

BEGRÜNDUNG DES NEUEN SCHWERPUNKTPROGRAMMES

1. Allgemeine Angaben

1.1 Thema des Schwerpunktprogrammes

Funktionen von Gliazellen

1.2 Mitglieder des Programmausschusses

Prof. Dr. B. Hamprecht, Universität Tübingen

PD Dr. H. Kettenmann, Universität Heidelberg

Dr. C.M. Müller, MPI für Entwicklungsbiologie, Tübingen

PD Dr. J. Schnitzer, MPI für Hirnforschung, Frankfurt

1.3 Voraussichtliche Gesamtdauer des Schwerpunktes

10 Jahre

1.4 Vorgesehenes erstes Förderungsjahr und Bewilligungszeiträume

1991; 2 Jahre

1.5 Zur Zeit laufen in diesem thematischen Gebiet keine anderen Schwerpunktprogramme oder Sonderforschungsbereiche

1.6 Adresse für Korrespondenz:

Dr. H. Kettenmann Telefon: 06221/56 3996

Neurobiologie der Fax : 06221/56 3801

Universität Heidelberg

Im Neuenheimer Feld 345

6900 Heidelberg

2. Darstellung des Schwerpunktprogrammes

2.1 Zusammenfassung

~~Neue Erkenntnisse im Verlauf der letzten Jahre haben aufgezeigt, daß Gliazellen~~ ^{spielen} auf vielen Ebenen eine bedeutende Rolle für die Funktion des Nervensystems spielen. Die Aufgaben dieser Zellen gehen weit über das ursprüngliche Konzept hinaus, das ihnen eine reine Stützfunktion im Nervensystem zuordnete. Folgende

Erkenntnisse zur Funktion dieser Zellen wurden durch neuere Ergebnisse belegt:

1. Gliazellen spielen bei der Entwicklung des Nervensystems eine wichtige Rolle. Sie bilden Leitstrukturen für wandernde Neurone und interagieren mit diesen u. a. über Zelladhäsionsmoleküle, deren Struktur-Funktions-Beziehungen derzeit intensiv untersucht werden.
2. Astrozyten und Mikrogliazellen, Subpopulationen der Gliazellen, spielen eine dominante Rolle bei Immunantworten des zentralen Nervensystems. Es wurde in den letzten Jahren gezeigt, daß Astrozyten als Antigen-präsentierende Zellen fungieren können und daß Mikrogliazellen, im besonderen bei Verletzungsreaktionen im Zentralnervensystem (ZNS), totes und überflüssiges Zellmaterial ~~fressen und verdauen.~~ *resorbieren und abbauen.**
3. Gliazellen sind nicht wie in klassischen Lehrbüchern beschrieben elektrisch passiv, sondern haben ein großes Repertoire an Rezeptoren, Transportmolekülen und Ionenkanälen. Dadurch können sie die elektrische Aktivität des Nervensystems beeinflussen.
4. Gliazellen sind klinisch von großer Bedeutung. Ein Beispiel ist das Krankheitsbild der Multiplen Sklerose; die Symptome sind auf eine Degeneration des Myelins im ZNS zurückzuführen, das von Oligodendrozyten gebildet wird. Die auslösenden Gründe für die Zerstörung des Myelins sind noch ebenso unbekannt wie die Faktoren, die eine Neubildung induzieren. Die klinische Bedeutung der Glia-Forschung wird zudem durch das Wissen deutlich, daß die meisten Hirntumore durch ein unkontrolliertes Wachstum der Gliazellen gebildet werden. Daher kann uns ein Verständnis der Faktoren, welche Entwicklungsprozesse bei Gliazellen kontrollieren, bei der Bekämpfung vieler ~~ZNS-spezifischer~~ *ZNS-spezifischer* Erkrankungen helfen.

Für das Verständnis komplexer Hirnfunktionen ist es daher unumgänglich, Gliazellen zu berücksichtigen. Neue methodische Ansätze wie z. B. Zellkulturtechniken, immunzytochemische, molekularbiologische und elektrophysiologische Methoden ermöglichen ein Studium identifizierter Gliazellen unter definierten Bedingungen. Durch diese Fortschritte angeregt, gibt es in der Zwischenzeit in Deutschland eine kritische Masse an Wissenschaftlern, die diese Thematik bearbeiten. Dieser Schwerpunkt soll die in verschiedenen Disziplinen arbeitenden Wissenschaftler zusammenbringen und weitere Forschung in diesem Gebiet anregen.

Das Ziel dieses Schwerpunktes ist es, auf folgende Fragen eine Antwort zu finden:

- Welche Faktoren kontrollieren die Entwicklung und Proliferation der Gliazellen; wie beeinflussen Gliazellen das Verhalten anderer Zellen?
- Sind Gliazellen funktionell an Plastizitätsphänomen beteiligt und welche Rolle spielen sie bei der Regeneration?
- Welche Rolle spielen Gliazellen bei Immunantworten im Nervensystem?
- Gibt es im Zentralnervensystem gliazell-spezifische Stoffwechselwege?
- Welche Rolle spielen Gliazellen bei der extrazellulären Ionen- und Volumenregulation; sind sie an der Signalleitung und -übertragung im Gehirn beteiligt?

2.2.1 Stand der Forschung

Das Gehirn besteht im wesentlichen aus drei Hauptklassen von Zellen: den Neuronen, den Blutgefäß(Endothel)- und den Gliazellen. Die letztere Gruppe stellt mehr als die Hälfte aller Zellen des Zentralnervensystems und macht etwa die Hälfte des Hirnvolumens aus. Gleichwohl hat sich die Forschung der letzten Jahrzehnte überwiegend mit den Nervenzellen beschäftigt. Gliazellen wurden bislang bei der Betrachtung von Hirnfunktionen weitestgehend ignoriert. Ganzen Wissenschaftsbereichen, wie etwa der in der letzten Zeit aufblühenden Neuro-Informatik, fehlt daher die Grundlageninformation über die Beteiligung dieser Zelltypen an Hirnfunktionen.

Bei der Prägung des Begriffes Glia (Leim) stellte sich Virchow eine passive Matrix vor, in welche die aktiven Nerven eingebettet sind. Heute wissen wir, daß Gliazellen metabolisch äußerst aktiv sind und wesentliche Funktionen erfüllen, die für das sich entwickelnde und auch für das adulte Nervensystem von essentieller Bedeutung sind. Drei Haupttypen von Gliazellen sind heute bekannt. Dies sind zum einen die Astrozyten, denen primär eine Rolle bei der Konstanthaltung des extrazellulären Milieus zugeschrieben wird. Die zweite Gruppe von Gliazellen, die Oligodendrozyten, sind für die Isolation von Axonen der Nervenzellen durch Myelinhüllen verantwortlich. Die Gruppe der Mikrogliazellen wird funktionell mit dem körpereigenen Abwehrsystem in Verbindung gebracht. Die nachstehende Zusammenfassung des derzeitigen Wissensstandes über die Funktion von Glia orientiert sich an diesen drei Hauptgruppen der Gliazellen. Wie in den einzelnen Abschnitten erkennbar, haben jedoch ~~Arbeiten der jüngsten Zeit~~ ^{neue Erkenntnisse} gezeigt, daß die jeweiligen Funktionsbereiche nicht zwangsläufig jeweils nur einen Gliazell-Typus betreffen. Interaktionen zwischen den Subtypen von Gliazellen sind insbesondere bei der Differenzierung von Glia, der Myelinisierung und bei neuroimmunologischen Wirkketten zu beobachten oder wahrscheinlich. Des weiteren zeigt der aktuelle Kenntnisstand intensive Interaktionen zwischen Neuronen und Gliazellen, die Funktionen wahrscheinlich machen, welche weit über die bisherigen Annahmen hinausgehen. Insbesondere Studien über die Entwicklung des Zentralnervensystems und speziell von Gliazellen, in situ und in Zellkultur, haben zum Nachweis gliärer Funktionen wesentlich beigetragen.

