



Die synaptische Architektur des Zapfen-Endfüßchens

Christian Puller und Silke Haverkamp

Zusammenfassung

In der Netzhaut des menschlichen Auges gibt es etwa 120 Millionen Stäbchen und 6 Millionen Zapfen. Sie absorbieren das Licht, wandeln es in elektrische Signale um und leiten dann durch Ausschüttung des Neurotransmitters Glutamat die visuelle Information über die Bipolarzellen an die Ganglienzellen weiter. Die Zapfen, verantwortlich für das Sehen bei Tageslicht, die Sehschärfe und für die Farbwahrnehmung, weisen eine hochkomplexe synaptische Architektur auf. Bereits an dieser ersten Synapse des Sehsystems, dem Zapfen-Endfüßchen, wird das Lichtsignal moduliert und in verschiedene parallele Übertragungswege aufgespalten. Entscheidend ist dabei die Expression unterschiedlicher Transmitterrezeptoren an den zahlreichen Kontakten zwischen den Zapfen-Endfüßchen und den nachgeschalteten Bipolar- und Horizontalzellen. Zusätzlich sind die Zellen häufig über elektrische Synapsen gekoppelt. Mittels konfokaler Laser-Scanning-Lichtmikroskopie sowie elektronenmikroskopischer Methoden sind wir in der Lage, die synaptischen Komponenten und deren Verteilung im Detail zu untersuchen – und somit Einblick in die Funktionsweise dieser außergewöhnlichen Synapse zu erhalten.

Abstract

The synaptic architecture of the cone pedicle

In the human retina exist approximately 120 million rods and 6 million cones. Subsequent to its absorption, the light is transduced by these cells into an electrical signal. This signal is transmitted via glutamate release onto bipolar cells, which then in turn innervate the retinal ganglion cells. The cones are responsible for daylight and colour vision, as well as for visual acuity, and they exhibit a highly complex synaptic architecture. At the cone pedicle – the earliest synapse in the visual system – the light signal is already modulated and split into many parallel pathways. The expression of different neurotransmitter receptors on numerous postsynaptic neurons plays a pivotal role in these mechanisms, not less than the intercellular coupling via electrical synapses. By the use of confocal laser scanning microscopy and electron microscopy we are able to investigate the synaptic components and their distribution – to gain insight into the function of this extraordinary synapse.

Keywords: primate retina; cone pedicle; glutamate receptors; gap junctions; parallel processing

Einleitung

Die Funktion der Netzhaut (Retina) schenkt uns unseren wichtigsten Sinn zur Orientierung in der Umwelt: das Sehen. Die wissenschaftliche Arbeit an der Retina dient dabei nicht nur der Erforschung der neuronalen Grundlagen des Sehvorganges. Als Teil des zentralen Nervensystems wird die Retina immer wieder gern als ein „einfaches“ Modellsystem zur Untersuchung verschiedener Aspekte neuronaler Funktionen herangezogen, wie z.B. der synaptischen Kommunikation zwischen Neuronen und der Aufgaben einzelner Zelltypen in neuronalen Netzwerken, wie sie auch in anderen Teilen des Gehirns

zu finden sind. Dennoch weist bereits die erste synaptische Verschaltungsschicht eine einzigartige Komplexität auf, die im übrigen Teil des Nervensystems ihresgleichen sucht (Haverkamp et al. 2000).

Die lichtempfindlichen Sinneszellen der Retina (Zapfen und Stäbchen) wandeln den Lichtreiz in ein elektrisches Signal um. Die Stäbchen sind durch ihre hohe Empfindlichkeit für das Sehen bei Dunkelheit spezialisiert. Für sie reichen einzelne Photonen aus, um ihren Erregungszustand zu ändern. Die weniger empfindlichen Zapfen ermöglichen das Sehen bei Dämmerung und Tageslicht. Sie sorgen außerdem für das räumliche

Auflösungsvermögen, die Sehschärfe und die Farbwahrnehmung. Letzteres wird ermöglicht, indem vom Gehirn die Signale von Zapfen miteinander verglichen werden, welche unterschiedlich stark auf Licht verschiedener Wellenlänge reagieren. Bei Primaten (also auch in unserer Retina) gibt es deshalb drei Zapfen-Typen, die jeweils am stärksten auf blaues, grünes oder rotes Licht ansprechen (trichromatisches Sehen). Die meisten anderen Säugetiere sind jedoch Dichromaten, d.h. sie besitzen nur blau- und grün-empfindliche Zapfen und können deshalb weniger gut Farben wahrnehmen und unterscheiden.

Nach Umwandlung des Lichtreizes wird dieses Signal in der äußeren plexiformen Schicht (OPL) auf die nachgeschalteten Horizontal- und Bipolarzellen übertragen (Abbildung 1). Die Bipolarzellen senden ihre Axone in die innere plexiforme Schicht (IPL) und innervieren dort die Amakrin- und Ganglienzellen. Die Axone der Ganglienzellen sammeln sich in der Nervenfaserschicht, münden in den blinden Fleck und bilden dann den optischen Nerv, durch den die Lichtantworten der Ganglienzellen an das Gehirn weitergeleitet werden.

