7-23.

Rasmussen, P., Brassard, P., Adser, H., Pedersen, M.V., Leick, L., Hart, E., Secher, N.H., Pedersen, B.K. und Pilegaard, H. (2009): Evidence for a release of brain-derived neurotrophic factor from the brain during exercise. *Exp Physiol* 94: 1062-1069.

Reichardt, L.F. (2006): Neurotrophin-regulated signalling pathways. *Philos Trans R Soc Lond B Biol Sci* 361: 1545-1564.

Schildt, S., Endres, T., Lessmann, V. und Edelmann, E. (2013): Acute and chronic interference with BDNF/TrkB-signaling impair LTP selectively at mossy fiber synapses in the CA3 region of mouse hippocampus. *Neuropharmacology* 71: 247-254.

Tapia-Arancibia, L., Aliaga, E., Silhol, M. und Arancibia, S. (2008): New insights into brain BDNF function in normal aging and Alzheimer disease. *Brain Res Rev* 59: 201-220.

Zagrebelsky, M. und Korte, M. (2014): Form follows function: BDNF and its involvement in sculpting the function and structure of synapses. *Neuropharmacology* 76 Pt C: 628-638.

Eine ausführliche Literaturliste ist in der englischen Online-Version auf <http://link.springer.com/journal/13295> zu finden.

Danksagung

Die Autoren danken Petra Lichtenecker für die in Abbildung 3 dargestellten Sekretionsdaten sowie Elke Edelmann und Thomas Endres (alle am Institut für Physiologie in Magdeburg) für eine Vielzahl an Diskussionen, die wesentlich zum Inhalt dieses Übersichtsartikels beigetragen haben.

Unsere Arbeiten werden von der DFG (SFB 779, TP B6; LE 1020/2-1), dem Land Sachsen-Anhalt, sowie dem Europäischen Fond für regionale Entwicklung (EFRE - Projekt: Center of Behavioral Brain Sciences (CBBS)) unterstützt.

Kurzbiografien

Tanja Brigadski studierte Biochemie an der Ruhr-Universität Bochum. Nach der Pro-

motion im Jahre 2007 an der Johannes Gutenberg-Universität Mainz arbeitete sie als Postdoktorandin in Mainz und Magdeburg. Seit 2011 leitet sie als Juniorprofessorin die Arbeitsgruppe Molekulare Neurophysiologie an der Otto-von-Guericke-Universität Magdeburg.

Volkmar Lessmann studierte Biochemie an der Universität Hannover. Er promovierte am Max-Planck-Institut für Psychiatrie in Martinsried und an der Ruhr-Universität Bochum (RUB, 1993). Im Jahr 2002 habilitierte er sich für das Fach Neurobiochemie an der RUB, wechselte anschließend als Hochschuldozent an die Johannes Gutenberg-Universität in Mainz und habilitierte sich dort für das Fach Physiologie. Im Jahr 2007 folgte er einem Ruf auf eine W3-Professur an die Otto-von-Guericke-Universität Magdeburg, wo er als Direktor des Instituts für Physiologie tätig ist.

Korrespondenzadresse

Tanja Brigadski
Volkmar Lessmann
 Institut für Physiologie
 Medizinische Fakultät
 Otto-von-Guericke-Universität
 Leipziger Str. 44
 39120 Magdeburg
 Tel.: +49 391 6713677
 Fax: +49 391 6715819
 E-Mail: tanja.brigadski@med.ovgu.de
lessmann@med.ovgu.de



SCIENCE PRODUCTS
for Research and Therapy

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









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







► © Springer Verlag 2014

Neue Befunde zur Funktion der GABAergen Hemmung während post-läsionaler Reorganisation im visuellen Kortex

Barbara Imbrosci und Thomas Mittmann

Zusammenfassung

Verletzungen des zerebralen Kortex gehören weltweit zu den häufigsten Todesursachen. Die erste Woche post-Insult stellt dabei ein wichtiges Zeitfenster für die spätere Erholung der zerebralen Funktionen beobachtet wird, zeigen andere Patienten Komplikationen wie z.B. verzögert entwickelnde Epilepsien. Viele Studien zeigen, dass solche Epilepsien durch komplexe funktionelle Veränderungen in der intrakortikalen neuronalen Hemmung im Läsionsrandbereich ausgelöst werden können. So können pathophysiologische Änderungen in der GABAergen Hemmung Hirnfunktionen wie neuronale Erregbarkeit, Plastizität und kortikale Netzwerke verändern. Die Optimierung der therapeutischen Strategien erfordert daher auch ein tiefes Verständnis der Läsions-induzierten Veränderungen in der GABAergen Hemmung auf der zellulären- und Netzwerkebene. In diesem Übersichtsartikel stellen wir einige neuere Studien vor, die sich mit Veränderungen der inhibitorischen synaptischen Übertragung und den verschiedenen Subtypen GABAerger Interneurone nach einer fokalen Gehirnverletzung beschäftigt haben.

Abstract

New insights into the role of GABAergic inhibition during functional reorganization of the visual cortex post-lesion

Cortical injuries constitute one leading cause of death and disability worldwide. The first weeks post-lesion are usually crucial to predict the final outcome of patients. While most of them experience a spontaneous, at least partial, restoration of function, in some the clinical picture is complicated due to the development of epileptic seizures. A substantial number of studies suggest that these phenomena may be triggered by complex functional alterations in intracortical inhibition, often observed in perilesional cortical areas. Pathophysiological changes in GABAergic transmission are indeed likely to alter plasticity, excitability and function of cortical circuits. The development of more efficient therapeutical strategies may therefore require a deep understanding into lesion-induced changes in inhibition at both cellular and neuronal network level. In this review we gather together recent studies which have focused on dissecting alterations at inhibitory synapses as well as in the function of different subclasses of interneurons following cortical lesions.

Keywords: GABAergic inhibition; IPSC; focal brain injury; neocortex, tonic inhibition

Einleitung

Verletzungen und Erkrankungen des Zentralnervensystems (ZNS) werden von der Weltgesundheitsorganisation WHO zu einer der drei häufigsten Todesursachen gezählt. Als Ursachen für eine Gehirnverletzung werden v.a. traumatische Ereignisse und zerebrale Ischämien angesehen, während Tumore, Komplikationen durch Operationen und Infektionserkrankungen weit weniger

häufig auftreten. Typisch für eine ZNS-Verletzung ist neben der großen Variabilität in der Pathogenese, Lokalisation und der Stärke der Verletzung der irreversible, primäre Gewebeschaden im Gehirnparenchym. Dieser kann sich nach einigen Tagen noch vergrößern. In diesem Zusammenhang wird die primär unverletzte Randregion einer Gehirnverletzung auch als „Penumbra“ bezeichnet (zur Übersicht: Fisher und Albers 2013). Gehirnverletzungen können

lebensbedrohend sein, besonders wenn zusätzliche Komplikationen, wie ein erhöhter intrakranialer Druck, eine Infektion oder eine starke Blutung auftreten. Erfreulicherweise ist die Sterberate, die durch diese Erkrankungen verursacht wird, in den letzten Jahrzehnten signifikant zurückgegangen, vor allem durch die Etablierung neuer Präventionsprogramme und Fortschritte in der intensiv-medizinischen Behandlung (Stein et al. 2010). Trotz dieser Verbesserung leidet weiterhin ein großer Teil der Patienten, die eine Gehirnverletzung überleben, unter permanenten körperlichen und geistigen Behinderungen und hat eine erhöhte Wahrscheinlichkeit, Epilepsie zu entwickeln. Um die Situation für die Patienten zu verbessern, haben klinische und tierexperimentell arbeitende Ärzte und Neurowissenschaftler versucht, neuroprotektive Therapien zu entwickeln, um die Größe des initialen und irreversiblen Gewebeschadens im Gehirn zu begrenzen. Leider haben sich diese Therapieansätze mehrheitlich als nicht erfolgreich herausgestellt. So wurden nur geringe positive therapeutische Effekte v.a. bei Behandlungen in den ersten Stunden nach dem Insult beobachtet (Ginsberg 2008). Nicht zuletzt wegen dieser ernüchternden Befunde wurden alternative Therapieansätze geprüft, um u.a. die vorhandenen endogenen Reparaturmechanismen der überlebenden Zellen im Gehirn für eine erfolgreiche Therapie zu nutzen (Graber 2007). Hintergrund dieses therapeutischen Ansatzes sind Berichte über Patienten, die nach einer Gehirnverletzung eine spontane und zumindest partielle Erholung ihrer neurologischen Defizite zeigen (Zihl und von Cramon 1985; Sbordone et al. 1995; Naeser et al. 1998). Da im ZNS bis auf ganz wenige Hirnregionen keine signifikante Neubildung degenerierter Neurone (Neuroneogenese) beobachtet wird, stellen die überlebenden Neurone das primäre Substrat für eine Erholung der neurologischen Symptomatik dar. Diese Hypothese wird durch tierexperimentelle Studien unterstützt. So können nach einer Läsion im zerebralen Kortex die überlebenden Neurone im Randbereich der Verletzung die Funktion des zerstörten Nervengewebes partiell übernehmen (Jenkins und Merzenich 1987; Eysel und Schweigart 1999). Diese funktionelle Reorganisation des Gehirns kann sich für betroffene Patienten unter Umständen auch negativ auswirken. So weisen überlebende Nervenzellen am Läsionsrand oft eine erhöhte elektrische Erregbarkeit auf (Eysel und Schmidt-Kastner 1991; Schiene et al. 1996) und erhöhen so die Wahrscheinlichkeit zur späteren

Ausbildung epileptischer Anfälle (Prince und Tseng 1993; Topolnik et al. 2003; Nita et al. 2006). Diese Beobachtungen veranlassten Forschergruppen, die zellulären Mechanismen dieser Läsions-induzierten funktionellen Reorganisation detaillierter zu untersuchen.

ZNS-Läsionen: Vom Patient zum Tiermodell

Eine initiale Verletzung im ZNS kann sich unter Umständen zu einer komplexen, multifaktoriellen Gehirnerkrankung entwickeln. Zu den pathologischen Folgeprozessen einer initialen Gehirnläsion werden zerebrale Ischämien, Konzentrationsveränderungen der Neurotransmitter und Ionen im Extrazellulärraum, inflammatorische Immunreaktionen, eine verstärkte Gliazellenbildung (Astroglie), die vorübergehende Öffnung der Bluthirnschranke, Ödembildung sowie allgemeine metabolische Dysfunktionen genannt (zur Übersicht: Cernak 2005). Idealerweise sollten die funktionellen Veränderungen und ursächlich beteiligten zelluläre/molekularen Prozesse direkt am Patienten untersucht werden. Untersuchungen am Menschen/Patienten sind jedoch auf nicht-invasive Verfahren wie funktionelle Magnetresonanztomografie (fMRI) oder transkraniale Magnetstimulation (TMS) begrenzt. Diese Methoden sind jedoch aufgrund ihrer relativ geringen zeitlichen Auflösung (fMRI) oder ihrer eher unspezifischen Stimulation ganzer Neuronenpopulationen nicht geeignet, die Funktion einzelner Neurone detailliert darzustellen. So bleibt für diese Fragestellung der Einsatz tierexperimenteller Tiermodelle alternativlos. Damit kann experimentell ein zerebraler Schlaganfall ausgelöst, oder pathologische Prozesse eines klinischen Hirntraumas nachgeahmt werden.

Unser Labor hat in den letzten Jahren erfolgreich ein Läsionsmodell etabliert, bei dem unter Einsatz eines langwelligen Infrarot-Laserlichts die entstehende räumlich sehr umschriebene Wärmenergie genutzt wird, eine fokale kortikale Läsion zu induzieren (Abbildung 1). Diese Methode wurde ursprünglich von Ulf Eysel an der Ruhr-Universität Bochum entwickelt (Eysel et al. 1999) und später in unserem Labor optimiert. Obwohl dieses Modell viele Ähnlichkeiten zu klassischen Modellen experimenteller Gehirnverletzungen aufweist, ist die Verwendung eines Laserlichtstrahls anstelle eines Blutgefäßverschlusses oder einer mechanisch verursachten Gewebeverletzung das Alleinstellungsmerkmal unseres Läsionsmodells. Die Vorteile sind:

(1.) Dieses Modell ermöglicht eine sehr gute Reproduzierbarkeit der Verletzung in Bezug auf Größe und Lokalisation, (2.) Die Grenze zwischen geschädigtem und primär ungeschädigtem Gehirngewebe ist scharf abgegrenzt, (3.) Das nach einer Gehirnverletzung auftretende Ödem sowie der zeitlich verzögert auftretende Gewebeschaden ("secondary brain damage") ist nur moderat oder nicht entwickelt, und (4.) Die normalerweise auftretende reaktive Astrogliabildung ist räumlich auf den unmittelbaren Randbereich der Läsion begrenzt (Abbildung 1). Diese Eigenschaften machen das Läsionsmodell besonders geeignet, die primären Effekte des Verlustes von Gehirngewebe auf die funktionelle Reorganisation benachbarter, überlebender Neurone zu untersuchen, und dies bei gleichzeitiger Minimierung der sekundär ablaufenden,

komplexen pathophysiologischen Prozesse. Befunde, die mit unserem und den anderen Verletzungsmodellen erhoben wurden, können so klinisch-relevante Aspekte einer Gehirnverletzung in ihrer Gesamtheit abbilden. Im Folgenden werden die Befunde zur geänderten neuronalen Funktion im Randbereich experimentell induzierter Läsionen im Neokortex zusammengefasst und aufgezeigt, wie diese Änderungen eine funktionelle Reorganisation begünstigen oder ggf. auch verhindern können.

Läsions-induzierte Veränderungen in der elektrischen Erregbarkeit der überlebenden Neurone

Eine fokale Verletzung im Neokortex führt zu einer erhöhten neuronalen Aktivität am Läsionsrand, die meist in den ersten Tagen

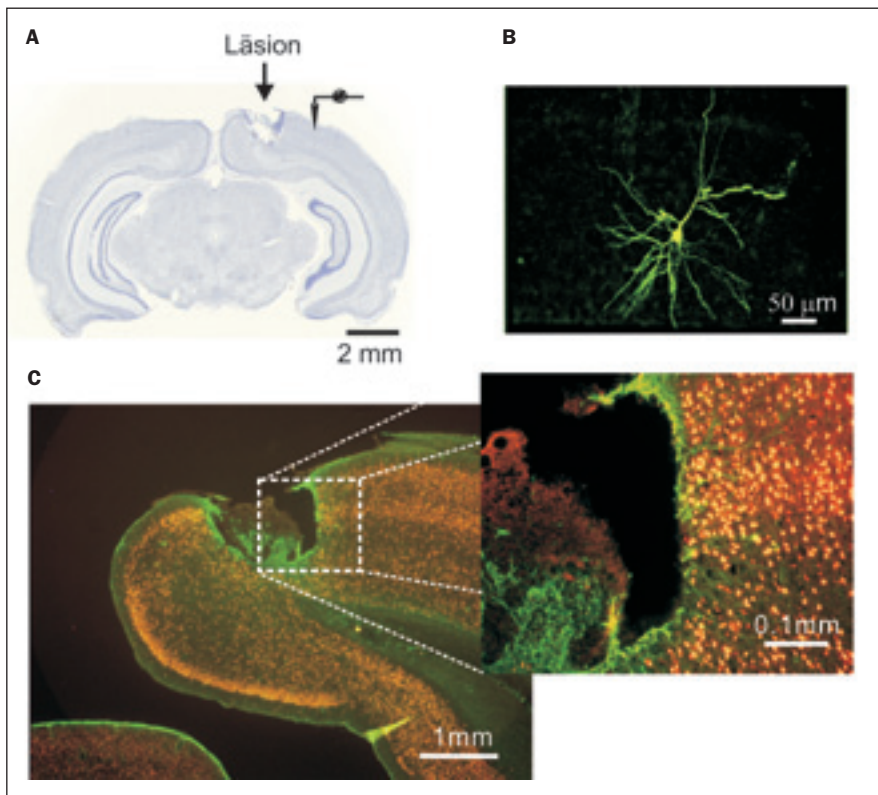


Abb. 1: Modell der Infrarot-Laser-Läsionen im visuellen Kortex.

A) Nissl gefärbter koronaler Hirnschnitt mit der fokalen Verletzung im Bereich des rechten visuellen Kortex – drei Tage post-Läsion. Die eingezeichnete Patch-Clamp-Ableitelektrode zeigt die Position der elektrophysiologischen Messungen (etwa 1 mm Distanz vom Läsionsrand). **B)** Konfokales Mikroskopbild eines mit dem Farbstoff Lucifer-Yellow markieren, repräsentativen Pyramidalneurons in Schicht 2/3. **C)** Doppel-Immunfluoreszenzbild am Läsionsrand: Der Marker NeuN (rot) färbt Neurone, der Marker GFAP (grün) färbt reaktive Astrozyten. Der Bereich des weißen, gestrichelten Vierecks ist rechts vergrößert dargestellt. Die NeuN gefärbten Neurone sind bereits ab einer Entfernung von >100-200µm vom Läsionsrand morphologisch unauffällig. Die GFAP-Färbung zeigt eine moderate Gliosereaktion, die auf den unmittelbaren Läsionsrand begrenzt ist. **Verändert aus Imbrosci et al. 2013, Imbrosci und Mittmann 2013 und Yan et al. 2012.**



post-Läsion beobachtet werden kann und relativ unabhängig von Art und Schwere der Verletzung zu sein scheint (Eysel und Schmidt-Kastner 1991; Strowbridge et al. 1992; Schiene et al. 1996). Bei der Suche nach den Ursachen für diese Funktionsänderung berichten verschiedene *in vitro* Studien über elektrophysiologisch messbare Veränderungen in der Funktion der Synapsen, also in der Übertragung der elektrischen Information von einer Nervenzelle auf eine Zweite. Hierbei muss generell zwischen einer Aktionspotenzial fördernden, also erregenden Wirkung der Synapse, und einer Aktionspotenzial hemmenden Wirkung unterschieden werden. Am Läsionsrand wurde eine verstärkt erregend wirkende glutamaterge synaptische Übertragung beobachtet, während gleichzeitig die hemmende GABA-vermittelte Neurotransmission

abgeschwächt war. Als Ursache dieser Veränderungen wurde sowohl die verstärkte Freisetzung des elektrisch erregend wirkenden synaptischen Neurotransmitters Glutamat (Li und Prince 2002; Li et al. 2005) als auch eine erhöhte Aktivität des Rezeptorproteins für den Neurotransmitter Glutamat, dem NMDA-Rezeptor, beobachtet (Mittmann et al. 1994; Neumann-Haefelin et al. 1995; Yan et al. 2012). Veränderungen der erregenden, glutamatergen Neurotransmission spielen eine wichtige Rolle für die Ausbildung neuronaler Übererregbarkeit, allerdings sind Änderungen der hemmenden, GABAergen Transmission am Läsionsrand oft stärker ausgeprägt und werden häufig berichtet. Daher haben sich unsere eigenen Untersuchungen in den letzten Jahren auf die Funktion der GABAergen Hemmung konzentriert.