Funktionen von Astrozyten

Bei der von Virchow beschriebenen Glia handelt es sich wahrscheinlich um die heute als Astrozyten bezeichneten Zellen. Auf der Basis von Zelllinien-Untersuchungen kann man bislang zwei Typen von Astrozyten unterscheiden (vgl. Fedoroff und Vernadakis 1986a). Morphologische Studien zeigen eine weitere Diversität dieser Zellgruppe. Neben sternförmigen Astrozyten beobachtet man solche mit langen Zellfortsätzen, wie Radialgliazellen, Bergmann-Glia, Tanyzyten, Müller-Zellen oder Pituizyten. Eine der wesentlichen Funktionen dieser Zellen ist die in den sechziger Jahren von Kuffler und Mitarbeitern (1966) erkannte Funktion der Konstanthaltung der K^+ -Konzentration im Extrazellulärraum erregter Neurone. Diese Funktion wird durch eine intensive elektrische Kopplung von Astrozyten untereinander erleichtert. Zwischenzeitlich sind weitere Funktionen der Homöostase des Extrazellulärraumes durch Astroglia, wie pH- und Volumenregulation (Deitmer und Schlue, 1989; Dietzel et al. 1982), sowie der Metabolismus von Neurohormonen und -transmittern (vgl. Fedoroff und Vernadakis 1986b), bekannt. Letztere Funktionen werden durch das Vorhandensein von aktiven Transportmechanismen für Ionen und Transmitter in der Astrozytenmembran ermöglicht. Hinzu kommen Funktionen im Energiestoffwechsel des Zentralnervensystems (Reinhart et al. 1990), im Lipidmetabolismus und bei der Entwicklung und Aufrechterhaltung neuraler Struktur und Aktivität (vgl.

Fedoroff und Vernadakis 1986a). Zur Erfüllung dieser Aufgaben nutzen Astrozyten hormonelle Botenstoffe, wie Nervenwachstumsfaktor, Interleukin-1, Insulin-like growth factor I und andere. Zudem dienen Astrozyten (Radialglia) bei der frühen Organisation der neuronalen Architektur des Gehirns als Leitstrukturen für neuronale Wanderung (Hatten 1990). Die Wichtigkeit dieser Funktion wird bei Mäusemutanten mit einem Ausfall dieser Zellpopulation deutlich, die sich durch das Fehlen der geordneten neuronalen Schichtung in den entsprechenden Hirnregionen auszeichnen.

Eine Reihe von Rezeptoren für extrazelluläre Proteine, hormonelle Signale, wie Neurotransmitter und -peptide, sind zwischenzeitlich entdeckt und beschrieben worden (vgl. Kimelberg 1988). Aktivierung dieser Rezeptoren kontrolliert astrocytäre Ionenkanäle und auch intrazelluläre second-messenger-Systeme. Die exakte Funktion dieser Rezeptoren ist häufig im Detail noch nicht geklärt, weist jedoch auf eine intensive neuro-gliäre Kommunikation hin. Auf eine weitere Rolle von Astrozyten bei der Neuroimmunologie wird weiter unten eingegangen. Über einen weiteren den Astrozyten zuzurechnenden Zelltyp, die Ependymzellen, ist bislang praktisch nichts bekannt.

Selbst die am längsten bekannte und bislang am besten untersuchte Funktion von Astrogliazellen, die Aufnahme von K^+ aus dem Extrazellulärraum, wird in ihren Einzelheiten oft nur ansatzweise verstanden. Bei den anderen oben genannten Funktionen handelt es sich zur Zeit eher um eine Sammlung von Phänomenen. Die mechanistische Bedeutung für die Physiologie und auch Pathologie definierter Hirngebiete, zu deren Aufklärung die Astroglia-Forschung bislang Einstiegsmöglichkeiten und vielversprechende Ansätze geliefert hat, ist bislang offen. Die stürmische Entwicklung dieses Forschungsbereiches in den letzten Jahren läßt bereits neue wichtige Fragestellungen, wie die nach der funktionellen Diversität von Astrozyten, nach glio-glialem, astroglia-neuronalem und astroglia-endothelialelem Informationstransfer erkennen.

Funktionen von Mikrogliazellen

Als wesentliche Funktion von Mikrogliazellen wird eine Rolle bei neuroimmunologischen Prozessen angenommen. Diese Funktion scheint jedoch von mehreren Formen zentralnervöser Gliazellen, so auch von Astrozyten, erfüllt zu werden. Das ZNS galt lange Zeit als 'immunologisch privilegierter' Teil des Körpers, der für zirkulierende Lymphozyten (die für die körpereigene Abwehr letztendlich verantwortlich sind) nicht zugänglich sei. Im Rahmen der Erforschung zellulärer Autoimmunreaktionen, die bei der Pathologie der Multiplen Sklerose eine Rolle spielen, hat sich diese Einschätzung grundlegend geändert. Bei einer im Tiermodell induzierbaren Krankheit, der experimentellen autoimmunen Enzephalomyelitis, hat sich gezeigt, daß aktivierte T-Lymphozyten routinemäßig die Blut-Hirn-Schranke überwinden (Wekerle et al. 1986). Diese T-Lymphozyten vermitteln eine zelluläre Immunantwort, sofern ein entsprechendes Antigen gemeinsam mit den Klasse II Oberflächenantigenen des Histokompatibilitätskomplexes (MHC II) von einer Antigen-präsentierenden Zelle geboten wird.

Während im normalen Gehirn MHC II praktisch nicht nachweisbar ist, exprimieren Astrozyten diesen bei der experimentellen autoimmunen Encephalomyelitis und leiten damit wahrscheinlich erste Schritte zur Demyelinisierung ein (Wekerle et al. 1986).

Mikrogliazellen sind in der Lage absterbende Zellen, die während der Ontogenese aufgrund programmierten Zelltodes oder im adulten Gehirn aufgrund von Verletzungen zugrunde gehen, zu phagozytieren. Nur während

solcher 'aktiven' Phasen exprimieren Mikrogliazellen ebenfalls MHC II (Streit et al. 1988).

Zellkulturexperimente haben entscheidend zum Verständnis der Wechselwirkungen zwischen Nervensystem und Immunsystem beigetragen. Aktivierte T-Lymphozyten produzieren und sezernieren Interferon, welches zur Produktion und Expression von MHC II-Molekülen auf der Zelloberfläche von Astrozyten führt. Bislang ist noch unbekannt, ob Interferon einen ähnlichen Einfluß auf Mikrogliazellen hat. Astrozyten und Mikrogliazellen produzieren und sezernieren ihrerseits Interleukin-1, durch das T-Lymphozyten aktiviert werden. Die Sezernierung von Interleukin-1 hat zudem Einfluss auf das Wachstum von Astrozyten. Es bleibt zu klären, ob durch diese Substanz oder andere von Mikrogliazellen ausgeschüttete Peptide während der Ontogenese die Glia-Entwicklung beeinflusst wird (vgl. Giulian et al. 1988). Entsprechende Wechselwirkungen können auch bei der Angiogenese durch Sezernierung des Tumor-Nekrose-Faktors aus Mikroglia eine Rolle spielen (Perry und Gordon 1988).

Es wird deutlich, daß sich mit der Untersuchung von Gliazellen und neuroimmunologischen Fragestellungen ein völlig neues Gebiet eröffnet hat, das bislang nur in Grundzügen verstanden ist.

Funktionen von Oligodendrozyten

Die klassische Funktion von Oligodendrozyten ist der Aufbau der lipidreichen Myelinschicht, welche die schnelle saltatorische Erregungsleitung der Axone ermöglicht. Die Wichtigkeit dieser Funktion wird bei den fatalen Auswirkungen von Myelinzerstörung deutlich, wie etwa bei der Multiplen Sklerose. Vergleichbare Störungen der Motorik treten bei verschiedenen Mausmutanten auf, die Defekte in der Myelinisierung aufweisen. Diese Störungen können auf das Fehlen oligodendrozyten-spezifischer Moleküle zurückgeführt werden. Durch Transplantation von Oligodendrozyten-Primärkulturen oder Zelllinien in experimentell oder aufgrund genetischer Defekte demyelinisierte Hirnbereiche konnte Remyelinisierung erzielt werden (Blakemore und Crang 1989).

Ein zweiter Funktionsbereich, in den Oligodendrozyten eingebunden sind, steht in Zusammenhang mit dem Fehlen von Regeneration im Zentralnervensystem höherer Vertebraten. Dies ist nach jüngsten Befunden auf wachstums-blockierende Moleküle auf diesen Gliazellen zurückzuführen (Caroni und Schwab 1988). Schwann-Zellen, die im peripheren Nervensystem Myelinisierung vollführen, scheint ein derartiges wachstums-blockierendes Molekül zu fehlen. Erste Studien an Oligodendrozyten aus niederen Vertebraten, bei denen Regeneration im Zentralnervensystem zu beobachten ist, weisen interessanterweise auf Ähnlichkeiten mit diesen Schwann-Zellen hin (Jeserich und Rauen 1990).