Die beiden plexiformen (synaptischen) Schichten der Retina sind keineswegs nur einfache Relaisstationen zur Reizweiterleitung von einer Zelle zur nächsten. Heute wissen wir, dass die Verarbeitung der visuellen Information bereits innerhalb der ersten Verschaltungsebene, der OPL, beginnt. Die Synapse der Zapfen, das Zapfen-Endfüßchen, spielt dabei eine zentrale Rolle. Seit den ersten elektronenmikroskopischen Untersuchungen von Luc Missotten (1965) an der humanen Retina ist die hochkomplexe Ultrastruktur des Zapfen-Endfüßchens bekannt. Durch die stetige Weiterentwicklung licht- und elektronenmikroskopischer Techniken wurden im Laufe der letzten Jahrzehnte immer mehr anatomische Details dieser Synapse erforscht und mit physiologischen Erkenntnissen in Einklang gebracht.

Eine komplexe, chemische Synapse

Zapfen setzen in Dunkelheit den erregend wirkenden Botenstoff Glutamat frei. Als Lichtantwort wird die Ausschüttung dieses Neurotransmitters abhängig von der Reizstärke stufenweise herabgesetzt. Je nach Spezies und Lage in der Retina (zentral oder peripher) besitzt ein einzelnes Zapfen-Endfüßchen bei einem Durchmesser von ca. 5-10 µm etwa 10 bis 50 spezialisierte Bereiche, an denen Glutamat ausgeschüttet wird (Abbildung 2).

Spektrum Sachbücher

Bildungsfutter und Lesespaß in einem!

www.spektrum-verlag.de

Die ZEIT WISSEN Edition: 6 Bände im Schmuckschuber



Neu!
nur
€ 99,95

1. Aufl. 2009,
6 Bde. im Schuber, geb.
Pro Band: ca. 300 S.,
120 Abb.
€ (D) 99,95 /
€ (A) 102,75 /
CHF 155,50
ISBN 978-3-8274-2401-3

Andreas Sentker / Frank Wigger

ZEIT WISSEN Edition (im Schmuckschuber)

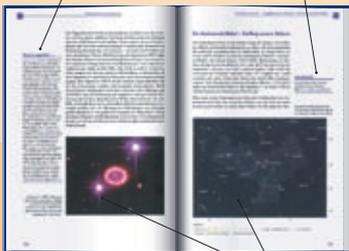
Die großen wissenschaftlichen Fragen unserer Zeit verstehen, Entwicklungen und Auseinandersetzungen bewerten – die *ZEIT WISSEN Edition* eröffnet dem Leser die Welt der Wissenschaft auf ganz neue Art und Weise, macht Forschung zugänglich und verständlich. In jedem Band erläutern prominente Vertreter ihres Fachgebiets den aktuellen Forschungsstand und schildern die faszinierenden Facetten ihrer Disziplinen.

Ihren Beiträgen werden Reportagen, Analysen und Interviews namhafter Autoren von ZEIT und ZEIT WISSEN zur Seite gestellt: Sie ordnen die wissenschaftlichen Positionen in das Gesamtbild ein, lassen Widersprüche und Dispute sichtbar werden, machen Wissenschaft lebendig und erlebbar.

Die ZEIT WISSEN Edition im Schuber umfasst folgende sechs Bände: 1. Rätsel Ich – 2. Planet Erde – 3. Phänomen Mensch – 4. Faszination Kosmos – 5. Triebkraft Evolution – 6. Schaltstelle Gehirn.

Zusatzinformationen
in der Randspalte

weiterführende
Internetlinks



aussagekräftige
Abbildungen

► Wie das Gehirn lesen lernt(e)



Neu!

1. Aufl. 2009, 349 S. 29 Abb.,
geb. m. SU
€ (D) 26,95 /
€ (A) 27,71 / CHF 42,-
ISBN 978-3-8274-2122-7

Maryanne Wolf

Das lesende Gehirn

„Wir sind nicht zum Lesen geboren“, sagt Maryanne Wolf. „Der Mensch erfand das Lesen erst vor wenigen tausend Jahren. Und mit dieser Erfindung veränderten wir unmittelbar die Organisation unseres Gehirn, was uns wiederum zuvor ungekannte Denkweisen eröffnete und damit die geistige Evolution unserer Art in neue Bahnen lenkte.“ *Das lesende Gehirn* beschreibt Magie und Mechanismen des Lesens und erzählt die Geschichte der Entwicklung des Lesens und Schreibens im Rahmen der neurowissenschaftlichen Zusammenhänge. „Ein Lob des Buches in digitaler Zeit“ **FAZ**

► Wie unser Gedächtnis funktioniert



Neu!

