

Kurzfassung des Antrags zur Einrichtung eines neuen Schwerpunkts der Deutschen Forschungsgemeinschaft

(im Auftrag der Interessengruppe gestellt von J.W. Deitmer, H. Kettenmann, C. Steinhäuser
& H. Zimmermann, Kaiserslautern, Berlin, Bonn, Frankfurt)

Die Bedeutung der Neuroglia für Bildung, Funktion und Plastizität von Synapsen

Zusammenfassung

Das menschliche Gehirn besitzt etwa zehnmal so viele Gliazellen wie Nervenzellen. Dennoch ist unsere Kenntnis über die Bedeutung der Neuroglia, insbesondere bei der Informationsverarbeitung, die hauptsächlich an den chemischen Synapsen als den Schaltstellen der Kommunikation zwischen den Neuronen stattfindet, noch überaus lückenhaft. Es sind aber gerade die Prozesse an den Synapsen, aus denen sowohl die Leistungen und auch viele krankhafte Veränderungen unseres Gehirns resultieren. In den letzten Jahren ist deutlich geworden, dass die Neuroglia einen wesentlichen Anteil an Bildung, Funktion und Plastizität von Synapsen hat. Der Beitrag der Gliazellen als aktive Partner der Nervenzellen bei synaptischen Prozessen ist lange Zeit unterschätzt und vernachlässigt worden. Der beantragte Schwerpunkt soll helfen, diese Lücke zu schliessen und die Forschung in Deutschland auf diesem Gebiet international in eine führende Position zu bringen.

Hintergrund und Vorhaben:

Plastische Veränderungen im Nervensystem wie sie etwa Lernen und Gedächtnis zu Grunde liegen, beruhen zu einem wesentlichen Teil auf einer Modulation der neuronalen Kommunikationsstellen, den chemischen Synapsen. Dazu gehören kurzfristige sowie mittelfristige physiologische Veränderungen im synaptischen Übertragungsverhalten („Long Term Potentiation“ – LTP - und „Long Term Depression“ – LTD - in einem Zeitfenster von Sekunden bis Minuten) und morphologische Veränderungen bis hin zu Abbau und Neubildung einzelner Synapsen (Zeitfenster von Stunden bis Tage).

Bisher wurden die Ursachen für diese synaptische Plastizität vorrangig oder ausschließlich in den neuronalen Elementen, den prä- und postsynaptischen Kompartimenten, gesucht. Aufgrund neuerer Ergebnisse müssen gliale Zellausläufer, insbesondere die von Astrozyten, als dritter, integrativer Partner mit in das synaptische Übertragungsgeschehen einbezogen werden. Astrozyten, deren Anzahl im Säugergehirn die von Neuronen um bis das zehnfache übersteigt, treten sehr häufig mit ihren Fortsätzen in unmittelbaren Kontakt zu synaptischen Übertragungsstellen („perisynaptische Ausläufer“; Ventura & Harris, 1999; Grosche et al., 1999). Es wird vermutet, dass sie sowohl als Sensoren als auch als aktive Modulatoren des Übertragungsgeschehens fungieren. Astrozyten bilden im Gehirn eine morphologische und funktionelle Verbindung zu den Blutkapillaren einerseits und den Neuronen andererseits.

Astrozyten spielen aber nicht nur eine wichtige Rolle bei der Versorgung der neuronalen Elemente mit energiereichen Substraten und Metaboliten sowie Aminosäuren, die für die Synthese von Neurotransmittern benötigt werden, sie exprimieren auch ein großes Repertoire an ionotropen und metabotropen Rezeptoren für Neurotransmittersubstanzen. Sie besitzen hochaffine Aufnahmesysteme für Neurotransmitter und setzen selbst nach Aktivierung durch Neurotransmitter Signalstoffe frei, die ihrerseits die neuronale Aktivität modulieren können. Astrozyten sind zu einer eigenen, über einen Anstieg der intrazellulären Kalziumionenkonzentration vermittelten, intra- und interzellulären Erregungsausbreitung befähigt, die entfernt liegende neuronale Synapsenbereiche funktionell verbinden könnte. Auch bei der Bildung, Reifung und Erhaltung von Synapsen scheinen Gliazellen einen wichtigen Beitrag zu leisten. So liefern Gliazellen, insbesondere Astrozyten, sowohl Glykoproteine und Proteoglycane für die extrazelluläre Matrix als auch Lipide und Peptide, die bei der Ausbildung und Plastizität von Synapsen Signalfunktion besitzen.

