



Schutz oder Neuaufbau: Neuroprotektive Effekte des Transforming Growth Faktors- β_1 auf Kosten einer reduzierten Neurogenese?

Ludwig Aigner, Jürgen Winkler und Ulrich Bogdahn

Zusammenfassung

Mit zunehmender Komplexität des Nervensystems schwindet in der Phylogenie die Fähigkeit zur regenerativen Erneuerung. Dieses Defizit wird teilweise durch neuroprotektive Strategien kompensiert, die allerdings in der Regel unzureichend sind und chronisch fortschreitende neurodegenerative Erkrankungen nicht aufhalten können. Mild verlaufende entzündliche Veränderungen werden praktisch bei allen chronisch neurodegenerativen Erkrankungen beobachtet und spielen wohl für deren Progression eine entscheidende Rolle. Die Regulation dieser Immunantworten rückt immer mehr ins Rampenlicht: Sie dürfen im Gehirn nur moderat ablaufen, um verbleibende Strukturen nicht allzu sehr zu schädigen. Transforming Growth Faktor (TGF)- β_1 ist ein bei der Regulation von Entzündungsreaktionen im Gehirn maßgeblich beteiligtes Molekül; es greift – meist als Suppressor – in die Modulation der Zellproliferation von Mikroglia und Astrozyten ein. Neuere Daten weisen darauf hin, dass TGF- β_1 auch die Proliferation neuraler Stamm- und Vorläuferzellen im adulten ZNS beeinflusst: Unter Einwirkung von TGF- β_1 werden weniger neue Nervenzellen gebildet. Dieser Effekt ist das Ergebnis einer reduzierten Proliferation adulter Stamm- und Vorläuferzellen. Auch im Verlauf vieler neurodegenerativer Erkrankungen, wie bei Morbus Parkinson oder Morbus Alzheimer, bzw. mit zunehmendem Alter proliferieren weniger Stammzellen im Gehirn. Gleichzeitig ist auch bekannt, dass das Gehirn unter solch pathologischen Bedingungen (und ebenso im Alter) die Expression von TGF- β_1 steigert. Vor diesem Zusammenhang verstärken sich die Hinweise, wonach TGF- β_1 eine zentrale Rolle bei der Entstehung neurodegenerativer Erkrankungen zukommen könnte. Das Ziel, die Expression des Faktors TGF- β_1 zu beeinflussen, stellt bei der Suche nach Wegen zum Eindämmen neurodegenerativer Erkrankungen einen viel versprechenden Ansatz dar. Vor einer therapeutischen Modulation des TGF- β -Spiegels sind jedoch die vielfältigen, oft gegensätzlichen Wirkweisen zu berücksichtigen, welche dieser Faktor je nach zellulärem Kontext ausübt. Demnach kann TGF- β_1 einerseits neuroprotektiv wirken, andererseits aber auch die Entstehung neuer Nervenzellen und damit den Neuaufbau verhindern.

Abstract

The regenerative potential of the nervous system is decreasing with growing complexity along the phylogenetic tree. This deficit is partially compensated by neuroprotective strategies, which are, however, in most cases insufficient and not capable to halt the disease progression. Virtually all neurodegenerative diseases are associated with inflammatory responses, which play important roles for the development of the disease. The mechanisms regulating these immune responses were moving into the focus of research: typically, the immune system is dampened down to prevent the attack of remaining structures and functions. Transforming growth factor (TGF)- β_1 down-regulates the immuneresponse and inhibits proliferation of microglia and astrocytes. Recent data indicate that TGF- β_1 also blocks the proliferation of neural stem and progenitor cells. Reduced neurogenesis is also observed along the course of neurodegenerative diseases such as Parkinson's and Alzheimer's disease and during aging. These conditions are associated with increased levels of TGF- β_1 opening the possibility that TGF- β_1 might be key player in the pathogenetic processes and in the functional deficits associated with these diseases. Modulating TGF- β_1 signaling might be a future therapeutic strategy. However, the pleiotropic activities of TGF- β_1 require a careful consideration, since TGF- β_1 has neuroprotective activity and at the same time inhibitory effects on neurogenesis.

Key words: neurogenesis; neural stem cells; neurodegenerative diseases; CNS repair; cytokines

Einleitung

TGF- β_1 ist ein Mitglied der TGF- β -Superfamilie, welche mehr als 100 verschiedene Proteine zählt, rund 40 davon sind allein den Säugetieren zugeordnet. Zu dieser Proteinfamilie gehören unter anderem Aktivine und Inhibine, Bone Morphogene Proteine (BMPs) und bestimmte Faktoren für Wachstum und Differenzierung (growth / differentiation factors = GDFs), aber auch eine kleine Gruppe multifunktionaler Zytokine, die TGF- β s. Letztere Unterfamilie umfasst bei Säugern drei verschiedene Isoformen: TGF- β_1 , TGF- β_2 und TGF- β_3 (Massague 1998; Bottner et al. 2000). TGF- β_1 wird in einer 391 Aminosäuren langen Vorstufe synthetisiert, aus deren C-terminalen 112 Aminosäuren das reife Peptid entsteht. Die Zelle sezerniert alle TGF- β s als inaktive Vorläuferproteine. Bevor diese an die Zielstruktur auf der Zelloberfläche binden können, müssen sie aktiviert werden, was durch die Abtrennung des am Aminoterminal gelegenen Sekretionssignals zusammen mit der Prodomäne geschieht. Die dreigliedrige Struktur der TGF- β s (Signalpeptid für die Sekretion, Prodomäne, reifes Protein) entspricht dem typischen Aufbau sezernierter Signalmoleküle. Die biologisch aktive Form des TGF- β_1 ist ein Homodimer, bestehend aus zwei jeweils 12,5 kD großen Peptiden, welche durch Disulfidbrücken miteinander verbunden sind (Bottner et al. 2000; Dennler et al. 2002).

Wie die TGF- β s schließlich ihre oft sehr vielfältigen Wirkweisen auf zellulärer Ebene entfalten, liegt teilweise noch im Dunkeln. Der Signaltransduktionsweg ist im Prinzip recht einfach: Alle drei TGF- β s kontaktieren dasselbe Serin-Threonin-Kinase-Rezeptorsystem, bestehend aus den Rezeptortypen I und II. Um am Ende trotzdem aus der Vielfalt der möglichen Effekte, welche den Faktoren zugeschrieben werden, den richtigen auszuwählen, müssen weitere Modulatoren eingreifen. Vermutlich führen (1) die Dauer der Bindung an den Rezeptor, (2) die örtliche Verteilung des Proteins, (3) Unterschiede in der Struktur der Rezeptoren, sowie (4) das Zusammenwirken mit zahlreichen weiteren extrazellulären und intrazellulären Inhibitoren bzw. Aktivatoren dazu, dass die im jeweiligen Kontext beabsichtigte biologische Wirkung eintritt (Massague et al. 2000; Dennler et al. 2002).