2. Aufl. 2009, 244 S.,
146 Abb., geb.
€ (D) 29,95 /
€ (A) 30,79 / CHF 46,50
ISBN 978-3-8274-2120-3

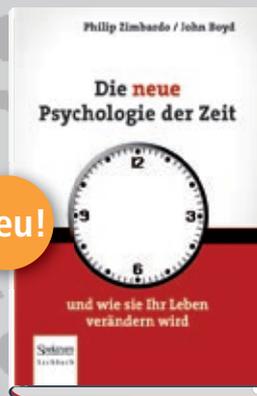
Larry R. Squire / Eric R. Kandel

Gedächtnis

Was eigentlich ist Gedächtnis, und wo im Gehirn sind Erinnerungen lokalisiert? Zwei führende Gedächtnisforscher gehen solchen Fragen in diesem Buch nach, das Erkenntnisse aus Psychologie und Biologie, aus den kognitiven Neurowissenschaften und modernen molekularbiologischen Forschungsansätzen zusammenführt. Das verständlich geschriebene Buch präsentiert viele anschauliche Fallbeispiele und ist mit zahlreichen vierfarbigen Fotos und Grafiken ausgestattet. Es stellt eine ideale Einführung für jeden dar, der erfahren möchte, was wir heute über das Gedächtnis wissen.



Das neue Buch von Philip Zimbardo bei Spektrum



Neu!

1. Aufl. 2009, 464 S.,
20 Abb., geb. m. SU
€ (D) 24,95 /
€ (A) 25,65 / CHF 39,-
ISBN 978-3-8274-2103-6

Philip Zimbardo / John Boyd

Die neue Psychologie der Zeit

„Früher war alles besser.“, „Ich lebe nur für den Tag.“, „Wer vorsorgt, hat mehr vom Leben.“ – Mit welcher Zeitperspektive wird man glücklicher? Dies ist ein bahnbrechendes Buch über die neue Psychologie der Zeit. Das Buch offenbart dem Leser, wie er seine eigene Einschätzung der Zeit erkennen und wie er verschobene Wahrnehmungen überwinden kann, die ihn entweder zu sehr in der Vergangenheit leben, zu stark auf unmittelbare Belohnungen warten oder in ungesunder Weise auf Zukunftsziele fixiert sein lassen. Das neue Buch von Philip Zimbardo, dem meistgelesenen Psychologen weltweit.

► Die zwölf Gebote der Hirnforschung



Neu!

1. Aufl. 2009, 348 S., 12
Abb., geb. m. SU
€ (D) 24,95 /
€ (A) 25,65 / CHF 39,-
ISBN 978-3-8274-2121-0

John J. Medina

Gehirn und Erfolg

Unser Gehirn ist ein erstaunliches Organ. Die meisten von uns haben keine rechte Vorstellung davon, was in unseren Köpfen wirklich vorgeht. *Gehirn und Erfolg* präsentiert die Arbeitsweise des Gehirns in einfacher Sprache und erklärt seine Rolle am Arbeitsplatz und im Klassenzimmer oder Hörsaal. Dabei geht es um spannende und wichtige Fragen: Wie lernen wir? Was geschieht in und mit unserem Gehirn, wenn wir schlafen oder unter Stress stehen? *Gehirn und Erfolg* fasst zusammen, was wir heute zu diesem Fragen wissen und was wir daraus lernen können. **Das Buch präsentiert 12 einfache Regeln für den Erfolg am Arbeitsplatz, in der Schule und zu Hause.**

Erhältlich in jeder Buchhandlung oder direkt beim Verlag:

► unter www.spektrum-verlag.de

► telefonisch: + 49 6221 345-0

► per Post: Springer Verlag Heidelberg

► per E-Mail: SDC-bookorder@springer.com

► per Fax: + 49 6221 345-4229

Kundenservice Bücher • Haberstrasse 7 • D- 69126 Heidelberg

Alle Preise zzgl. Versandkosten (D: € 3,50 / A: € 3,90 / CH: SFR 6,20, jeweils pro Lieferung). Sämtliche Preise inkl. Mehrwertsteuer. Preise unter Vorbehalt.

Der € (A)-Preis ist uns vom dortigen Importeur als Mindestpreis genannt worden. Der sFr-Preis ist eine unverbindliche Preisempfehlung.

Spektrum
AKADEMISCHER VERLAG

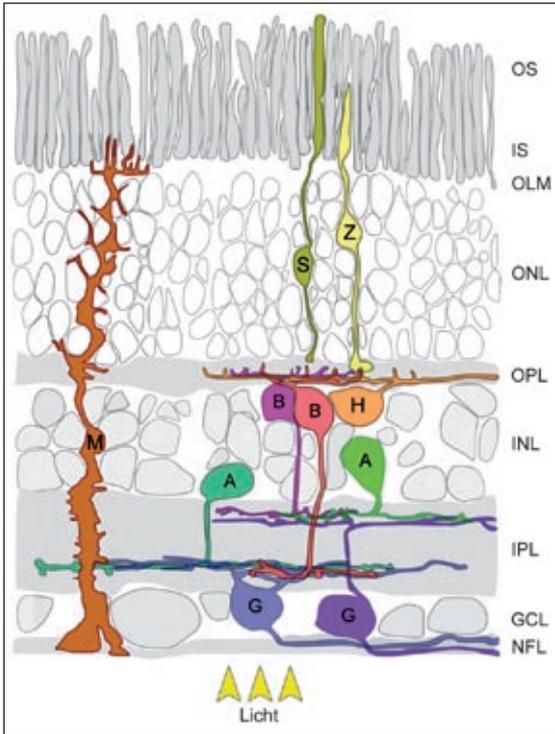


Abb. 1: Schematischer Aufbau der Säugetierretina. OS, äußere Segmente. IS, innere Segmente. OLM, äußere Grenzmembran. ONL, äußere Körnerschicht. OPL, äußere plexiforme Schicht. INL, innere Körnerschicht. IPL, innere plexiforme Schicht. GCL, Ganglienzellschicht. NFL, Nervenfaserschicht. S, Stäbchen-Photorezeptoren. Z, Zapfen-Photorezeptoren. B, Bipolarzelle. H, Horizontalzelle. A, Amakrinzelle. G, Ganglienzelle. M, Müllerzelle. (Modifiziert nach Euler et al. 2008)