Unter den zahlreichen, aufregenden Einzelbefunden, gerade aus den letzten 3-5 Jahren, zusammengefasst von Magistretti et al., (1999), Haydon (2001), Bezzi & Volterra (2001) sowie Gallo & Chittayalu (2001), sind eine Reihe beachtenswerter Beiträge von deutschen Arbeitsgruppen geliefert worden (u.a. Grosche et al., 1999; Maienschein et al., 1999; Mauch et al., 2001; Schipke et al., 2001; Britz et al., 2002). Dennoch wird der gliale Beitrag für das synaptische Übertragungsgeschehen und damit auch für die integrativen Leistungen des Gehirns noch wenig verstanden. Die Bedeutung glialer Funktionen für Prozesse an zentralen wie peripheren chemischen Synapsen sind lange Zeit stark unterschätzt worden. Längst können wir viele synaptische Prozesse nicht mehr allein mit neuronalen Eigenschaften erklären. Daher brauchen wir in den kommenden Jahren neue Konzepte für die zelluläre Informationsverarbeitung unter der ausdrücklichen Einbeziehung der Neuroglia. Neben Astrozyten sowie Oligodendrogliazellen und Mikrogliazellen sollen auch Gliavorläuferzellen und pluripotente Stammzellen in die Untersuchungen einbezogen werden, um deren Beitrag zur Synaptogenese und synaptischen Plastizität zu prüfen. Neue methodische Ansätze und Techniken der Zell- und Molekularbiologie, wie z.B. bildgebende Verfahren („Imaging“) einschließlich computerunterstützte tomographische Visualisierung, Proteomics und molekulargenetische Methoden unter Einbeziehung transgener Tiermodelle und *in vivo* Versuche, werden dabei eine wichtige Rolle spielen. Da selten in einer Arbeitsgruppe mehr als eine oder zwei dieser Methoden etabliert sind, die oft den Einsatz von Großgeräten voraussetzen, wird eine wichtige Aufgabe des Schwerpunkts die Vernetzung moderner Techniken sein.

Aufgrund der Dynamik und der Bedeutung dieser Thematik in den Neurowissenschaften sowie der Qualität vieler deutscher Arbeitsgruppen auf diesem Gebiet erscheint uns die Einrichtung eines Schwerpunkts mit dieser Ausrichtung sehr erfolgversprechend und dringend geboten. Ziel des Schwerpunktes ist es, die in Deutschland vorhandenen Forschungsansätze zu bündeln und auf zentrale Fragen zu fokussieren. Es sollen methodische und konzeptionelle Ansätze erarbeitet werden, vor allem auch in vernetzten Projekten, die die

Bedeutung der Interaktion zwischen Neuronen und Gliazellen an synaptischen Domänen für komplexe Hirnfunktionen definieren.