Funktionelle Änderungen der GABAergen Hemmung nach einer Verletzung des Neokortex

Interneurone im zerebralen Kortex können die neuronale Erregbarkeit des Gehirns modulieren. Dies geschieht über die Freisetzung des Neurotransmitters GABA an den Synapsen. GABA ist der wichtigste, hemmend wirkende Neurotransmitter im ZNS des Menschen. Neue Befunde zeigen interessanterweise, dass die Funktion der sehr heterogenen Population kortikaler Interneurone weit über eine simple Kontrolle der elektrischen Erregbarkeit hinausgeht. Sie sind auch an komplexen Prozessen wie z.B. der Kontrolle von Lern- und Gedächtnisvorgängen beteiligt (Sale et al. 2010) und können höhere, kognitive Hirnfunktionen beeinflussen (Sohal et al. 2009). Daher

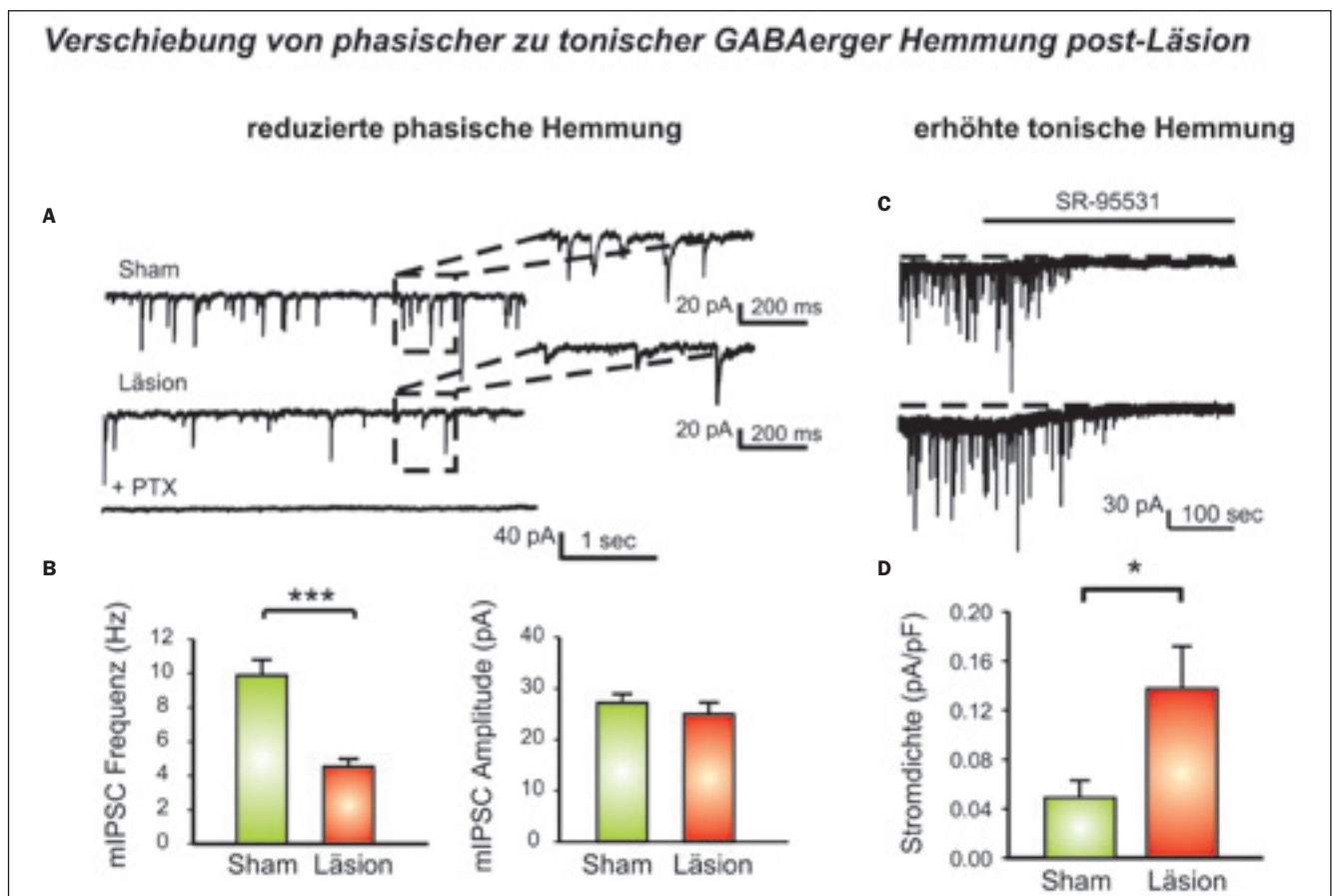


Abb. 2: Unterdrückung der phasischen- und Erhöhung der tonischen Hemmung post-Läsion. A) Repräsentative Voltage-clamp-Messungen von pharmakologisch isolierten miniatur IPSCs bei einem Haltepotenzial von -80mV. Der Bereich des schwarz gestrichelten Vierecks ist rechts nochmals vergrößert dargestellt. Gabe von 50 µM picrotoxin (PTX) blockiert alle Signale, was zeigt, dass die mIPSCs durch Aktivierung von GABA_ARs ausgelöst wurden. B) Analyse der mittleren mIPSC-Frequenz C) und Amplitude. D) Beispielaufnahmen von pharmakologisch isolierten spontanen IPSCs bei -80 mV. Die tonische Hemmung kann über die Messung der Amplitude des Auswärtsstroms (die positive Verschiebung des Haltestroms) gemessen werden bei Gabe von 100 µM SR-95531, einem spezifischen GABA_AR-Blocker. E) Die Stromdichte wird über den Quotienten der Amplitude des tonisch hemmenden Stroms und der Kapazität des Neurons bestimmt. Das Balkendiagramm zeigt eine signifikante Zunahme der tonisch-hemmend wirkenden Stromdichte post-Läsion. Verändert aus Imbrosci et al. 2013.

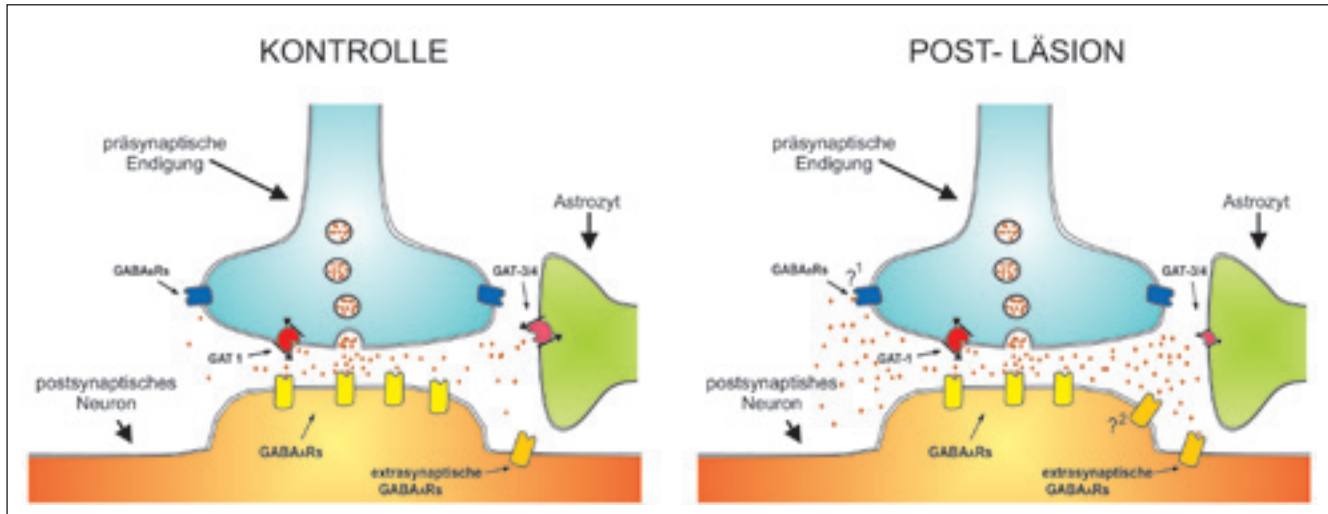


Abb. 3: Zelluläre Mechanismen einer verstärkten tonischen GABAergen Hemmung post-Läsion.

Schematische Darstellung einer GABAergen Synapse im visuellen Kortex eines Kontrolltieres (links) und im Randbereich einer fokalen Verletzung (rechts). Eine Läsion führt zur Abschwächung der Wiederaufnahme von freigesetztem GABA über das Transporterprotein GAT-3/4 und damit zu erhöhter extrazellulärer GABA-Konzentration („ambient GABA“). Dies führt zu einer erhöhten tonischen Inhibition über eine verstärkte Aktivierung von extrasynaptischen GABA-Rezeptoren. Die erhöhte Konzentration von GABA könnte auch die Aktivität präsynaptischer GABA_A-Rezeptoren (?¹) verstärken, was zu einer Unterdrückung der phasischen GABA-Freisetzung führt. Zusätzlich kann eine veränderte Untereinheitenzusammensetzung der GABA_A-Rezeptoren (?²) post-Läsion zur exzessiven tonischen Hemmung beitragen.

postulierten wir, dass Änderungen der GABAergen Transmission post-Läsion nicht nur die allgemeine Erregbarkeit des neuronalen Netzwerks, sondern auch plastische und weitere komplexe Netzwerkfunktionen bei überlebenden Neuronen beeinflussen. So haben wir und andere Forschergruppen in den letzten Jahren die zellulären Mechanismen von Läsions-induzierten Funktionsänderungen an GABAergen Synapsen untersucht. Dabei wurde in verschiedenen Verletzungsmodellen eine abgeschwächte präsynaptische GABAerge Transmitterfreisetzung beobachtet (Li und Prince 2002, Imbrosci et al. 2013). Außerdem zeigte sich eine veränderte molekulare Zusammensetzung der GABA_A-Rezeptoren mit einer reduzierten Expression verschiedener Untereinheiten des GABA_A-Rezeptors (Schiene et al. 1996; Que et al. 1998; Schmidt et al. 2012). Die Befunde wurden zunächst so gedeutet, dass eine fokale Läsion im Neokortex zu einer Unterdrückung der GABAergen Inhibition in den überlebenden Gehirnregionen führt. Neuere Daten lassen an dieser Interpretation jedoch Zweifel aufkommen.

Phasische- versus tonische-GABAerge Hemmung nach fokalen Gehirnverletzungen. Bei der GABAergen Hemmung wird eine phasische von einer tonischen GABA_A-Rezeptor vermittelten Komponente unterschieden. Aktuelle elektrophysiologische Befunde zeigen, dass die phasische Komponente post-Läsion abgeschwächt ist, während interessanterweise

die tonische verstärkt wird (Clarkson et al. 2010; Imbrosci et al. 2013), (Abbildung 2). Unter phasischer GABAergen Transmission wird die Aktionspotenzial-abhängige und zeitlich präzise Freisetzung von GABA an präsynaptischen Terminalen verstanden, die zur Aktivierung von GABA-Rezeptoren an der Postsynapse führt. Der vielfach beschriebenen Läsions-induzierten Abschwächung der präsynaptischen Freisetzung von GABA entspricht also eine reduzierte phasische Komponente. Im Gegensatz dazu hängt die tonische Hemmung von der dauerhaften Aktivierung sogenannter extrasynaptischer GABA_A-Rezeptoren ab. Diese haben eine relativ hohe Affinität zu GABA, werden also bereits bei niedrigen GABA-Konzentrationen aktiviert, wie sie bei der Diffusion aus dem synaptischen Spalt in den Extrazellulärraum normalerweise entstehen („ambient GABA“). Unsere Läsionsdaten zeigen, dass Neurone am Läsionsrand tatsächlich eine erhöhte elektrische Leitfähigkeit durch verstärkte tonische Aktivierung von GABA_A-Rezeptoren besitzen. Das bedeutet, dass die tonische Hemmung eine wichtige Rolle bei der Modulation der neuronalen Erregbarkeit am Läsionsrand spielen muss. Clarkson und Kollegen fanden außerdem heraus, dass die verstärkte tonische Inhibition post-Läsion hauptsächlich durch eine verringerte Wiederaufnahme von GABA aus dem synaptischen Spalt in Astrozyten verursacht wurde. Verantwortlich dafür ist der GABA-Transporter vom

Typ GAT-3/4. Diese Dysfunktion ist also ursächlich für die erhöhte extrazelluläre GABA-Konzentration und damit für die verstärkte Aktivierung peri-extrasynaptischer GABA_A-Rezeptoren (Abbildung 3).

Rolle von GABA_B-Rezeptoren für die elektrische Erregbarkeit der Neurone. Die hemmende Funktion des Neurotransmitters GABA wird nicht nur über eine Aktivierung der o.a. ionotropen GABA_A-Rezeptoren, sondern auch über eine Aktivierung metabotroper GABA_B-Rezeptoren vermittelt. GABA_B-Rezeptoren sind G-Protein gekoppelte Rezeptorproteine, welche die neuronale Erregbarkeit auf komplexe Weise modulieren. Sie werden u.a. an den präsynaptischen Terminalen exprimiert, wo sie bei Aktivierung die weitere GABA-Freisetzung hemmen. Dies geschieht meist über die Blockierung spannungsabhängiger Kalziumkanäle, was den Kalziumeinstrom in die Präsynapse verhindert. Aktivierung dieser GABA_B-Rezeptoren führt also über eine negative Rückkopplung zur besseren Kontrolle der Freisetzung des Neurotransmitters GABA (Misgeld et al. 1995). Dadurch wird die Stärke neuronaler Inhibition innerhalb physiologischer Grenzen gehalten. Eine noch zu überprüfende Hypothese ist, ob eine erhöhte extrasynaptische GABA-Konzentration, wie am Läsionsrand beschrieben, möglicherweise die phasische GABA-Freisetzung aus der Präsynapse über die Aktivierung der präsynaptischen GABA_B-Rezeptoren reduziert (Abbildung 3).



GABA-B-Rezeptoren werden auch postsynaptisch exprimiert. Dort reduzieren sie die neuronale Erregbarkeit über die Verstärkung der Aktivität hyperpolarisierend wirkender Kaliumkanäle (Misgeld et al. 1995). Unsere eigenen Daten zeigen interessanterweise eine veränderte Aktivität postsynaptischer GABA-B-Rezeptoren am Läsionsrand (Imbrosci und Mittmann 2013), die zu einer Erhöhung des elektrischen Eingangswiderstandes an Pyramidalneuronen der Kortexschicht 2/3 führt. Denkbar ist, dass die veränderte Aktivität der postsynaptischen GABA-B-Rezeptoren post-Läsion zusammen mit erhöhter GABA-A-Rezeptor vermittelter tonischer Hemmung die neuronale Erregbarkeit nach einer Verletzung reguliert.

Führt eine fokale kortikale Verletzung überhaupt zu abgeschwächter Hemmung?

Neutralisieren sich also diese gegensätzlichen Funktionsänderungen in der GABAergen Hemmung post-Läsion? Eine Antwort auf diese Frage ist nicht einfach zu treffen: Die Stärke der GABAergen Hemmung hängt auch vom allgemeinen Aktivitätszustand des Gehirns und vom Aktivierungsstatus der verschiedenen Subpopulationen GABAerger Interneurone ab.

Abhängigkeit der GABAergen Inhibition vom Status der Gesamthirnaktivität ("Brain State"). Fast alle bisherigen Befunde zu Läsions-induzierten Änderungen der synaptischen Neurotransmission wurden an akut präparierten Hirnschnitten *in vitro* erhoben. In diesen Präparaten ist die synaptische Grundaktivität relativ niedrig, Neurone generieren nur wenige spontane Aktionspotenziale. Ableitungen *in vivo* zeigen jedoch, dass insbesondere GABAergen Interneurone spontan aktiv Aktionspotenziale mit zum Teil hoher Frequenz zeigen. Um die Funktion der GABAergen Inhibition unter *in vivo* ähnlicheren Bedingungen zu bestimmen, haben wir die GABAergen Synapsen durch hochfrequente, extrazelluläre Stimulation in Hirnschnitten aktiviert. Interessanterweise waren die so ausgelösten GABAergen Ströme am Läsionsrand bei der gesamten Stimulationsdauer größer als in der Kontrollgruppe (Imbrosci und Mittmann 2013). Als Ursache dafür haben wir relativ verlängerte Abfallzeitkonstanten evozierter inhibitorischer postsynaptischer Ströme (inhibitory postsynaptic currents, IPSCs) beobachtet. Das bewirkt eine verstärkte Summation der wiederholt ausgelösten IPSCs, was insgesamt zu einer stärkeren inhibitorischen Reizantwort führt. Dies erlaubt die Schlussfolgerung, dass die Stärke der GABAergen

Exkurs

E-GABA ist das Membranpotenzial, bei dem der Netto-Ein-und-Ausstrom von Chlorid sowie zu kleinen Anteilen auch von Bicarbonat (HCO_3^-)-Ionen über die Zellmembran gleich Null ist. Beim Gleichgewichtspotenzial ist also der Chloridstrom, verursacht (1.) vom chemischen Konzentrationsunterschied der Chloridionen zwischen Zell-Äußerem und Zell-Inneren und vom (2.) elektrischen Gradienten, der durch den Ladungsunterschied zwischen Zellinneren (-70mV) und Extrazellulärraum (ca. 0mV) entsteht, gleich groß.

Hemmung auch vom Aktivitätszustand des Gehirns abhängt. Die bisher vielfach beschriebene Reduktion der GABAergen Hemmung nach Hirnverletzungen wurde eher in Phasen niedriger Gesamtaktivität des Gehirns beobachtet. Wir haben gezeigt, dass post-Läsion in Phasen erhöhter Gehirnaktivität (wenn präsynaptische inhibitorische Interneurone schnelle und hochfrequent Aktionspotenziale generieren) hemmende postsynaptische Ströme im Vergleich zum unverletzten Kortex sogar vergrößert sind.

Verschiebung des Umkehrpotenzials für GABA-A-Rezeptor vermittelte Ströme post-Läsion. Die inhibitorische Wirkung von GABA als Neurotransmitter wird u.a. über die Expression eines neuronalen Kaliumchlorid-Kotransporter-Proteins (KCC2) reguliert. Dieser Kotransporter hat die wichtige Aufgabe, die intrazelluläre Chloridkonzentration relativ niedrig zu halten. KCC2 beeinflusst die Verteilung der Chlorid-Ionen über die neuronale Zellmembran, was einen starken Einfluss auf das sogenannte Umkehrpotenzial GABA-Rezeptor vermittelter Chloridströme (E-GABA) hat. So führt die physiologisch niedrige intrazelluläre Chloridkonzentration zu einem E-GABA, was in der Nähe oder leicht negativ zum Ruhemembranpotenzial der Nervenzelle ist. Unter diesen Bedingungen führt die Aktivierung der GABA-A-Rezeptoren zu einem Chlorideinstrom in die Zelle (GABA-A-Rezeptoren haben eine hohe Permeabilität für Chlorid-Ionen), was diese hyperpolarisiert und so die Wahrscheinlichkeit zur Auslösung eines Aktionspotenzials reduziert. E-GABA ist jedoch nicht immer gleich. Während der frühen Gehirnentwicklung ist E-GABA aufgrund einer intrazellulär erhöhten Chloridkonzentration deutlich mehr depolarisiert. Interessanterweise wurden erhöhte intrazelluläre Chloridkonzentrationen und ein mehr

depolarisiertes E-GABA auch nach fokalen Gehirnverletzungen bei adulten Nagern beobachtet (Jin et al. 2005; Mittmann et al. 1998; Nabekura et al. 2002; Neumann-Haefelin et al. 1995; Shulga et al. 2008). Die Verschiebung des E-GABA post-Läsion hat einen starken Einfluss auf die Hemmung, denn obwohl die GABA-A-Rezeptoren aktiviert werden, ist die resultierende Hyperpolarisation weniger stark ausgeprägt, neutralisiert, oder die Zielzelle wird sogar depolarisiert. Dieser Befund spielt bei der Entwicklung neuer pharmakologisch-therapeutischer Wirkstoffe zur Behandlung neuronaler Übererregbarkeit/Epilepsie eine Rolle, denn die GABAerge „Hemmung“ kann post-Läsional auch depolarisierend, also zusätzlich erregend auf die Zielzellen wirken. So würde ein potenzieller Wirkstoff, der als GABA-Agonist wirkt, die Gesamtaktivität des Gehirns erhöhen und damit keine antiepileptische Wirkung mehr haben.

Änderungen der elektrischen Aktivität der Interneurone post-Läsion. Die kortikale Verletzung könnte die GABAerge Neurotransmission auch über Änderungen in der Erregbarkeit der kortikalen Interneurone verändern. Bis vor wenigen Jahren war es schwierig, elektrophysiologische Messungen direkt an Interneuronen durchzuführen, weil sie morphologisch eine sehr heterogene Zellpopulation sind und in akuten kortikalen Hirnschnitten schlecht von glutamatergen Pyramidalzellen zu unterscheiden sind. Die Entwicklung neuer transgener Mausestämme, die ein fluoreszierendes grünes Protein (GFP) in ganz spezifischen GABAergen Interneuronen exprimieren, macht eine optische Identifizierung dieser Zellen nun möglich (Oliva et al. 2000; Di Cristo et al. 2004). So kann nun der Einfluss einer Gehirnverletzung auf die Erregbarkeit und Funktion individueller Interneurone untersucht werden. Eine wichtige Frage ist, ob die Gehirnverletzung bei spezifischen Subtypen der GABAergen Interneurone unterschiedliche Funktionsänderungen induziert. Denn jeder Subtyp eines GABAergen Interneurons beeinflusst die neuronale Aktivität der nachgeschalteten Zielzelle anders, je nachdem, wo am Zellkörper die GABAerge Synapse terminiert, oder welcher Typ von GABA-Rezeptor hier exprimiert ist. Eine kürzlich erschienene Studie beschreibt, dass nach traumatischer kortikaler Verletzung die GABAergen Interneurone vom Subtyp „schnell-Aktionspotenzial-feuernd“ (fast spiking, FS) die relativ stärkste Abschwächung in der inhibitorischen Neurotransmission aufweisen (Ma und Prince 2012). Diese FS-Interneurone innervieren hauptsächlich das Soma und den proximalen Dendriten der

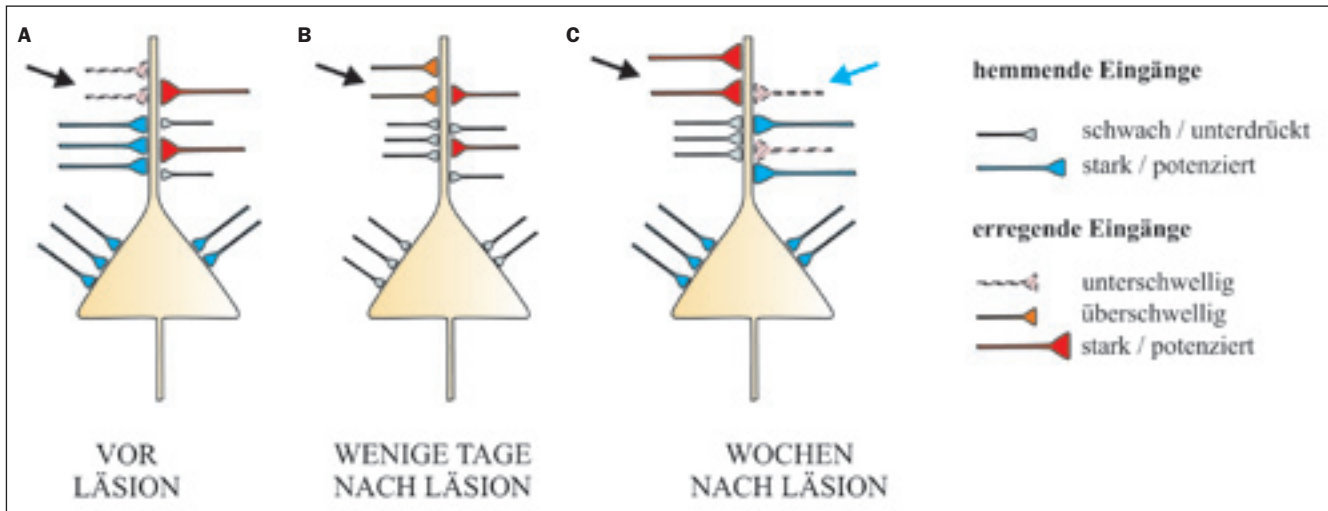


Abb. 4: Modell der zellulären Mechanismen einer funktionellen Reorganisation des neuronalen Netzwerkes nach fokalen Kortexläsion. Modell einer Schicht 2/3-Pyramidenzelle im visuellen Kortex mit ihren erregenden und hemmenden synaptischen Eingängen vor, wenige Tage und mehrere Wochen nach der fokalen Läsion. **A)** Im unverletzten Kortex sind einige erregende synaptische Eingänge unterschwellig (Pfeil), da sie von starken hemmenden Eingängen unterdrückt werden; **B)** wenige Tage nach der Läsion können die unterschwelligeren Eingänge durch Abschwächung der hemmenden GABAergen Synapsen in funktionell Überschwellig umgewandelt werden (Pfeil); **C)** nach einigen Wochen post-Läsion führen erfahrungsbabhängige plastische Prozesse zur Festigung einiger dieser neuen erregenden Synapsen (wenn sie für ein bestimmtes Verhalten relevant sind, siehe schwarzer Pfeil) und zur Abschwächung anderer neuer Eingänge, wenn diese nicht verhaltensrelevant sind (blauer Pfeil). Zum besseren Verständnis wurde auf die Darstellung einiger zellulärer/subzellulärer Strukturen verzichtet, das Modell zeigt daher eine vereinfachte Darstellung der real ablaufenden Prozesse. Aus Imbrosci und Mittmann 2011.