nur flache Kontakte aus, welche die gesamte basale Membran des Zapfen-Endfüßchens auskleiden. Die Anzahl der postsynaptischen Kontakte an einem Zapfen-Endfüßchen ist dementsprechend groß. In der peripheren Primatenretina wird z. B. ein einzelnes Zapfen-Endfüßchen von ~ 80 Horizontalzeldendriten kontaktiert sowie von einer in etwa gleichen Anzahl invaginierender Bipolarzeldendriten. Zusammen mit den ~ 200-300 flachen Bipolarzellkontakten findet man auf postsynaptischer Seite des Zapfen-Endfüßchens in der Summe also bis zu 500 Kontakte unterschiedlicher Zelltypen (Missotten 1965; Chun et al. 1996).

Bipolarzell-Kontakte

Trotz dieser beeindruckenden Anzahl postsynaptischer Kontakte sind letztere in höchstem Maße organisiert. Die bereits angesprochene Struktur der Triade beherbergt die invaginierenden Fortsätze der ON-Bipolarzellen. Die basalen, flachen Kontakte am Zapfen-Endfüßchen werden hingegen von OFF-Bipolarzellen gebildet. Die Namensgebung beruht auf dem Antwortverhalten dieser Neurone auf einen Lichtreiz. ON-Bipolarzellen werden durch einen Anstieg in der Intensität des Lichtreizes erregt („Licht AN“), OFF-Bipolarzellen reagieren auf eine Erniedrigung des Lichtreizes („Licht AUS“). Hier geschieht eine erste Auftrennung des Lichtreizes in zwei von vielen, parallelen Übertragungswegen (Wässle 2004, Review) ausgelöst durch ein und denselben Transmitter (Glutamat). Die gegenläufige Reaktion dieser Zellen auf die in Dunkelheit vermehrte bzw. bei Licht verminderte Trans-

Diese Bereiche werden aktive Zonen genannt und sind durch eine entsprechende Anzahl präsynaptischer Proteinbänder gekennzeichnet, an welche die mit Glutamat gefüllten Vesikel andocken und zur Verschmelzung mit der präsynaptischen Membran bereit stehen (s. Exkurs 1). Bislang existieren keine Hinweise darauf, dass eine Glutamatfreisetzung auch über die basale Membran hinweg geschehen könnte.

Auf der postsynaptischen Seite trifft das Glutamat auf die in das Zapfen-Endfüßchen invaginierenden Fortsätze (Dendriten) der Horizontalzellen sowie auf ein bis zwei dendritische Spitzen invaginierender Bipolarzellen. Diese postsynaptische Anordnung wird Triade genannt. Die lateralen Elemente einer solchen Triade werden stets von den Horizontalzellen gebildet, die zentralen Elemente bestehen aus Bipolarzeldendriten. Eine andere Klasse von Bipolarzellen bildet