TGF- β_1 wurde 1981 entdeckt. Seinen Namen bekam es wegen seiner transformierenden Eigenschaften, das heißt aufgrund der Fähigkeit, Nieren- und Fibroblasten-Zelllinien von Ratten vermehrt zu Wachstum anzuregen (Moses et al. 1981; Roberts et al. 1981). Später wurde allerdings klar, dass die biologische Aktivität des TGF- β_1 nicht auf die wachstumsfördernde Wirkung beschränkt ist, sondern

das Protein vielfältige andere Aufgaben übernehmen kann (Roberts 1998): TGF- β_1 ist im adulten Organismus ein nach mehreren Richtungen wirksames Zytokin mit einer zentralen Rolle in der Wiederherstellung von Geweben (Border und Noble 1997). Es reguliert Proliferation, Differenzierung und das Überleben vieler verschiedener Zellen. TGF- β_1 wird in zahlreichen Tumoren verstärkt exprimiert, es tritt als Tumor-Suppressor-Protein auf, kann das Fortschreiten der Krebserkrankung aber auch fördern (Derynck et al. 2001). Dieser Artikel soll die unterschiedlichen Funktionen der TGF- β s, insbesondere von TGF- β_1 , zusammenfassen. Er schließt neue funktionelle Aspekte hinsichtlich der Regulation adulter Neurogenese unter dem Einfluss von TGF- β_1 mit ein.

Die Expression von TGF- β im ZNS

Erst seit den 1990er Jahren ist bekannt, dass alle drei TGF- β s auch im Nervensystem exprimiert werden, und zwar sowohl durch Neuronen als auch durch gliale Zellen (zur

Übersicht: Bottner et al. 2000). Die meisten Daten zur Expression im ZNS stammen aus Arbeiten, die sich mit der Gehirnentwicklung beschäftigen. Allgemein gilt für die drei Vertreter der TGF- β -Gruppe: Während TGF- β_2 und - β_3 im ZNS nahezu überall anzutreffen und meist koexprimiert sind, findet sich Expression von TGF- β_1 vornehmlich nach Verletzungen des ZNS. Allerdings nehmen die Hinweise zu, wonach TGF- β_1 auch für Entwicklungsvorgänge äußerst bedeutsam sein könnte.

TGF- β_2 und - β_3 und deren Rezeptoren werden während der frühen Embryonalentwicklung in der Chorda Dorsalis, in der Bodenplatte und in der Mittelhirnanlage exprimiert, wo sie in Synergie mit anderen Wachstumsfaktoren das Überleben dopaminergischer Neurone unterstützen; auch kommt ihnen hier offensichtlich eine Rolle in der Regulation neuronaler Migration und Differenzierung, sowie darüber hinaus für die Proliferation und Differenzierung glialer Zellen zu (Poulsen et al. 1994; Kriegstein et al. 1998a; Kriegstein et al. 1998c; Farkas

et al. 2003; Roussa et al. 2004; Roussa und Kriegstein 2004). Gliazellen, darunter Radiale Glia, und auch Neurone exprimieren TGF- β_2 und - β_3 während der Entwicklung (Flanders et al. 1991; Pelton et al. 1991; Miller 2003). Im adulten System sind TGF- β_2 und - β_3 in allen Arealen des ZNS weit verbreitet und werden ebenfalls sowohl von Glia als auch von Neuronen exprimiert (Flanders et al. 1998; Bottner et al. 2000; Unsicker und Strelau 2000).

Im Vergleich zu den Expressionsdaten, welche für TGF- β_2 und - β_3 vorliegen, sind die Daten zur Verbreitung von TGF- β_1 im ZNS etwas weniger einheitlich, was durch eine unterschiedliche Spezifität der verwendeten Antikörper begründet sein mag. Es herrscht jedoch Übereinstimmung, dass im intakten adulten Gehirn TGF- β_1 vorwiegend im choroidalen Plexus und in der Hirnhaut zu finden ist, es nach Verletzungen aber auch von astroglialen und neuronalen Zellen und vor allem von Mikroglia exprimiert wird (Flanders et al. 1991; Unsicker et al. 1991; Constam et al. 1992; Bottner et al. 2000;

Visit us in Göttingen and discover...

The leading tools in neuroscience research

At MBF, we are dedicated to providing you with the most comprehensive microscopy image analysis solutions and the best support in the industry. We invite you to view our latest product offerings, including our new multi-channel confocal stereology system.

NeuroLucida® > Neuroanatomical Analysis

Stereo Investigator® > Unbiased Stereology

AutoNeuron® > Automated Neuron Tracing

Virtual Slice™ > Full-Slide Imaging



MicroBrightField Europe e.K.

web www.mbfbioscience.com | email info@mbfbioscience.com | phone +49 (0)391 732 6989

Providing solutions to neuroscience researchers for over 18 years

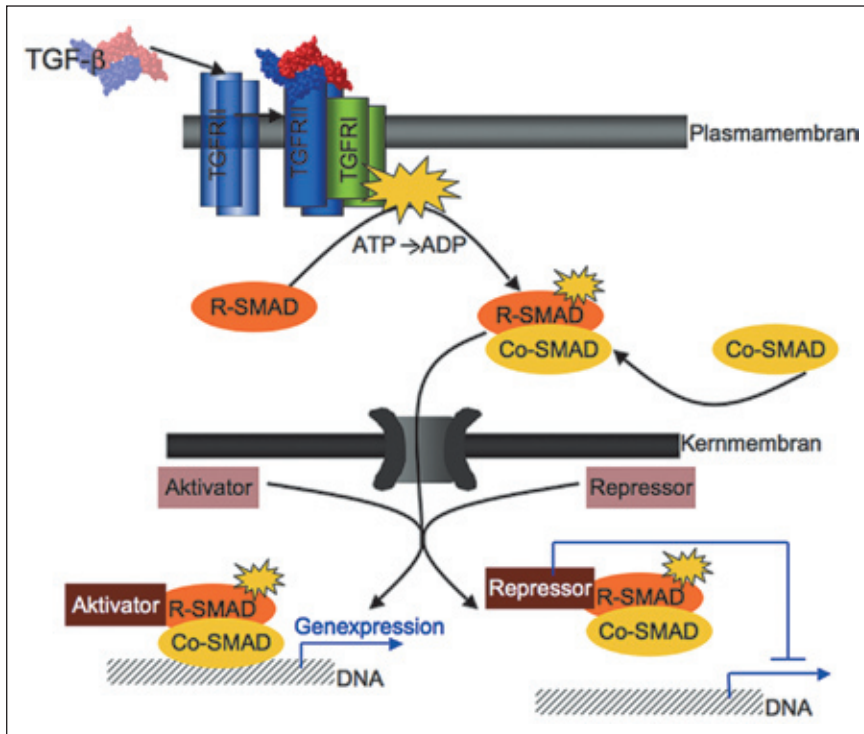


Abb. 1: Signalkaskade von TGF- β_1 (siehe Text)

Zhu et al. 2000; Unsicker und Kriegelstein 2002). Nachgewiesen ist TGF- β_1 -Expression darüber hinaus in kultivierten Neuronen und Astrozyten (Lindholm et al. 1992; Morganti-Kossmann et al. 1992; Vivien et al. 1998; de Sampaio e Spohr et al. 2002; Mittaud et al. 2002; Sousa Vde et al. 2004). Daneben gibt es Hinweise auf die Expression von TGF- β_1 in proliferativen Regionen während der Kortextentwicklung sowie in der gesamten kortikalen Platte (Miller 2003).

Signaltransduktion durch TGF- β

Die Wirkung von aktivierten TGF- β s auf die Zielzelle wird über Rezeptoren vom Typ I (TGFRI, 53 kDa), Typ II (TGFRII, 70-100 kDa) und Typ III (TGFRIII, 200-400 kDa) an der Zelloberfläche vermittelt (Massague 1990). Derzeit sind sieben verschiedene Rezeptoren vom Typ I und fünf vom Typ II beschrieben (Bierie und Moses 2006). Zelltyp-spezifisch exprimierte Rezeptoren spielen neben anderen Modulator-Molekülen eine Rolle, um unterschiedliche zelluläre Effekte durch TGF- β zu vermitteln (Shi und Massague 2003).