Pyramidalzellen. Eine GABAerge Synapse an diesem Ort der Pyramidenzelle beeinflusst die Generierung von Aktionspotentialen maßgeblich. Die starke Abschwächung der Hemmung bei FS-Interneuronen post-Läsion wird die Erregbarkeit im neuronalen Netzwerk erhöhen und ggf. die zeitliche Koordination von Aktionspotentialen verändern. Bisher ist unklar, ob andere Subtypen der GABAergen Neurone, die z.B. an Dendriten der Pyramidalzellen Synapsen ausbilden, nach einer Gehirnläsion gleichermaßen in ihrer Funktion abgeschwächt sind.

Bedeutung der veränderten GABAerger Hemmung für die funktionelle Erholung nach einer Gehirnverletzung

Nach Gehirnverletzungen zeigt ein Großteil der Patienten mit einer gewissen zeitlichen Verzögerung eine partielle Erholung von den initialen neurologischen Defiziten. Diese Erholung scheint zum Teil durch ein funktionelles Umverschalten der notwendigen Informationen auf überlebendes, benachbartes Gehirngewebe zu erfolgen. Die Hypothese wird durch viele Befunde unterstützt, wonach besonders im Randbereich der Verletzung auf einen Stimulus ein graduell ansteigendes neuronales Antwortverhalten beobachtet werden konnte. Diese Reizantworten waren vor dem Insult im verletzten/

zerstörten Gehirnareal repräsentiert (Jenkins und Merzenich 1987; Eysel und Schweigart 1999). Auf der Suche nach den zellulären Mechanismen hierzu fanden wir und andere Labore u.a. eine erhöhte synaptische Plastizität im überlebenden Randgewebe der kortikalen Läsion (Hagemann et al. 1998; Mittmann und Eysel 2001; Imbrosci et al. 2010). In einem Schlaganfall-/Läsionsmodell wurden außerdem morphologische Veränderungen an den dendritischen Spines berichtet (Brown et al. 2007), die unsere Beobachtungen unterstützen. Die funktionellen Änderungen der GABAergen Hemmung post-Läsion tragen signifikant zu den Reorganisationsprozessen der Hirnfunktion bei. Die GABAerge Hemmung ändert nicht nur die Erregbarkeit des neuronalen Netzwerkes, sondern kann auch solche Prozesse wie neuronale synaptische Plastizität beeinflussen (Fagiolini und Hensch 2000) sowie die Antwortspezifität der Neurone modulieren (Daniels und Pettigrew 1973). Eine reduzierte GABAerge Hemmung kann die Ausbildung von synaptischer Langzeitpotenzierung (LTP) erleichtern (Kirkwood und Bear 1994; Artola und Singer 1989) und sensorische rezeptive Feldeigenschaften verändern (Wang et al. 2000). Zusammen mit unseren eigenen Befunden lässt sich so mithilfe eines zellulären Modells erklären, wie eine reduzierte präsynaptische GABA-Freisetzung am Läsionsrand eine funktionelle Erholung er-

möglicht: Über erleichterte synaptische Plastizität und ein funktionelles Umverschalten der neuronalen Information auf überlebende benachbarte Hirnstrukturen (Imbrosci und Mittmann 2011). Dieses Modell basiert auf der Annahme, dass der Neokortex aus einem dichten Netzwerk von Neuronen besteht, die komplex miteinander verbunden sind. Unter normalen, physiologischen Bedingungen ist die erregende synaptische Verbindung zu vielen Neuronen zu schwach, um dort ein Aktionspotential auszulösen. Wir postulieren, dass die initiale Depression der phasischen GABA-Freisetzung nach der Verletzung zu einer lokalen Zunahme der Erregbarkeit der Zellmembran an den postsynaptischen Neuronen führt, sodass einige zuvor unterschwellige synaptische Eingänge nun in funktionell Aktive umgewandelt werden. Diese Aktivierung kann u.a. die beobachtete Vergrößerung von visuell evozierten rezeptiven Feldern am Läsionsrand erklären (Eysel und Schweigart 1999). Über Mechanismen von erfahrungsbabhängiger synaptischer Plastizität wird nachfolgend eine Umverschaltung auf benachbarte, überlebende Neurone ermöglicht. Dabei konkurrieren nun synaptische Eingänge, die durch die reduzierte Hemmung überschwellig aktiv geworden sind, mit den bereits funktionell Etablierten in einem neuem Kontext. Zuvor nicht aktive Verbindungen können sich dann nach Regeln der Hebb'schen Synapse stabilisieren, sofern



sie für das entsprechende Verhalten relevant sind (Abbildung 4). Die abgeschwächte phasische Hemmung kann also in diesem Modell die funktionelle Erholung am Läsionsrand unterstützen. Im Gegensatz dazu scheint nach den Befunden von Clarkson et al. (2010) die beobachtete verstärkte tonische Hemmung post-Läsion eher schädlich für die funktionelle Erholung zu sein. Das bedeutet, dass noch zu entwickelnde pharmakologische Wirkstoffe, die selektiv die tonische Komponente der GABAergen Transmission abschwächen können, eine sinnvolle ergänzende Therapie zur funktionellen Erholung am Läsionsrand darstellen könnten. Eine partielle pharmakologische Blockade der tonischen GABAergen Hemmung müsste jedoch mit dem Wissen angewendet werden, dass die Gabe zum falschen Zeitpunkt post-Läsion starke Übererregbarkeit der Neurone oder ganzer Hirnregionen auslösen könnte und damit ggf. eine schädigende Wirkung hat (Clarkson et al. 2010).

Zusammenfassung

Funktionsänderungen der GABAergen Hemmung im ZNS sind an der Pathogenese wie epileptiformer post-läsionaler Aktivität beteiligt, sie modulieren die Erregbarkeit nachgeschalteter Neurone im Gehirn und können ggf. Dysfunktionen in den neuronalen Netzwerkprozessen bewirken. Änderungen in der GABAergen Funktion können aber auch erholungsfördernd auf das überlebende Gehirngewebe wirken. So zeigen Studien, dass eine moderate Unterdrückung der phasischen GABAergen Hemmung auch Prozesse wie synaptische Langzeitplastizität und andere funktionelle Reorganisationsprozesse am Läsionsrand unterstützt. Die damit einhergehende funktionelle Instabilität des neuronalen Netzwerks ist ein unvermeidbare Preis dafür. Somit bleibt es für eine effektive Therapie der Patienten eine zentrale Herausforderung, die zellulären Prozesse, die primär schädigend auf die Neurone und deren Funktion wirken, von denen abzugrenzen, die eine fördernde Wirkung auf die Langzeiterholung der Gehirnfunktion nach einer Verletzung haben. Eine solche gezielt abgestimmte Therapie könnte für die Rehabilitation von Patienten mit Gehirnverletzungen sehr hilfreich sein.

Literatur

Clarkson, A.N., Huang, B.S., MacIsaac, S.E., Mody, I. und Carmichael, S.T. (2010): Reducing excessive GABA-mediated tonic inhibition promotes functional recovery after stroke. *Nature* 468: 305-309.

Eysel, U.T. und Schweigart, G. (1999): Increased receptive field size in the surround of chronic lesions in the adult cat visual cortex. *Cerebral Cortex* 9: 101-109.

Imbrosci, B. und Mittmann, T. (2011): Functional consequences of the disturbances in the GABA-mediated inhibition induced by injuries in the cerebral cortex. *Neural Plasticity* 2011: 614329.

Imbrosci, B., Neubacher, U., White, R., Eysel, U.T. und Mittmann, T. (2013): Shift from phasic to tonic GABAergic transmission following laser-lesions in the rat visual cortex. *Pflügers Archiv: European Journal of Physiology* 465: 879-893.

Schiene, K., Bruehl, C., Zilles, K., Que, M., Hagemann, G., Kraemer, M. und Witte O.W. (1996): Neuronal hyperexcitability and reduction of GABAA-receptor expression in the surround of cerebral photothrombosis. *Journal of Cerebral Blood Flow and Metabolism* 16: 906-914.

Eine vollständige Literaturliste kann bei den Autoren angefordert werden.

Kurzbiografien

Thomas Mittmann ist seit April 2010 Professor für Physiologie und leitet eine Arbeitsgruppe an der Universitätsmedizin der Johannes-Gutenberg-Universität Mainz. Er studierte Biologie (Mainz, Marburg) und promovierte 1995 bei Prof. Uwe Heinemann über Läsions- und Ischämie-induzierte Veränderungen kortikaler Neurone. Als Feodor Lynen-Stipendiat forschte er 1995-97 im Dept. Physiol & Biophysics an der Univ. of Washington, Seattle, USA, bei Prof. W. Crill/B. Hille über dendritische persistierende Natriumströme. Von 1997-2008 arbeitete er bei Prof. Ulf Eysel als wissenschaftlicher Assistent im Institut für Physiologie an der Ruhr-Universität Bochum. Habilitation 2004 im Fach Physiologie, Med. Fak. an der Ruhr-Universität Bochum. Seine Forschungsarbeiten konzentrieren sich auf die Suche nach endogenen, neuroplastischen Mechanismen funktioneller Reorganisation nach fokalen Gehirnverletzungen sowie auf die Untersuchung der Rolle der NO-Guanylatzyklase-cGMP-Signalkaskade für die glutamaterge und GABAerge synaptische Neurotransmission.

Barbara Imbrosci hat medizinische Biotechnologie an der Universität Mailand (Italien) studiert. Danach begann sie ihre Doktorarbeit als Mitglied der International Graduate School of Neuroscience (IGSN) an der Ruhr-Universität Bochum im Labor von Prof. Ulf Eysel und Dr. Thomas Mittmann. Hier untersuchte sie die Effekte einer fokalen Hirnverletzung auf neuronale Plastizitätsvorgänge. Sie schloss ihre Arbeit erfolgreich mit einem PhD-Titel im Jahre 2010 ab. Dann

wechelte sie an die Universitätsmedizin Mainz, wo sie seitdem als Postdoktorandin am Institut für Physiologie bei Prof. Thomas Mittmann zu Veränderungen der GABAergen Hemmung nach Gehirnverletzungen forschet.

Korrespondenzadressen

Univ.Prof. Dr. Thomas Mittmann
 Institut für Physiologie
 Universitätsmedizin der Johannes-Gutenberg-Universität Mainz, Raum 00/319
 Duesbergweg 6
 55128 Mainz
 Tel.: +49 6131 3927261
 Fax: +49 6131 3925560
 E-Mail: mittmann@uni-mainz.de

Barbara Imbrosci (PhD)
 Institut für Physiologie
 Universitätsmedizin der Johannes-Gutenberg-Universität Mainz, Raum 00/325
 Duesbergweg 6
 55128 Mainz
 Tel.: +49 6131 3925280
 Fax: +49 6131 3925560
 E-Mail: imbrosci@uni-mainz.de