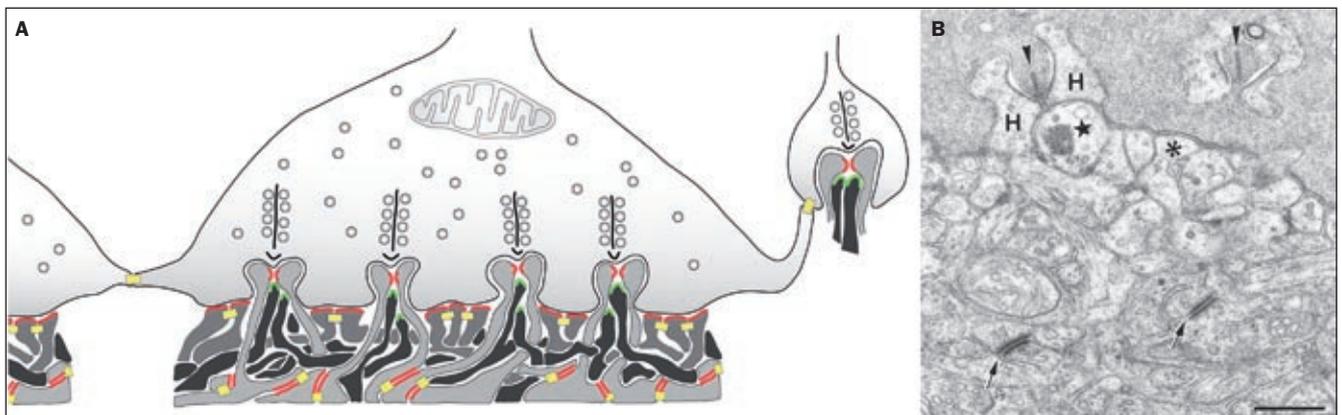


Abb. 2: Synaptische Architektur des Zapfen-Endfüßchens. A) Schema eines Zapfen-Endfüßchens und der Verschaltung postsynaptischer Neurone in der OPL. Man erkennt die Proteinbänder mit den daran gebundenen Vesikeln oberhalb der Triaden. Hellgrau: Horizontalzellfortsätze. Dunkelgrau: ON-Bipolarzellfortsätze. Mittelgrau: basale Kontakte der OFF-Bipolarzellen. Rot: ionotrope GluRs. Grün: metabotrope GluRs. Gelb: gap junctions zwischen Photorezeptorterminalien, zwischen OFF-Bipolarzeldendriten und zwischen Horizontalzeldendriten. (Modifiziert nach Puller et al. 2009) B) Elektronenmikroskopische Aufnahme vom synaptischen Bereich des Zapfen-Endfüßchens (oberer Bildrand). Die Pfeilspitzen weisen auf die präsynaptischen Proteinbänder. Postsynaptisch dazu befinden sich die Horizontalzeldendriten (H) und ON-Bipolarzeldendriten (S). Der Asterisk markiert einen basalen Kontakt einer OFF-Bipolarzelle. Außerdem sind zwei desmosome-like junctions erkennbar (Pfeile). Maßstabsbalken in B: 0,5 µm. (Aus Haverkamp et al. 2000)

Exkurs 1

Der präsynaptische Komplex

Bandsynapsen findet man dort, wo eine anhaltende aber stufenweise regulierte Transmitterfreisetzung erforderlich ist. An so einem Proteinband können bis zu 150 Vesikel angedockt sein, welche für die Verschmelzung mit der präsynaptischen Membran laufend bereitgestellt werden.

Neben den Photorezeptoren findet man auch bei den retinalen Bipolarzellen sowie bei den Haarsinneszellen des Hörorgans solche Bandsynapsen. Die Photorezeptor-Bandsynapse lässt sich in zwei Kompartimente unterteilen: dem eigentlichen Proteinband (engl.: ribbon) und einer bogenförmigen Aggregation aus weiteren Proteinen (engl.: arciform density) zwischen dem Proteinband und der Zellmembran. Die Interaktion der Proteine RIBEYE und Bassoon sorgen

dabei höchstwahrscheinlich für die Verknüpfung dieser beiden Kompartimente.

Neben den in Abbildung 3 gezeigten Kalzium-Kanälen beherbergt die präsynaptische Membran weitere Proteine, wie z.B. Ionentransporter sowie Cannabinoidrezeptoren oder metabotrope Glutamatrezeptoren, die zur Modulation der Transmitterfreisetzung beitragen.

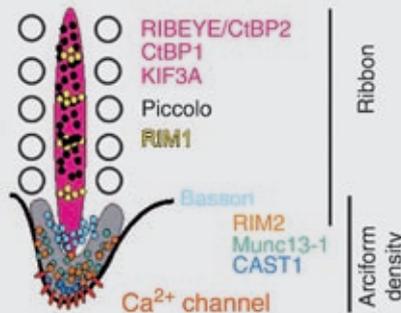


Abb. 3: Molekulare Organisation der Photorezeptor-Bandsynapse. (Aus tom Dieck et al. 2005)

mitterfreisetzung wird durch die Expression unterschiedlicher Glutamatrezeptoren vermittelt. ON-Bipolarzellen tragen metabotrope (G-Protein-gekoppelte) Glutamatrezeptoren des Typs mGluR6 auf ihren invaginierenden, dendritischen Spitzen. Im Gegensatz dazu exprimieren OFF-Bipolarzellen ionotrope (kanalbildende) Glutamatrezeptoren (GluR), welche aus verschiedenen Untereinheiten zusammengesetzt sein können. Ionotrope Glutamatrezeptoren können entsprechend ihrer Bindungsaffinitäten als α -Amino-3-hydroxy-5-methyl-4-isoxazol-Propionsäure (AMPA) und Kainat-Rezeptoren unterschieden werden. Die vorherrschenden Untereinheiten auf den OFF-Bipolarzellen am Zapfen-Endfüßchen sind AMPA-Rezeptoren des Typs GluR1 sowie Kainat-Rezeptoren der Typen GluR5-7.

In der Säugetierretina existieren ca. 10-12 Bipolarzelltypen. Etwa die Hälfte davon sind ON-Zellen, die andere Hälfte OFF-Bipolarzellen (Abbildung 4B). Mit Ausnahme der Stäbchen-Bipolarzelle kontaktieren alle übrigen das Zapfen-Endfüßchen. Wie bereits erwähnt, exprimieren alle ON-Bipolarzellen

