

Regulation der molekularen, strukturellen und physiologischen Differenzierung durch physiologische elektrische Aktivitätsmuster im neonatalen Säugercortex.

Prof. Dr. Heiko Luhmann, Prof. Dr. Volkmar Leßmann, Prof. Dr. Petra Wahle, Dr. Silke Patz

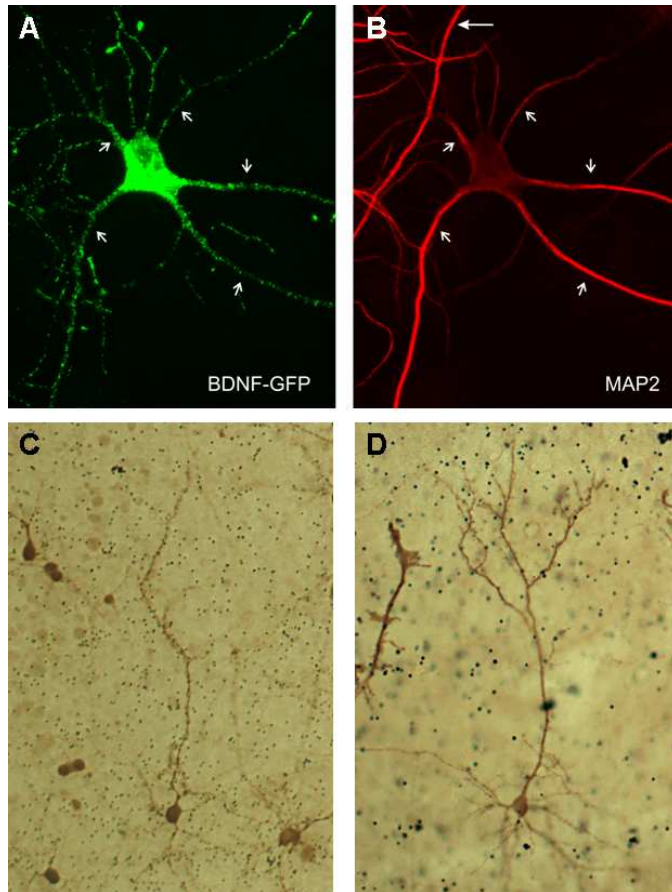
Die Reifung der Grosshirnrinde im neugeborenen Säugetier: junge Nervenzellen lernen im Team zu arbeiten

Unsere so typisch menschlichen kognitiven Fähigkeiten verdanken wir einer hochentwickelten Grosshirnrinde. Deren Nervenzellen sind in Arbeitsweise und Aussehen zwar höchst verschieden, doch sie verarbeiten als funktionelles Netzwerk gemeinsam die Umwelteindrücke, um sie bewußt wahrzunehmen und ggf. als Gedächtnisinhalt zu speichern. Doch wie lernen junge Nervenzellen, dass sie später im Leben nur als Team sinnvoll agieren? Wie lernen sie, sich zu verschalten und ihre physiologischen und morphologischen Eigenschaften auszuprägen? Wir postulieren, dass die im jungen Nervensystem spontan entstehenden bioelektrischen Aktivitätsmuster dafür eine entscheidende Rolle spielen.

Die von ganz jungen Nervenzellen und Gliazellen bereits vor der Geburt in allen Hirnregionen erzeugten, regelmäßig auftretenden, elektrischen Aktivitätsmuster werden als „riesenhafte depolarisierende Potentiale“ oder „frühe Netzwerkoszillationen“ bezeichnet. Ihre zellphysiologischen Mechanismen sind gut charakterisiert: die Erregungswellen werden oftmals von Calciumionen vermittelt und treten mehr oder weniger zeitgleich in sehr vielen eng benachbart liegenden Zellen auf. Nach wie vor rätselhaft ist, wozu diese Potentiale und Oszillationen dienen. Zum Einen sind sie Ausdruck eines kontinuierlich ablaufenden Selbstorganisationsprozesses. Sie helfen den jungen Zellen beim Überleben, sie bahnen wichtige Entwicklungsereignisse, und sie steuern die Genexpression. Wir konnten bereits nachweisen, dass die Potentiale die Produktion des wichtigen Nervenwachstums- und Differenzierungsfaktors BDNF steigern. Abb 1 A,B zeigt die Präsenz von BDNF in den dendritischen Ausläufern einer Nervenzelle. Die Oszillationen sind die Auslöser der strukturell-morphologischen, neurochemisch-molekularen und physiologischen Reifung der Nervenzellen und der Nervenzellnetzwerke. Möglicherweise prägen sie sogar die Befähigung der jungen Nervenzellnetzwerke zur später einsetzenden gebrauch- und erfahrungsabhängigen Optimierung der Netzwerkaktivität. Mit anderen Worten: die Potentiale trainieren die jungen Gehirnzellen für ihre Aufgabe, als spezialisierte Mitglieder großer Teams zu arbeiten.