Wesentliche Fortschritte bei der Untersuchung von Oligodendroglia wurden durch monoklonale Antikörper möglich, die spezifisch für einzelne Entwicklungsstufen sind oder Zelllinien über alle Entwicklungsstadien markieren. Die Pionierarbeiten von M. Raff und Kollegen zeigten so eine gemeinsame Vorstufe für Oligodendrozyten und eine Unterklasse von Astrozyten in Kulturen des optischen Nerven der Ratte (vgl. Fedoroff und Vernadakis 1986a). Die Entwicklungsrichtung dieser bipotentialen Vorläuferzellen der sogenannten O-2A-lineage wird durch Faktoren aus Neuronen und Astrozyten beeinflusst. Die Entwicklung von Oligodendroglia wird demnach maßgeblich von der zentralnervösen Umgebung mitbestimmt. Zellen, die mutmaßlich von der sogenannten O-2A-lineage abstammen, konnten mittlerweile auch in Cortex und Kleinhirn von Mäusen und Ratten identifiziert werden. Eine kleine Population von Vorläuferzellen ist auch noch in adulten Ratten vorhanden (Raff 1989).

Weitere Interaktionen von Oligodendrozyten mit der zentralnervösen Umgebung sind über Adhäsionsmoleküle möglich. Diese Moleküle können zudem auch intrazelluläre Mechanismen in Oligodendrozyten beeinflussen. Wechselwirkungen mit umgebenden Neuronen werden schließlich auch durch die Entdeckung von Ionenkanälen und Rezeptoren für Neurotransmitter auf Oligodendrozyten wahrscheinlich (Barres et al. 1990). Letztere Befunde lassen vermuten, daß das Reaktionsspektrum dieses Zelltyps bezüglich physiologischer, neuronaler Stimuli größer ist als bisher angenommen.

Schlußfolgerung

Das dargestellte bisherige Wissen über Gliazellen macht deutlich, daß das Aktions- und Reaktionsspektrum der Glia weit über die bisherige Annahme der passiven Reaktivität im ZNS hinausgeht. Funktionen der Glia beinhalten aktive Komponenten, die von entscheidender Bedeutung für die Entwicklung des ZNS, die Normalfunktion zentralnervöser Verarbeitung und für neuroimmunologische Mechanismen sind. Weiterhin sind die dargestellten Funktionen der Gliazellen zumeist nicht eindeutig einzelnen Subgruppen zuzuordnen, sondern werden oftmals vielmehr durch Interaktion untereinander und mit der neuronalen Umgebung vermittelt. Gliazellen sind daher als wichtiger Bestandteil des Gehirns bei dessen Betrachtung zu berücksichtigen. Störungen glialer Funktionen scheinen wesentliche Grundlage für pathologisches Verhalten im ZNS zu sein. Eine Aufklärung dieser Mechanismen erscheint daher höchst relevant und muß aufgrund der dargestellten Interaktionen zwischen einzelnen Zelltypen durch einen übergreifenden Wissenschaftsansatz erfolgen.

Literatur

Barres, B.A.; Chun, L.L.Y. und Corey, D.P. (1990) Ion channels in vertebrate glia. *Ann. Rev. Neurosci.* 13:441-474.

Blakemore, W.F. und Crang, A.J. (1989) The relationship between type-1 astrocytes, Schwann cells and oligodendrocytes following transplantation of glial cell cultures into demyelinating lesions in the adult rat spinal cord. *J. Neurocytol.* 18:519-528.

Caroni, P. und Schwab, M.E. (1988) Two membrane protein fractions from rat central myelin with inhibitory properties for neurite growth and fibroblast spreading. *J. Cell Biol.* 106:1281-1288.

Deitmer, J.W. und Schlue, W.-R. (1989) An inwardly directed electrogenic sodium-bicarbonate co-transport in leech glial cells. *J. Physiol. (Lond.)* 411:179-194.

Dietzel, I., Heinemann, U., Hofmeier, G. und Lux, H.D. (1982) Stimulus-induced changes in extracellular Na⁺ and Cl⁻ concentration in relation to changes in the size of the extracellular space. *Exp. Brain Res.* 40:432-439.

Fedoroff, S. und Vernadakis (1986a) *Astrocytes, Vol. 1: Development, Morphology, and Regional Specialization of Astrocytes.* Academic Press.

Fedoroff, S. und Vernadakis (1986b) *Astrocytes, Vol. 2: Biochemistry, Physiology, and Pharmacology of Astrocytes.* Academic Press.

Giulian, D., Vaca, K. und Johnson, B. (1988) Secreted peptides as regulators of neuron-glia and glia-glia interactions in the developing nervous system. *J. Neurosci. Res.* 21:487-500.

Hatten, M.E. (1990) Riding the glial monorail: a common mechanism for glial-guided neuronal migration in different regions of the developing mammalian brain. *TINS* 13:179-184.

Jeserich, G. und Rauen, T. (1990) Cell cultures enriched in oligodendrocytes from the central nervous system of trout in terms of phenotypic expression exhibit parallels with cultured rat Schwann cells. *Glia* 3:65-74.

Kimelberg, H.K. (Hsg.) *Glial Cell Receptors.* Raven Press, New York 1988.

Kuffler, S.W., Nicholls, J.G. (1966) The physiology of neuroglial cells. *Ergebn. Physiol.* 57:1-90.

Perry, V.H. und Gordon, S. (1988) Macrophages and microglia in the nervous system. *TINS* 11:272-277.

Raff, M. (1989) Glial cell diversification in the rat optic nerve. *Science* 243:1450-1455.

Reinhart, P.H., Pfeiffer, B., Spengler, S. und Hamprecht, B. (1990) Purification of glycogen phosphorylase from bovine brain and immunocytochemical examination of rat glial primary cultures using monoclonal antibodies raised against this enzyme. *J. Neurochem.* 54:1474-1483.

Streit, W.J., Graeber, M. und Kreutzberg, G.W. (1988) Functional plasticity of microglia: a review. *Glia* 1:301-307.

Wekerle, H., Linington, C., Lassmann, H. und Meyermann, R. (1986) Cellular immunity within the CNS. *TINS* 9:271-277.

2.2.2 Zielsetzung des Programmes

Ziel dieses Programmes ist es, die Bedeutung der Gliazellen für Funktionen des Nervensystems aufzuklären. Im einzelnen sollen folgende Fragen durch die Gruppen des Schwerpunktes bearbeitet werden:

Welche Gliatypen findet man während der Entwicklung zum adulten Nervensystems?

In diesen Projektteilen soll die Frage untersucht werden, über welche Stadien sich Gliazellen aus ihren Vorläufern entwickeln und welche Eigenschaften Gliazellen zu verschiedenen Entwicklungsstadien haben. Mit Hilfe von bisher bekannten zelltyp- und entwicklungs-spezifischen Antikörpern kann man Gliazellen zu verschiedenen Stadien identifizieren. In diesem Zusammenhang soll auch die Frage untersucht werden, ob sich Gliazellen verschiedener Hirngebiete unterscheiden; Hinweise zu solchen Unterschieden wurden schon gefunden. Darüberhinaus sollen neue Marker entwickelt werden, die ein feineres Erkennen des bisher sehr groben Rasters der Gliazellentwicklung möglich machen. Hier sind funktionell bedeutende Moleküle wichtig, wie zum Beispiel Proteine, die beim Aufbau des Myelins beteiligt sind. Durch Transfektion mit Onkogenen sollte es möglich sein, Gliazellen in verschiedenen Entwicklungsstadien stabil zu halten und zu klonieren und dann ihre Differenzierung durch einen künstlichen Reiz (z.B. Hitzeschock) einzuschalten. Ein besonderes Interesse erregen die frühen Entwicklungsstadien von Gliazellen, die bisher sehr wenig charakterisiert sind. Diese Vorläuferzellen spielen bei der Regeneration eine wichtige Rolle, da sie proliferieren und große Plastizität bezüglich ihrer funktionellen Möglichkeiten besitzen. Die Charakterisierung dieser Zellen ist daher für viele Regenerationsstudien die Voraussetzung.

Welche Faktoren kontrollieren die Entwicklung und Proliferation der Gliazellen?