Leadership

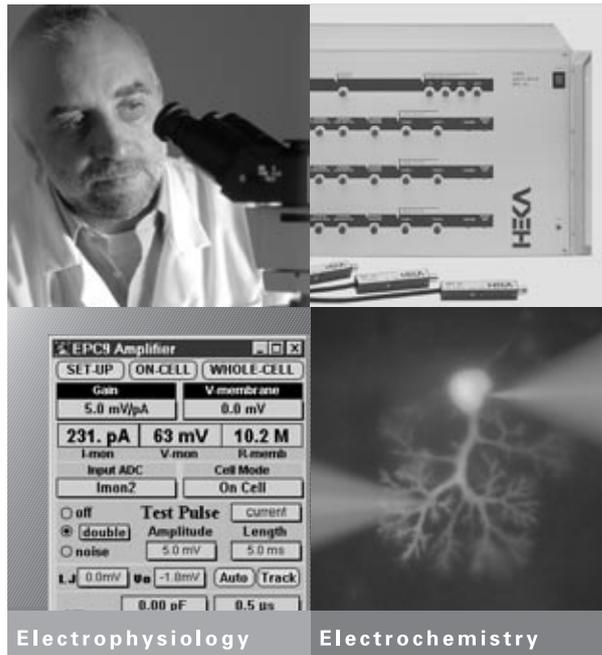
International research and engineering teams guarantee creativity and precision for HEKA instruments and software.

www.heka.com

HEKA Elektronik
Dr. Schulze GmbH
Wiesenstraße 71
D-67466 Lambrecht/Pfalz
Germany
phone +49 (0) 63 25 / 95 53-0
fax +49 (0) 63 25 / 95 53-50
eMail sales@heka.com

HEKA Electronics Inc.
47 Keddy Bridge Road
R.R. #2
Mahone Bay, NS B0J 2E0
Canada
phone +1 902 624 0606
fax +1 902 624 0310
eMail nasales@heka.com

HEKA Instruments Inc.
2128 Bellmore Avenue
Bellmore, New York 11710-5606
USA
phone +1 516 882 1155
fax +1 516 467 3125
eMail ussales@heka.com



HEKA provides the finest instruments today to achieve the needed progress of tomorrow...

- patch clamp amplifiers
- multi-channel stimulation/acquisition patch clamp systems
- potentiostats/galvanostats
- acquisition interfaces
- software for acquisition and analysis
- pipette pullers
- micromanipulators
- complete patch clamp set-ups
- scanning electrochemical microscopes

HEKA

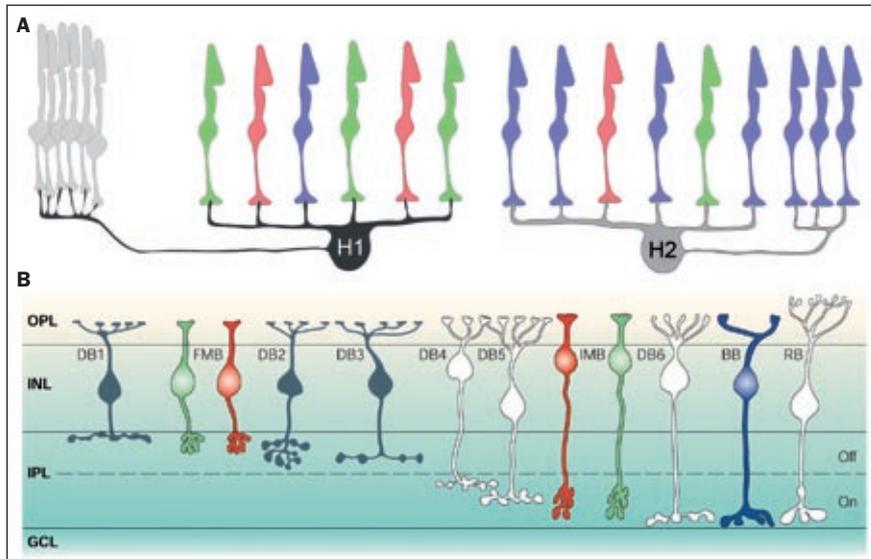


Abb. 4: Neurone der OPL. A) Schema der Horizontalzelltypen und ihrer Verschaltung mit den Photorezeptoren in der Primatenretina. Die H1-Horizontalzelle ist mit allen grün- und rot-empfindlichen Zapfen im dendritischen Feld verschaltet. Kontakte mit blau-empfindlichen Zapfen werden jedoch weitgehend vermieden. Das Axonterminal dieser Zelle wird von den Stäbchen innerviert. Die H2-Zelle hat hingegen eine starke Präferenz für Blau-Zapfen und kontaktiert diese sowohl mit ihren Dendriten als auch mit dem Axonterminal. B) Bipolarzelltypen der Primatenretina. OFF-Bipolarzellen senden ihre Axone in die äußere IPL, die Axone der ON-Bipolarzellen enden tiefer in der inneren IPL. Außerdem lassen sich hier die diffus (unselektiv) verschalteten Bipolarzelltypen (DB) von den midget-Bipolarzellen unterscheiden (OFF flat midget: FMB, ON invaginating midget: IMB). Diese midget-Zellen sind in der zentralen Retina jeweils nur mit einem einzigen Zapfen verschaltet (s. Abb. 5C) und innervieren ihrerseits nur eine midget-Ganglienzelle. Sie tragen damit zum Farbsehen bei. Letzteres gilt auch für die „blaue Bipolarzelle“ (BB), die ausschließlich mit blau-empfindlichen Zapfen verschaltet ist. RB: Stäbchen-Bipolarzelle. (Aus Wässle 2004, Review)

mGluR6. Im Falle der OFF-Bipolarzellen ist jedoch bekannt, dass die Zusammensetzung exprimierter GluR-Untereinheiten vom Zelltyp abhängt. Durch immunhistochemische Studien an der Primatenretina konnten wir zeigen, dass die Untereinheiten GluR1 und GluR5 sowie GluR6/7 und GluR5 an der Basis des Zapfen-Endfüßchens nicht in denselben synaptischen hot spots lokalisiert waren (Abbildung 5A) (Haverkamp et al. 2001b; Puller et al. 2007).