Auch die Antragsteller arbeiten im Team! Wir wollen unser Postulat mit dem methodischen Know-How von drei Arbeitsgruppen auf verschiedenen Analyseebenen prüfen. Als Modellsysteme dienen die akut präparierte Großhirnrinde junger Mäuse und Ratten sowie dissoziierte und Gewebeschnittkulturen. Letztere bieten den Vorteil, dass sie langlebig und leicht zu manipulieren sind. Als Methoden kommen u.a. elektrophysiologische Ableitungen der Netzwerkaktivität durch Multielektrodensysteme und der Einzelzellaktivität mittels patch-clamp-Methode, die Immunhistochemie und in situ Hybridisierung, Genexpressionsstudien mittels PCR und gene chip-Analysen, sowie Transfektionen mit grün-leuchtendem Protein zum Einsatz. Wir wollen klären, ob und welche spezifischen Aktivitätsmuster die lokale Produktion und die Freisetzung von BDNF hervorrufen können, welche Rolle die Aktivitätsmuster für die Bildung und das „Wachkitzeln“ von frisch gebildeten Kontaktstellen zwischen Nervenzellen spielen, und ob sie auf einer physiologischen und genregulatorischen Ebene Auslöser eines besonders wichtigen Entwicklungsschrittes sind, der Reifung der hemmenden synaptischen Übertragung. Die Hemmung verhindert z.B. später im Leben, dass das Gehirn an Epilepsie erkrankt. Des Weiteren suchen wir Hinweise für eine Beschleunigung der Reifung durch die frühen Potentiale. Dazu sollen in sehr jungen Gewebeschnittkulturen Potentiale ausgelöst werden, deren Auswirkung mehrere Tage (oder Wochen) später untersucht werden soll. Wie

verändert sich das Genexpressionsprofil? Wird das Wachstum gefördert, wachsen z.B. die Fortsätze der Nervenzellen besser? Nach ersten Ergebnissen scheint sich das Dendritenwachstum zu beschleunigen (Abb 1 C, D). Wir hoffen, dass wir mit diesem Projekt einen Beitrag zur Aufklärung der Bedeutung der frühen Netzwerkoszillationen für die Reifung der Großhirnrinde leisten können.



Legende zur Abb. 1

A, B: BDNF-Verteilung in einem corticalen Neuron. Die Nervenzelle wurde für 11 Tage in Kultur gehalten und mit einer grün leuchtenden Variante des BDNF markiert (BDNF-GFP, links). Eine Gegenfärbung mit einem Antikörper, der das dendritische mikrotubulinassoziierte Protein MAP2 im selben Ausschnitt nachweist (in roter Fluoreszenz), beweist die überwiegend dendritische Lokalisation des BDNF. Die punktuellen Strukturen in den Dendriten wurden als membranumschlossene BDNF-Pakete (Vesikel) identifiziert, in denen das BDNF zu seinem Ausschüttungsort hintransportiert wird.

C, D: Zehn Tage alte Pyramidalzellen der Großhirnrinde in organtypischer Kultur; biolistische Markierung mit GFP. Das in (C) gezeigte Neuron stammt aus einer unbehandelten Kontrollkultur, das in (D) gezeigte aus einer Kultur, die früh postnatal mit Carbachol stimuliert wurde. Die Ausläufer der stimulierten Pyramidalzelle sind länger und weiter verzweigt.

(Bildnachweis

Abb 1A, B : Leßmann et al., Prog. Neurobiol. 69:341-74, 2003;

Abb. 1C, D: Wahle, Colovic und Patz (2006), unpublizierte Daten aus Vorarbeiten).