Eine Gruppe von Teilprojekten will die Frage beantworten, welche Faktoren die Proliferation und Differenzierung der Gliazellen kontrollieren. Diese kontrollierenden Faktoren können entweder lösliche Stoffe (wie z. B. der bekannte 'epidermal growth factor') sein oder Komponenten der extrazellulären Matrix und Zellmembran (wie z. B. Laminin). Diese Faktoren sollen bezüglich ihrer Funktionen und molekularen Struktur charakterisiert werden. Daran schließt sich direkt die Frage an, welche Zellen diese Faktoren produzieren, und wodurch wiederum diese Produktion reguliert wird. Es deutet sich an, daß eine Anzahl von Regelkreisen, vermittelt über verschiedene Zellen und Faktoren, ineinandergreifen. Diese Grundlagenkenntnisse wären auch von klinischem Interesse, da die meisten Tumore, bei denen die Kontrolle für Proliferation und Differenzierung gestört ist, im zentralen Nervensystem glialen Ursprungs sind.

Beeinflussen Gliazellen das Verhalten anderer Zellen?

In gleichem Maße wie Gliazellen bezüglich ihrer Proliferation und Differenzierung von der Umgebung beeinflusst werden, können Gliazellen andere Zellen beeinflussen. Der offensichtlichste Partner für eine solche Interaktion ist das Neuron und viele frühere Studien haben sich mit Neuron-Glia-Interaktionen beschäftigt. Es ist bekannt, daß Gliazellen lösliche Faktoren produzieren, die die Differenzierung und Überlebensrate von Neuronen beeinflussen. Daneben sind Gliazellen an der Produktion der extrazellulären Matrix beteiligt, die im erheblichen Maße das Auswachsen von Neuriten kontrollieren kann. Eine weitere Unbekannte sind kontaktvermittelte Interaktionen wie z. B. über Zelladhäsionsmoleküle, die über die Funktion 'Adhäsion' auch Änderungen im physiologischen Zustand der Zelle bewirken können. Wenige dieser Faktoren sind bisher bekannt und es besteht guter Grund zu der Annahme, daß es noch eine große Anzahl unbekannter Moleküle gibt, die von Gliazellen produziert werden und Neurone während der Differenzierung und Regeneration kontrollieren.

Neben neuronalen Kontakten interagieren Astrozyten mit Kapillar-Endothelzellen. Durch diese Interaktion wird möglicherweise die Induktion von 'tight-junctions' zwischen den Endothelzellen induziert, die die Blut-Hirnschranke darstellt. Diese regelt den Stoffaustausch zwischen Blut und Gehirn und garantiert den Zellen des Nervensystems eine vom übrigen Extrazellulärraum des Körpers isolierte Umgebung. Es ergibt sich daraus die Frage, ob und wie Gliazellen die Endothelzellen - und damit den Aufbau der Blut-Hirnschranke - beeinflussen.

Welche Rolle spielen Gliazellen bei der Regeneration neuronaler Verbindungen?

Eine Reihe von Teilprojekten wird sich mit der Frage beschäftigen, welche Rolle Gliazellen bei der Regeneration des Nervensystems spielen. Die Regenerationsfähigkeit des Nervensystems beeinflusst ganz entscheidend den Verlauf vieler Krankheitsbilder, die das zentrale Nervensystem betreffen wie zum Beispiel

Querschnittslähmungen. Bei der Regeneration von Fasertrakten kommt den Gliazellen eine entscheidende Rolle zu. Es ist bekannt, daß nach Verletzungen von Faserverbindungen im zentralen Nervensystem von Säugern diese nicht wieder regenerieren können, Regeneration peripherer Nervenstränge dagegen möglich ist. In Fischen ist im Gegensatz dazu die Regeneration zentralnervöser Fasertrakte möglich. Inzwischen wissen wir, daß die Oberfläche von Oligodendrozyten des Säugernervensystems "nichtpermissive" Strukturen enthält, die als möglicher Faktor eine Regeneration neuronaler Fortsätze verhindern. Es soll untersucht werden, wodurch sich die Oligodendrozyten im Säuger- und Fischnervensystem unterscheiden, weshalb Fisch-Oligodendrozyten wachstums-permissiv sind, d.h. neuronale Regeneration nicht verhindern. Die permissiven Eigenschaften der myelinisierenden Gliazellen des peripheren Nervensystems, der Schwannschen Zellen, sollen ebenfalls untersucht werden.

Eine weitere wichtige Frage beschäftigt sich mit der Beeinflussung der Revaskularisierung nach einer Schädigung. Durch die Interaktion von Gliazellen mit Endothelzellen könnten Gliazellen ebenfalls den erfolgreichen Regenerationsprozeß beeinflussen.

Welche Faktoren kontrollieren die Bildung von Myelin?

Die Myelinisierung von Nervenfasern der Vertebraten ermöglicht eine hohe Leitungsgeschwindigkeiten neuronaler Informationsübertragung. Die Myelinscheiden, die die Fasern umhüllen, werden im zentralen Nervensystem von Oligodendrozyten, im peripheren von Schwannschen Zellen gebildet. Wir stellen uns die

Frage, welche Faktoren die Neubildung von Myelin während der Entwicklung kontrollieren. Diese Faktoren können Zell-Zell-Kontakte (z. B. Neurone oder Astrozyten) oder lösliche Signalstoffe sein. Bei dem Krankheitsbild Multiple Sklerose wird spezifisch Myelin zerstört; dieses führt zu Lähmungserscheinungen bei den Patienten. Eine komplette Heilung kann nur durch eine Regeneration von Myelin erreicht werden. Alle Faktoren, die diese Neuron-Glia-Interaktion beeinflussen, entscheiden über eine erfolgreiche Regeneration.

Sind Gliazellen funktionell an Plastizitätsphänomenen beteiligt?

Neuronale Plastizität bildet die Grundlage für die Ausdifferenzierung zentralnervöser Verschaltungen während der Entwicklung und für Lern- und Gedächtnisvorgänge im adulten Gehirn. Diese Plastizität betrifft nach dem bisherigen Wissensstand Änderungen auf Synapsenebene. Gliazellen stehen in morphologisch sehr engem Kontakt mit diesen Strukturen. Verschiedene Untersuchungen weisen auf eine kausale Rolle von Gliazellen, insbesondere Astrozyten, bei Plastizitätsphänomenen im Rückenmark, in Hypothalamus und Neurohypophyse, im Kleinhirn und im visuellen Cortex hin. Offen sind bislang mögliche Mechanismen und die Frage nach der Allgemeingültigkeit dieser Befunde auch für Plastizitätsphänomene in adulten Systemen. Im Zentrum steht daher die Untersuchung von Strukturen, die im ausgereiften Hirn Plastizität zeigen. Im Anschluß sollen die molekularen Grundlagen für diese wichtige Neuron-Glia-Interaktion aufgeklärt werden.

Welche Rolle spielen Gliazellen bei Immunantworten im Nervensystem?

Seit wenigen Jahren ist bekannt, daß das zentrale Nervensystem kein immunologisch privilegiertes Gewebe darstellt. Zellen aus dem Blutsystem können in geringem, aber nicht unwesentlichem Ausmaß die Blut-Hirnschranke durchdringen und immunologische Reaktionen auslösen. Die intrinsischen Zellen des Gehirns, die diese Reaktionen vermitteln, sind Astrozyten und Mikrogliazellen. Die zellulären und humoralen Komponenten dieser Immunreaktionen sollen im einzelnen näher untersucht werden, um immunologische Reaktionen des Nervensystems zu verstehen.

Gibt es im Zentralnervensystem gliazell-spezifische Stoffwechselwege?

Eine häufig postulierte Funktion von Gliazellen ist die Bereitstellung von Nährstoffen für Neurone und die Beseitigung von Komponenten im Extrazellulärraum wie z.B. überschüssiger Neurotransmitter. Dazu sollte die Gliazelle mit einem bestimmten Repertoire an Enzymen und Transportmolekülen ausgestattet sein. Dieser Projektteil beschäftigt sich mit der Frage, ob Gliazellen spezielle Enzyme und Transportmoleküle exprimieren, die Glia-spezifische Funktionen im Nervensystem wahrnehmen. Beispiele wären 1) die Charakterisierung von Systemen zur Aufnahme von Glutamat (Neurotransmitter), Taurin (potentieller Osmoregulator) und Kreatin (Energiespeicherung), 2) die detaillierte Untersuchung der Carboanhydrase C (pH- und Volumenregulation, besonders in Oligodendrozyten), 3) Enzyme des Energiestoffwechsels (z.B. Gluconeogenese). Umgekehrt kann man daher auch die Frage stellen, welche Enzyme speziell bei Gliazellen exprimiert werden; man könnte von einer solchen differenziellen Expression auf die Funktionen von Gliazellen rückschließen.