Rezeptoren vom Typ I und II sind Glykoproteine und zählen zur Klasse der transmembranen Serin-Threonin-Kinase-Rezeptoren. Sie bestehen aus einer kurzen, Cystein-reichen extrazellulären Domäne zur Bindung des Liganden, einem Transmembransegment

und einer intrazellulären Region mit Serin-Threonin Kinase-Aktivität (Massague 1992; Wrana et al. 1994; Massague 1998; Bottner et al. 2000; Massague und Chen 2000; Shi und Massague 2003). Rezeptoren vom Typ III (Betaglycan und Endoglin) vermitteln nicht direkt ein Signal, sondern erhöhen die Affinität des TGF- β_2 für den TGFRII und ermöglichen so die Bindung dieses Liganden. TGF- β_1 und - β_3 können dagegen unabhängig von TGFRIII an TGFRII andocken (Bierie und Moses 2006).

Während die Typ II – Rezeptor - Kinase ständig aktiv ist, muss die Typ I - Rezeptor - Kinase zunächst aktiviert werden. Dieser Vorgang beginnt mit dem Binden von (zum Beispiel) TGF- β_1 an einen Typ II - Rezeptor (Abbildung 1). Anschließend lagert sich der Ligand zusätzlich an einen Rezeptor vom Typ I an, wodurch sich ein kurzlebiger Komplex aus den Rezeptoren I und II sowie TGF- β_1 ausbildet. Berücksichtigt man die dimere Struktur der TGF- β -Liganden, so handelt es sich bei diesem Rezeptorkomplex wohl um einen tetrameren Komplex aus je zwei Rezeptoren vom Typ I bzw. II (Yamashita et al. 1994).

Typ I - Rezeptoren besitzen eine stark konservierte Sequenz, welche reich an Glycin und Serin ist und auch als GS-Domäne bezeichnet wird (Shi und Massague 2003). Im heteromeren Komplex, bestehend aus Ligand und Rezeptoren, transphosphoryliert

die Typ II - Rezeptor - Kinase die GS-Domäne des Typ I - Rezeptors (Wrana et al. 1994). Durch die Phosphorylierung kommt es zu einer Änderung der Konformation des Typ I - Rezeptors, welche mit der Aktivierung von dessen Kinase einhergeht (Dennler et al. 2002). Aktivierte Typ I - Rezeptoren können im Anschluss mit einer Reihe von spezifischen, zytoplasmatischen Proteinen interagieren. Als wichtigste Gruppe ist hier die Familie der Smad-Proteine zu nennen; Smads sind Vertebraten-Homologe zu den Sma bzw. Mad Proteinen aus *Caenorhabditis elegans* bzw. *Drosophila melanogaster* (für einen Überblick siehe Gomes et al. 2005).

Charakteristisch für Smad-Proteine ist das Vorhandensein zweier bestimmter Domänen, MH1 und MH2 (mad homology domains), am Amino- bzw. am Carboxyende gelegen; MH1 wird für die Bindung an die DNA, MH2 für die Interaktion mit anderen Proteinen verantwortlich gemacht, darunter u. a. Inhibitoren und Aktivoren des Smad-Systems (Shi et al. 1998). Nach deren strukturellen und funktionellen Eigenschaften unterteilt man die Smads in drei Gruppen: rezeptorregulierte „R-Smads“ (Smad1, Smad2, Smad3, Smad5, Smad8), „Co-Smads“ (Smad 4) und inhibitorische „I-Smads“ (Smad6, Smad7) (Dennler et al. 2002). Rezeptorregulierte Smads werden direkt durch die Typ I - Rezeptor - Kinasen an Serinresten des Carboxyendes phosphoryliert und somit aktiviert (Souhelnitskyi et al. 1997). Für den TGF- β_1 -Signalweg sind dabei vor allem Smad2 und Smad3 von Bedeutung (Nakao et al. 1997b). Nach der Aktivierung formen die „R-Smads“ über ihre MH2-Domänen Komplexe mit dem „Co-Smad“ 4. Der entstandene Smad-Proteinkomplex wandert in den Nukleus, um dort auf DNA-Ebene die Transkription der Zielgene zu regulieren (Dennler et al. 2002). Die inhibitorischen Smads wirken als Antagonisten, indem sie die Aktivierung signaltransduzierender „R“- und „Co-Smads“ verhindern. „I-Smads“ interagieren effizient mit Typ I - Rezeptoren und konkurrieren mit „R-Smads“ um die Bindung an den aktivierten Typ I - Rezeptor (Imamura et al. 1997; Nakao et al. 1997a).

Zusammengefasst besteht die zelluläre Signalübertragung, welche durch aktiviertes TGF- β angestoßen wird, aus (1) der Bindung des jeweiligen TGF- β an ein spezifisches TGFRI/II - Rezeptorpaar, (2) der Aktivierung der GS-Domäne des TGFRI durch TGFRII, (3) der Phosphorylierung intrazellulärer Smads durch den aktivierten TGFRI sowie (4) der Transduktion aktivierter Smads in den Nukleus, wo diese direkt und im Zusammenspiel mit weiteren Regulatoren die Genexpression beeinflussen; das TGF- β -vermittelte Signal wird schließlich (5) durch Ubiquitinylierung



Tab. 1: Funktionen von TGF- β_1 im adulten ZNS

Immunmodulation	
Fördert Wundheilung und Immunsuppression	(Suzumura et al. 1993; Pratt und McPherson 1997; Boche et al. 2006)
Migration	
Fördert Migration von Astrozyten und beeinflusst deren Genexpression	(Labourdette et al. 1990; Toru-Delbaffue et al. 1990; Baghdassarian et al. 1993; Laping et al. 1994; Gagelin et al. 1995; Siegenthaler und Miller 2004; Gomes et al. 2005)
Extrazelluläre Matrix	
Produktion extrazellulärer Matrix	(Plow et al. 1995; Wyss-Coray et al. 1995; Buisson et al. 1998; Docagne et al. 1999; Docagne et al. 2002; Brionne et al. 2003)
Neuroprotektion	
Fördert das Überleben von Neuronen	(Flanders et al. 1998; Krieglstein et al. 1998a; Krieglstein et al. 1998c; Krieglstein et al. 1998b; Brionne et al. 2003; Roussa et al. 2004)
Zellproliferation	
Inhibiert gliale und mikrogliale Zellteilung	(Johns et al. 1992; Lindholm et al. 1992; Morganti-Kossmann et al. 1992; Baghdassarian et al. 1993; Hunter et al. 1993; McKinnon et al. 1993; Suzumura et al. 1993; Vergeli et al. 1995; Rich et al. 1999)
Inhibiert Neuroblastenproliferation	(Constam et al. 1994; Miller und Luo 2002; Close et al. 2005)
Inhibiert Proliferation neuraler Stamm- und Vorläuferzellen und Neurogenese	Buckwalter et al. 2006 Wachs et al. 2006)

bzw. proteasomalen Abbau der Smads wieder abgeschaltet (Abbildung 1) (Massague 2000).