Durch elektrophysiologische Arbeiten an der Erdhörnchenretina wurden diese Ergebnisse unterstützt (DeVries 2000). Dort konnte gezeigt werden, dass Bipolarzellen entweder AMPA- oder Kainat-Rezeptoren exprimieren bzw. dass das Antwortverhalten eines jeweiligen Bipolarzelltyps vorwiegend nur von einer der beiden Rezeptorgruppen bestimmt wird. Dabei spielt die Zusammensetzung der ionotropen GluRs auf den Bipolarzeldendriten eine entscheidende Rolle für die zeitlichen Eigenschaften der Lichtantworten dieser Zellen. AMPA-Rezeptoren „erholen“ sich nach Aktivierung schneller als Kainat-

Rezeptoren und stehen dadurch früher wieder für die nächste Aktivierung bereit. Dadurch ist eine Zelle, welche ausschließlich oder vorwiegend AMPA-Rezeptoren exprimiert, innerhalb kürzerer Zeit wieder dazu in der Lage, erneut auf einen Reiz zu reagieren. Hier entstehen also zwei weitere, parallele Übertragungswege am Zapfen-Endfüßchen: die Anpassung von Bipolarzellen an kurze, hochfrequente Reize durch die Expression von AMPA-Rezeptoren sowie die Expression von Kainat-Rezeptoren durch andere OFF-Bipolarzellen, die eine Weiterleitung langsamer, anhaltender Lichtreize erlauben.

Andere Ergebnisse unserer Studien an der Primatenretina führen uns nun zu den Besonderheiten der Architektur des Zapfen-Endfüßchens zurück. Die AMPA-Rezeptoruntereinheit GluR1 liegt zum größten Teil in einer Triaden-assoziierten (TA) Position (Haverkamp et al. 2001a; Puller et al. 2007) (Abbildung 5B und Abbildung 6). Triaden-assoziierte Kontakte stammen zumeist von bestimmten OFF-Bipolarzelltypen, die ihre dendritischen Spitzen vor-

wiegend direkt neben den Invaginationen platzieren – also an der basalen Membran des Zapfen-Endfüßchens in nächster Nähe zu den Triaden. Bereits seit den Arbeiten von Helga Kolb (1970) sowie von Hopkins und Boycott (1997) ist bekannt, dass die so genannte flat-midget-Bipolarzelle ihre Kontakte nahezu ausschließlich in TA-Position am Zapfen-Endfüßchen bildet. Demnach geschieht diese besondere Art des Kontakts keineswegs zufällig und geht im Falle der flat-midget-Bipolarzelle mit der Expression von GluR1 einher (Abbildung 5D-F) (Puller et al. 2007).

Weit mehr als die Hälfte der Kainat-Rezeptoruntereinheiten GluR6/7 befinden sich ebenfalls in TA-Position (Haverkamp et al. 2001b). Die Expression dieser Untereinheiten konnte noch keiner OFF-Bipolarzelle gesichert zugeordnet werden. Genexpressionsstudien von Hanna und Calkins (2007) liefern jedoch Hinweise für die OFF-Bipolarzelle des Typs DB3, welche sehr wahrscheinlich GluR6 auf ihren dendritischen Spitzen trägt. Von dieser Zelle ist wiederum bekannt, dass sie vorwiegend TA-Kontakte am Zapfen-Endfüßchen formt (Hopkins und Boycott 1995). Ein direkter Nachweis der Proteinexpression steht für diesen Zelltyp zwar noch aus – trotzdem kann auch hier auf Grund der bislang vorhandenen Ergebnisse von einer zelltypspezifischen GluR-Expression in TA-Position ausgegangen werden.

Die Kainatrezeptor-Untereinheit GluR5 liegt hingegen in nicht Triaden-assoziiierter (NTA) Position. Sie wird dementsprechend von OFF-Bipolarzellen exprimiert, die ihre Dendriten in verhältnismäßig großer Distanz zur Triade platzieren.

Es waren wiederum DeVries und seine Mitarbeiter (2006), welche die funktionelle Bedeutung des postsynaptischen Kontakts von OFF-Bipolarzellen relativ zur Triade aufdecken konnten. Der Diffusionsweg des Glutamats bis hin zu den Rezeptoren in TA-Position ist verhältnismäßig kurz, wodurch rasche Änderungen in der Transmitterkonzentration wahrgenommen werden können. Dies erlaubt der Bipolarzelle eine schnelle Reaktion auf geänderte Erregungszustände des Photorezeptors. Zwischen der Freisetzung des Glutamats und dem Erreichen von NTA-Synapsen vergeht hingegen viel Zeit, und die Extremwerte der Glutamatkonzentrationen sind bis hierher durch die Diffusion geglättet. Für die Bipolarzellen mit ihren Dendriten in NTA-Position bedeutet dies eine verzögerte aber dafür länger anhaltende Reaktion.