Welche Rolle spielen Gliazellen bei der extrazellulären Ionen- und Volumenregulation - Bedeutung für Epilepsie und Hirntraumata

Eine der früh erkannten Funktionen von Gliazellen ist die Kontrolle der extrazellulären Kaliumkonzentration. Durch neuronale Aktivität steigt die extrazelluläre Kaliumkonzentration an und Gliazellen tragen wesentlich dazu bei, Spitzenanstiege durch Aufnahme von Kalium aufzufangen. Störungen in dieser glialen Funktion konnten zu übermäßigen Anstiegen der Kaliumkonzentration führen und damit Epilepsie oder spreading depression auslösen. Die Kaliumtransportsysteme der Gliazellen wurden bisher wenig in komplexen Systemen untersucht. Ein derartiges System ist das Hirnschnittmodell des Hippocampus, an dem viele Untersuchungen zur Epilepsie durchgeführt wurden. Bisher standen hierbei Neurone im Zentrum des Interesses. Die Rolle der Glia bei diesen Prozessen ist bislang wenig untersucht worden.

Seit neuerem ist bekannt, daß neuronale Aktivität nicht nur die extrazelluläre Kalium-Ionenkonzentration, sondern auch den pH-Wert und die Konzentration der extrazellulären Chloridionen verändert. Daher ist es wichtig zu verstehen, mit welchen Transportsystemen Gliazellen extrazelluläre pH-Wert Schwankungen kompensieren und wie diese Transportsysteme in ihrer Aktivität geregelt werden. Das Zellvolumen ist ebenfalls keine konstante Größe. Neuronale Aktivität verändert neuronales und gliale Zellvolumen. Diese Volumenänderungen werden durch Verschiebungen in den Ionenkonzentrationen, im wesentlichen von Kalium und Chlorid, bewirkt. Um das Zellvolumen zu regulieren, gibt es verschiedene Prozesse, wie dehnungs-aktivierte Kanäle und Ionentransporter. Diese Volumenregulation ist klinisch von großer Bedeutung, da ein Hirntrauma ein Anschwellen der Astrozyten auslöst; diese Schwellung ist für die meisten Todesfälle nach Schädelverletzungen verantwortlich. Therapeutische Ansätze können nur entwickelt werden, wenn die grundlegenden Prozesse der glialen Ionen- und Volumenregulation verstanden sind.

Sind Gliazellen an der Signalleitung und -übertragung im Gehirn beteiligt?

Gliazellen besitzen Rezeptoren für eine Vielzahl von Neurotransmittern und Neurohormonen (Kimmelberg, 1989). Dieses bedeutet auch, daß diese Zellen potentiell neuronale, Synapsen-vermittelte Aktivität erkennen können. Hieraus ergeben sich vier Forschungsansätze:

1. Wenig ist bisher bekannt, über welche intrazellulären Signalwege (second-messenger-Systeme und Proteinkinasen) gliale Rezeptoren reguliert werden.
2. Es soll untersucht werden, ob die Aktivierung von glialen Rezeptoren Veränderungen in den Gliazellen (z. B. des Differenzierungszustandes) bewirkt. Die veränderten Gliazellen können dann umgekehrt wieder Neurone beeinflussen.
3. Alle bisher bekannten Rezeptorcharakterisierungen sind an kultivierten Gliazellen durchgeführt. Wichtig ist hier die Frage, ob diese Rezeptoren auch im intakten System exprimiert werden und ob es in der Expression Unterschiede zwischen verschiedenen Gliazelltypen und verschiedenen Hirnarealen gibt.
4. Neue Befunde an kultivierten Astrozyten zeigen, daß die Aktivierung von Glutamatrezeptoren Wellen von Ca^{++} -Änderungen in Gliazellen auslösen kann. Diese Ca^{++} -Änderungen breiten sich über Zellgrenzen aus. Hier schließt sich die zu untersuchende Frage an, ob Gliazellen an der Signalausbreitung im Nervensystem direkt beteiligt sind.

Abgrenzung des beantragten Schwerpunktes zu verwandten Forschungsgebieten

Wie aus dem Antrag ersichtlich, ist die kritische Masse für die Gründung eines Schwerpunktes über gliale Grundlagenforschung in Deutschland vorhanden. Um den Rahmen eines Schwerpunktes von der Zahl der Gruppen und vom Finanzvolumen her nicht zu sprengen, soll das Schwerpunktthema begrenzt werden. Generell sollte bei allen Forschungsvorhaben des beantragten Schwerpunktes die Gliazelle im Mittelpunkt des Forschungsinteresses stehen. Dieser Schwerpunktorschlag grenzt sich gegen folgende Arbeitsgebiete ab; obwohl wir uns bewußt sind, daß diese Studien sehr wichtig sind und im Kontext der Gliaforschung im weiteren Sinne stehen:

- klinische Gliaforschung
- toxikologische, virologische und pharmazeutische Untersuchungen mit Gliazellen
- deskriptive Neuropathologie und vergleichende deskriptive Untersuchungen im Tierreich

Um diese Aspekte nicht völlig auszugrenzen, sollen Wissenschaftler, die sich mit einem solchen Thema beschäftigen, als ausgewählte Gastredner zu jährlichen Schwerpunkttreffen eingeladen werden.

Ausgegrenzt werden sollen aber auf keinen Fall Gebiete der Gliaforschung, die derzeit noch nicht von den am Schwerpunkt interessierten Wissenschaftlern bearbeitet werden, die jedoch in Zukunft wichtig werden können, wie z.B. Untersuchungen zur zellulären Polarität der Gliazellen.

Gesellschaftspolitische Aspekte

Wissenschaftspolitische Programme räumen der Neurobiologie einen sehr hohen Stellenwert in der medizinisch-naturwissenschaftlichen Grundlagenforschung ein. Dieses wird deutlich in der Erklärung des amerikanischen Präsidenten zur 'Decade of the Brain', im japanischen Human Frontier Projekt, in Forschungsprogrammen des Bundesministeriums für Forschung und Technologie und der Volkswagen-Stiftung sowie im Forschungsbericht 2000 des Landes Baden-Württemberg. Der Grund für dieses Interesse entspringt aus den Erkenntnissen, daß in unserer Gesellschaft mit ihrer veränderten Altersstruktur und den herrschenden Umweltbedingungen Erkrankungen des Nervensystems mit zunehmender Häufigkeit auftreten. Zu diesen Erkrankungen gehören unter anderem die Alzheimersche Krankheit, affektive Störungen und die Multiple Sklerose. Obwohl die Gliazellen über 50% der Hirnmasse und sogar die Hauptmenge der Hirnzellen ausmachen, ist der Stand des Wissens über Gliazellen im Vergleich zum Wissen über Neurone sehr gering. Es mehren sich die Hinweise, daß Gliazellen an neuropathologischen Störungen kausal beteiligt sind. Daher erscheint es unumgänglich, die Funktionen der Gliazellen zu verstehen und zumindest einen vergleichbaren Wissensstand zur reinen Nervenzell-Biologie zu erreichen. Die Antragsteller sind überzeugt, daß dieses Schwerpunktprogramm das Erreichen dieses Ziels wesentlich fördern würde. In diesem Zusammenhang sollte erwähnt werden, daß sich derzeit in Frankreich ein ähnlicher Forschungs-Schwerpunkt formiert, der von N. Baumann, A. Privat und A. Prochiantz initiiert wird.

Arbeitsgebiete

Die Arbeitsgebiete, in denen die Antragsteller tätig sind, umfassen ein weites Feld der naturwissenschaftlichen Forschung. Eingeschlossen sind Anatomie, Morphologie, Physiologie, Immunologie, Biochemie, Molekularbiologie, Pharmakologie, Zellbiologie, Zoologie, Entwicklungsbiologie. Wir hoffen, daß dieser breite Ansatz Gruppen zusammenführt, die zwar zuvor an ähnlichen Fragen, jedoch mit völlig unterschiedlichen Techniken gearbeitet haben. Darüberhinaus sollte der Technologietransfer zwischen diesen verschiedenen Arbeitsgebieten erleichtert werden.