Rezeptoren für TGF- β im ZNS

Die zur Signalübertragung erforderlichen Rezeptortypen TGFRI und TGFRII sind im ZNS – sowohl embryonal als auch adult – weit verbreitet (Bottner et al. 1996; Vivien et al. 1998; Bottner et al. 2000). Die mRNA des zur Aktivierung des TGFRI benötigten TGFRII findet sich im Gehirn in verschiedensten Bereichen – darunter u. a. im zerebralen Kortex, Mittelhirn, Kleinhirn und Hirnstamm – und in einer Vielzahl von Zellen (Neuronen, Astroglia, Mikroglia, Endothelzellen und anderen nicht-neuronalen Zellen wie jenen des choroidalen Plexus) (Morita et al. 1996; Ata et al. 1999; De Groot et al. 1999; Sousa Vde et al. 2006). TGFRI und TGFRII werden auch von radialen Gliazellen exprimiert (Galter et al. 1999; Miller 2003), was auf eine mögliche Bedeutung des TGF- β -Systems für diesen Zelltyp hindeutet, der inzwischen während der Gehirnentwicklung als Stamm- oder Vorläuferzelle für neurale Zellen identifiziert wurde (Malatesta et al. 2003). Wir fanden Expression des TGFRII auch in den beiden neurogenen Regionen des adulten Gehirns, dem Hippocampus (HC) und der Subventrikulärzone (SVZ). Im HC waren TGFRII-immunreaktive Zellen vornehmlich im Gyrus dentatus lokalisiert, im Bereich der

SVZ fand sich der Rezeptor in Zellen, welche den neuralen Stammzellmarker Nestin ko-exprimierten (Wachs et al. 2006). Auch in vitro, an kultivierten adulten neuralen Stammzellen (aNSZ) aus der SVZ von Ratten, konnte die Expression von TGFRI und TGFRII mRNA und TGFRII Protein nachgewiesen werden (Wachs et al. 2006).

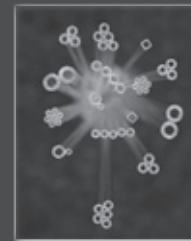
Funktionen von TGF- β im adulten Nervensystem

Wie auch überall anders im Körper, so ist die Wirkung von TGF- β_1 auch im ZNS stark vom jeweiligen molekularen Kontext abhängig. TGF- β_1 spielt im intakten Nervensystem vor allem während der Entwicklung eine Rolle, im Adulten ist die Funktion von TGF- β_1 vorwiegend im Zusammenhang mit Läsionen und degenerativen Erkrankungen zu sehen (Tabelle 1).

TGF- β_1 als Entzündungsmodulator im ZNS. Schädigungen am ZNS gehen mit einer Aktivierung von Mikroglia einher. Diese Beobachtung gilt für jede Art von Schaden, sei er durch akut entzündliche Vorgänge (wie bei der Multiplen Sklerose oder bei einer Enzephalitis), durch genetisch determinierte oder andere Formen der Neurodegeneration (z. B. Chorea Huntington, Morbus Parkinson, Alzheimersche Erkrankung) oder durch ischämische / hypoxische Ereignisse (z. B. Schlaganfall, Herzstillstand) verursacht. Konkrete Stimuli der Entzündung sind dem-

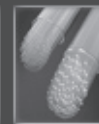
glas für
wissenschaft
labor
industrie
medizin
technik

hilgenberg



Glaskapillaren

in verschiedenen Formen, Längen & Glasarten bestens geeignet zur Herstellung von Mikropipetten und Mikroelektroden



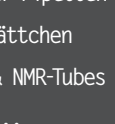
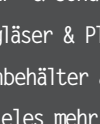
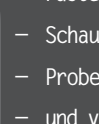
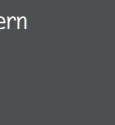
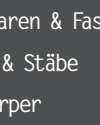
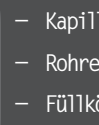
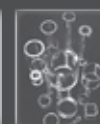
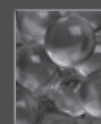
Mikropipetten

vorgezogene Mikropipetten und Mikroelektroden gefertigt nach Ihren Wünschen aus hochwertigem Borosilicatglas oder Sondergläsern



Füllnadeln

Spezialnadeln aus Glas mit Luer-Anschluss. Ideal zum blasenfreien Befüllen von Mikropipetten bis in die Spitze



www.hilgenberg-gmbh.de

info@hilgenberg-gmbh.de

+49 (0) 5661 7303-0



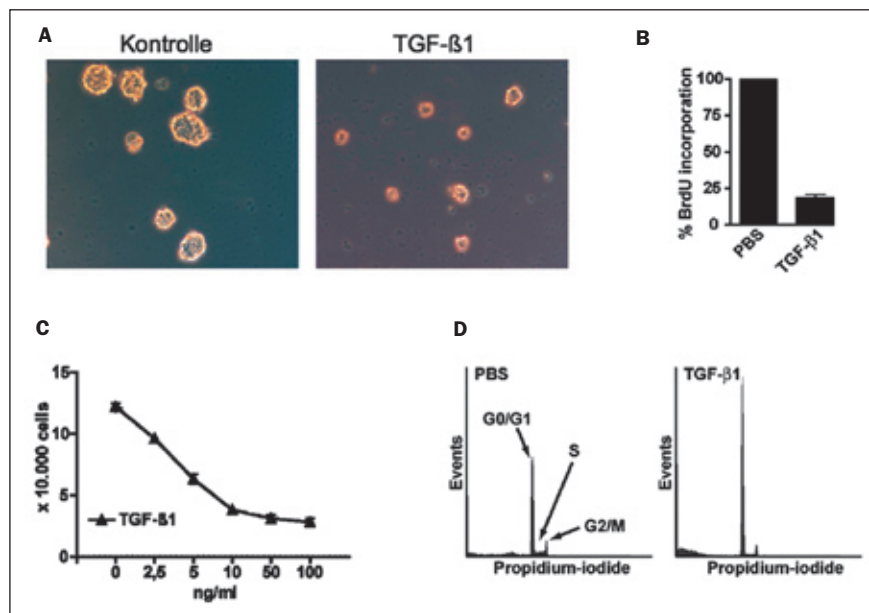


Abb. 2: TGF- β_1 hemmt die Proliferation neuraler Stamm- und Vorläuferzellen. (A) TGF- β_1 hemmt die Expansion neuraler Stamm- und Vorläuferzellkulturen: die Größe von Neurosphären ist verringert, die Anzahl der Neurosphären ist unverändert. (B) TGF- β_1 behandelte Kulturen inkorporieren weniger BrdU. (C) Der Effekt auf die Zellexpansion ist dosisabhängig und, (D) von einer Zellzyklusarretierung in G0/G1 begleitet (modifiziert nach Wachs et al. 2006).

nach u.a. Signalmoleküle, die von gestressten / sterbenden Neuronen ausgesendet werden, eine übermäßige Anhäufung von Protein-Aggregaten oder aber die fehlerhafte Regulation der Immunantwort (Wyss-Coray und Mücke

2002). Mikrogliale Zellen sezernieren nach ihrer Aktivierung verschiedene Signalgebende Zytokine, die schwere Entzündungsreaktionen dämpfen und neuroprotektiv wirken. Zu diesen Zytokinen zählt auch TGF- β_1 . In

der Folge kann dieses Molekül die Aktivierung sowie die Proliferation der Mikroglia unterdrücken (Suzumura et al. 1993). Es scheint demnach die Entzündungsantwort nach einem entsprechenden Schaden am ZNS regulieren und begrenzen zu können (Boche et al. 2006).

TGF- β_1 beeinflusst Zellmigration und -mobilität im ZNS. Mehrere Arbeiten demonstrierten einen Einfluss von TGF- β_1 auf die Migration und Motilität von Astrozyten. In vitro vermindert TGF- β_1 die Zell-Zell-Kontakte der Astrozyten und fördert fokale Kontakte, wodurch sich die Motilität der Zellen erhöht und folglich auch ihre Morphologie verändert (Baghdassarian et al. 1993; Siegenthaler und Miller 2004) (zusammengefasst in Gomes et al. 2005). Die Modulation des Migrationsverhaltens korreliert mit einer Umgestaltung des Zytoskeletts und mit veränderter Genexpression (Labourette et al. 1990; Toru-Delbauffe et al. 1990; Laping et al. 1994; Gagelin et al. 1995).