Saturday, July 5		Sunday, July 6		Monday, July 7		Tuesday, July 8		Wednesday, July 9		
Technical Workshops 12:30 - 15:30	<p>W01 From synapses to network oscillations: high resolution recording techniques</p> <p>W02 Optical measurement and manipulation of neural circuits in transparent animal models</p> <p>W03 Novel trans-synaptic tracing approaches for functional anatomical studies of neuronal circuits</p> <p>W04 Closed-loop methodology in neural systems</p> <p>W05 New approaches to understand astrocyte-neuron interactions in health and disease</p> <p>W06 Epigenomic landscapes of the adult brain: implications in neuroplasticity and brain disorders</p>	Plenary Lecture 08:30 - 09:30 P.L02 Anna Christina Nobre (Oxford, UK)	Plenary Lecture Christine Holt (Cambridge, UK)	Plenary Lecture Yang Dan (Berkeley, USA)	Plenary Lecture Gilles Laurent (Frankfurt, Germany)	Plenary Lecture Yoshiaki Sasai (Kobe, Japan)	Plenary Lecture Christine Holt (Cambridge, UK)	Plenary Lecture Christine Holt (Cambridge, UK)	Plenary Lecture Christine Holt (Cambridge, UK)	
Technical Workshops 15:45 - 17:15	<p>W07 From synapses to network oscillations: high resolution recording techniques</p> <p>W08 Optical measurement and manipulation of neural circuits in transparent animal models</p> <p>W09 Novel trans-synaptic tracing approaches for functional anatomical studies of neuronal circuits</p> <p>W10 Closed-loop methodology in neural systems</p> <p>W11 New approaches to understand astrocyte-neuron interactions in health and disease</p> <p>W12 Epigenomic landscapes of the adult brain: implications in neuroplasticity and brain disorders</p>	<p>Parallel Symposia 09:30 - 13:15</p> <p>S01 Emergent concepts in axon guidance</p> <p>S02 Glutamate-dopamine cross-talk: from signaling pathways to disease</p> <p>S03 Synaptic structure and function illuminated by fluorescence and electron microscopy</p> <p>S04 Gamma oscillations and cognitive processing: linking coordination of individual neurons to behavior</p> <p>S05 Hyperexcitability in fragile X syndrome: too much of a good thing?</p> <p>S06 Emergent principles for rhythm generation in motor systems</p> <p>S07 Locus coeruleus orchestrates attention networks, motivational salience and cognitive flexibility</p> <p>S08 The hedonistic brain: learning, predicting, and decision making</p>	<p>Parallel Symposia 09:45 - 11:15</p> <p>S17 Human brain development and evolution: new approaches and emerging concepts</p> <p>S18 Oxytocin and vasopressin: anatomical and molecular pathways to modulate brain circuits and behavior</p> <p>S19 Gila in neuronal information processing: from synapses to behaviour</p> <p>S20 Neurobiological and neurogenetic bases of the link between sleep, stress and depression</p> <p>S21 Risk factors for vulnerability to addiction</p> <p>S22 In vivo functional recording of neuronal population activity</p> <p>S23 Control of goal-related actions and behavioural decision processing in the prefrontal cortex</p> <p>S24 Genetic analysis of neural circuits controlling reproduction</p>	<p>Parallel Symposia 09:45 - 11:15</p> <p>S33 Development and function of GABA circuits</p> <p>S34 MicroRNAs in brain development and function</p> <p>S35 Protein shuttling in synapse-to-nucleus signalling</p> <p>S36 Adult cortical plasticity</p> <p>S37 Deciphering the physiology and function of hippocampal area CA2</p> <p>S38 Cell and gene therapy approaches in retinal degenerations</p> <p>S39 Coding others' behaviour in the monkey primary motor and premotor cortex</p> <p>S40 Pharmacological and optogenetic control of cognition</p>	<p>Parallel Symposia 09:45 - 11:15</p> <p>S49 Early cortical circuits</p> <p>S50 Epigenetic control of neuronal function</p> <p>S51 Old but new synaptic organizers: diverse but common mechanisms</p> <p>S52 Synaptic deficits in intellectual disability disorders</p> <p>S53 Auditory cortical tuning to natural sounds</p> <p>S54 Functional and anatomical heterogeneity in the midbrain dopamine system</p> <p>S55 The stressed social brain</p> <p>S56 Generalization of emotional memories: from neural circuits to anxiety disorders</p>	<p>Parallel Symposia 09:45 - 11:15</p> <p>S49 Early cortical circuits</p> <p>S50 Epigenetic control of neuronal function</p> <p>S51 Old but new synaptic organizers: diverse but common mechanisms</p> <p>S52 Synaptic deficits in intellectual disability disorders</p> <p>S53 Auditory cortical tuning to natural sounds</p> <p>S54 Functional and anatomical heterogeneity in the midbrain dopamine system</p> <p>S55 The stressed social brain</p> <p>S56 Generalization of emotional memories: from neural circuits to anxiety disorders</p>	<p>Parallel Symposia 09:45 - 11:15</p> <p>S49 Early cortical circuits</p> <p>S50 Epigenetic control of neuronal function</p> <p>S51 Old but new synaptic organizers: diverse but common mechanisms</p> <p>S52 Synaptic deficits in intellectual disability disorders</p> <p>S53 Auditory cortical tuning to natural sounds</p> <p>S54 Functional and anatomical heterogeneity in the midbrain dopamine system</p> <p>S55 The stressed social brain</p> <p>S56 Generalization of emotional memories: from neural circuits to anxiety disorders</p>	<p>Parallel Symposia 09:45 - 11:15</p> <p>S49 Early cortical circuits</p> <p>S50 Epigenetic control of neuronal function</p> <p>S51 Old but new synaptic organizers: diverse but common mechanisms</p> <p>S52 Synaptic deficits in intellectual disability disorders</p> <p>S53 Auditory cortical tuning to natural sounds</p> <p>S54 Functional and anatomical heterogeneity in the midbrain dopamine system</p> <p>S55 The stressed social brain</p> <p>S56 Generalization of emotional memories: from neural circuits to anxiety disorders</p>	<p>Parallel Symposia 09:45 - 11:15</p> <p>S49 Early cortical circuits</p> <p>S50 Epigenetic control of neuronal function</p> <p>S51 Old but new synaptic organizers: diverse but common mechanisms</p> <p>S52 Synaptic deficits in intellectual disability disorders</p> <p>S53 Auditory cortical tuning to natural sounds</p> <p>S54 Functional and anatomical heterogeneity in the midbrain dopamine system</p> <p>S55 The stressed social brain</p> <p>S56 Generalization of emotional memories: from neural circuits to anxiety disorders</p>	
Special Lectures & Events 13:00 - 13:45	<p>S.L01 The Brain Prize 2013 (12:30 - 14:00)</p> <p>Ed Boyden (Boston, USA)</p> <p>Georg Nagel (Würzburg, Germany)</p> <p>Gerro Miesenböck (Oxford, UK)</p> <p>EBBS / Behavioural Brain Research Prize</p> <p>Carmen Sandi (Lausanne, Switzerland)</p>	<p>Special Lectures</p> <p>S.L03 Host Society Special Lecture</p> <p>Pietro De Camilli (New Haven, USA)</p> <p>EDAB / Max Cowan Special Lecture</p> <p>Bonnie O'Leary (La Jolla, USA)</p> <p>Boehringer-Ingelheim / FENS Research Award</p> <p>Judit Makara (Budapest, Hungary)</p>	<p>Special Lectures</p> <p>S.L06 Foundation IPSEM / Neuronal Plasticity Prize (12:30 - 14:00)</p> <p>Barry J. Events (Cambridge, UK)</p> <p>George F. Koob (La Jolla, USA)</p> <p>Michel Le Moal (Bordeaux, France)</p> <p>IBRO - Kernal Prize</p> <p>Patrick Verstreken (Leuven, Belgium)</p> <p>Eric Kandel Prize Lecture</p> <p>Sonja Hofer (Basel, Switzerland)</p>	<p>Special Lectures</p> <p>S.L06 Foundation IPSEM / Neuronal Plasticity Prize (12:30 - 14:00)</p> <p>Barry J. Events (Cambridge, UK)</p> <p>George F. Koob (La Jolla, USA)</p> <p>Michel Le Moal (Bordeaux, France)</p> <p>IBRO - Kernal Prize</p> <p>Patrick Verstreken (Leuven, Belgium)</p> <p>Eric Kandel Prize Lecture</p> <p>Sonja Hofer (Basel, Switzerland)</p>	<p>Special Lectures</p> <p>S.L06 Foundation IPSEM / Neuronal Plasticity Prize (12:30 - 14:00)</p> <p>Barry J. Events (Cambridge, UK)</p> <p>George F. Koob (La Jolla, USA)</p> <p>Michel Le Moal (Bordeaux, France)</p> <p>IBRO - Kernal Prize</p> <p>Patrick Verstreken (Leuven, Belgium)</p> <p>Eric Kandel Prize Lecture</p> <p>Sonja Hofer (Basel, Switzerland)</p>	<p>Special Lectures</p> <p>S.L06 Foundation IPSEM / Neuronal Plasticity Prize (12:30 - 14:00)</p> <p>Barry J. Events (Cambridge, UK)</p> <p>George F. Koob (La Jolla, USA)</p> <p>Michel Le Moal (Bordeaux, France)</p> <p>IBRO - Kernal Prize</p> <p>Patrick Verstreken (Leuven, Belgium)</p> <p>Eric Kandel Prize Lecture</p> <p>Sonja Hofer (Basel, Switzerland)</p>	<p>Special Lectures</p> <p>S.L06 Foundation IPSEM / Neuronal Plasticity Prize (12:30 - 14:00)</p> <p>Barry J. Events (Cambridge, UK)</p> <p>George F. Koob (La Jolla, USA)</p> <p>Michel Le Moal (Bordeaux, France)</p> <p>IBRO - Kernal Prize</p> <p>Patrick Verstreken (Leuven, Belgium)</p> <p>Eric Kandel Prize Lecture</p> <p>Sonja Hofer (Basel, Switzerland)</p>	<p>Special Lectures</p> <p>S.L06 Foundation IPSEM / Neuronal Plasticity Prize (12:30 - 14:00)</p> <p>Barry J. Events (Cambridge, UK)</p> <p>George F. Koob (La Jolla, USA)</p> <p>Michel Le Moal (Bordeaux, France)</p> <p>IBRO - Kernal Prize</p> <p>Patrick Verstreken (Leuven, Belgium)</p> <p>Eric Kandel Prize Lecture</p> <p>Sonja Hofer (Basel, Switzerland)</p>	<p>Special Lectures</p> <p>S.L06 Foundation IPSEM / Neuronal Plasticity Prize (12:30 - 14:00)</p> <p>Barry J. Events (Cambridge, UK)</p> <p>George F. Koob (La Jolla, USA)</p> <p>Michel Le Moal (Bordeaux, France)</p> <p>IBRO - Kernal Prize</p> <p>Patrick Verstreken (Leuven, Belgium)</p> <p>Eric Kandel Prize Lecture</p> <p>Sonja Hofer (Basel, Switzerland)</p>	<p>Special Lectures</p> <p>S.L06 Foundation IPSEM / Neuronal Plasticity Prize (12:30 - 14:00)</p> <p>Barry J. Events (Cambridge, UK)</p> <p>George F. Koob (La Jolla, USA)</p> <p>Michel Le Moal (Bordeaux, France)</p> <p>IBRO - Kernal Prize</p> <p>Patrick Verstreken (Leuven, Belgium)</p> <p>Eric Kandel Prize Lecture</p> <p>Sonja Hofer (Basel, Switzerland)</p>
Special Interest Event 15:45 - 17:15	<p>S.IE01 Modern neurocircuitry analysis</p> <p>Anne Marie Craig (Vancouver, Canada)</p> <p>Christopher I. Moore (Providence RI, USA)</p> <p>Marc Trittmeyer (Cologne, Germany)</p>	<p>Special Interest Events</p> <p>S.IE02 Women in Neuroscience (WIN)</p> <p>S.IE03 Implementation of the EU Directive 63-2010 and international actions for promoting the use of animals in scientific research - FENS CARE event</p> <p>S.IE04 William Safire Seminar on Neuroethics</p>	<p>Special Interest Events</p> <p>S.IE05 BAW Award event</p> <p>S.IE06 Building your Career: non-academic opportunities</p>	<p>Special Interest Events</p> <p>S.IE07 Global Advocacy Event</p> <p>S.IE08 New perspectives and training for education in Neuroscience (former AGM of the FENS schools)</p>	<p>Special Interest Events</p> <p>S.IE07 Global Advocacy Event</p> <p>S.IE08 New perspectives and training for education in Neuroscience (former AGM of the FENS schools)</p>	<p>Special Interest Events</p> <p>S.IE07 Global Advocacy Event</p> <p>S.IE08 New perspectives and training for education in Neuroscience (former AGM of the FENS schools)</p>	<p>Special Interest Events</p> <p>S.IE07 Global Advocacy Event</p> <p>S.IE08 New perspectives and training for education in Neuroscience (former AGM of the FENS schools)</p>	<p>Special Interest Events</p> <p>S.IE07 Global Advocacy Event</p> <p>S.IE08 New perspectives and training for education in Neuroscience (former AGM of the FENS schools)</p>	<p>Special Interest Events</p> <p>S.IE07 Global Advocacy Event</p> <p>S.IE08 New perspectives and training for education in Neuroscience (former AGM of the FENS schools)</p>	<p>Special Interest Events</p> <p>S.IE07 Global Advocacy Event</p> <p>S.IE08 New perspectives and training for education in Neuroscience (former AGM of the FENS schools)</p>
Opening Ceremony 17:30 - 18:00	<p>Opening Ceremony</p> <p>Ray Dolan (London, UK)</p> <p>Kawli Foundation lecture</p>	<p>Opening Ceremony</p> <p>Ray Dolan (London, UK)</p> <p>Kawli Foundation lecture</p>	<p>Opening Ceremony</p> <p>Ray Dolan (London, UK)</p> <p>Kawli Foundation lecture</p>	<p>Opening Ceremony</p> <p>Ray Dolan (London, UK)</p> <p>Kawli Foundation lecture</p>	<p>Opening Ceremony</p> <p>Ray Dolan (London, UK)</p> <p>Kawli Foundation lecture</p>	<p>Opening Ceremony</p> <p>Ray Dolan (London, UK)</p> <p>Kawli Foundation lecture</p>	<p>Opening Ceremony</p> <p>Ray Dolan (London, UK)</p> <p>Kawli Foundation lecture</p>	<p>Opening Ceremony</p> <p>Ray Dolan (London, UK)</p> <p>Kawli Foundation lecture</p>	<p>Opening Ceremony</p> <p>Ray Dolan (London, UK)</p> <p>Kawli Foundation lecture</p>	
Special Interest Event 18:00 - 19:00	<p>Social Events</p> <p>S.E01 History Corner exhibition</p> <p>S.E02 The Smile of the Mind exhibition</p>	<p>Social Events</p> <p>S.E03 International Society for Serotonin Research Social Gathering</p> <p>S.E04 International Synapse Championships</p> <p>S.E05 Big Questions in Neuroscience</p> <p>S.E06 WTP Meeting</p>	<p>Social Events</p> <p>S.E07 Neuroinformatics social - networking data, tools and people</p> <p>S.E08 Meet top scientists and experts from German funding organizations at a speed-dating event</p> <p>S.E09 Educational Course on manuscript and grant writing, effective poster or talk preparation</p>	<p>Social Events</p> <p>S.E07 Neuroinformatics social - networking data, tools and people</p> <p>S.E08 Meet top scientists and experts from German funding organizations at a speed-dating event</p> <p>S.E09 Educational Course on manuscript and grant writing, effective poster or talk preparation</p>	<p>Social Events</p> <p>S.E07 Neuroinformatics social - networking data, tools and people</p> <p>S.E08 Meet top scientists and experts from German funding organizations at a speed-dating event</p> <p>S.E09 Educational Course on manuscript and grant writing, effective poster or talk preparation</p>	<p>Social Events</p> <p>S.E07 Neuroinformatics social - networking data, tools and people</p> <p>S.E08 Meet top scientists and experts from German funding organizations at a speed-dating event</p> <p>S.E09 Educational Course on manuscript and grant writing, effective poster or talk preparation</p>	<p>Social Events</p> <p>S.E07 Neuroinformatics social - networking data, tools and people</p> <p>S.E08 Meet top scientists and experts from German funding organizations at a speed-dating event</p> <p>S.E09 Educational Course on manuscript and grant writing, effective poster or talk preparation</p>	<p>Social Events</p> <p>S.E07 Neuroinformatics social - networking data, tools and people</p> <p>S.E08 Meet top scientists and experts from German funding organizations at a speed-dating event</p> <p>S.E09 Educational Course on manuscript and grant writing, effective poster or talk preparation</p>	<p>Social Events</p> <p>S.E07 Neuroinformatics social - networking data, tools and people</p> <p>S.E08 Meet top scientists and experts from German funding organizations at a speed-dating event</p> <p>S.E09 Educational Course on manuscript and grant writing, effective poster or talk preparation</p>	<p>Social Events</p> <p>S.E07 Neuroinformatics social - networking data, tools and people</p> <p>S.E08 Meet top scientists and experts from German funding organizations at a speed-dating event</p> <p>S.E09 Educational Course on manuscript and grant writing, effective poster or talk preparation</p>



► © Springer Verlag 2014

Das Vibrissen-System der Nager als Modell zur Erforschung der Funktion des Motorkortex

Shubhodeep Chakrabarti und Cornelius Schwarz

Zusammenfassung

Um die Natur von Motorkortextsignalen zu verstehen, müssen der innere Aufbau und die afferenten Verbindungen von sog. zentralen Mustergeneratoren (Engl. *central pattern generators*, CPGs) aufgeklärt werden – spezialisierte, sub-kortikale Netzwerke, welche die afferenten Motorkortextsignale in detaillierte Muskelaktivierungen übersetzen. Diskontinuitäten in der Bewegungskarte des Motorkortex könnten Fortschritte in dieser Frage erbringen, da sie erlauben, CPGs vergleichend zu untersuchen, die ein und dieselben Muskeln zum Zwecke ganz unterschiedlicher Bewegungen aktivieren. Das Vibrissen-Motorsystem der Ratte ist solch ein diskontinuierliches, modulares System. Benachbarte kortikale Areale sind für spezielle Bewegungen der Tasthaare verantwortlich. Wir versuchen aufzuzeigen, dass die Modularität dieses Systems und die gute Zugänglichkeit seiner Elemente einen vielversprechenden Zugang anbieten, welcher wesentlich zum Verständnis der Interaktionen zwischen Motorkortex und CPGs sowohl auf der zellulären, als auch auf der Netzwerkebene beitragen könnte. Solche Einsichten werden benötigt, um in Zukunft auch die kontinuierlicher organisierten Zeige- und Greifbewegungen von Primaten besser zu verstehen.

Abstract

Studying motor cortex function using the rodent vibrissal system

In order to understand the nature of motor cortex signals, it is necessary to come to grips with the so-called central pattern generators (CPGs) – dedicated neuronal networks involved in the translation of motor plans into actual muscle contractions. For the quest of understanding motor cortex-CPG interaction, discontinuities are important because they allow us to dissect how neighboring motor cortex sites connect to different CPGs for different purposes – driving the very same muscles. The rodent whisker motor system is a decidedly modular system. Neighboring cortical areas drive very distinct whisker movements used by the animals in different contexts. We argue that the modularity of the whisker system together with its great accessibility promises to establish a model system of interactions of motor cortex and CPGs on the cellular and network level and thus will be of high value also for the understanding of the more continuously organized motor cortex of reaching and grasping movements in primates.

Keywords: head-fixed awake rodent; whisking; motor cortex; central pattern generator

Hindernisse auf dem Weg zu einem besseren Verständnis der Funktion des Motorkortex

Basierend auf Beobachtungen von Muskelzuckungen, die sich bei Krampfanfällen systematisch über benachbarte Körperregionen ausbreiteten, postulierte Hughlings Jackson in den 1870er Jahren als Erster, dass benachbarte Muskelgruppen in benachbarten Hirnregionen repräsentiert sind (Jackson 1958). Die Existenz von topografisch organisierten kortikalen Karten, welche der

Vorhersage Jacksons entsprachen, konnten durch die wegweisende Experimente von Gustav Fritsch und Eduard Hitzig (Fritsch und Hitzig 1870) nachgewiesen werden, welche sich die Aktivierung von Kortexgewebe durch elektrischen Strom zu Nutze machten, um Muskelaktionen auszulösen. Ihre bahnbrechenden Erkenntnisse, die in Arbeiten am Neokortex des Hundes gewonnen wurden, wurden seither in sämtlichen untersuchten Säugerspezies bestätigt, unter anderem in Menschen (Rasmussen und Penfield 1947; Schott 1993), Affen (Asanuma

und Rosen 1972; Woolsey et al. 1952), Hunden (Buxton und Goodman 1967), Katzen (Delgado 1952; Delgado und Livingston 1955), Mäusen (Li und Waters 1991; Pronichev und Lenkov 1996; 1998) und Ratten (Hall und Lindholm 1974). Während die Pioniere und ihre direkten Nachfolger noch großflächige Elektroden nutzten, die sie auf die Oberfläche des Kortex aufbrachten, wurde durch die Anwendung von ins Gewebe eingebrachten, sehr feinen Mikroelektroden zur elektrischen Stimulation (‘intracortical microstimulation’, ICMS) sehr schnell klar, dass die topografische Anordnung, wie sie sich im Großen eindeutig darstellte, im kleinen Maßstab nur unvollständig oder gar nicht nachvollziehen ließ. Vielmehr zeigte sich im feinen Detail der Karte des Motorkortex ein heterogenes Mosaik kleiner, diskreter, gut voneinander abgrenzbarer Bereiche, jeweils nur einige hundert Mikrometer breit, die unterschiedliche Muskeln aktivieren. Umgekehrt wurde auch klar, dass ein und derselbe Muskel von verschiedenen solcher Stellen in einem recht ausgedehnten Kortexareal aktiviert werden kann. Anatomische Untersuchungen bestätigten diese Befunde, indem die Existenz von horizontalen Verbindungen im Motorkortex (Capaday et al. 2009; Murthy und Fetz 1996) und eine umfassende Konvergenz/Divergenz der Verbindungen des Motorkortex zu den nachgeschalteten Motoneuronen im Rückenmark von Primaten nachwies (Buys et al. 1986; Fetz und Cheney 1978; 1979; Lemon 1988; Lemon et al. 1986; McKiernan et al. 1998; Rathelot und Strick 2006). Diese Eigenschaften geben Rätsel auf, da sie nicht in Einklang mit der bekannten Topografie zu bringen sind, sondern im Gegenteil dafür zu sprechen scheinen, dass vermeintlich getrennte, topografische Repräsentationen im Kortex in den nachgeschalteten Stationen vermischt werden. Marc Schieber vermutete, dass die beschriebene Topografie im Großen daher rührt, dass die Applikation relativ hoher Stromstärken mittels großer Oberflächenelektroden zu einer kombinierten Aktivierung und Vermischung vieler, der später entdeckten mikroskopischen ‚Mosaik-Bereiche‘, geführt hat (Schieber 2001).

Die gefundenen Abweichungen von der topografischen Anordnung auf der mikroskopischen Skala führten zur Vermutung, dass nicht einzelne Muskeln, sondern ganze Bewegungen (für die viele diverse Muskeln notwendig sind) im Motorkortex repräsentiert sind. Ein Ausdruck dieser veränderten Sichtweise war der Vorschlag von Apostolos Georgopoulos, dass nicht einzelne Muskelaktivitäten, sondern weit

abstraktere Variablen, die auf der höheren Ebene der Beschreibung von Bewegungstrajektorien angesiedelt sind, vom Motorkortex repräsentiert werden (Georgopoulos et al. 1982; Moran und Schwartz 1999a; b; Schwartz und Moran 1999). Der Fortschritt dieses neuen Ansatzes findet derzeit seinen greifbaren Ausdruck im bemerkenswerten Erfolg von sog. Hirn-Maschine-Schnittstellen, Geräten, die neuronale Signale des Motorkortex direkt und mit guter Präzision in Trajektorien von externen Aktuatoren (z.B. Roboterarmen) übersetzen (Collinger et al. 2013). In den frühen Jahren des neuen Millenniums trugen Michael Graziano und Kollegen wesentlich zu der Etablierung dieses Ansatz bei, indem sie mittels sekundenschneller ICMS im Motorkortex von Makaken komplexe, verhaltensrelevante Bewegungen auslösen konnten. Manche dieser evozierten Bewegungen bezogen den ganzen Bewegungsapparat mit ein. Zum Beispiel wurden natürlich anmutende Arm/Handbewegungen ausgelöst, aber auch Bewegungskombinationen, die eindeutig der Nahrungsaufnahme oder defensiven Verhaltensweisen zuzuordnen waren. Graziano und Kollegen zeigten außerdem, dass die Kortexregionen, die diese Bewegungen auslösten, systematisch auf der Oberfläche des Motorkortex angeordnet waren. Der Vergleich von Endpunkten komplexer Arm- und Handbewegungen, die von benachbarten Kortexregionen hervorgerufen wurden, gab Anlass zur Vermutung, dass große Teile des primären motorischen (M1) sowie prämotorischen Kortex, die von der Hand erreichbaren Punkte rund um den Körper des Individuums, in systematischer Anordnung repräsentieren (Aflalo und Graziano 2006; Graziano 2006; Graziano und Aflalo 2007; Graziano et al. 2002a; b).

Ein wichtige Eigenschaft von ICMS ist, dass die evozierte, lokale, kortikale Aktivität völlig anders geartet ist als die natürlicherweise, während der Bewegung generierte Aktivität (Butovas und Schwarz 2003). Die ICMS-evozierte, kortikale Aktivität kann daher die beobachteten ‚glatten‘, ‚natürlich anmutenden‘ Trajektorien keinesfalls erklären. Eine mögliche Lösung dieses Problems ergibt sich aus dem Vergleich der Graziano'schen Ergebnisse mit Extremitätenbewegungen, die von der Gruppe um Emilio Bizzi durch elektrische Stimulation im Rückenmark von Fröschen ausgelöst wurden (Bizzi et al. 2008; Bizzi et al. 1991). Bizzi und Mitarbeiter konnten zeigen, dass die von einer definierten Rückenmarksstelle evozierten Bewegungen, unabhängig von der Ausgangsposition der Extremität, auf einen gemeinsamen Endpunkt zulaufen. Werden

verschieden Stellen im Rückenmark untersucht, findet sich eine systematisch veränderte Endposition. Bizzi prägte die Begriffe ‚force field‘ und ‚equilibrium points‘, um die auf einen (von der Stimulationslokation definierten) Endzustand zulaufenden Trajektorien zu beschreiben. Wenn nun diese subkortikalen Schaltkreise durch Mikrostimulation so aktiviert werden können, dass sinnvoll anmutende Bewegungen resultieren, so ist anzunehmen, dass in den Graziano'schen Experimenten dies ebenso gut durch die relativ grobe ICMS Aktivierung der kortikofugalen Bahnen geleistet werden konnte. Subkortikale Netzwerke dieser Art, die Eingänge höherer Motorzentren in funktionelle Aktivitätsmuster zur Ansteuerung der Muskeln umwandeln können, verwenden wir im Folgenden den Begriff zentrale Mustergeneratoren (CPGs). Die Experimente der Bizzi- und Graziano-Gruppen legen nahe, dass höherer Motorareale mehrere CPGs im Rückenmark oder Stammhirn nutzen könnten, um die unterschiedlichsten Bewegungen zu generieren.