Methodenspektrum

In den unterschiedlichen Gruppen stehen eine Vielzahl von biologischen Methoden zur Verfügung. Diese umfassen morphologische (Immunzytochemie, Licht- und Elektronenmikroskopie), physiologische (Einzelkanal- und Ganzzelleableitungen, ionenselektive Methoden), molekularbiologische (Sequenzierung, in situ-Hybridisierung, Expression rekombinanter Moleküle), biochemische und zellbiologische (primäre und organotypische Kultur, Zelllinien, Antikörperentwicklung) sowie pharmakologische (Rezeptorstudien) Methoden und Transplantationstechniken.

Einige Methoden, die für die Untersuchungen zur Funktion von Gliazellen wichtig sein können, werden noch von keiner Gruppe im bisherigen Interessentenkreis für den Schwerpunkt eingesetzt, sollen aber im Rahmen eines Schwerpunktes etabliert werden. Diese umfassen:

1. Einsatz von transgenen Mäusen zur Funktionsanalyse von Glia-spezifischen Genprodukten
2. in vitro Produktion monoklonaler Antikörper zur Identifizierung von Glia-spezifischen Antigenen
3. Entwicklung von neuen in situ Präparaten zum Studium von Neuron-Glia-Interaktionen
4. Konfokale Mikroskopie zur Analyse von Neuron-Glia-Wechselwirkungen im lebenden Präparat.
5. In situ Perfusion definierter Hirnbereiche, um Stoffwechselprodukte glialen Ursprungs zu untersuchen

Welchen Vorteil bietet der Schwerpunkt gegenüber anderen Organisationsformen in der DFG

An keinem Hochschulort in der Bundesrepublik Deutschland gibt es eine kritische Masse von Wissenschaftlern, die an Gliazellen arbeiten. Deswegen kann die angestrebte interdisziplinäre Forschung nicht im Rahmen eines Sonderforschungsbereiches erfolgen.

Gegenüber einer Fülle von Einzelanträgen bietet der Schwerpunkt folgenden wesentlichen Vorteil:

Über die bisher sporadisch existierenden Kollaborationen hinaus müssen in der Gliaforschung viele verschiedene Disziplinen zusammenarbeiten, um die komplexen Funktionen dieser Zellen verstehen zu lernen. Dazu bedarf es einer Organisationsform, die es ermöglicht, die Kommunikation (Informationsaustausch, Anregung, Kritik) zwischen den verstreuten Arbeitsgruppen zu erleichtern. Damit soll die Basis für interdisziplinäre Kooperationen geschaffen werden. Die regelmäßigen Schwerpunkttreffen bilden dazu die Grundlage.

Liste der Wissenschaftlerinnen und Wissenschaftler, die eine Aufforderung zur Antragstellung erhalten sollen.

Alle Gruppenleiter wurden im Vorfeld kontaktiert und haben sich an der Mitarbeit in einem Schwerpunkt bereiterklärt. Die vorläufigen Projektvorschläge sind nachstehend aufgeführt.

Dr. H. Althaus, MPI für experimentelle Medizin, Göttingen

Proliferation adulter Oligodendrozyten: Mechanismen der Initiation und Regulation.

Dr. M. Bähr, Neurologische Universitätsklinik, Tübingen

Es sollen Gewebe- und Transplantationsstudien über die Einflüsse von Astrozyten, Oligodendrozyten/Schwann-Zellen, Müller-Zellen und Mikroglia auf Zellüberleben, axonale Regenerationsfähigkeit und Synaptogenese adulter retinaler Ganglienzellen der Ratte durchgeführt werden.

Kooperationspartner:

G. Eschweiler, MPI für Entwicklungsbiologie, Tübingen

R. P. Bunge, University of Miami, USA

Prof. Dr. F. Bonhoeffer, MPI für Entwicklungsbiologie, Tübingen

Erst in allerletzter Zeit wurden Moleküle bekannt, die einen lenkenden Einfluß auf Axone haben. In einem Fall (Caroni & Schwab) sind sie auf Gliazellen exprimiert. In anderen Fällen ist diese Frage noch offen. Im retinotektalen System scheint es aber nicht unwahrscheinlich, daß Gliazellen einen lenkenden Einfluß auf retinale Axone haben könnten. Möglicherweise wird diese Frage schon in naher Zukunft beantwortet werden. Wenn Gliazellen Träger lenkender Moleküle sein sollten, die bei der Bildung topographischer Projektionen eine wichtige Funktion haben, werden sich Laboratorien, die sich mit der axonalen Lenkung beschäftigen, verstärkt der Gliazellen annehmen.

Dr. J. Deitmer, Biologie, Kaiserslautern

Gliazellen spielen eine wichtige Rolle bei der ionalen Homöostase im Nervensystem. Dazu gehört der kontrollierte aktive und passive Transport von Ionen über Zellmembranen. Die Mechanismen solcher Ionen-transportvorgänge an Gliazellen und deren Bedeutung für den Ionenhaushalt im Gehirn soll untersucht werden. Im Vordergrund stehen Messungen von Ionenaktivität, an Hand derer Aufschluß über Ionenbewegungen und -pufferungen gewonnen werden soll.

Prof. Dr. P. Gebicke-Härter, Pharmakologisches Institut, Freiburg

Hormonelle Interaktionen zwischen Astrozyten und Mikroglia repräsentieren als residente Makrophagen des Gehirns das Bindeglied zwischen dem Immun- und dem Nervensystem und können somit als die wichtigsten immunkompetenten Zellen des Gehirns angesehen werden. Die Regulation des mikroglialen Wachstums und ihre Differenzierung in reife Makrophagen sind von erheblicher Bedeutung für den Verlauf chronischer Erkrankungen und für die Heilung akuter Verletzungen im Zentralnervensystem.

Wir haben ein Kultursystem von Rattenastrozyten, das die Vermehrung dieser Zellen stark begünstigt. Da sich zudem die proliferierenden Zellen von Astrozytenrasen ablösen, ist es möglich, durch einfaches Abschöpfen des Nährmediums eine absolut reine Mikroglia-Kultur anzulegen.

Das Interleukin 3 (IL-3) und der Granulozyten-Makrophagen Colonie-stimulierende Faktor (GM-CSF) sind als Mitogene für Mikroglia beschrieben worden. Auch wir haben derartige Wirkungen in unseren isolierten Mikroglia gefunden. Darüberhinaus haben wir jedoch festgestellt, daß die isolierten Zellen selbst mRNA^{IL-3} enthalten, die jedoch nach deren Isolierung abnimmt. Die Vermutung liegt nahe, daß dieser autokrine Zyklus durch Faktoren initiiert und aufrechterhalten wird, die in den Astrozyten-Kulturen produziert werden.

Die Regulation der Genexpression von IL-3 und von IL-3 Rezeptoren in den isolierten Mikroglia, z. B. durch Lipopolysaccharid, Glucocorticoide oder Substanzen, die von kultivierten Astrozyten produziert werden, würde detaillierte Kenntnisse über ein autokrines, zelluläres System vermitteln, das biochemisch und molekularbiologisch bisher kaum untersucht, jedoch für neuroimmunologische Fragestellungen von eminentem Interesse ist.

Kooperationspartner:

H. Northoff und I. Rich, DRK-Blutspendezentrale, Ulm

J. Bauer, Neurologische Klinik, Freiburg

Prof. Dr. B. Hamprecht, Physiolog.-chemisches Institut, Tübingen

Die Erkenntnisse nehmen zu, daß a) Glucose keineswegs der einzige Brennstoff des Gehirns zur Energiegewinnung ist, und b) Astrozyten eine besondere Rolle im Energiestoffwechsel des Gehirns spielen. Deshalb soll an Astrozytenkulturen untersucht werden: 1) die Funktion des Astrozyten-Glycogens; 2) die Bedeutung des AMP-Cyclus für den Energiestoffwechsel des Gehirns; 3) die Frage, ob die Astrozyten Gluconeogenese betreiben können.