TGF- β_1 beeinflusst die Produktion extrazellulärer Matrix. Nach Verletzungen des ZNS spielt TGF- β_1 eine bedeutende Rolle in der Entstehung von Narben und beeinflusst dabei maßgeblich die Gestalt der extrazellulären Matrix (ECM). Auch im intakten ZNS besitzt das Molekül die Fähigkeit, die ECM zu verändern. In Kulturen primärer Astrozyten steigert TGF- β_1 das Vorkommen von Laminin und Fibronectin sowie deren Integration in die ECM. Ebenso kommt es in transgenen Mäusen, die TGF- β_1 - spezifisch in Astrozyten überexprimieren, zu einer Anhäufung der ECM-Moleküle Laminin und Fibronectin (Wyss-Coray et al. 1995). Dazu passend zeigen TGF- β_1 -Knockout - Mäuse eine verminderte Expression von Laminin (Brionne et al. 2003). Weitere Angriffspunkte für TGF- β_1 an der ECM scheinen unter anderem der Inhibitor des Typ-1 - Plasminogen - Aktivators, für den eine Hochregulation durch TGF- β_1 beschrieben ist, sowie Serin-Proteasen zu sein (Plow et al. 1995; Buisson et al. 1998; Docagne et al. 1999; Docagne et al. 2002). TGF- β_1 spielt im Rahmen seines stimulierenden Einflusses auf die Produktion von ECM-Molekülen eine bedeutende Rolle für die Bildung der Gliaarbe nach Läsionen des ZNS (Moon und Fawcett 2001).

TGF- β_1 als Überlebens- und neurotropher Faktor. Bekannt ist, dass TGF- β_1 eine Rolle für das Überleben von Neuronen spielt und neuroprotektive Wirkung auf eine Vielzahl peripherer und zentraler Neurone entfaltet (Kriegelstein et al. 1998a; Kriegelstein et al. 1998c; Kriegelstein et al. 1998b; Roussa et al. 2004). Der Verlust von TGF- β_1 in TGF- β_1 deletierten Mäusen wirkt sich negativ auf die neuronale Überlebensrate aus, wie anhand

Tab. 2: Erkrankungen des Zentralnervensystems, bei denen die Expression von TGF- β_1 erhöht ist

Neurodegenerative Erkrankungen	
Morbus Alzheimer	(van der Wal et al. 1993; Peress und Perillo 1995; Luterma et al. 2000; Grammas und Ovas 2002; Tarkowski et al. 2002)
Morbus Parkinson	(Mogi et al. 1995; Vawter et al. 1996)
Vaskuläre Demenzen	(Tarkowski et al. 2002)
Amyotrophe Lateralsklerose	(Hou et al. 2002; Ilzecka et al. 2002)
Diabetische Neuropathie	(Pfeiffer et al. 1996)
Akute Schädigung	
Ischämie	(Klempt et al. 1992; Wiessner et al. 1993; Lehrmann et al. 1995; Wang et al. 1995; Knuckey et al. 1996; Krupinski et al. 1996; Lehrmann et al. 1998; Ali et al. 2001; Martinez et al. 2001)
Subarachnoidale Blutung	(Flood et al. 2001)
Hydrocephalus	(Kitazawa und Tada 1994; Whitelaw et al. 1999; Takizawa et al. 2001)
Rückenmarksverletzung und -kontusion	(Semple-Rowland et al. 1995; Bareyre et al. 2004)
Epilepsie	(Aronica et al. 2000)
Exzitatorische Läsion	(Acarin et al. 2000)
Neuroinflammatorische Erkrankungen	
Multiple Sklerose	(Link et al. 1994; Rolnik et al. 1997; Nicoletti et al. 1998; De Groot et al. 1999)
Guillain-Barre Syndrom	(Sindern et al. 1996; Dahle et al. 2003)
Experimentelle Autoimmunencephalitis	(Kiefer et al. 1996)
Experimentelle Autoimmunneuritis	(Kiefer et al. 1993; Kiefer et al. 1996)

des Gewebes der Tiere und an Zellkulturen gezeigt werden konnte (Brionne et al. 2003). Die Gehirne dieser Tiere zeichnen sich aus durch vermehrt apoptotische Neurone, eine reduzierte Expression von Laminin und eine weit verbreitete Mikroglia (Brionne et al. 2003).

TGF- β_1 wirkt zytostatisch und inhibiert Neurogenese. TGF- β_1 besitzt – wohl abhängig vom zellulären Umfeld – unter anderem stark antiproliferative Eigenschaften. Der erste Zelltyp, für den proliferationshemmende Effekte durch TGF- β_1 beschrieben wurden, waren *in vitro* kultivierte Astrozyten (Johns et al. 1992; Lindholm et al. 1992; Morganti-Kossmann et al. 1992; Baghdassarian et al. 1993; Rich et al. 1999). Der Faktor konnte dabei die Zellteilungsrate entweder unmittelbar beeinflussen, oder aber er trat als Antagonist auf zu anderen Wachstumsfaktoren wie FGF, EGF, PDGF, IL β und Interleukin 2 (Hunter et al. 1993; Vergeli et al. 1995). TGF- β_1 scheint nicht nur die Proliferation der Astrozyten zu hemmen, sondern gleichzeitig deren Differenzierung zu fördern (de Sampaio e Spohr et al. 2002; Sousa Vde et al. 2004). Daneben bremst TGF- β_1 auch die Proliferation mikroglialer und oligodendroglialer Zellen (McKinnon et al. 1993; Suzumura et al. 1993). Allerdings beschränkt sich die anti-proliferative Wirkung von TGF- β_1 nicht auf Astrozyten und Mikroglia, sondern sie ist auch für fötale kortikale, postnatale cerebelläre und retinale Neuroblasten und Vorläuferzellen gezeigt (Constam et al. 1994; Miller und Luo 2002; Close et al. 2005).

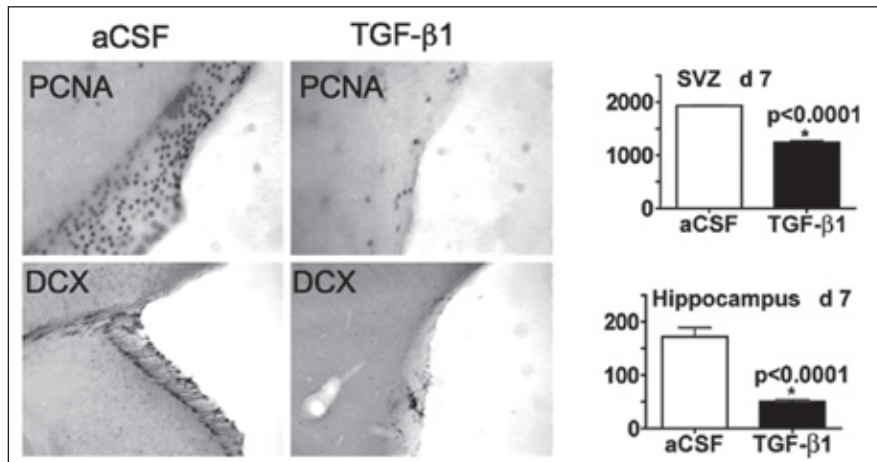


Abb. 3: Eine 7-tägige intracerebroventrikuläre Infusion von TGF- β_1 in adulten Ratten führt zu einer reduzierten Anzahl proliferierender (PCNA positiver) Zellen in der Seitenventrikelwand und in der Subgranulärschicht des Hippocampus. Dies ist gefolgt von einer verringerten Anzahl von (DCX positiven) neuronalen Vorläuferzellen und einer verringerten Neurogenese (modifiziert nach Wachs et al. 2006).