Die obige Betrachtung geht von recht komplexen CPGs aus, die nicht-rhythmische Bewegungen, wie Zeige und Greifbewegungen, generieren. Es gibt jedoch auch sehr einfach geartete CPGs, die rhythmische Bewegungen wie Schnüffeln, Vibrissenbewegungen (Vibrissen = Tastaare), Lecken, Kauen und die Fortbewegung des gesamten Individuums steuern. Für Kau- und Vibrissenbewegungen konnte gezeigt werden, dass kortikale Mikrostimulation die entsprechenden CPGs aktivieren kann, unter der Bedingung, dass die Stimulation mindestens einige hundert Mikrosekunden anhält und damit lang genug dauert, um die Bewegung in Gang zu setzen (Haiss und Schwarz 2005; Huang et al. 1989). Für die Lokomotion ist dies bisher mittels einfacher ICMS in M1 nicht gelungen. Es gibt jedoch eine große Anzahl von Studien mit dezerebrierten Tieren (in denen also die Eingänge höherer Hirnstrukturen ins Rückenmark unterbrochen wurden - u.a. Katzen, Hunde und Affen), die eindeutige Hinweise erbracht haben, dass auf der Ebene des Rückenmarks ein CPG für die Lokomotion existiert. Die Funktion dieser CPGs kann durch elektrische Stimulation oder pharmakologische Intervention verändert werden (Grillner 1975; 2006; Shik und Orlovsky 1976). Noch komplexere CPGs scheinen, wie im letzten Abschnitt diskutiert, nicht-rhythmischen Bewegungen der Gliedmaßen zugrunde zu liegen. Die Zeige- und Greifbewegungen der Primaten sind hierbei ein prominentes Beispiel. Außer dem fehlenden Rhythmus der Bewegung ist die-

sen komplexen Bewegungen eigen, dass die möglichen Trajektorien in kontinuierlicher Art und Weise im dreidimensionalen Raum angeordnet sind (z.B. kann ein Zielpunkt systematisch in 3D variiert werden und für jeden dieser Punkte kann eine präzise Zeigebewegung generiert werden). Die oben diskutierte, kontinuierliche Repräsentation der Endpunkte von Trajektorien im Motorkortex scheint dieser Fähigkeit zugrunde zu liegen (Graziano 2006). Falls nun ein CPG für solche Bewegungen existiert, müsste dieser folglich ebenfalls kontinuierlich organisiert sein: Eine schrittweise Veränderung des aktivierten Ortes in M1 würde einer schrittweisen Änderung der CPG-Aktivität entsprechen, um den neuen, leicht verschobene Zielpunkt anfahren zu können. Diese Eigenschaften sind, hinsichtlich der Chancen, diese CPGs zu entdecken und zu beschreiben, nicht vorteilhaft, da die Ursache kontinuierlicher Veränderungen in der Bewegung, kontinuierliche Veränderung der evozierten M1-Aktivität (die dann die Muskeln direkt antreiben könnte) gedeutet werden können. Zum Beispiel hat die Gruppe um Krishna Shenoy kürzlich gezeigt, dass bei geschickter Darstellung der Populationsaktivität im Motorkortex, sich eine quasi rhythmische Aktivität (nämlich eine Rotationskomponente im dynamischen Zustandsraum der Populationsantwort) auch bei nicht-rhythmischen Zeigebewegungen nachweisen lässt (Churchland et al. 2012; Shenoy et al. 2013). De facto setzen diese Ergebnisse die rotierende Attraktordynamik der Motorkortexaktivität und rhythmischen Aktivitäten, wie sie klassischerweise den CPGs zugesprochen worden sind, gleich. Die Ergebnisse der Shenoy-Gruppe könnten daher dahingehend interpretiert werden, dass Motorkortex konkrete Aktivitätsmuster direkt in Muskelaktivität umsetzt. Eine solche Interpretation passt durchaus zur den bekannten (allerdings bisher nur in Primaten nachgewiesenen), direkten Verbindungen zwischen Motorkortex und Motorneuronen. Ein starkes Gegenargument lässt sich jedoch durch die oben besprochenen Ergebnisse aus ICMS-Studien ableiten: ICMS (welche wie erwähnt jegliche intrinsische Aktivitätsmuster unterbricht) kann natürlich anmutende, glatte Bewegungen hervorbringen (Graziano 2006). Was auch immer die Rolle von rotierender Attraktordynamik während der Vorbereitung und Ausführung von Zeigebewegungen im Motorkortex sein mag, sie scheint für die ICMS-evozierten, komplexen Zeigebewegungen nicht benötigt zu werden.

Zusammenfassend lässt sich sagen, dass wir in der Frage, welche Signale im Motorkortex vorliegen, nach wie vor im

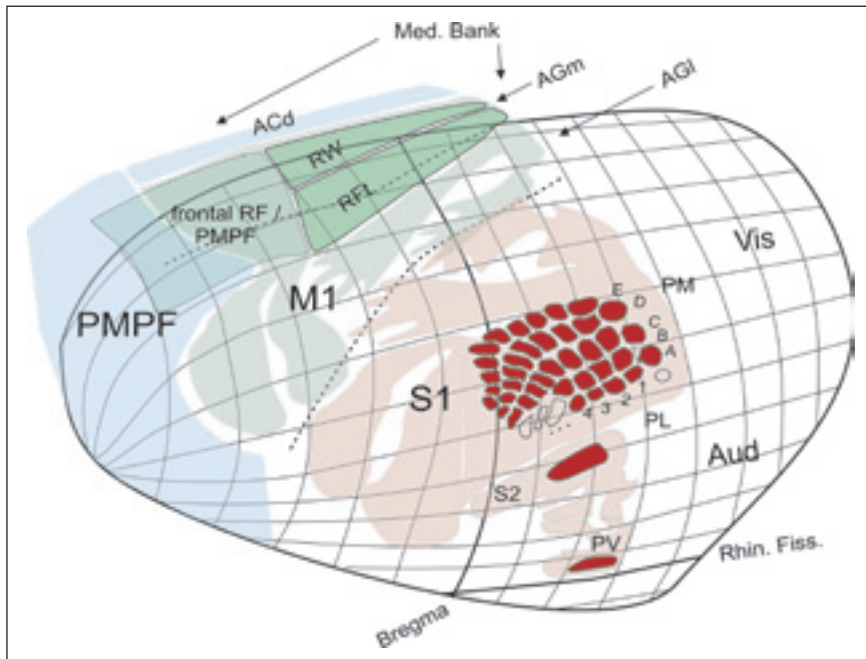


Abb. 1: Oberflächenkarte des sensomotorischen Kortex der Ratte. Der primäre somatosensorische Kortex (S1) und andere taktile, teilweise multimodale Areale sind hellrot dargestellt. Die Areale des Motorkortex erscheinen hellgrün und die prämotorische/präfrontale Areale (PFPM) hellblau. Die Repräsentation der Vibrissen ist jeweils in kräftigen Farben herausgestellt. Die Modularität der Vibrissen-Repräsentation (VMCx) im primären Motorkortex (M1) ist ebenfalls eingezeichnet. Das Areal der rhythmischen Vibrissen-Bewegung (RW) erscheint an der medialen, dorsalen Oberfläche des Neokortex, reicht aber wahrscheinlich weit darüber hinaus, bis in die mediale Bank (Med. Bank) (die Bereiche der Karte, die in die mediale Bank hineinreichen, sind aus Darstellungsgründen hochgefaltet). RFL, die Zone des VMCx, welche BCx Eingänge erhält, befindet sich weiter lateral auf der dorsalen Oberfläche des Neokortex. Über das frontale RF-Areal und die Repräsentation der Vibrissen im PMPF ist nur wenig bekannt (um auf die Unsicherheit im Bezug auf diese Module hinzuweisen, sind sie in blassen Farben und gestrichelten Grenzen dargestellt). Weitere Abkürzungen: ACd: dorsaler anteriorer cingulärer Kortex; AGm: medialer agranulärer Kortex; AGl: lateraler agranulärer Kortex. Dicke gestrichelte Linien kennzeichnen Grenzen zwischen AGm und AGl und AGl und S1. S2: sekundärer somatosensorischer Kortex; AGm enthält die Repräsentation des Kopfes und der Vibrissen, während AGl die Repräsentation von Rumpf und Gliedmaßen enthält (durch Pfeile angezeigt). PV, PL, PM: posteriorer ventraler, lateraler und medialer Kortex; Aud: auditorischer Kortex; Vis: visueller Kortex. Rhin. Fiss.: rhinale Fissur. Die Schnittlinie, die die Koordinate Null auf der anterior-posterioren Achse anzeigt, ist mit Bregma bezeichnet.

Dunkeln tappen. Evidenzen und Hypothesen reichen von abstrakten Variablen eines Attraktornetzwerks (Shenoy et al. 2013), via Variablen der Bewegungsdynamik („Kräfte und Momente“), (Kalaska et al. 1989; Scott 2000) zu kinematischen Variablen die Trajektorien beschreiben (Georgopoulos et al. 1982). Was immer M1-Neurone kodieren, es scheint offensichtlich, dass dort Bewegungen auf einem relativ abstrakten Level repräsentiert werden, während die Transformation von Bewegungsideen in detaillierte Muskelbefehle weitestgehend von subkortikalen CPGs übernommen wird. Dieses allgemeine Statement gilt wohl auch für das Motorsystem der Primaten, obwohl

diese Spezies direkte Verbindungen zwischen M1 (und S1) und den Motoneuronen aufweisen (Rathelot und Strick 2006).

Von diesem Blickwinkel aus betrachtet, erscheint nicht unsere scheinbare Unfähigkeit, Kortexaktivitäten eindeutig mit bestimmten Bewegungsvariablen zu korrelieren, als das eigentliche Hindernis, sondern es ist unsere schiere Ignoranz der Struktur und Funktion, selbst der einfachsten CPGs, die uns die Entschlüsselung von M1-Signalen als unlösbares Problem erscheinen lässt. Die funktionelle Abstinenz von M1 an der direkten und detaillierten Kontrolle der Muskelaktivität mitzuwirken, bedeutet nicht, dass die oben genannten Si-

gnale – von dynamischen Attraktorvariablen zu kinematischen Bewegungsparametern – nicht als solche im Kortex gebraucht werden und repräsentiert werden müssen. Sie können sehr wohl Teil der sensomotorischen und kognitiven Prozesse sein, die der Generierung von sinnvollen und flexiblen Bewegungen vorangehen und sie begleiten. Das entscheidende Problem ist vielmehr, dass wir nicht wissen, ob und in welcher Form all diese Signale in die verschiedenen CPGs eingespeist werden müssen, um eine beabsichtigte Bewegungen zu realisieren. Als Konsequenz aus dieser Einsicht müssen wir uns auf die Suche nach einem möglichst einfachen Modellsystem machen, in dem CPGs in einer funktionell simplen, leicht zugänglichen Form organisiert sind. Weiterhin ist zu hoffen, dass die Untersuchung nicht-kontinuierliche Repräsentationen von unterschiedlichen Bewegungstypen derselben Körperteile, wesentliche Einsichten zur Natur der Konnektivität des Kortex mit funktionell verschiedenen CPGs und ihrer spezifischen Rekrutierung möglich machen werden. Im verbleibenden Teil dieses Artikels ist es unser Ziel darzulegen, dass die Modularität des Vibrissen-Motorsystems der Nager ein großes Potenzial bietet, eine solche experimentelle Strategie auszuarbeiten.

Modularität des Vibrissen-Motorkortex der Ratte (‘Rat Vibrissal Motor Cortex’, VMCx)

Die erste ICMS-basierte Kartierung von M1 in der Ratte (Hall und Lindholm 1974) bestätigte, dass sich M1 im frontalen und dorsomedialen Bereich des Neokortex befindet und eine Karte der Bewegungen enthält, die alle Bereiche des Körpers in topografischer Art und Weise abdeckt (Abbildung 1). Der primäre Motorkortex setzt sich zusammen aus einem lateralen und medialen agranulärem Areal (AGl und AGm), zwei Bereiche, die sich durch die relative Dicke der Schichten 3 und 5 unterscheiden. Schicht 3 ist in AGl deutlich ausgeprägt und wird innerhalb einer Übergangzone (TZ) in Richtung AGm dünner. Schicht 5 zeigt eine gegensätzliche Tendenz – sie ist relativ dick in AGl und wird dünner in TZ um in AGm eine mittlere Dicke zu erreichen (Donoghue und Wise 1982; Neafsey et al. 1986; Smith und Alloway 2013; Zilles et al. 1980). Eine ICMS-Studie (Neafsey et al. 1986) und eine *in vivo* intrazelluläre Studie (Brecht et al. 2004b) zeigten, dass die Grenzen zwischen AGm und AGl gut mit den Abgrenzungen zwischen Kopf/Vibrissen- und der Körper/Pfoten-Repräsentationen übereinstimmen.

Passend zu diesen Beobachtungen projiziert AGm zum Colliculus superior während das Projektionsziel von AGl das Rückenmark ist (Neafsey et al. 1986).

Die M1-Repräsentation der Vibrissen (VMCx) ist im Vergleich zu ihren tatsächlichen Körperproportionen vergrößert und nimmt große Teile von AGm ein (insgesamt etwa 20% der Gesamtfläche von M1). Es existieren Beobachtungen, dass ICMS die Bewegung einzelner Vibrissen hervorrufen kann, aber keine Studie war in der Lage, eine generell akzeptierte topografische Karte der Vibrissenrepräsentation zu erstellen. Vielmehr scheint die Anzahl der ICMS-aktivierbaren Tasthaare von der Art und Tiefe der Anästhesie abzuhängen. In wachen Tieren und in solchen unter leichter Ketaminanästhesie löst schwellennahe ICMS die Bewegung mehrerer Tasthaare aus, während andere Anästhetika, insbesondere mit zunehmender Tiefe der Anästhesie, die Anzahl der sich bewegenden Tasthaare verringern (Brecht et al. 2004a; Haiss und Schwarz 2005). Sogar intrazelluläre Einzelzellstimulation *in vivo* löst konsistent Bewegungen mehrerer Tasthaare aus, was die These unterstützt, dass in VMCx ganze Muskelgruppen und weniger individuelle Muskeln (d.h. Vibrissen) repräsentiert werden (Brecht et al. 2004b).

Auf welchem Weg erreicht die neuronale Aktivität des VMCx die Vibrissenmuskulatur? Eine direkte Verbindung von VMCx zu den Motorneuronen der Vibrissenmuskulatur im Nucleus facialis scheint je nach Untersuchung entweder nicht vorhanden oder extrem spärlich zu sein (Alloway et al. 2010; Grinevich et al. 2005; Hattox et al. 2002; Miyashita et al. 1994), sodass davon ausgegangen werden muss, dass die direkte Kontrolle der Motorneuronen durch den Kortex von untergeordneter Bedeutung ist. VMCx besitzt allerdings ausgeprägte Projektionen zu einer Anzahl von Strukturen im Mittelhirn und im Hirnstamm, die wiederum zum Nucleus facialis projizieren. Unter diesen vielfältigen Verbindungen sind sicher die CPGs zu suchen, welche Vibrissenbewegungen auslösen und/oder sie mit Kopf- und Körperbewegungen koordinieren. Als Kandidaten für eine oligosynaptische Verbindung zwischen VMCx und dem Nucleus facialis sind die Formatio Reticularis, die Colliculi superiores, Nucleus ambiguus, der tiefe Nucleus mesencephalicus, das periaquäduktale Grau, der interstitielle Kern des medialen Längsbündels sowie der Nucleus ruber zu nennen (Alloway et al. 2010; Hattox et al. 2002; Miyashita et al. 1994; Reep et al. 1987).

Wie oben für das Motorsystem der Primaten diskutiert häufen sich auch beim VMCx die Hinweise, dass er systematisch mit verschiedenen CPGs verbunden ist und deshalb verschiedene Arten von Tasthaarbewegungen auf eine modularen Art repräsentiert. Im Moment sind vier Module zu unterscheiden, die für diese Aufgabe in Frage kommen (Abbildung 1). Drei davon befinden sich im VMCx. Die Charakterisierung dieser Areale mittels langer ICMS-Sequenzen in wachen Tieren (Haiss und Schwarz 2005) deckte ein kleineres, kaudo-mediales Modul auf, welches rhythmische Vibrissenbewegungen auslöst (RW). Von diesem abrupt abgesetzt findet sich ein größeres, frontolaterales Modul, welches zur Retraktion der Vibrissen (Anlegen nach hinten an den Körper) begleitet von diversen Gesichts- und Körperbewegungen führt (RF) (Haiss und Schwarz 2005). RF wiederum lässt sich aufgrund neuerer anatomischer Studien in zwei Areale unterteilen. Ein Areal befindet sich frontal, das andere überlappt mit TZ, dem Übergangsbereich zwischen AGm und AGl. Während das frontale Areal bisher unzureichend charakterisiert geblieben ist, zeichnet sich das Areal rund um die TZ durch reziproke Verbindungen mit den Tasthaarrepräsentationen des primären (Engl. 'barrel cortex', BCx) aber auch dem sekundären somatosensorischen Kortex aus (Smith und Alloway 2013). Im Folgenden sollen diese beiden Areale 'frontales RF' und 'taktiles RF' (RFt) bezeichnet werden. Zusammenfassend können wir also festhalten, dass beide Areale Retraktionsbewegungen der Vibrissen unter langen ICMS-Sequenzen erzeugen, während RFt starke afferente Eingänge vom BCx bekommt, eine Eigenschaft, die es nicht nur vom frontalen RF unterscheidet, sondern auch von dem medial angrenzenden RW (Gerdjikov et al. 2013). Ein viertes, bisher ebenfalls unzureichend charakterisiertes Modul ist rostral von M1, in den Vibrissenrepräsentationen des prämotorischen bzw. präfrontalen Kortex (PMPF) lokalisiert (Neafsey und Sievert 1982; Uylings et al. 2003) (Abbildung 1). Im Folgenden wollen wir unser Augenmerk auf die beiden gut untersuchten Module richten – RW und RFt. Da die Funktionalität der beiden frontalen Areale (frontales RF und PMPF) weitgehend unbekannt ist, sehen wir zu diesem Zeitpunkt von ihrer weiteren Erörterung ab.

RW

Motiviert durch die oben genannten Arbeiten der Gruppe um Graziano in Makaken und durch die Erwähnung einer funktionellen Kompartimentierung von VMCx in einer

Studie über Experimenten an anästhesierten Ratten (Sanderson et al. 1984), applizierten wir in unseren ersten Studien zur funktionellen Organisation von VMCx lange elektrische Impulssequenzen (60-100Hz) über chronisch implantierte Mikroelektroden in wachen kopffixierten Ratten (Haiss und Schwarz 2005). Es zeigte sich, dass VMCx mittels dieser Methode tatsächlich in zwei sehr unterschiedlich organisierte Regionen zerfällt. ICMS in RF, der ersten Region, ruft Retraktionsbewegungen und komplexe Gesichtsbewegungen hervor, während in RW isolierte rhythmische Vibrissenbewegungen evoziert werden konnten. Die Existenz der solchermaßen funktionell völlig separierten RW- und RF-Module wurde später auch im VMCx der Maus nachgewiesen (Ferezou et al. 2007).

Ein wichtiger Befund war (analog zu den Graziano'schen evozierten Zeigebewegungen), dass die in RW mittels ICMS ausgelösten Vibrissenbewegungen mit denen, die vom Tier willkürlich generiert wurden nahezu identisch waren (Haiss und Schwarz 2005) (Abbildung 2A). Dies spricht für die Beteiligung von CPGs, die nicht direkt von den artifiziellen ICMS-evozierten Aktivitätsmustern betroffen sind. Unter Anästhesie sind diese Bewegungen nicht oder nur mit stark reduzierter Amplitude auszulösen (Cramer und Keller 2006; Haiss und Schwarz 2005). Elektrophysiologische Einzelzellregistrierungen in RW von Ratten, die operant konditionierte Vibrissenbewegungen ausführten (Gerdjikov et al. 2013), zeigten, dass RW-Neurone die Kinematik der Tasthaarbewegungen lediglich auf einer langen Zeitskala (im Bereich von Sekunden) kodieren. Eine direkte Beteiligung von RW-Neuronen an der Generierung von oszillierenden Motorcommandos ist damit ausgeschlossen (die rhythmische Vibrissentrajektorie weist eine mittlere Leistungsdichte bei etwa 10 Hz auf) (Abbildung 2B). Auf dieser langen Zeitskala sind mindestens zwei unabhängige kinematische Variablen, nämlich die Position und Geschwindigkeit der Vibrissentrajektorie, kodiert. Die Geschwindigkeit ist korreliert mit der instantanen Leistung und der mittleren Frequenz der Trajektorie und kann somit nicht von diesen separiert werden. Interessanterweise fallen RW-Zellen in zwei unscharf getrennte Gruppen von Neuronen, von denen die erste ihre Aktivität während Vibrissenbewegungen erhöht (Bewegungszellen), während die andere, gerade umgekehrt, im Ruhezustand des Tasthaars aktiv ist und die Entladungsfrequenz während einer Bewegung reduziert. Zusammengefasst sind diese Ergebnisse schwer vereinbar mit