Prof. Dr. U. Heinemann, Physiologie, Universität Köln

Während der Ontogenese ist die Bereitschaft des Gehirns, epileptische Anfälle zu produzieren, größer als bei erwachsenen Tieren. Diese erhöhte Epilepsiebereitschaft ist teilweise auf eine nicht ausgereifte Elektrolytregulation zurückzuführen. Gliazellen spielen besonders bei der pH- und der Kaliumregulation eine wichtige Rolle. Wir wollen zunächst den Zeitgang der Kaliumregulation bei Normal-Tieren bestimmen, indem wir Gliazellen histologisch darstellen, das Ausmaß des Dye-couplings bestimmen, die Distanz ermitteln, über die durch intragliale Strominjektion extrazelluläre Kaliumerhöhungen sichtbar werden und schließlich räumliche Profile der Ionenänderung mit Änderungen des Gliamembranpotentials in Beziehung setzen. Wir wollen dann in der perinatalen Phase das Gehirn hypoxisch schädigen und feststellen, wieweit durch derartige Schädigung die Gliareifung beeinträchtigt werden kann. Wir gehen davon aus, daß infolge einer diffusen Gliose Kalium verstärkt umverteilt werden kann, wodurch u.U. die Ausbreitung epileptiformer Aktivität begünstigt wird. Schließlich wollen wir diese Regulationsaspekte bei Tieren mit einer genetischen Epilepsiedisposition mit und ohne hypoxische Schädigung untersuchen. Später sollen die Untersuchungen auch auf Aspekte der pH-Regulation ausgedehnt werden.

Dr. Heumann, MPI für Psychiatrie, Martinsried

Astrozyten wird bei der Plastizität von neuronalen Strukturen während der Entwicklung und in pathologischen Situationen eine wichtige Funktion zugeschrieben. Bei der "Aktivierung" von Astrozyten können zyklische AMP, die Proteinkinase C und das Proto-Oncogen *c-fos* eine Rolle spielen. Das Proto-Onkogen *ras* ist in isolierten Astrozyten zu finden (Klinz, FEBS Letters 257:333 - 336, 1989), aber die Funktion dieses G-Proteins ist bisher dort nicht untersucht worden. Zumindest in Fibroblasten verursacht *ras* eine Erhöhung von *c-fos*, und diese Wirkung des *ras*-Proteins kann durch intrazelluläre Injektion eines Inhibitors der Proteinkinase C blockiert werden (Gauthier-Rouvière et al., EMBO J. 9: 171 - 180, 1990). Das zu beantragende Projekt soll die Funktion von *ras* oder *ras*-ähnlichen Proteinen aus der Familie der kleinen G-Proteine in Astrozyten bei der "Aktivierung" und bei ihrer Wechselwirkung mit Neuronen untersuchen.

Kooperationspartner:

G. D. Borasio, Neurologische Klinik, Klinikum Großhadern, München

Dr. G. Jeserich, Biologie, Universität Osnabrück

Das Projekt befaßt sich mit der vergleichenden biochemischen Charakterisierung der myelinbildenden Gliazellen aus dem ZNS von Fischen, wobei insbesondere die Faktoren und Mechanismen der Regulation von Zelldifferenzierung und Gen-Expression unter in vitro Bedingungen analysiert werden sollen.

Kooperationspartner:

A. Roach, Mount Sinai Hospital Research Institute, Toronto, Canada

G. Lemke, Salk Institute, La Jolla, Californien, USA

D. Colman, Columbia University, New York, USA

M. Schwartz, The Weizmann Institute of Science, Rehovot, Israel

Dr. H. Kettenmann, Neurobiologie, Universität Heidelberg

Wir wollen die Rezeptoren, Membrankanäle und Ionengradienten von Mikrogliazellen beschreiben und charakterisieren. Diese Befunde bilden die Voraussetzung, direkte Membranreaktionen nach Stimulation dieser Zellen (z.B. mit Interferon) zu untersuchen.

Kooperationspartner:

B. R. Ransom, Yale University, New Haven, USA

R. K. Orkand, Institute of Neurobiology, San Juan, Puerto Rico

Dr. H. Korr, Klinikum der RWTH, Aachen

Mit der selben Methodik, die sich bei der Analyse der Gliaproliferation im Gehirn der unvorbehandelten adulten Maus bewährt hat, sollen die Vorgänge der Glia-Narbenbildung zellkinetisch analysiert und Möglichkeiten der Beeinflussung untersucht werden.

Kooperationspartner:

M. Sensenbrenner, Neurochimie du CNRS, Strasbourg, France

Prof. Dr. G. W. Kreutzberg, MPI für Psychiatrie, Martinsried

Molekulare Mechanismen der Aktivierung perineuronaler Gliazellen während der Regeneration von Motoneuronen.

Die Durchschneidung eines peripheren Motornerven, z.B. facialis, verursacht im dazugehörigen Ursprungskern eine retrograde Reaktion der Motoneuronen und verschiedene Begleitreaktionen der Gliazellen. Besonders prominent sind die Hypertrophie und Faserbildung der Astrozyten. Auch lokale Mikrogliazellen werden aktiviert, vermehren sich und exprimieren verstärkt Zytoskelett- und Immunomoleküle. Die interzellulären Signalmoleküle, die diese Veränderungen vermitteln, sind bisher unbekannt. In unserem Projekt möchten wir die molekularen Mechanismen erforschen, die bei der Übermittlung der Information von der verletzten Nervenzelle auf die umgebende Glia eine Rolle spielen. Wir gehen davon aus, daß ein solches Signalmolekül in den axotomierten Nervenzellen vermehrt gebildet, von diesem freigesetzt wird und dann die Gliazellen aktiviert. Eigene Vorarbeiten zeigen, daß ein Peptid als Kandidat in Frage kommt.

Dr. Ch. Manteuffel, Institut für Hirnforschung, Universität Bremen

Neuron-Glia-Interaktion bei Amphibien während der Entwicklung und der Regeneration

Die Rolle der Neuron-Glia-Interaktion während der Ontogenese und der Regeneration soll bei Amphibien, insbesondere Salamandern, untersucht werden, und zwar in Abhängigkeit von der (bei Amphibien stark variierenden) Genomgröße.

Dr. H. W. Müller, Neurologie, Universität DüsseldorfDr. Ch. M. Müller, MPI für Entwicklungsbiologie, Tübingen

Rolle von Astrogliazellen bei Langzeit-Potenzierung im Hippocampus.

Jüngere Untersuchungen am visuellen Cortex und am Hippocampus machen eine Beteiligung von Astroglia bei aktivitätsabhängiger neuronaler Plastizität wahrscheinlich. Diese Frage wird an Gewebekulturen und

Schnittpräparaten des Hippokampus der Ratte untersucht.

Kooperationspartner:

T. Bonhoeffer, Rockefeller University, New York, USA

J. Bolz, Friedrich-Miescher Laboratorium, Tübingen

W.J. Streit, University of Florida, USA

Prof. Dr. Ch. Pilgrim, Anatomie, Universität Ulm

Glia-Neuron-Interaktion während der Entwicklung des Striatums in vitro.

In Dissoziationskulturen aus dem Striatum embryonaler Ratten soll untersucht werden, wie Astroglia und Neurone sich in ihrer Entwicklung gegenseitig beeinflussen. Dabei interessieren sowohl die Bedeutung von Neurotransmittern für die Kontrolle von Proliferation und Differenzierung der Glia als auch eine mögliche regionalspezifische neuronotrophe Aktivität der Glia.

Kooperationspartner:

M. C. Bohn, University of Rochester, New York, USA

Dr. Risau, MPI für Psychiatrie, Martinsried

Die Endothelzellen der Gehirnbloodgefäße bilden bei höheren Lebewesen die Blut-Hirn-Schranke, eine Permeabilitäts-Barriere, die während der Embryonalentwicklung induziert wird durch Interaktion der in das Gehirn einwachsenden Kapillaren mit dem Hirngewebe. Der molekulare Mechanismus dieser Differenzierungsleistung der Hirnendothelien soll eingehend untersucht werden. Es gibt gute Evidenz dafür, daß Astrozyten in vivo die induzierten Zellen sind. Daher soll diese Induktion in vitro in Kokulturen von Astrozyten mit Endothelzellen untersucht werden. Die Expression spezifischer Blut-Hirn-Schranken-Moleküle sowie die Ausbildung eines undurchlässigen Zellmonolayers sollen dafür als Testsystem dienen. Zelloberflächenmoleküle, die spezifisch an der Blut-Hirn-Schranke exprimiert oder nicht exprimiert sind, sollen weiter funktionell charakterisiert und die Regulation ihrer Expression soll in vivo und in vitro erforscht werden. Hauptziel ist die Identifizierung der Faktoren, die die Blut-Hirn-Schranke induzieren.