Wir untersuchten kürzlich den Einfluss von TGF- β_1 auf adulte neurale Stamm- und Vorläuferzellen des Hippocampus und der lateralen Ventrikelwand und auf adulte Neurogenese (Wachs et al. 2006). Neuronale Stamm- und Vorläuferzellen exprimieren die Rezeptoren TGFRI, II und III (Wachs et al. 2006), und TGF- β_1 zeigte in Kultur eine dosisabhängige Reduktion der neuronalen Stamm- und Vorläuferzell expansion (Abbildung 2C). Die Zellzahl in den Kulturen war nach einer 7-tägigen Stimulation mit TGF- β_1 reduziert, die Anzahl der

Neurosphäroide blieb jedoch unverändert (Abbildung 2A). Eine klonale Analyse bestätigte, dass TGF- β_1 weder Einfluss auf die Stamm-/Vorläuferzellidentität, noch auf das Differenzierungspotenzial der Zellen besaß. TGF- β_1 tastete demnach die grundsätzliche Fähigkeit der Stammzellen zur Selbsterneuerung und zur Differenzierung in die drei neuronalen Zelltypen, Neurone, Astrozyten und Oligodendrozyten, nicht messbar an. Auch fand sich kein Anhaltspunkt für vermehrten apoptotischen Zelltod. TGF- β_1 beeinträchtigte lediglich das Proliferationsverhalten der

SCIENCE PRODUCTS GmbH
for Research and Therapy

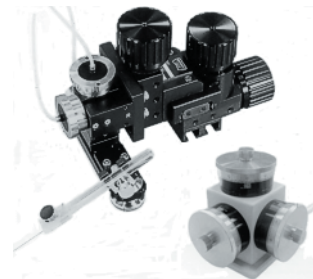


Amplifiers
Data Acquisition and Data Analysis Systems
Electrodes, Wires and Glasses
Electrode Holders
Laboratory Animal Research Equipment
Micropipette Pullers, Microforges and Bevelers
Micromanipulators
Microinjection Systems, Solution Changers
Stimulators and Stimulus Isolators
Tables and Faraday Cages
Temperature Controllers

... and more!



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



**Tab. 3: Erkrankungen des Zentralnervensystems mit veränderter Neurogenese**

Neurodegenerative Erkrankungen	
Morbus Huntington	(Curtis et al. 2003; Lazic et al. 2004; Tattersfield et al. 2004; Gil et al. 2005; Phillips et al. 2005; Mazurova et al. 2006)
Morbus Alzheimer	(Jin et al. 2004a; Jin et al. 2004b; Boekhoorn et al. 2006; Donovan et al. 2006)
Morbus Parkinson	(Lie et al. 2002; Zhao et al. 2003; Baker et al. 2004; Hoglinger et al. 2004; Winner et al. 2004; Winner et al. 2006)
Amyotrophe Lateralsklerose	(Liu und Martin 2006)
Akute Schädigung	
Ischämie	(Arvidsson et al. 2002; Nakatomi et al. 2002; Parent et al. 2002b; Kokaia und Lindvall 2003; Parent 2003; Jin et al. 2006)
Epilepsie	(Parent et al. 1997; Parent et al. 2002a; Parent 2003; Couillard-Despres et al. 2005)
Neuroinflammatorische Erkrankungen	
	(Batchelor et al. 1999; Benraiss et al. 2001; Vallieres et al. 2002; Ekdahl et al. 2003; Monje et al. 2003)

Zellen (Abbildung 2B), begleitet von einer Zellzyklusarretierung in G0/G1 (Abbildung 2D). Diese *in vitro* gewonnenen Befunde bestätigten sich in Experimenten, während derer TGF- β_1 intracerebroventrikulär infundiert wurde (Wachs et al. 2006). Dabei reduzierte sich nach einer 7-tägigen Infusion von TGF- β_1 die Zahl proliferierender Zellen sowohl im Hippocampus als auch in der lateralen Ventrikelwand; darüber hinaus gab es nach der Infusion auch weniger neuronale Vorläuferzellen (Abbildung 3), charakterisiert durch die Expression des Markers Doublecortin (Couillard-Despres et al. 2005). Diese Ergebnisse wurden kürzlich an transgenen Mäusen bestätigt, die TGF- β_1 unter dem Promotor des GFAP-Gens spezifisch in Astrozyten überexprimieren; an diesen Tieren zeigte sich *in vitro* und *in vivo* eine ähnlich starke Reduktion der Proliferation neuraler Stamm- und Vorläuferzellen wie in den zuvor zitierten Ergebnissen (Buckwalter et al. 2006).

Ist die TGF- β_1 abhängige Reduktion der Neurogenese pathophysiologisch relevant?

Im intakten Nervensystem ist aktives TGF- β_1 gewöhnlich nur geringfügig nachweisbar, unter pathologischen Bedingungen wird der Wachstumsfaktor im Gehirn dagegen in erhöhtem Maße exprimiert, so beispielsweise bei neurodegenerativen Erkrankungen, akuten Schädigungen und Traumata, sowie im Verlauf neuro-inflammatorischer Ereignisse (Tabelle 2). Aber auch im alternden Gehirn finden sich erhöhte Mengen an TGF- β_1 (Bye et al. 2001).

Verletzungen und Erkrankungen des Gehirns, insbesondere akute Läsionen, wie sie nach Schlaganfall oder Ischämie auftreten,

können die Neurogeneserate in den neurogenen Regionen SVZ und HC steigern und führen teilweise zur Migration der neu gebildeten Zellen in die vom Zelluntergang betroffene Region (Arvidsson et al. 2002; Parent et al. 2002; Jin et al. 2006). Nach spezifischen Verletzungen fand man auch in jenen Zonen neue Nervenzellen, wo Neurogenese ansonsten nur in streng limitiertem Ausmaß oder gar nicht stattfindet (Magavi et al. 2000). Dennoch ist überwiegend unklar, inwieweit diese neuen Neuronen sich funktionell integrieren und ob sie tatsächlich zur effizienten Reparatur von Verletzungen beitragen können. Gleichzeitig scheint im Verlauf vieler neurodegenerativer

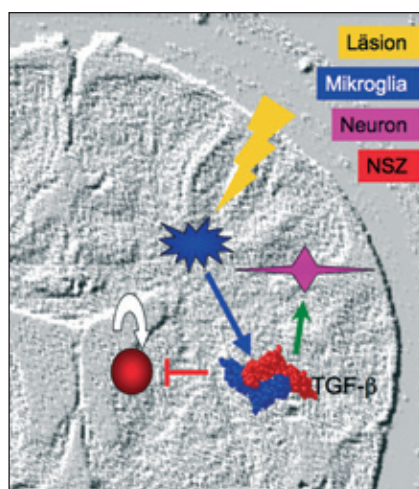


Abb. 4: Läsionen am ZNS induzieren eine Aktivierung von Mikroglia. Diese sezernieren TGF- β_1 . Erhöhte Mengen an TGF- β_1 wirken zum einen neuroprotektiv, hemmen aber die Proliferation neuraler Stamm- und Vorläuferzellen, die Neurogenese und dadurch den Neuaufbau zerstörten Gewebes.