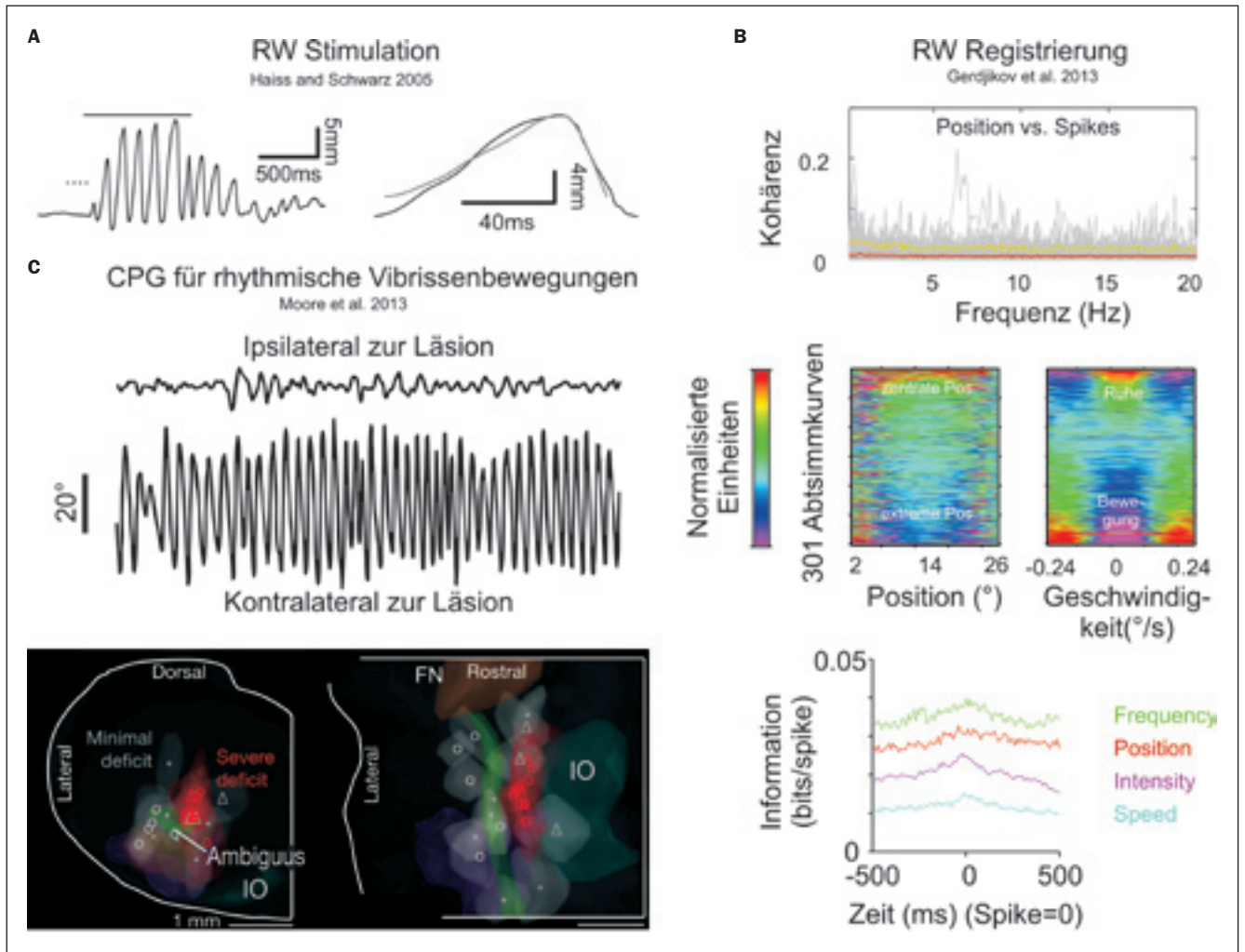


Abb. 2: Funktionale Organisation von RW und des rhythmischen Vibrissen-CPGs

A). Rhythmische Vibrissenbewegung, hervorgerufen durch lang andauernde ICMS in RW (Pulsfrequenz 60 Hz für 750 ms, die Dauer ist durch die horizontale Linie über der Vibrissentrajektorie markiert). Rechts: Eine Periode der rhythmischen Vibrissenbewegung, die durch ICMS evoziert wurde (graue Linie), und eine, die willkürlich von der Ratte ausgeführt wurde (schwarze Linie). Die starke Ähnlichkeit zwischen den beiden Bewegungen deutet auf Aktivität eines CPGs hin, da Aktivitäten des Kortex durch ICMS stark gestört werden (mit Erlaubnis modifiziert nach Haiss und Schwarz (2005)). B). Aktionspotenzialregistrierungen in RW eines kopffixierten Tieres, welches operant konditionierte Vibrissenbewegungen ausführt. Oben: Kohärenz zwischen neuronaler Spike-Sequenz und der Positionspur der Vibrisse. Die Kohärenzfunktionen aller RW-Zellen sind niedrig und flach, was eine signifikante Kodierung des Vibrissensrhythmus' ausschließt (Koherenz wäre im Bereich der Frequenz von Vibrissenbewegungen, zwischen 5-15 Hz zu erwarten) (Linienfarbe: Grau: individuelle Kohärenz der Einzelzell- (n =301) und Multizell-Signale (n=261); Rot: Median; Gelb: 90% Perzentile der Verteilung). Mitte: Farbkodierte Abstimmkurven (Engl. ‚tuning curves‘) für Position (links) und Geschwindigkeit (rechts), berechnet aus Feuerraten von 301 Einzelzellen. Die Stärke der Antwort ist auf einer normalisierten Skala dargestellt. Man beachte, dass die einzelnen Abstimmkurven nach den Koeffizienten der ersten Hauptkomponente angeordnet sind, um die verschiedenen Tuningtypen aufzuzeigen (d.h. die Anordnung der Abstimmkurven in den beiden Graphen ist nicht korrespondierend). Die verschiedenen Typen der Abstimmkurven sind als ‚zentrale Position‘, ‚extreme Position‘ und als ‚Ruhe-Zellen‘ und ‚Bewegungs-Zellen‘ bezeichnet. Diese verschiedenen Typen definieren keine klar abgegrenzten Zellklassen, sondern gehen kontinuierlich ineinander über. Unten: Mittlere Shannon-Information, die von einem RW-Spike (Aktionspotenzial) über die Vibrissentrajektorie (mit variierender Latenz) übertragen wird. Die Information über verschiedene Bewegungsvariablen ist dargestellt. Die Mehrheit der RW-Neurone überträgt zwar geringe, aber statistisch signifikante Informationsmengen (Bootstrap-Analyse mit randomisierten Inter-Spike Intervallen). Es ist wichtig festzustellen, dass die übertragene Information ihren höchsten Wert im Bereich des Spikes (Zeit Null) erreicht. Damit wird eine rein kausale Rolle von RW für die Vibrissenbewegung sehr unwahrscheinlich. Eine interessante Möglichkeit ist, dass RW eine reziproke Verbindung zum CPG der rhythmischen Vibrissenbewegung haben könnte und zusätzlich zur Bewegungssteuerung auch ein Monitoring der generierten Trajektorie ausführen könnte (Mit Erlaubnis modifiziert nach Gerdjikov et al. 2013). C). Der Mustergenerator (CPG) der rhythmischen Vibrissenbewegung. Oben: Vibrissentrajektorien, ipsilateral und kontralateral einer elektrolytischen Läsion im vIRt-Bereich des Hirnstamm (ventrale Anteile der intermediären Zone der Formatio reticularis). Die Intaktheit von vIRt ist Voraussetzung die Ausführung von rhythmischen Vibrissenbewegungen. Unten: Effektive Läsionen (rote Symbole) von vIRt im frontalen (links) und horizontalem Schnitt (rechts). Abkürzungen: FN: Nucleus facialis, IO: Nucleus olivaris inferior. Ambiguus: Ambiguus Nucleus. (Mit Erlaubnis modifiziert von Moore et al. 2013)

der Hypothese, dass RW die Muskeln direkt ansteuert. Sie könnten jedoch zur kürzlich von Martin Deschênes, David Kleinfeld und ihren Mitarbeitern entdeckten Existenz eines rhythmischen Vibrissen-CPGs im Hirnstamm passen (ventrale Anteile der intermediären Zone der *Formatio reticularis*, abgekürzt *vIRt*) (Moore et al. 2013) (Abbildung 2C). In dieser Sichtweise könnten die langsamen RW-Positionssignale dem nachgeschalteten CPG den Mittelpunkt der Vibrissenoszillationen mitteilen, während das Geschwindigkeitssignal das Ausmaß der rhythmischen Bewegung um diesen Mittelpunkt herum vorgeben könnte. Mithilfe der Ruhe- und Bewegungsneurone könnte RW zudem Start- und Stoppsignale für die oszillatorische CPG-Aktivität ausgeben. Die Kenntnis dieser Bewegungssignale, die eindeutig auf einer höheren Verarbeitungsebene angesiedelt sind, zusammen mit der kompakten Struktur und begrenzten Ausdehnung des rhythmischen Vibrissen-CPGs (der Durchmesser von *vIRt* liegt im Mikrometerbereich), sind vielversprechende Eckpfeiler für die zukünftige Etablierung eines Modellsystems der M1-CPG-Interaktion. Wie die Studie der Deschênes/Kleinfeld-Arbeitsgruppe zeigt, enthält das CPG der rhythmischen Vibrissenbewegung Neurone, die die Phase des Tasthaarrhythmus zeitlich hochaufgelöst abbilden. Ihre Inaktivierung unterdrückt die rhythmische Vibrissenbewegung vollständig (Moore et al. 2013) (Abbildung 2C). Es eröffnet sich unserer Ansicht nach die exzellente Möglichkeit, dass dieses System einfach und überschaubar genug sein könnte, um wesentliche Fortschritte in der Aufklärung von Grundprinzipien der M1-CPG-Interaktion zu erzielen. Unser diesbezügliches Interesse würde insbesondere der Aufklärung der intrinsischen Verschaltung des CPGs und des Mechanismus, wie kortikofugale Signale dort eingreifen, gelten. Bevor dies möglich wird, muss allerdings noch die grundsätzliche Verbindung von RW (und/oder anderen Modulen) mit diesem CPG nachgewiesen werden.

RW-Neurone sind in der Vorbereitungsphase einer Vibrissenbewegung nicht moduliert und sind womöglich an der Initiierung der rhythmischen Vibrissenbewegung gar nicht beteiligt. Informationstheoretische Analysen zeigen aber, dass sie, nachdem die Bewegung in Gang gekommen ist, Information über vergangene als auch zukünftige Bewegungsparameter übertragen. Dies eröffnet die Möglichkeit, dass RW sowohl einen kausalen Einfluss auf die Bewegung als auch eine Überwachungsfunktion hat (Gerdjikov et al. 2013).

Solche zweiläufigen Verbindungen des Motorkortex, mit der Motorik einerseits und mit Bewegungsmonitoring andererseits, ist in Form von Eingängen von propriozeptiven Signalen in den Motorkortex von Primaten lange bekannt, eine Tatsache, die aber selten in der experimentellen Strategie und Analyse berücksichtigt wird. Eine mögliche, aber noch aufzudeckende, reziproke Verbindung von RW zum CPG würde eine systematische Erforschung dieses Aspektes ebenfalls zugänglich machen.

RfT

Die taktilen Eingänge von der somatosensorischen Vibrissenrepräsentation BCx in den VMCx sind auf das Subareal von RF, RfT, begrenzt. Die Axone entspringen jedoch nicht der jeder Vibrisse zugewiesenen Barrel-Kolumne, sondern den Kortexbereichen dazwischen, den sog. Septen, die dysgranulärer Natur sind (Alloway et al. 2004; Aronoff et al. 2010; Chakrabarti und Alloway 2006; Chakrabarti et al. 2008; Colechio und Alloway 2009; Koralek et al. 1990; Krubitzer et al. 1986; Mao et al. 2011; Miyashita et al. 1994; Reep et al. 1990; Smith und Alloway 2013; Tennant et al. 2011). Taktile Eingänge zum RfT sind nahezu ausschließlich kortikaler Natur, was durch Inaktivierung des Bcx gezeigt worden ist (Aronoff et al. 2010; Chakrabarti et al. 2008; Farkas et al. 1999). Aufgrund von Feldpotenzialregistrierungen, die aufgrund der berichteten stereotaktischen Koordinaten am wahrscheinlichsten in RfT durchgeführt wurden, wurde postuliert, dass RfT die rhythmischen Bewegungen von explorativen Vibrissenbewegungen repräsentiert (Ahrens und Kleinfeld 2004). Spätere Einzelzellregistrierungen am selben Ort haben aber gezeigt, dass die Phasenmodulation von Feuerraten mit rhythmischen Vibrissenbewegungen in nur wenigen Neuronen zu finden waren (Hill et al. 2011). Ein probabilistisches Modell auf Basis dieser Aktivitäten zeigte, dass die phasenmodulierten Neurone deutlich überrepräsentiert ausgelesen werden müssten, um aufgrund der neuronalen RfT-Signale die Vibrissentrajektorie mit zuverlässiger Präzision zu generieren. Ob der Auslesemechanismus der M1-Aktivität eine solche Tendenz aufweist, bleibt jedoch eine offene Frage. Weiterhin ist unklar, wie die von Hill und Ko-Autoren vorgeschlagene Kodierung der rhythmischen Trajektorien (Hill et al. 2011) mit der Tatsache in Einklang gebracht werden kann, dass ICMS in RfT eine Retraction der Vibrissen mit Gesichtsbewegungen hervorruft und gerade

keine rhythmischen Bewegungen (Haiss und Schwarz 2005). Eine bessere Übereinstimmung zwischen ICMS-evozierten Bewegungen und den neuronalen Repräsentationen wurde in Untersuchungen zur Orientierungsbewegung der Ratte gefunden (Erlich et al. 2011). Die berichteten stereotaktischen Koordinaten dieser Studie deuten ebenfalls darauf hin, dass die Autoren in RfT registriert haben. Sie konnten zeigen, dass individuelle Neurone sehr gut die Richtung einer anstehenden Orientierungsreaktion des Tieres kodieren. Passend zu den ICMS-Ergebnissen bestand diese Orientierungsreaktion typischerweise aus einer Seitbeugung des Kopfes und Körpers mit einhergehender Retraction der Vibrissen. Die zugehörigen neuronalen Signale konnten bereits in der Vorbereitungsphase der Orientierungsbewegung detektiert werden und Inaktivierung des untersuchten Kortexgebiets rief Defizite der Orientierungsbewegungen hervor. Zusammen mit den früheren ICMS-Resultaten (Haiss und Schwarz 2005) sprechen jene von Erlich und Kollegen für eine Rolle der RfT-Region zur Koordination von Vibrissen, Kopf- und Körperbewegung. Das bisher unbekannte CPG, welches diese Bewegungssignale verarbeitet und die entsprechenden Muskeln aktiviert, erstreckt sich wahrscheinlich über sehr viel weiter ausgedehnte subkortikale Strukturen, als das rhythmische Vibrissen-CPG in *vIRt*. Es bezieht vermutlich nicht nur Schaltkreise des Hirnstamms (Vibrissen, Gesicht, Nacken), sondern auch des Rückenmarks (Körper) ein. Vergleichende Studien der kortikofugalen Verbindungen der direkt benachbarten Areale RW und RfT müssen angestrengt werden, um diese Fragen zu klären.

Zusammenfassung und Ausblick

Der VMCx der Nager hat unserer Ansicht nach das Potenzial, zu einem einfachen, gut zugänglichen Modellsystem entwickelt zu werden, um die effiziente Untersuchung der Frage zu gewährleisten, in welcher Art und Weise der Motorkortex dazu beiträgt, Bewegungen zu realisieren. Eine weit verbreitete Ansicht ist es, dass der Motorkortex Einfluss auf diverse subkortikale Schaltkreise nimmt, die CPGs, deren Aufgabe es letztendlich ist, abstrakte Bewegungs-ideen in detaillierte Muskelaktivitäten zu übersetzen. Es ist zu betonen, dass diese Sichtweise auch in Studien an Primaten entwickelt worden ist, einer Spezies, die direkte Projektionen von Motorkortex (und prämotorischem Kortex) zu Motorneuronen



aufweist und deshalb zunächst einmal keine zwischengeschaltete Struktur voraussetzt. Die Funktion dieser innerhalb der Säuger einzigartigen Projektion ist unbekannt. Die natürlich anmutenden, glatten und präzisen Bewegungen von Makaken, wie sie durch langandauernde ICMS-Sequenzen evokiert werden, sprechen jedoch klar dafür, dass die detaillierte Muskelkontrolle im Wesentlichen von subkortikalen Schaltkreisen übernommen werden. Der Grund für diesen Schluss ist, dass unter ICMS die intrinsische neuronale Dynamik im Kortex vollständig unterbunden wird. Trajektorien von Zeigebewegungen in diesen Tieren sind systematisch und auf kontinuierliche Art auf der Oberfläche des Motorkortex repräsentiert. Eine solche kontinuierliche Repräsentation, wie sie bei Zeigebewegungen beobachtet wird, könnte eine Ausnahme sein. Andere Bewegungssysteme weisen eine deutliche Diskretheit und Modularität in der Kartierung auf der Kortexoberfläche auf. Im Motorsystem von Makaken findet man zum Beispiel ein Areal, in welchem defensive Bewegungen, klar abgesetzt von Zeigebewegungen, repräsentiert sind. Beide Module aktivieren aber überlappende Muskelgruppen. Solche Diskontinuitäten sind sehr vielversprechend, weil hier benachbarte kortikale Bereiche unterschiedliche CPGs beeinflussen und sich durch vergleichende Untersuchungen Erkenntnisse über Prinzipien der Interaktion vom Motorkortex und CPGs gewinnen lassen.

Der VMCx stellt ein vielversprechendes Modellsystem dar, in dem sich in Zukunft genau diese Untersuchungen, sehr effizient und mit großer Zugänglichkeit durchführen lassen. Obgleich die Etablierung des VMCx noch im Gange ist und noch eine Reihe an benötigten Grundkenntnissen fehlen, scheint bereits jetzt klar, dass die einfachen Vibrissenbewegungen nicht kontinuierlich, sondern in einer modularen Weise in VMCx repräsentiert werden. Zwei Modi von Vibrissenbewegungen, rhythmische explorative Bewegungen (RW) und Orientierungsbewegungen des ganzen Körpers mit Retraction der Tasthaare (RFt), wurden erläutert. Die kortikalen Module, die diese verschiedenen Bewegungskontexte kodieren, grenzen auf der Kortexoberfläche aneinander, aber beeinflussen sehr wahrscheinlich ganz unterschiedliche CPGs. Die Modularität dieses Motorsystems verspricht eine gute Möglichkeit, einen großen Sprung im Verständnis der Interaktionen von Motorkortex und CPGs zur Durchführung von Willkürbewegungen zu machen. Die Strategie, uns den Vibrissen-Motorkortex für diese

Zwecke zu Nutzen zu machen, muss zunächst eine detaillierte und komplette Kartierung der Verbindungen der erwähnten kortikalen Module zu den subkortikalen Strukturen beinhalten. Danach muss die Einfachheit und kompakte Organisation des rhythmischen Vibrissen CPG (Moore et al. 2013) ausgenutzt werden – am besten mit kombinierter Untersuchungen im sich bewegenden Tier *in vivo* und in *in vitro* Hirnschnittpräparaten – um die interne Verschaltung des CPGs und die externen Einflüsse vom Motorkortex auf zellulärer Ebene zu charakterisieren.

Literatur

- Chakrabarti, S. und Alloway, K.D. (2006): Differential origin of projections from SI barrel cortex to the whisker representations in SII and M1. *J Comp Neurol* 498: 624-36.
- Chakrabarti, S., Zhang, M. und Alloway, K.D. (2008): M1 neuronal responses to peripheral whisker stimulation: relationship to neuronal activity in SI barrels and septa. *J Neurophysiol* 100: 50-63.
- Gerdjikov, T.V., Haiss, F., Rodriguez-Sierra, O.E. und Schwarz, C. (2013): Rhythmic whisking area (RW) in rat primary motor cortex: an internal monitor of movement-related signals? *J Neurosci* 33: 14193-204.
- Haiss, F. und Schwarz, C. (2005): Spatial segregation of different modes of movement control in the whisker representation of rat primary motor cortex. *J Neurosci* 25: 1579-87.
- Moore, J.D., Deschenes, M., Furuta, T., Huber, D., Smeier, M.C. et al. (2013): Hierarchy of orofacial rhythms revealed through whisking and breathing. *Nature* 497: 205-10.

Eine ausführliche Literaturliste ist in der Online-Ausgabe von Neuroforum (eNeuroforum: <http://link.springer.com/journal/13295>) zu finden.

Danksagung

Diese Arbeit ist durch die DFG Sachbeihilfen DFG SCHW577/10-2 und DFG CH1232/1-1 unterstützt worden. Wir danken Valeska Stephan für Hilfe bei der Übersetzung der englischen Version ins Deutsche. Eine erweiterte Form dieses Artikels erscheint in dem Buch ‚Sensorimotor Integration in the Whisker System‘. Patrik Krieger & Alexander Groh, eds. New York: Springer, 2014

Kurzbiografien

Shubhdeep Chakrabarti studierte Humanphysiologie am Presidency College Calcutta, India (BSc), und am Institute of Psychiatry at the King's College London, UK (MSc), bevor er als Doktorand zu Dr.

Kevin Alloway am Penn State College of Medicine, USA, ging. Der Inhalt seiner Doktorarbeit (PhD) sind die funktionelle Interaktionen des primären somatosensorischen und motorischen Kortex und ihrer morphologischen Basis im Vibrissensystem der Ratte. Sein Interesse als Alexander von Humboldt-Forschungsstipendiat in der Gruppe von Dr. Alexander Gail am Deutschen Primatenzentrum Göttingen galt visuell geführten Zielbewegungen von Makaken. Heute ist er Projektleiter im Labor von Dr. Cornelius Schwarz und bearbeitet kortikofugale Mechanismen der aktiven Wahrnehmung im Vibrissensystem der kopffixierten, wachen Ratte.

Cornelius Schwarz studierte Medizin an der Universität Tübingen und erhielt den Dokortitel (Dr. rer. nat.) für Arbeiten im Labor von Dr. Jürgen Bolz am Friedrich-Miescher-Institut der Max-Planck-Gesellschaft über korrelierte neuronale Aktivität und Mikroschaltkreise im primär visuellen Kortex der Katze. Als Postdoktorand studierte er zelluläre funktionelle Eigenschaften der zerebro-zerebellären Bahn in *in vitro* Hirnschnitten im Labor von Dr. Peter Thier an der Neurologischen Universitätsklinik Tübingen und ging dann als DFG-Forschungsstipendiat zu Dr. John Welsh an das New York University Medical Center, um die Interaktion von Motorkortex und Zerebellum mithilfe der neu entwickelten Technik der kopffixierten, operant konditionierten Ratte zu untersuchen. Im Folgenden führte er eine BioFuture-Nachwuchsgruppe am Hertie-Institut für Klinische Hirnforschung und erhielt eine Professur am Werner Reichardt Centrum für Integrative Neurowissenschaften, Tübingen. Dort hat er und seine Gruppe die Methode der kopffixierte konditionierten Nager für die Nutzung zur Erforschung neurobiologischer Grundlagen der Wahrnehmung, der sensomotorischen Interaktion und von Lernvorgängen weiterentwickelt. Diese Fragestellungen werden modellhaft am Vibrissensystem der Nager bearbeitet.