Kooperationspartner:

K. Hossmann, MPI für neurologische Forschung, Köln

R. Hallmann, Stanford University

Prof. Dr. M. Schachner, Neurobiologie, Universität Heidelberg

Die Struktur-Funktionsbeziehungen des anti-adhäsiven Moleküls J1-160/180, das von Oligodendrozyten höherer Vertebraten synthetisiert wird, soll mit Hilfe zellbiologischer und gentechnologischer Methoden in vitro und in vivo untersucht werden. Hierbei sollen die Eigenschaften der J1-Glykoproteine bei der Ontogenese und Inhibition der zentralnervösen Regeneration bei Säugern im Vordergrund stehen.

Kooperationspartner:

H. Lübbert, Sandoz, Basel, Schweiz

M. Schwab, Institut für Hirnforschung, Universität Zürich, Schweiz

C. Stürmer, Friedrich-Miescher-Institut, Tübingen

L. Williams, Upjohn Co., Kalamazoo, MI

P. Wood, The Miami Project To Cure Paralysis, Miami, USA

Prof. Dr. W. R. Schlue, Zoologie I, Universität Düsseldorf

Dr. J. Schnitzer, MPI für Hirnforschung, Frankfurt

An der Regulation von pH-Wert und damit der Homöostase der ZNS ist u.a. das in Oligodendroglia lokalisierte Enzym Carbonsäure Anhydrase (CA-C) beteiligt. In der neuralen Retina, die im allgemeinen keine Oligodendroglia besitzt, wird diese Funktion den Müllerglia zugeschrieben. Die Kaninchenretina enthält als einzige unter den Säugern neben Müller- auch Oligodendroglia. Ziel der beantragten Untersuchungen soll sein, nachzuweisen, welche Gliazellsorte in dieser Spezies für pH-Regulation verantwortlich ist, bzw. ob und inwieweit dieses Enzym während der Ontogenese durch neuronale Aktivität beeinflusst wird.

Kooperationspartner:

S. Ghandour, Centre de Neurochimie du CNRS, Strasbourg, France

Dr. W. Seifert, MPI für biophysikalische Chemie, Göttingen

Gliazellen und synaptische Plastizität.

Untersuchungen in unserem Labor haben gezeigt, daß neurotrophische Wachstumsfaktoren wie FGF und EGF die synaptische Plastizität im ZNS modulieren können. Dabei wurde die Langzeit-Potenzierung am Hippocampus-Slice gemessen. Die Hypothese, daß diese Modulation über Glia-Zellen läuft, soll in diesem Projekt geprüft werden. Hier wollen wir an Zellkulturen von Astrozyten und Neuronen die Gen-Expression von FGF und EGF sowie von FGF-Rezeptor und EGF-Rezeptor durch in-situ-Hybridisierung untersuchen. Außerdem soll die Frage untersucht werden, ob Depolarisation zu erhöhter Synthese dieser Faktoren führt und ob sich elektrophysiologische Parameter der Zellen unter dem Einfluß dieser Faktoren ändern.

Prof. Dr. J. Sievers, Anatomisches Institut, Universität Kiel

Differenzierung der primären und sekundären radialen Glia in situ und in vitro.

Interaktionen von radialer Glia und mesenchymalen Zellen (Meningealzellen und Endothelzellen) in situ und in vitro (Chemotaxis, Zytodifferenzierung).

Interaktionen von Astrozyten und Entzündungszellen (Makrophagen, Monozyten).

Prof. Dr. Stoffel, Genetik, Universität Köln

Proteolipidprotein-Mutation und Oligodendrozytentod

Im Rahmen unserer Untersuchungen zur Myelinstruktur und Myelogenese untersuchen wir das hauptsächlich

integrale Membranprotein, das Proteolipidprotein, proteinchemisch und molekularbiologisch. Vom Protein über die cDNA wurde seine Genorganisation und X-Chromosomenlokalisierung von uns aufgeklärt. Dieses führte uns zur Untersuchung X-Chromosomen-gebundener Mutationen des PLP-Gens bei der Ratte in Form der myelindefizienten Ratte (md-rat) und zur Pelizaeus-Merzbacher-Krankheit beim Menschen.

Den Defekt der md-Ratte bestimmten wir als eine Punktmutation in Exon III, das eine transmembranale Helix kodiert. Theonin wird durch Prolin ersetzt (A -> C Transversion). Die Folge ist eine fehlende Myelinisierung, verbunden mit dem Tod der Oligodendrozyten.

Die Pelizaeus-Merzbacher (PM) Familie, die wir auf der genetischen Ebene untersuchten, ist durch eine Punktmutation im Exon IV thr¹⁵⁵ -> Ile (G -> A Transition) charakterisiert. In beiden Fällen liegen die Mutationen in transmembralen Helices mit der Ausbildung des gleichen Phänotyps. Unser Ziel ist es, auf zellbiologischer Ebene den pleiotropen Effekt der PLP-Mutationen verstehen zu können.

Dr. C. A. O. Stürmer, Friedrich Miescher Institut, Tübingen

Die Rolle der Gliazellen des optischen Nerven von Fischen für die Regeneration retinaler Axone.

Anders als in Mammaliern fördern Oligodendrozyten des optischen Nerven von Fischen das Wachstum retinaler Axone, in vitro auch das von Warmblütern. Ziel ist, die Interaktion regenerierender Axone mit diesen Fischgliazellen zu analysieren und die wachstumsfördernden Moleküle aufzuspüren.

Kooperationspartner:

S. Nona, UMIST, University of Manchester, England

J. C. Dillon, UMIST, University of Manchester, England

M. Schwab, Institut für Hirnforschung, Univ. Zürich, Schweiz

W. Dreyer, Caltech, Pasadena, USA

J. Vielmetter, Caltech, Pasadena, USA

P. Patterson, Caltech, Pasadena, USA

Dr. J. Trotter, Neurobiologie, Universität Heidelberg

Es ist geplant, neue Moleküle zu entdecken, die bei der frühen Interaktion von Oligodendrozyten-Vorstufen und myelinisierungs-kompetenten Neuronen eine Rolle spielen. Dieses Ziel soll mit Hilfe von monoklonalen Antikörpern erreicht werden, die spezifische Entwicklungsstadien der Oligodendrozyten repräsentieren.

Dr. R. Westermann, Anatomie und Zellbiologie, Universität Marburg

Gliazellen und neuronale Wachstumsfaktoren.

Es sollen die Bedeutung von basischen Fibroblastenwachstums-faktoren und transforming growth factor β 1-3 für Gliazellen (z.B. Wachstum, Invasivität Differenz, autocrine mechanism) untersucht werden.

Kooperationspartner:

J. Abraham, Mountain View, CA, USA

P. Boehlen, Pearl River, NJ, USA

G. Grothe, Marburg

U. Otten, Basel, Schweiz

U. Rausch, Marburg

A. Roberts, Bethesda, MI, USA

M. Sporn, Bethesda, MI, USA

K. Unsicker, Marburg

Prof. Dr. Wekerle, MPI für Psychiatrie, Martinsried

Im Gegensatz zu früheren neuroimmunologischen Konzepten ist das Zentralnervensystem keineswegs "hermetisch" vom zirkulierenden Immunsystem abgeschlossen. Aktivierte, aber nicht ruhende Lymphozyten sind in der Lage, durch die Bluthirnschranke in das ZNS einzudringen und mit den lokalen Gliaelementen in Interaktion zu treten. Eine spezielle Variante der lymphozytären Immunüberwachung als physiologische Konsequenz wie auch zelluläre Autoimmunreaktionen als pathologische Aberration sind aus diesem Wanderverhalten abzuleiten.

Die Interaktionsmechanismen zwischen intracerebralen Lymphozyten und lokalen Gliazellen sind daher von besonderer Bedeutung.

Dr. H. Wolburg, Pathologie, Universität Tübingen

Unser Ziel besteht in der Charakterisierung der bisher nur im Gefrierbruchbild darstellbaren orthogonalen Partikelkomplexe der Astroglia-membran. Ebenso sind wir an der astroglia-endothelialen Interaktion im Rahmen der Induktion der Blut-Hirn-Schranke interessiert. Die Untersuchungen bedienen sich molekular-biologischer, biochemischer, immunocytochemischer und elektronen- mikroskopischer Methoden.

Prof. Dr. J. R. Wolff, Anatomie, Universität Göttingen

Anlagen

Adressenliste der Mitglieder

Brief von N. Baumann bezüglich eines 'French Glial Cell Club'