Erkrankungen, wie z.B. bei Morbus Parkinson oder Morbus Alzheimer, die Bildung neuer Nervenzellen oder auch das Überleben der neuronalen Vorläuferzellen gegenüber dem Zustand im gesunden Gehirn vermindert zu sein. Hierzu erscheint die Datenlage zum Teil noch kontrovers, was in Unterschieden der jeweilig benutzten Tiermodelle, unterschiedlicher Analysemethoden und auch unterschiedlichen zeitlichen Spektren der pathogenetischen Verläufe begründet sein mag (Tabelle 3). Neurogenese als Antwort auf akute oder chronische Verletzungen des Gehirns scheint ein dynamischer, sich rasch wandelnder Prozess zu sein. Die daran beteiligten stimulierenden wie inhibierenden Signalmoleküle sind noch weitgehend unbekannt und müssen bis zur gezielten Modulation der Neurogenese im Rahmen einer klinischen Anwendung zweifellos noch sehr viel näher untersucht werden (Ming und Song 2005).

Eine attraktive Hypothese ist in diesem Zusammenhang das Zählen von TGF- β_1 zu den molekularen Ursachen für veränderte Neurogenese unter pathologischen Bedingungen (Abbildung 4). Ein Charakteristikum von akuten wie chronischen Läsionen am ZNS ist die Aktivierung von Mikroglia und die nachfolgende Entzündungsreaktion. Mikroglia scheinen dabei sowohl positive als auch negative Effekte auszuüben (Ming und Song 2005): Einerseits sezernieren sie pro-inflammatorische Mediatoren wie z. B. Interleukin-6, welche die Entzündung weiter anheizen und gleichzeitig die Neurogenese inhibieren (Vallieres et al. 2002; Monje et al. 2003), andererseits produzieren Mikroglia auch Wachstumsfaktoren wie z. B. BDNF und fördern damit die Neurogenese (Benraiss et al. 2001). Mikroglia entlassen an den Orten der Entzündung auch TGF- β_1 (Lehrmann et al. 1998; Kriegstein et al. 2002), was die ambivalente Rolle dieses Zelltyps im Rahmen der Entzündungsreaktion zusätzlich unterstützt: Erhöhte Mengen an TGF- β_1 wirken zum einen neuroprotektiv, schützen also beschädigtes Gehirngewebe vor dem weiteren Verfall, verhindern aber begründet durch die anti-proliferativen Eigenschaften dieses Faktors auch die Neurogenese und dadurch den Neuaufbau zerstörten Gewebes (Abbildung 4). Die Wirkungen von Mikroglia im Allgemeinen und TGF- β_1 im Besonderen sind offenbar stark von der jeweiligen Umgebung der Zelle sowie vom Zusammenwirken mit zusätzlichen Faktoren abhängig. TGF- β_1 spielt vermutlich eine entscheidende Rolle für die Ausprägung verschiedener neurologischer Erkrankungen, die mit dem Untergang von Neuronen einhergehen. Daten zu den Details dieser Effekte des TGF- β_1 bei den unterschiedlichen Krankheitsbildern stehen allerdings noch aus.



TGF- β als „Januskopf-Protein“ – eine Zusammenfassung

TGF- β_1 ist ein hochgradig vielfältiges Molekül mit oft sehr gegensätzlichen Wirkweisen und wird deshalb auch mit einem Januskopf verglichen. Während der Entwicklung embryonaler Organe stellen die Mitglieder der TGF- β -Superfamilie bedeutende Schlüsselregulatoren dar, welche in zahlreiche Prozesse eingreifen, darunter die Ausbildung der extrazellulären Matrix, die Angiogenese, Immunfunktionen, zelluläre Migration bzw. Invasion, DNA-Reparatur, sowie die Kontrolle des Zellzyklus und der Proliferation. Im adulten Organismus betreffen die physiologischen Funktionen der TGF- β s überwiegend die Reparatur verletzter Organe, welche mit Narbenbildung einhergeht, die Regulation von Stammzell-Proliferation und – am wichtigsten – die Immunsuppression. Nicht selten sind dabei gegensätzliche Effekte (Januskopf!) durch TGF- β möglich: Abhängig von Zelltyp und Umgebung fördern TGF- β s das Überleben der Zelle oder induzieren Apoptose, stimulieren Zellproliferation oder begünstigen Differenzierung, rufen Entzündungen hervor oder lösen diese auf (Massague et al. 2000; Dennler et al. 2002). Auch ist TGF- β_1 im Bezug auf seine Aktivitäten im ZNS ein „Januskopf“: Zum einen wirkt es neuroprotektiv und fördert das Überleben beschädigter Neurone, zum anderen hemmt es die Neubildung von Neuronen, indem es die Proliferation von Stammzellen des Gehirns hemmt.

Wie ist es möglich, dass ein einziger Faktor wie TGF- β_1 in so vielfältiger Weise auf Zellen einwirkt? Ermöglicht wird differenzielle Genexpression unter dem Einfluss dieses einen Faktors nur im Konzert mit vielen weiteren Modulatoren. Im Fall der Smads, also der stromabwärts von TGF- β_1 in der Signaltransduktion gelegenen Faktoren, kennt man zahlreiche Ko-Aktivatoren sowie Ko-Repressoren, die etwa die Bindung der Smads an nukleäre DNA verstärken oder hemmen können (Chen et al. 1998). Darüber hinaus gibt es Hinweise auf Interaktion der Smads mit Mitogen-aktivierter Protein-(MAP)-Kinase (Massague 2000; Seoane et al. 2004). Nicht zu vergessen sind auch Regulationsmechanismen, wie sie bereits vor der Bindung des Zytokins an den Rezeptor greifen, also die Freisetzung, Aktivierung und Stabilität des Zytokins betreffen; gleichermaßen bedeutsam sind Interaktionen zwischen Zytokin und weiteren extrazellulären Regulatoren, so diese die Möglichkeit des Zytokins beeinflussen, an den Rezeptor zu binden (Massague und Chen 2000). Unterschiedliche Effekte von TGF- β_1 – seien es nun neuroprotektive oder antiproliferative Wirkungsweisen – sind möglicherweise auch durch die Tatsache beeinflusst, wie lang das Zytokin im jeweiligen zellulären Kontext anwesend ist. Entsprechende Hinweise liefert ein Modellsystem mit induzierbarer Expression von TGF- β_1 in transgenen Mäusen (Ueberham et al. 2005).

Wie alle Zytokin-assoziierten Signalwege sollten auch die TGF- β -vermittelten nicht isoliert, sondern als Teil eines dichten Netzwerks von Zell-Zell-Kommunikation verstanden werden (Massague 2000). Ein solches Netzwerk bedeutet nicht eindimensionale Signalwege, sondern beinhaltet vielfältige Wechselwirkungen und Rückkopplungsmechanismen, welche letztlich zu den eigentlichen Effekten führen. In diesem Zusammenhang ist immer das individuelle Umfeld und die Situation der Zelle, auf welche das Signal einwirkt, zu berücksichtigen.

Literatur

Bottnar, M., Kriegstein, K. und Unsicker, K. (2000): The transforming growth factor-betas: structure, signaling, and roles in nervous system development and functions. *J Neurochem* 75: 2227-2240.