Korrespondenzadresse

Prof. Dr. Cornelius Schwarz
 Werner Reichardt Centrum für Integrative Neurowissenschaften
 Systems Neurophysiology
 Hertie-Institut für Klinische Hirnforschung
 Otfried-Müller-Str. 25
 72076 Tübingen
 Tel.: +49 7071 2980462
 Fax: +49 7071 295724
 E-Mail: cornelius.schwarz@uni-tuebingen.de



Die Bibliothek der Ideen

- Die wichtigsten Konzepte und prägenden Ideen aus Wissenschaft, Technik, Kunst und Kultur
- Jede Schlüsselidee auf zwei Doppelseiten
- Leicht lesbar, unterhaltsam und informativ

Bisher 17 Bände – jeder Band nur € 16.99



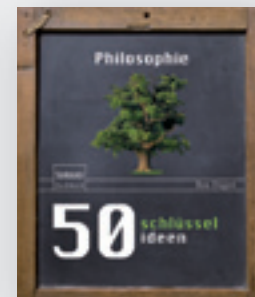
M. Redfern
50 Schlüsselideen – Erde



J. Baker
50 Schlüsselideen – Physik



T. Crilly
50 Schlüsselideen – Mathematik



B. Dupré
50 Schlüsselideen – Philosophie

Ausführliche Infos unter springer-spektrum.de



SFB 1089: Synaptic Micronetworks in Health and Disease

Heinz Beck und Susanne Schoch

Der SFB 1089 ‚Synaptic Micronetworks in Health and Disease‘ in Bonn wird seit Oktober 2013 von der Deutschen Forschungsgemeinschaft gefördert. Der SFB1089 ist ein interdisziplinäres Verbundprojekt, das Gruppen der Medizinischen und Mathematisch-Naturwissenschaftlichen Fakultät, sowie Gruppen des Deutschen Zentrums für Neurodegenerative Erkrankungen in der Helmholtz-Gemeinschaft und des Forschungsinstituts Caesar in der Max-Planck-Gesellschaft vereint. Der SFB besteht aus 14 Projekten in vier Projektbereichen (Textbox 1), zwei Plattformprojekten, einem zentralen Verwaltungsprojekt und einer integrierten Graduiertenschule.

Struktur und Forschungsziele des SFB 1089

Jede Verhaltensäußerung von Säugetieren ist das Ergebnis einer präzise koordinierten Rekrutierung neuronaler Netzwerke. In den vergangenen Jahren hat unser Verständnis der Funktionsweise individueller Neurone stark zugenommen. Trotzdem haben diese Fortschritte nicht dazu geführt, dass wir besser verstehen, wie im intakten Säugetier für Verhalten relevante neuronale Aktivitätsmuster initiiert und koordiniert werden. Dies liegt zumindest zum Teil an der enormen Komplexität neuronaler Verschaltungen. Das Gehirn enthält ca. 100 Billionen Neurone unterschiedlichster Typen, die untereinander durchschnittlich 10 - 20.000 synaptische Verbindungen pro Neuron ausbilden. Die Organisationsprinzipien dieser neuronalen Schaltkreise, und wie diese geordnete Aktivitätsmuster und letztlich Verhalten generieren, sind nur ansatzweise verstanden.

Bei aller Komplexität können im Gehirn sich wiederholende Motive in der Organisation neuronaler Schaltkreisen identifiziert werden. Diese Motive können als die Grundkomponenten komplexer Schaltkreise betrachtet werden, die dann letztendlich das Verhalten des Organismus steuern. Die Analyse der Funktionen, Modulation und Plastizität dieser grundlegenden neuronalen Motive wird uns dem Verständnis komplexer Hirnfunktionen einen großen Schritt näher bringen. Dieser Sonderforschungsbereich wurde in einer für

die Neurowissenschaften außerordentlich interessanten Zeit gegründet. Eine Reihe von neuen Methoden zur Manipulation definierter Neuronentypen *in vitro* und *in vivo*, als auch neue Methoden zur Aktivitätsmessung erlauben uns in den letzten Jahren faszinierende neue Einblicke in die funktionelle Bedeutung bestimmter neuronaler Motive.

Im SFB 1089 werden wir die Funktion und krankheitsbedingte Störung von identifizierten Netzwerkmotiven auf vier Ebenen untersuchen:

Ebene der Synapse: Eigenschaften von synaptischen Verbindungen zwischen definierten Neuronentypen und deren Veränderungen bei ZNS - Erkrankungen.

Ebene des Dendriten: Wie wird die Integration von exzitatorischen Eingängen auf Dendriten durch inhibitorische oder modulatorische Eingänge kontrolliert? Sind die integrativen Eigenschaften von Dendriten bei ZNS-Erkrankungen verändert?

Ebene neuronaler Ensembles: Wie werden durch inhibitorische oder modulatorische Netzwerk motive charakteristische Formen synchronisierter Nervenzellaktivität erzeugt und sind diese Mechanismen bei ZNS-Erkrankungen gestört?

Ebene des intakten Organismus: Wie kontrolliert die Aktivität spezifischer Neuronengruppen Verhalten im intakten Organismus? Welche Neuronengruppen sind für die Verhaltensmanifestationen neurologischer Erkrankungen verantwortlich?

Ebene der Synapse: Es wird zunehmend klar, dass individuelle Synapsen zwischen verschiedenen Zelltypen im Gehirn sehr verschiedene Eigenschaften haben können. Ziel dieses Projektbereiches ist es, die Eigenschaften synaptischer Verbindungen zwischen verschiedenen Neuronentypen besser zu verstehen. Besonders ist es ein Ziel, neue Mechanismen zu identifizieren, die die Plastizität oder Stabilität von solchen identifizierten Synapsentypen steuern. In diesem Projektbereich werden neue genetische, *in vitro* und *in vivo* Imagingverfahren, sowie ultrastrukturelle und Photomanipulationstechniken genutzt, die es uns erlauben, die Zusammensetzung und molekulare Dynamik von Synapsen sowohl *in vitro* als auch *in vivo* genau zu beobachten.



Ebene des Dendriten: Jede Nervenzelle empfängt Zehntausende exzitatorischer und inhibitorischer Eingänge. Die Transformation dieser Vielzahl verschiedenartiger Eingänge zu einem Ausgangssignal, dem Aktionspotenzial, ist sicherlich die wichtigste und zentrale Operation von Neuronen im Kontext eines Netzwerkes. Dieser Projektteil beschäftigt sich entsprechend mit exzitatorischer Signalintegration in den Dendriten sowie deren Modulation durch inhibitorische Neurotransmission. Um dieses Ziel zu erreichen, ist es notwendig, unabhängig voneinander verschiedene synaptische Eingänge mit hoher zeitlicher und räumlicher Präzision zu stimulieren. Hierzu verwenden mehrere Gruppen des SFB 1089 Photostimulationstechniken wie Multiphotonen-uncaging von Neurotransmittern, Optogenetik, sowie neue Methoden für neuronale Manipulation, wie lichtregulierbare Aptamere oder neuentwickelte ‚caged compounds‘. Diese Projekte werden uns eine neue Sicht der dendritischen Verarbeitung von multiplen Eingangssystemen erlauben.

Ebene der neuronalen Netzwerke: Zu verstehen, wie komplexe Aktivitätsmuster im neuronalen Ensemble generiert werden, ist von zentraler Bedeutung, da synchronisierte Aktivitätsmuster in normalen ZNS einen Substrat der meisten Formen von Informationsverarbeitung darstellen. Zudem ist aberrante Netzwerkaktivität ein Schlüsselsymptom vieler neurologischer Erkrankungen, wie zum Beispiel epileptische Anfälle bei Epilepsien und Alzheimer'scher Erkrankung. Bis vor Kurzem wurden für das Studium dieser Fragen konventionelle, elektrodenbasierte elektrophysiologische Techniken benutzt, die entweder die Aktivität nur weniger Zellen messen, oder denen eine Einzelzellauflösung fehlt. Dies ist im Hirngewebe

eine besonders ernste Einschränkung, da im Gehirn eine Vielzahl verschiedener Neuronentypen auf komplexe Weise vernetzt ist. Wir benutzen daher in diesem Projektteil neu entwickelte Methoden, die es uns erlauben, große Ensembles von Neuronen sowohl *in vitro* als auch *in vivo* mit hoher Zeitauflösung zu messen. Wir werden weiterhin optogenetische und andere Methoden benutzen, um die Aktivität definierter Neuronengruppen in dem Ensemble zu manipulieren. Besonderes Interesse gilt den Mechanismen der Generierung von Ensembleoszillationen wie Theta- oder Gammaaktivität, sowie den Mechanismen, die für die Entstehung von epileptischen Anfällen verantwortlich sind.

Ebene des intakten Organismus: Eine kritische Frage in den Neurowissenschaften ist, wie die Aktivität neuronaler Ensembles das Verhalten des Organismus steuert. Welche funktionellen Veränderungen, welche Neuronentypen sind besonders relevant für die Manifestation von neurologischer Erkrankungen? Hierzu sind im Konsortium eine Reihe von *in vivo* Techniken wie *in vivo* LFP, Single-unit- und Patch-Clamp-Ableitungen etabliert, sowie *in vivo* Multiphoton Imaging - Techniken. Besonderes Interesse finden hierbei die neuronalen Grundlagen von Lernen und Gedächtnis, und die Steuerung von motorischem und explorativem Verhalten. Ein Alleinstellungsmerkmal der Bonner Neurowissenschaften ist hierbei die Möglichkeit, Kognition mithilfe von Einzelzell- und LFP-Ableitungen auch am Menschen zu untersuchen. Diese Möglichkeit besteht an Epilepsiepatienten, die im Rahmen der prächirurgischen Untersuchung aus klinischen Gründen mit Elektroden implantiert werden müssen, die auch die Ableitung von neuronaler Aktivität während kognitiver Leistungen erlauben.

Pathophysiologie: Epilepsie und Alzheimer'sche Erkrankung

Ein hervorgehobenes Merkmal des SFB 1089 ist die Anwendung der oben beschriebenen Konzepte und Technologien auf Basismechanismen neurologischer Erkrankungen. Hierbei sind als Schlüsselerkrankungen Epilepsie und neurodegenerative Erkrankungen ausgewählt worden. Sowohl bei Epilepsie wie auch bei Alzheimer'scher Erkrankung sind neue Therapien dringend notwendig. Generell ist jedoch die Entwicklung neuer effektiver Therapeutika für fast alle ZNS-Erkrankungen mit einer extrem niedrigen Erfolgsrate verbunden – sehr wenige der präklinisch entwickelten

Projektleiter	Teilprojekte
Susanne Schoch McGovern, Noam Ziv	Molecular mechanisms underlying synaptic plasticity and tenacity
Walter Witke	The actin cytoskeleton as a central determinant of synaptic plasticity
Frank Bradke	The role of synaptic microcircuits during axon regeneration
Stefan Remy	Dendritic interaction of excitatory and inhibitory synaptic signals in intact and degenerated dendrites of pyramidal neurons
Elizabeth Matthews, Dirk Dietrich	The impact of dendritic Ca ²⁺ handling on interneuron function within hippocampal circuits
Christian Henneberger, Heinz Beck	Role of NMDA coagonists in local dendritic integration in normal and epileptic hippocampus
Dirk Dietrich	Spatial range of neurotransmitter action
Martin Fuhrmann, Stefan Remy	Inhibitory control of network activity <i>in-vivo</i> under healthy and Alzheimer's disease conditions
Michael Heneka	Role of noradrenergic modulation in the pathophysiology of Alzheimer's disease
Karen van Loo, Albert J. Becker	Transformation of CA1 pyramidal cells into pacemakers of epileptic network activity
Heinz Beck	Global and local inhibition in the normal and epileptic dentate gyrus
Ilan Lampl	Functional roles of inhibition in the somatosensory system of rodents
Florian Mormann	<i>In-vivo</i> activity of interneurons and principal cells in the epileptic medial temporal lobe in humans
Nikolai Axmacher, Jürgen Fell	The functional role of phase synchronization for the induction of synaptic plasticity
	Plattformprojekte
Benjamin Kaupp, Michael Famulok, Günter Mayer	Novel photoactivation and photomanipulation strategies in neuroscience
Susanne Schoch McGovern, Albert Becker, Martin Schwarz	Recombinant adeno-associated viral technologies
	Advisory Board
Nelson Spruston, Ege Kavalali, Christof Koch, Rosa Cossart	

Substanzen schaffen die Translation in die klinische Anwendung. Der vorrangige Grund für diese unbefriedigende Erfolgsquote ist unser mangelndes Verständnis der zellulären Grundlagen von ZNS-Erkrankungen. Unser Wissen beschränkt sich im Moment auf zahlreiche Einzelbefunde molekularer Veränderungen in vorwiegend erregenden Zelltypen des ZNS. Auch die Wirkung von ZNS-Medikamenten ist bisher hauptsächlich an exprimierten Ionenkanälen, oder reduzierten Zellsystemen getestet worden. Generell fehlt uns für alle ZNS-Erkrankungen ein Verständnis der zugrunde liegenden Veränderungen auf der Ebene des neuronalen Netzwerkes. Des Weiteren wissen wir bisher

bei keinem ZNS-Medikament, wie es auf Netzwerkebene, oder auf verschiedene neuronale Zelltypen wirkt. Vor diesem Hintergrund ist es nicht überraschend, dass Strategien zur Drug Discovery, die auf naiven Vorstellungen der funktionellen Organisation des Gehirns beruhen, keine hohe Erfolgsquote aufweisen. Wir sind daher der Ansicht, dass es notwendig ist, ZNS-Erkrankungen und deren Therapien mechanistisch auf Netzwerkebene zu verstehen.

Mit Epilepsie und Alzheimer'scher Erkrankung haben wir zwei häufige Erkrankungen ausgewählt, für die dringend zusätzliche Therapieoptionen benötigt werden. Epilepsie ist eine der häufigsten



Schlüsselmethoden im SFB 1089 (Auswahl)

Neuronale Manipulation

Multiphotonen Neurotransmitter
Uncaging
Optogenetik, Pharmakogenetik
Aptamerbasierte Manipulation
neuartige 'caged compounds'

Neuronale Aktivitätsmessung

in-vivo Multiphotonen Imaging
Voltage Imagingverfahren
in-vivo Elektrophysiologie (patch-clamp, LFP, single-unit Ableitungen)

Alzheimer'sche Erkrankung und Epilepsie

Krankheitsmodelle
Phänotypisierung von Krankheitsmodellen
Ableitungen an humanem Gewebe
in-vivo Ableitungen am Menschen

Rekonstruktion von Mikronetzwerken

Virusabhängige Tracingverfahren,
rabiesvirusabhängiges monosynaptisches
Tracing
Klärmethoden, Lichtscheibenmikroskopie

ZNS-Erkrankungen mit mehr als 8 Millionen Patienten allein in der Europäischen Union. Das Hauptsymptom von Epilepsien sind spontane Anfallsereignisse, deren zelluläres Korrelat die abnorm synchronisierte Entladung von größeren Neuronengruppen ist. Außerdem sind bei Epilepsie-Patienten die charakteristischen Netzwerkaktivitätsmuster, die mit kognitiven Prozessen assoziiert sind, gestört. Alzheimer'sche Erkrankung ist ebenfalls häufig, mit ca. 1 Million Erkrankter in Deutschland über dem Alter von 65 Jahren und ca. 200.000 Neuerkrankungen pro Jahr. Schlüsselsymptome der Alzheimer'schen Erkrankung sind progrediente kognitive Dysfunktion, aber auch erhöhte neuronale Erregbarkeit und epileptische Anfälle.

In Bonn haben wir die Expertise zweier großer Zentren gebündelt. Das Deutsche Zentrum für Neurodegenerative Erkrankungen (DZNE) in der Helmholtz - Gemeinschaft wurde als nationales Zentrum mit Hauptsitz in Bonn etabliert, um die Grundlagen neurodegenerativer Erkrankungen zu verstehen und neue Therapien zu entwickeln. Das Epilepsiezentrum Bonn ist eines der größten Zentren für die Behandlung und Erforschung menschlicher Epilepsien.

Komplementarität und Kooperation

Innerhalb des SFB 1089 hat sich bereits in der kurzen bisherigen Laufzeit eine hervorragende Diskussions- und Kooperationskultur etabliert. Zur Bearbeitung der anspruchsvollen wissenschaftlichen Fragestellungen sind Schlüsselmethoden notwendig. Optogenetische Methoden, Know-how in *in vivo* elektrophysiologischen oder Imagingverfahren werden im SFB 1089 gemeinsam etabliert und mit Erfolg genutzt. Eine Reihe von tools steht im Rahmen von Plattformprojekten

zur Verfügung. Die Plattform 'Novel photoactivation and photomanipulation strategies in neuroscience' stellt neu entwickelte tools wie z.B. neuartige 'caged compounds' oder bioaktive Aptamere zur Verfügung. Die Plattform 'Recombinant adeno-associated viral technologies' stellt virale Vektoren für Optogenetik, neuronale Manipulation und Imaging her. Zusätzlich stellt diese Plattform auch das Know-how für rabiesvirusbasiertes monosynaptisches Tracing zur Verfügung.

Ausbildung

Im SFB 1089 wird großen Wert auf die Ausbildung des Nachwuchses gelegt. Unsere Mission ist es, dem neurowissenschaftlichen Nachwuchs die bestmögliche Umgebung und Ausbildung zu bieten. Naturwissenschaftliche Doktoranden sind Mitglieder in der dem SFB angegliederten Graduiertenschule, die an die Graduiertenschule 'Medical Neuroscience' angegliedert ist (www.medneuro.uni-bonn.de). Diese Graduiertenschule wird von den beteiligten Fakultäten sowie den Instituten der Max-Planck-Gesellschaft und der Helmholtz-Gemeinschaft unterstützt. Medizinische Doktoranden sind in unserem Promotionskolleg angesiedelt, das qualitativ hochwertige medizinische Promotionen unterstützt (www.scimed.uni-bonn.de)

Ausblick

Die Konzeption des SFB 1089 ist ambitioniert und folgt einer langfristig angelegten Strategie, die darauf ausgelegt ist, die Komplexität von Hirnfunktion auf einer elementaren Ebene besser zu verstehen. Wir sind überzeugt, dass aufgrund der Komplexität dieses Organs sowie der enormen Entwicklung der neurowissenschaftlichen Methoden die Bearbeitung

dieser Fragen in einem Verbund unerlässlich ist und freuen uns auf das Jahr der ersten Förderperiode.

Sprecher

Prof. Dr. Heinz Beck
Rheinische Friedrich-Wilhelms-Universität
Bonn, Universitätsklinikum
Klinik für Epileptologie
Sigmund-Freud-Str. 25
53127 Bonn
Tel.: +49 228 6885270
Fax: +49 228 6885294
E-Mail: heinz.beck@ukb.uni-bonn.de

Vizesprecherin

Prof. Dr. rer. nat. Susanne Schoch
McGovern
Rheinische Friedrich-Wilhelms-Universität
Bonn, Universitätsklinikum
Institut für Neuropathologie
Sigmund-Freud-Str. 25
53105 Bonn
Tel.: +49 228 28719109
Fax: +49 228 28719362
E-Mail: susanne.schoch@uni-bonn.de

Coordinator

Sabrina Minacapilli
Rheinische Friedrich-Wilhelms-Universität
Bonn, Universitätsklinikum
Klinik für Epileptologie
Sigmund-Freud-Str. 25
53127 Bonn
Tel.: +49 228 6885215
Fax: +49 228 6885294
E-Mail: sabrina.minacapilli@ukb.uni-bonn.de

www.sfb1089.de

An der Medizinischen Fakultät der Heinrich-Heine-Universität Düsseldorf ist im C. und O.Vogt-Institut (Direktorin: Univ.-Prof. Dr. Katrin Amunts) zum nächstmöglichen Zeitpunkt eine

W2-Professur für Konnektivität im menschlichen Gehirn

unbefristet zu besetzen.

Das C. und O. Vogt-Institut für Hirnforschung verfolgt einen systemischen Ansatz funktioneller neuroanatomischer Forschung, bei dem post-mortem und *in-vivo* Verfahren eingesetzt werden, um die Beziehungen zwischen Hirnstruktur, Hirnfunktion und letztlich dem Verhalten des gesunden Menschen, aber auch insbesondere von Patienten mit neurologischen oder psychiatrischen Erkrankungen zu verstehen.

Wir suchen eine Persönlichkeit, die auf dem Gebiet der Konnektivität im menschlichen Gehirn international ausgewiesen ist und die dieses Thema methodisch umfassend bezüglich der verschiedenen Organisationsprinzipien des Gehirns einbringen kann. Erfahrungen in der MR-Bildgebung werden vorausgesetzt. Außerdem sollte die Arbeit der Bewerberin oder des Bewerbers einen klaren Bezug zur Untersuchung des erkrankten Gehirns haben.

