

26. KONGRESS DES FACHVERBANDES SUCHT e.V.
vom 10. - 12. Juni 2013 in Heidelberg
„Der Mensch im Mittelpunkt -
Was bedeutet dies für die Suchtbehandlung?“

ABSTRACT

Thema: „Entwicklung und Veränderbarkeit des Gehirns aus neurobiologischer Sicht“

Referentin: Prof. Dr. Hannah Monyer
Department of Clinical Neurobiology, Medical Faculty of Heidelberg University and DKFZ, Heidelberg

Plenum

Zusammenfassung:

GABAerge Interneurone stellen eine Minderheit (15%) der gesamten neuronalen Zellpopulation dar, sind aber, dank bestimmter anatomischer und molekularer Eigenschaften in der Lage, große neuronale Netzwerke mit einer Präzision im Millisekundenbereich zu synchronisieren. Es nimmt daher kein Wunder, dass GABAerge Interneurone als Koordinatoren und 'Taktgeber' großer neuronaler Verbände eine Schlüsselfunktion im ZNS haben, ist doch für die meisten komplexen Hirnvorgänge – z.B. sensorische, motorische und nicht zuletzt kognitive Leistungen – die simultane Aktivität zahlreicher Nervenzellen eine wichtige Voraussetzung.

Wir interessieren uns speziell für die funktionelle Bedeutung GABAerger Interneurone im Hippokampus und den mit dieser Hirnstruktur assoziierten Hirnregionen, vor allem dem entorhinalen Cortex. Die ungestörte Funktion dieser Hirnregionen ist Voraussetzung für Kurz- und Langzeitgedächtnis in Vertebraten. Als Modellorganismus benutzen wir die Maus, die es erlaubt, Genexpression zelltyp- und regionsspezifisch zu verändern. Wir konnten in zahlreichen Mausmutanten nachweisen, dass GABAerge Interneurone essentiell für synchrone Netzwerkaktivität sind, und dass Störungen GABAerger Funktionen (z.B. unzureichende Erregbarkeit) mit markanten Gedächtnisstörungen assoziiert sind. Unsere Arbeiten sind durch einen interdisziplinären Ansatz gekennzeichnet: genetisch modifizierte Mäuse mit veränderter Aktivität GABAerger Zellen werden in Verhaltenstests und durch ergänzende molekularbiologische und elektrophysiologische Untersuchungen charakterisiert.

Hippokampale Nervenzellen, auch 'Platzzellen' genannt, zeichnen sich durch ihr raumspezifisches Feuerverhalten aus. Die Aktivität einer gegebenen Platzzelle erfolgt an einer umschriebenen Stelle eines Raumes und bildet zusammen mit andern Zellen eines Ensembles, das für einen spezifischen Platz kodiert, eine räumliche Repräsentation. Zusammen stellt die Aktivität aller Neurone, die in einem Raum aktiv sind, die Grundlage einer kognitiven räumlichen Karte dar, und ist Voraussetzung für räumliche Orientierung und räumliches Gedächtnis. Die Signatur der Zugehörigkeit von Neuronen zu einer bestimmten funktionellen Einheit ist die synchrone Aktivität der zum Ensemble gehörenden Zellen. Dieser temporale Code lässt es zu, dass ein und dieselbe Zelle in unterschiedlichen neuronalen Ensembles partizipiert, und somit Teil von verschiedenen räumlichen Repräsentationen sein kann.

Wir untersuchen die Aktivität von Platzzellen, während die Maus unterschiedliche Räume exploriert, Stabilität von Platzzellaktivität und den so genannten 'replay'. Letzteres bezeichnet eine Wiederholung neuronaler Aktivität während bestimmter Schlafphasen, wobei die Sequenzabfolge neuronaler Aktivität im Wachzustand in darauf folgenden Schlafphasen aufrecht erhalten bleibt. D.h, Zellen, die während der Lernphase koaktiv waren, werden im Schlaf gleichzeitig reaktiviert. Man glaubt deshalb, dass die Wiederholung neuronaler Aktivitätsmuster im Schlaf zur Gedächtniskonsolidierung beiträgt.

Neuere molekularbiologische Techniken ermöglichen es, fluoreszenzmarkierte lichtsensitive Kanäle in bestimmten Zellpopulationen zu exprimieren. Die Aktivität der Zellen kann durch Blaulicht gesteuert werden. Die selektive Expression dieser Kanäle in GABAergen Interneuronen birgt die Möglichkeit, die Aktivität der Zellen zu kontrollieren und dadurch die funktionelle Bedeutung der markierten Zellen zu untersuchen. Des weiteren können die fluoreszierenden Fortsätze leicht detektiert werden und die Verknüpfungen mit andern Neuronen sind leicht zu untersuchen. Wir entdeckten auf diese Weise unbekannte hippokampale-entorhinale Verbindungen, die bislang mit konventionellen anatomischen Verfahren nicht sichtbar waren. Diese neue Kategorie GABAerger Zellen hat alle Voraussetzungen, die Aktivität von weit auseinander gelegenen Hirnregionen zu synchronisieren, und dürften eine Schlüsselfunktion für das Bilden von Repräsentationen, die dem räumlichen Lernen unterliegen, innehaben.