Kriegstein, K., Strelau, J., Schober, A., Sullivan, A. und Unsicker, K. (2002): TGF-beta and the regulation of neuron survival and death. *J Physiol Paris* 96: 25-30.
Unsicker, K. und Kriegstein, K. (2002): TGF-betas and their roles in the regulation of neuron survival. *Adv Exp Med Biol* 513: 353-374.
Wachs, F.P., Winner, B., Couillard-Despres, S., Schiller, T., Aigner, R., Winkler, J., Bogdahn, U. und Aigner, L. (2006): Transforming growth factor-beta1 is a negative modulator of adult neurogenesis. *J Neuropathol Exp Neurol* 65: 358-370.
Wyss-Coray, T. und Mucke, L. (2002): Inflammation in neurodegenerative disease - a double-edged sword. *Neuron* 35: 419-432.

Eine vollständige Literaturliste kann bei den Autoren angefordert werden.

Danksagung

Die Autoren danken der Volkswagen-Stiftung, Hannover, (Nachwuchsgruppenprogramm) und dem Bundesministerium für Bildung und Forschung (# 01GA051 und # 0312134), und dem Bayerischen Staatsministerium für Wissenschaft, Forschung und Kunst (Bayerischer Forschungsverbund ForNeuroCell) für die Unterstützung dieser Arbeit. Darüber hinaus danken wir Frau Dr. Claudia Karl für die Unterstützung beim Editieren des Manuskriptes.

Kurzbiographien

Ludwig Aigner: geb. 21.02.1964 in Wallersdorf, Bayern. Biologie - Studium an der Universität Regensburg. Promotion am Friedrich - Miescher



F · S · T
FINE SCIENCE TOOLS

Fine surgical instruments
and accessories for research

- Spring scissors
- Forceps
- Scalpels
- Sutures
- Retractors
- Clamps
- And much more

Fine Science Tools GmbH
Im Weiher 12, D-69121 Heidelberg,
Germany
Telefon: +49(0)62 21/90 50 50
Telefax: +49(0)62 21/90 50 590
E-Mail: europe@finescience.com
Web: www.finescience.com



- Institut und an der Universität in Basel auf dem Gebiet „Axonales Wachstum und Regulation durch GAP-43“ (Pico Caroni). Postdoc in Montreal bei Albert Aguayo zum Thema „Neuroprotektion durch viralen Gentransfer von Neurotrophinen“. Im Anschluss Volkswagen-Stiftung - Nachwuchsgruppe „Molekular- und Zellbiologie neuraler Stamm- und Vorläuferzellen“ an der Universität Regensburg. Habilitation in „Experimenteller Neurologie“ an der Universität Regensburg. Seit Juli 2006 Professor für „Klinische Neurowissenschaften“ an der Universität Regensburg, Neurologie (Prof. Ulrich Bogdahn). Schwerpunkt: Neuronale Stammzellen und adulte Neurogenese, Neuroregeneration.

Jürgen Winkler: geb. 17.12.1958. Studium Humanmedizin in Freiburg und Strasbourg. Dissertation 1987 an der Universität Freiburg. 1986 - 1988: Neuropathologie, Universität Düsseldorf; 1988 - 1990: Neurologie, Universität Würzburg; 1990-1992: Psychiatrie, Universität Würzburg. Postdoc am Dept. Neurosciences an der UCSD, La Jolla (Leon Thal). Seit 1997: Neurologie, Universität Regensburg (Prof. Ulrich Bogdahn). Habilitation in „Neurologie“ an der Universität Regensburg. Derzeit „Leitender Oberarzt“ und Professor für „Klinische Neurobiologie“, Neurologie, Universität Regensburg und „Associate Research Scientist“, UCSD. Schwerpunkt: neurodegenerative Erkrankungen und Neuroregeneration.

Ulrich Bogdahn: geb. 10.08.1951 in Berlin. Studium Humanmedizin an der Universität Marburg. Facharztausbildung Neurologie Universität Würzburg (Prof. Mertens). Postdoc am Brain Tumor Research Center, UCSF (Charles Wilson). Klinische Neurophysiologie, Universität Würzburg (K. Ricker), Neuroradiologie, Universität Würzburg (M. Naddjmi). Habilitation „Experimentelle Therapie des Gehirntumors“ im Fach Neurologie. Seit 1996 Direktor der Klinik und Poliklinik für Neurologie, Universität Regensburg. Schwerpunkte: Neuroonkologie, Bildgebung, Neuroregeneration.

Korrespondenzadresse

Prof. Dr. Ludwig Aigner

Klinik und Poliklinik für Neurologie am
Bezirksklinikum, Universität Regensburg
Universitätsstr. 84
93053 Regensburg
Tel.: +49 (0) 941 944 8950
Fax: +49 (0) 941 944 8951
e-mail: ludwig.aigner@klinik.uni-regensburg.de

Bewegungsplanung in der Großhirnrinde – Signale zur Steuerung von kognitiven Neuroprothesen

Alexander Gail

Zusammenfassung

Mit wachsendem Wissen über die Informationsverarbeitung im Gehirn und verbesserten elektrophysiologischen Methoden rücken neuartige Neuroprothesen in den Bereich des Machbaren. Kinematische Prothesen, die eingeschränkte motorische Fähigkeiten durch künstliche Effektoren kompensieren, können direkt über zentralnervöse, neuronale Steuersignale kontrolliert werden. Bewegungsrelevante Parameter werden im Gehirn in vielfältiger Weise kodiert. So sind unterschiedliche Ansätze denkbar, Bewegungsparameter aus neuronaler Aktivität zu extrahieren. Kognitive Neuroprothesen verfolgen die Idee, die Aktivität der Großhirnrinde hinsichtlich Bewegungsplänen oder -zielen zu interpretieren, anstatt direkte Motorbefehle an das periphere Nervensystem oder deren unmittelbare Vorstufen zu dekodieren. Teilbereiche des parietalen und prämotorischen Kortex kodieren Bewegungsziele für Armbewegungen in unterschiedlichen Koordinatensystemen während der Planungsphase einer Bewegung. Vorteilhaft ist die Verwendung von Steuersignalen, die Bewegungsziele in visuellen, extrinsischen Koordinaten widerspiegeln, da im Fall einer Prothese zwar visuell-sensorische, aber nicht propriozeptive Rückmeldung über die selbst initiierte Prothesenbewegung zur Verfügung steht. Die neuronale Implementierung zielgerichteter Bewegungsplanung ist jedoch in vielen grundlegenden Aspekten noch unverstanden. Untersuchungen, die das Zusammenspiel externer Reize und interner Ziele auf die Bewegungsplanung und -kontrolle zum Gegenstand haben, sind vor dem Hintergrund der Neuroprothetik grundlagen- und anwendungsorientierte Forschung zugleich.

Abstract

Movement plans in the cortex – control parameters for cognitive neuroprosthetic devices.

The growing knowledge about information processing in the brain and improved electrophysiological methods make novel neuroprosthetic devices feasible. Kinematic prostheses, which compensate limited motor abilities with artificial effectors, can be controlled directly using neural signals from the central nervous system. Movement-related parameters are encoded in various ways in the brain. This makes different approaches plausible to extract movement parameters from neuronal activity. The idea of cognitive neuroprostheses is to interpret activity of cerebral cortex with respect to movement plans or goals, rather than decoding direct motor commands to the periphery or its immediate antecedents. Subdivisions of the parietal and premotor cortices encode reach movement goals in different reference frames during the planning phase of a movement. Using control parameters that reflect movement goals in visual extrinsic coordinates is beneficial, since visual-sensory, but not proprioceptive feedback about one's own movement is available during prosthetic control. Many basic aspects of the neuronal implementation of goal-directed movement planning, although, are not well understood yet. On the background of neuroprosthetic research, investigating the interplay between external stimuli and internal goals in the planning and control of voluntary movements means both, pursuing basic and applied science.

Key words: sensorimotor transformation; context integration; parietal reach region; cognitive neuroprosthetics