Voraussetzung sind die erfolgreiche Einwerbung kompetitiver Drittmittel sowie Publikationen in international anerkannten Fachzeitschriften. Umfangreiche Erfahrungen in der universitären Lehre und hohes Engagement in der universitären Selbstverwaltung werden ebenfalls erwartet. Internationale Forschungserfahrung ist erwünscht. Im Rahmen der Professur sind keine Aufgaben in der Krankenversorgung vorgesehen. Bewerbungsvoraussetzungen sind weiterhin ein humanmedizinisches, psychologisches oder naturwissenschaftliches Hochschulstudium, eine Promotion, sowie Habilitation oder eine äquivalente wissenschaftliche Leistung. Fähigkeiten in der Personalführung, Kooperations- und Teamfähigkeit werden vorausgesetzt.

Ein Engagement in den Forschungsverbänden der Medizinischen Fakultät und der Universität, (Sonderforschungsbereich 974 „Kommunikation und Systemrelevanz bei Leberschädigung und Regeneration“; Klinische Forschergruppe: 217 „Hepatobiliärer Transport und Leberkrankheiten“; DFG-Forschergruppe: 729 „Anti-infektiöse Effektorprogramme: Signale und Mediatoren“; Graduiertenkollegs: 1033 „Molekulare Ziele von Alterungsprozessen und Ansatzpunkte der Altersprävention“, IRTG 1902 „Intra- and Interorgan Communication of the Cardiovascular System“; Graduiertenschule iBrain) wird erwartet.

Einstellungsvoraussetzungen sind neben den allgemeinen dienstrechtlichen Voraussetzungen gem. § 36 des Gesetzes über die Hochschulen des Landes Nordrhein-Westfalen insbesondere pädagogische Eignung, besondere Befähigung zu wissenschaftlicher Arbeit sowie zusätzliche wissenschaftliche Leistungen. Bewerbungen von Frauen sind ausdrücklich erwünscht. Frauen werden bei gleicher Eignung, Befähigung und fachlicher Leistung bevorzugt berücksichtigt, sofern nicht in der Person eines Mitbewerbers liegende Gründe überwiegen.

Die Bewerbung geeigneter Schwerbehinderter und gleichgestellter behinderter Menschen im Sinne des SGB IX ist erwünscht.

An der Heinrich-Heine-Universität Düsseldorf werden Stellenbesetzungen grundsätzlich auch in Teilzeit vorgenommen, soweit nicht im Einzelfall zwingende dienstliche Gründe entgegenstehen.

Die Heinrich-Heine-Universität Düsseldorf verfügt über einen Dual Career Service und ist Mitglied im Dual Career Netzwerk Rheinland. Nähere Informationen finden Sie unter www.dualcareer-rheinland.de.

Bitte richten Sie Ihre aussagefähige Bewerbung mit den notwendigen Unterlagen unter Beachtung der Vorgaben auf unserer Website: (<http://www.medizin.hhu.de/akademische-verfahren/berufungen/informationen-bewerber/informationen-fuer-bewerberinnen-und-bewerber.html>) innerhalb von vier Wochen nach Erscheinen der Ausschreibung in elektronischer Form (pdf-file) an den Dekan der Medizinischen Fakultät der Heinrich-Heine-Universität Düsseldorf, Herrn Prof. Dr. Joachim Windolf (berufungsverfahren@med.uni-duesseldorf.de, max.15 MB).



Michael Frotscher mit Jacob-Henle-Medaille ausgezeichnet



Von links: Professor Heyo K. Kroemer (Dekan der Medizinischen Fakultät der Georg-August-Universität Göttingen), Mitte: Professor Michael Frotscher, Professor Jochen Staiger (Institut für Neuroanatomie, Zentrum Anatomie der Georg-August-Universität), im Hintergrund die Büste von Jacob Henle.

Prof. Dr. Dr. h. c. Michael Frotscher, Direktor des Instituts für Strukturelle Neurobiologie, Zentrum für Molekulare Neurobiologie Hamburg (ZMNH), wurde am 19.12.2013 die Jacob-Henle-Medaille der Universität Göttingen verliehen. Die Verleihung der Jacob-Henle-Medaille ist verbunden mit der Jacob-Henle-Vorlesung. Die Medizinische Fakultät der Georg-August-Universität Göttingen verleiht

diese Medaille jährlich für herausragende, medizinisch relevante wissenschaftliche Leistungen in Erinnerung an den Anatomen Friedrich Gustav Jakob Henle (1809-1885), dem Entdecker der nach ihm benannten Henleschen Schleife im Tubulussystem der Niere. Michael Frotscher war der erste Präsident der NWG und seit der Gründung der Gesellschaft im Jahr 1993 bis 1997 im Amt.

Mein Papa ist Hirnforscher

Kinder sind an vielem interessiert, und der Beruf der Eltern ist dabei besonders spannend. Was machen die Eltern denn so den ganzen Tag, wenn sie nicht zu Hause sind? So gibt es in der Kinderliteratur viele Bücher, die Berufe vorstellen – vom Imker über den Polizisten bis zur Zahnärztin. Der Beruf des Neurowissenschaftlers fehlt dabei aber.

Michael Madeja, selbst Hirnforscher und Geschäftsführer der Hertie-Stiftung in Frankfurt/M. hat diese Lücke nun geschlossen und mit dem Münsteraner Illustrator Thorsten Erdt ein Buch für Kindergarten- und Grundschulkinder im Weissbooks-Verlag herausgebracht, in dem der Beruf des Hirnforschers in seinen verschiedenen Facetten vorgestellt wird.



Neueintritte

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

Aarse, Janna (Bochum)
 Adamczak, Dr. Joanna (Köln)
 Bhatia, Dr. Harsharan S. (Freiburg)
 De Feo, Dr. Vito (Hamburg)
 de Toledo Ribas, Dr. Vinicius (Göttingen)
 Dietz, Birte Elisabeth (Bochum)
 Domnick, Nina-Kristin (Hamburg)
 Dvorzhak, Dr. Anton (Berlin)
 Gerecke, Eve (Magdeburg)
 Halbedl, Sonja (Ulm)
 Henke, Josephine (Planegg-Martinsried)
 Hu, Feng (Berlin)
 John, Liane (Essen)
 Jungenitz, Tassilo (Frankfurt/Main)
 Kraemer-Albers, Dr. Eva-Maria (Mainz)
 Langer, Dr. Julia (Düsseldorf)
 Lenz, Maximilian (Frankfurt/Main)
 Matthaeus, Friederike (Mannheim)
 Mayer, Simone (Göttingen)
 Oprisoreanu, Ana-Maria (Bonn)
 Perez-Alvarez, Dr. Alberto (Hamburg)
 Quigley, Dr. Clíodhna (Göttingen)
 Radic, Tijana (Frankfurt/Main)
 Reim, Dominik (Ulm)
 Rosner, Jan (Mannheim)
 Sahaboglu Tekgöz, Dr. Ayse (Tübingen)
 Schreiber, Sabrina (Bochum)
 Schreitmüller, Miriam (Münster)
 Schwaninger, Prof. Dr. Markus (Lübeck)
 Serchov, Dr. Tsvetan (Freiburg)
 Strehl, Andreas (Frankfurt/Main)
 Trifunovic, PhD Dragana (Tübingen)
 Wiegert, Dr. Jörn Simon (Hamburg)
 Wojtowicz, PhD Anna Maria (Berlin)

Der Mitgliedsstand zum 5. Februar 2014 beträgt 2.090 Mitglieder.

Fehlende Mitgliederadressen

Von folgenden Mitgliedern fehlt uns die korrekte Anschrift:

Becker, Astrid (vormals: Bonn)
 Hebenstreit, Marina (vormals: Wiesbaden)
 Netzel, Ulrike (vormals: Aachen)
 Neuhofer, Daniela (vormals: Berlin)
 Zornitza, Dr. Nikolova (vormals: Hannover)

Für Hinweise an die Geschäftsstelle sind wir dankbar.

„Motiviert haben mich die Fragen und die Neugier meiner Kinder“, erklärt Michael Madeja, „aber entscheidend war, dass wir von Seiten der Hertie-Stiftung das Thema der Faszination des Gehirns und der Wichtigkeit der Hirnforschung auch Kindern vermitteln wollen. Das Buch ist dabei nur eines von mehreren neuen Projekten.“

Das Buch erzählt die Geschichte eines Jungen, der den Vater nach seinem Beruf fragt, und von ihm darauf einen Tag lang in

das Institut für Hirnforschung mitgenommen wird. Er hört dabei eine Vorlesung, lernt ein elektrophysiologisches, biochemisches und Zellkultur-Labor kennen und sieht auch bei einem Tierexperiment zu. Nach einem Ausflug in die klinische Hirnforschung und neurologische Klinik endet die Reise mit der Besichtigung des Tierstalls und der Institutswerkstatt. Am Ende des Tages hat der Junge – wie der kindliche Leser oder Zuhörer – nicht nur einiges über die Hirnforschung

gelernt, sondern auch dass es „Professor“ und nicht „Pofresser“ heißt.

Ein Exemplar des Buches liegt als Geschenk der Hertie-Stiftung dieser Ausgabe bei.

Mein Papa ist Hirnforscher

Michael Madeja, Thorsten Erdt

Verlag Weissbooks, 2014

Einband geheftet, 24 S. illustriert von Thorsten Erdt

ISBN-10:3-86337-080-5

Das Zeitalter der Erkenntnis: Die Erforschung des Unbewussten in Kunst, Geist und Gehirn von der Wiener Moderne bis heute

Besprochen von Anja Hoffmann, Bayer Pharma AG, Clinical Sciences, Müllerstr. 178, 13342 Berlin

Manchmal hört man einen Vortrag, der einen so begeistert, dass man sich noch Jahre später mit Freude daran erinnert. Eine solche Sternstunde war für mich der Vortrag von Eric Kandel, den er 2006 anlässlich der FENS-Tagung in Wien hielt. Unter dem Titel „The Vienna School of Medicine and the origins of Austrian expressionism“ spannte er einen faszinierenden Bogen zwischen der Denkwelt der Wiener Medizinischen Schule um 1900, den Erkenntnissen der Hirnforschung dieser Zeit und den Malern der Wiener Moderne. Die Verbindungen, die Kandel aufzeigte, waren für mich überraschend, gleichzeitig aber so überzeugend und spannend, dass das Ende dieses Vortrags viel zu rasch kam.

Nun gibt es eine Möglichkeit noch einmal nachzulesen. In „Das Zeitalter der Erkenntnis: Die Erforschung des Unbewussten in Kunst, Geist und Gehirn von der Wiener Moderne bis heute“ entfaltet Kandel das gesamte Panorama mit zahlreichen Facetten. Auf 700 Seiten, die sich in 5 Teile mit insgesamt 32 Kapiteln gliedern, nimmt er den Leser mit auf eine Reise durch Kunst- und Medizingeschichte. Für Kandel, der 1929 in Wien geboren wurde und dort seine Kindheit verbrachte, ist dies nach seiner Aussage auch eine Reise in die eigene ideelle Vergangenheit, denn „das Geistesleben vom Wien der Jahrhundertwende liegt (ihm) im Blut – (sein) Herz schlägt im Dreivierteltakt.“

Dieses Leben beschreibt der Autor im ersten Teil. Wien war um 1900 von zahlreichen gesellschaftlichen und sozialen Veränderungen geprägt und galt vielen als pulsierende Kulturhauptstadt Europas. Als international führend wurden die neuen Ansätze und Erkenntnisse

der Wiener Medizinischen Schule betrachtet, in der klinische Medizin und Pathologie unter Joseph Skoda und vor allem Carl von Rokitansky Hand in Hand an einem neuen, wissenschaftlich basierten Verständnis der Erkrankungen arbeiteten. Dabei gingen sie von der Überzeugung aus, dass es notwendig sei, „hinter die äußere Erscheinung der Dinge zu schauen, um die Wahrheit zu erkennen“. Dieses Grundverständnis, der Wunsch unter die Oberfläche zu schauen, kennzeichnete nicht nur die Medizin, sondern das generelle Denken. Einen wesentlichen Beitrag dazu leisteten die Arbeiten von Freud, die nicht nur im medizinisch-naturwissenschaftlichen, sondern auch im geisteswissenschaftlichen Umfeld rege diskutiert wurden und deren Einfluss – laut Kandel – sich in Literatur und Kunst dieser Zeit widerspiegelt. Dementsprechend sei es auch den drei Hauptvertretern der Wiener Moderne, Klimt, Kokoschka und Schiele, darum gegangen, nicht das äußere Erscheinungsbild, sondern Aspekte des Innenlebens darzustellen. Dies beschreibt Kandel anhand der Biografie der Künstler und zahlreicher konkreter Bildbeispiele.

Warum bewegen uns diese Bilder auch heute noch? Und was sind die biologischen Prozesse, die an Wahrnehmung und emotionaler Verarbeitung von Kunst beteiligt sind? Gibt es vielleicht eine wissenschaftliche Erklärung dafür, dass wir uns von bestimmten Kunstwerken besonders angesprochen fühlen? Mit diesen Fragestellungen beschäftigen sich die folgenden Teile des Buches:

Über die „kognitive Psychologie der visuellen Wahrnehmung und der emotionalen



Reaktion auf Kunst“ (Teil 2) leitet Kandel über zu den biologischen Hintergründen von Wahrnehmung (Teil 3) und Emotion (Teil 4): Hier beschreibt er zum einen die Grundlagen der visuellen Wahrnehmung wie Formwahrnehmung, Gestalterkennung, Rekonstruktion des Bildes und Zuordnung von Bedeutung, zum anderen die Elemente emotionaler Reaktionen, die Abläufe bei Beurteilung von Schönheit und Hässlichkeit, den Zugang zur Gedankenwelt anderer Menschen und die Biologie der Empathie. Diese biologischen Prozesse werden in den Kontext der Kunstwahrnehmung gesetzt. Dabei konzentriert sich Kandel auf Porträt- und Personendarstellungen, weil die Gesichtswahrnehmung biologisch gut untersucht ist. Der letzte Teil führt die beiden Leitthemen „Kunst“ und „Biologie“ zusammen. Zunächst erläutert Kandel verschiedene Facetten des Themas „Kreativität“, die biologischen Aspekte und die Rolle des Unbewussten bei der Entstehung von neuen Ideen, bevor er das Thema eines Dialoges zwischen Kunst und Naturwissenschaft aufgreift und damit den Kreis zum ersten Kapitel schließt. Aus seiner Sicht bot sich in Wien zur Jahrhundertwende ein soziales Klima, in dem Wissenschaftler und



Künstler leicht aufeinander treffen und in einen Gedankenaustausch treten konnten. Das gemeinsame Interesse am unter der Oberfläche Verborgenen, das gleichzeitig in den verschiedenen Disziplinen vorhanden war, beflügelte den Austausch über Fachgrenzen hinweg und veränderte letztendlich laut Kandel unser Verständnis von uns selbst tiefgreifend und dauerhaft. Kandel plädiert nachdrücklich für die Fortsetzung eines solchen Dialoges, denn „dieser Dialog könnte uns helfen, die Hirnmechanismen besser zu verstehen, auf denen künstlerische oder auch naturwissenschaftliche und geisteswissenschaftliche Kreativität beruht und eine neue Dimension der Geistesgeschichte eröffnen“.

Mit dieser Zusammenschau auf Kunst und Biologie ist das Buch selbst ein Brückenschlag zwischen Natur- und Geisteswissenschaft. Eine engere Verbindung zwischen diesen zwei Bereichen scheint dem Wissenschaftler Kandel, der gleichzeitig begeisterter und kenntnisreicher Kunstsammler der österreichischen Moderne ist, ein Herzensanliegen zu sein. Seine Begeisterung für beide Welten ist dem Buch durchweg anzumerken und macht Lust darauf, sich die Gemälde mit dem neuen Wissen (noch einmal) anzuschauen. Oder darauf, diesen Ansatz weiterzudenken: Finden sich solche Einflüsse auch bei anderen Malern der Moderne, außerhalb von Wien? Kandel hat sich mit seinem „reduktionistischen Ansatz“ – der Eingrenzung auf Personendarstellungen von Klimt, Kokoschka und Schiele – bewusst für einen kleinen Ausschnitt entschieden. Das – so hat er in einem Interview zu seinem Buch gesagt – könne man ihm vorwerfen, sei aber wie auch bei seiner wissenschaftlichen Forschung Mittel zum Zweck, um durch Vereinfachung Prinzipien besser sichtbar zu machen. Aus meiner Sicht ist ihm das hervorragend gelungen. Daneben hat Kandel es meiner Meinung nach auch geschafft, die nicht ganz einfache wissenschaftliche Thematik auf verständliche Weise aufzuarbeiten. Die gute Ausstattung des Buches mit den zahlreichen farbigen Abbildungen in hoher Qualität ist ein weiterer Pluspunkt, der zur Freude beiträgt. Insgesamt ist „Das Zeitalter der Erkenntnis“ für mich somit ein rundum empfehlenswertes Buch.

Das Zeitalter der Erkenntnis: Die Erforschung des Unbewussten in Kunst, Geist und Gehirn von der Wiener Moderne bis heute
Eric Kandel

Aus dem Englischen von Martina Wiese

Siedler Verlag München, 2012

704 S., geb. Leinen mit Schutzumschlag, mit rund 250 farbigen Abbildungen und Grafiken, Format 15,0 x 22,7 cm

ISBN: 978-3-88680-945-5

EUR 39,99 (D), 41,20 (A), CHF 53,90

Ausblick

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

**The Human Brain Project -
Neurowissenschaftliche Perspektiven**

Katrin Amunts und Karl Zilles

**Plastizität durch sensorische Stimulation:
Lernen und Rehabilitation**

*Jan-Christoph Kattenstroth, Tobias
Kalisch, Martin Tegenthoff, Hubert Dinse*

**Transkranielle Hirnstimulation:
Möglichkeiten und Grenzen**

Walter Paulus

**Wie Licht durch die umgekehrte Retina von
Wirbeltieren dringt: kein Irrtum der Natur**

*Mike Francke, Silke Agte, Kristian Franze
und Andreas Reichenbach*

Impressum

Neuroforum

Perspektiven der Hirnforschung
Ausgabe 01/2014, 20. 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
luhmann@uni-mainz.de, www.neuroglia.de

Redaktionsanschrift

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

Redaktionsgremium

Andreas Draguhn, Heidelberg
Herta Flor, Mannheim
Charlotte Förster, Würzburg
Eckhard Friauf, Kaiserslautern
Klaus-Peter Hoffmann, Bochum
Sigmund 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.: +49 (0)6201-29092-0
Fax: +49 (0)6201-29092-20
info@top-ad-online.de

Satz und Layout

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

Druck

Stürtz GmbH, Würzburg

Kundenservice

Springer Customer Service Center GmbH
Haberstraße 7, 69126 Heidelberg
Tel.: +49 (0)6221-345-4304
Fax: +49 (0)6221-345-4229
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 Mediadaten vom 01.11.2013.

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



Neurowissenschaftliche Gesellschaft e.V.

Beitrittserklärung:

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

Eintrag in das Mitgliederverzeichnis:

Name _____

Vorname _____

Titel _____

Dienstadresse

Universität/Institut/Firma _____

Straße _____

PLZ, Ort _____

Tel./Fax/eMail _____

Privatadresse

Straße _____

PLZ, Ort _____

Tel./Fax _____

Datum/Unterschrift des neuen Mitglieds

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

Datum/Unterschrift

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

Datum/Unterschrift

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

D-13092 Berlin

Ich optiere für folgende 2 Sektionen: (bitte ankreuzen)

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

Ich bin Student

(Bescheinigung anbei)

Ich bin

ja nein

weiblich männlich

Jahresbeitrag:

(bitte ankreuzen)

- 70,- €/Jahr ordentliches Mitglied
- 30,- €/Jahr Studenten, Mitglieder im Ruhestand, Arbeitslose

Überweisung:

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

Einzug über VISA-Kreditkarte:

Einzug über EUROcard:

Kartenummer _____

Exp.Date _____

Betrag _____

Name _____

Unterschrift _____

BANKEINZUGSERMÄCHTIGUNG

Ich ermächtige die Neurowissenschaftliche Gesellschaft e.V. von meinem

Konto Nr. _____

bei der Bank _____

BLZ _____

einmal jährlich den Mitgliedsbeitrag in Höhe von € _____ einzuziehen

Ort, Datum _____

Unterschrift _____

Kontoinhaber _____

Anschrift _____

Robot Stereotaxic



Drill & Injection Robot

Robot Stereotaxic Systems

Drill Robot
Microinjection Robot
Drill & Injection Robot
Smart BregmaFinder
Capillary Nanoinjector
Digital Stereotaxic

Features

Computer Control
Atlas Integration
Alignment Correction

Models for



rat



mouse

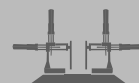


large animals

Configurations



single



dual

Motor Speed



standard



high speed

Robot Add-Ons



Robot Drill



Robot Microinjection



Smart Bregma Finder

Neurostar GmbH
Kählerweg 1
72072 Tübingen
Germany
Fon: +49 (0) 7071 770 44 60
Email: info@neurostar.de



www.neurostar.de
www.robot-stereotaxic.com