Die interessierten, bisher ca. 18 deutschen Arbeitsgruppen aus 18 verschiedenen Institutionen lassen sich in drei Projektbereiche gliedern, wobei eine großzügige Überlappung der Themenbereiche und Vernetzung der methodischen Ansätze anvisiert wird:

1. Synaptogenese und strukturelle Plastizität
2. Molekulare Signale und Prozesse
3. Physiologische und metabolische Wechselwirkungen

Im ersten Bereich soll die Rolle von Gliazellen bei der Bildung sowie dem Ab- und Umbau von Synapsen im Vordergrund stehen. Der zweite Bereich beschäftigt sich mit dem Signalaustausch zwischen Gliazellen und Neuronen mittels einzelner Moleküle wie Transmitter, Peptide, Proteine und Ionen, und der dritte Bereich bezieht sich auf aktivitätsabhängige Interaktionen und den Stoffaustausch zwischen Gliazellen und Neuronen. Es werden also Glia-Neuron-Beziehungen mit dem Fokus auf chemische Synapsen über alle Entwicklungsstadien und von molekularen Prozessen bis hin zu systemischen Auswirkungen untersucht. Auf diese Weise soll in Deutschland ein neues, originäres Teilgebiet der Neurowissenschaften entwickelt werden, das international eine führende Rolle spielen könnte.

Literaturzitate:

Bezzi, P., and Volterra, A. (2001). A neuron-glia signalling network in the active brain. *Current Opinion in Neurobiology* 11:387-394.

Britz, F.C. Lohr, C., Schmidt, J. & Deitmer, J.W. (2002). Characterization of a synaptiform transmission between a neuron and a glial cell in the leech central nervous system. *Glia* 38, 215-227.

Gallo, V. and Chittayalu, R. (2001). Unwrapping glial cells from the synapse: What lies inside? *Science* 292(5518):872-3.

Grosche J., Matyash V., Moller T., Verkhratsky A., Reichenbach A. & Kettenmann H. (1999) Microdomains for neuron-glia interaction: parallel fiber signaling to Bergmann glial cells. *Nature Neurosci.*2, 139-43.

Haydon, P.G. (2001). Glia: Listening and talking to the synapse. *Nature Reviews Neuroscience* 2:185-193.

Maienschein, V., Marxen, M, Volkandt, W. & Zimmermann, H. (1999) A plethora of presynaptic proteins associated with ATP-storing organelles in cultured astrocytes. *Glia*, 26, 233-44.

Magistretti PJ, Pellerin L, Rothman DL, Shulman RG. Energy on demand. *Science* 1999;283:496-497.

Mauch, D.H., Nagler, K., Schumacher, S., Goritz, C., Müller, E.C., Otto, A., and Pfrieger, F.W. (2001). CNS synaptogenesis promoted by glia-derived cholesterol. *Science* 294(5545):1354-1357.

Pfrieger, F.W., and Barres, B.A. (1997). Synaptic efficacy enhanced by glial cells in vitro. *Science* 277 (5332):1684-7.

Schipke C.G., Boucsein C., Ohlemeyer C., Kirchhoff F. & Kettenmann H. (2001). Astrocyte Ca²⁺ waves trigger responses in microglial cells in brain slices. *FASEB J.* 16, 255-267.

Ventura, R. & Harris, K.M. (1999). Three-dimensional relationships between hippocampal synapses and astrocytes. *J. Neurosci.* 19, 6897-6906.

Derzeitige potenzielle Antragsteller (Stand: 10.09.2002):
(vollständige Adressen s. beigefügte Liste)

J.W. Deitmer/J. Brockhaus, Kaiserslautern
R. Dringen, Tübingen
A. Derouiche/M. Frotscher, Köln, Freiburg
A. Faissner, Bochum
E.D. Gundelfinger/C. Seidenbecher, Madgeburg
U. Heinemann/C. Gebhardt, HU Berlin
S. Hülsmann, Göttingen
H. Kettenmann, Berlin-Buch
F. Kirchhoff, MPI Göttingen
R. Nitsch, HU Berlin
F. Pfrieger, (MPI) Strasbourg
A. Reichenbach/A. Bringmann, Leipzig
C.R. Rose, München
M. Schachner Camartin, Hamburg
C. Steinhäuser/G. Seifert, Bonn
K. Unsicker/H. Monyer, Heidelberg
J. Trotter/K. Karram, Mainz, Heidelberg
H. Zimmermann/W. Volknandt, Frankfurt