Es wird also deutlich, dass sich sowohl die Art des Rezeptors (AMPA vs. Kainat) als auch die genaue Lage desselben (TA

vs. NTA) entscheidend auf die zeitliche Signalverarbeitung der OFF-Bipolarzellen auswirken. Obwohl ähnlich viele ON- wie OFF-Bipolarzelltypen in der Retina existieren, sind bei den ON-Bipolarzellen keine dieser anatomischen Besonderheiten bezüglich der Kontaktart vorzufinden. Es gibt nur wenige Ausnahmen in der zentralen Primatenretina, bei welchen manche dendritischen Spitzen auf Grund von „Platzmangel“ ihren Anspruch auf eine Invaginierung am Zapfen-Endfüßchen aufgeben müssen. Dazu kommt es, weil dort die Fortsätze der ON-midget-Bipolarzellen die meisten Invaginierungen besetzen. In diesen Ausnahmefällen werden flache Kontakte von den verdrängten, restlichen ON-Bipolarzellen gebildet. Die Physiologie der ON-Bipolarzellen lehrt uns jedoch, dass es auch hier parallele Übertragungswege gibt, die sich hinsichtlich ihrer zeitlichen Eigenschaften unterscheiden und deren Ursprung höchstwahrscheinlich in der OPL liegt (Awatramani und Slaughter 2000). Nach bisherigem Kenntnisstand wird nur eine einzige Rezeptoruntereinheit (mGluR6) von ON-Bipolarzellen exprimiert, und dieser Rezeptor befindet sich bei allen Zelltypen zumeist in der immer gleichen Position am Zapfen-Endfüßchen (im zentralen Bereich der Triaden). Die Wahrscheinlichkeit ist daher groß, dass das Antwortverhalten dieser Zellen durch Unterschiede in der intrazellulären Ausstattung an Proteinen beeinflusst wird. Diese könnten sich verschiedentlich auf Abläufe in der Signalkaskade nach Aktivierung des metabotropen Rezeptors auswirken. Erste Beweise für solch einen Mechanismus wurden kürzlich von Mjumder und Kollegen (2009) publiziert. Sie konnten zeigen, dass unterschiedliche ON-Bipolarzelltypen verschiedene Protein-Subtypen exprimieren, welche Einfluss auf die G-Protein-Kaskade nehmen und somit das Antwortverhalten der Zellen maßgeblich mitbestimmen.

Eine weitere, fundamentale Komponente der Signalkaskade in ON-Bipolarzellen konnte ebenfalls erst in jüngster Zeit identifiziert werden. Es existieren nun gute Hinweise auf einen Ionenkanal aus der Gruppe der transienten Rezeptorpotenzial-ähnlichen (TRP) Kanäle, der den zur Erregung dieser Neurone nötigen Ionenstrom vermittelt (Shen et al. 2009). Es bleibt jedoch noch ungeklärt, ob und inwiefern eine Expression verschiedener Subtypen solcher TRP-Kanäle zu einem unterschiedlichen Antwortverhalten von ON-Bipolarzellen führen kann. Die Erforschung der mGluR6-Signalkaskade in ON-Bipolarzellen und ihrer zugehörigen Komponenten steht noch an ihrem Anfang. Im Laufe der kommenden Jahre darf also

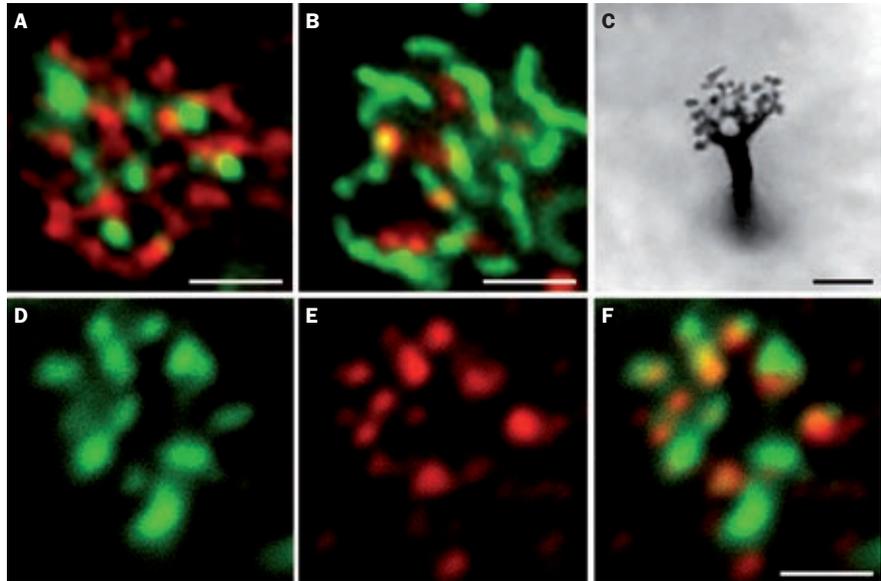


Abb. 5: GluRs der OFF-Bipolarzellen an einzelnen Zapfen-Endfüßchen in der Primatenretina (Horizontalansicht). A) Fluoreszenzmikroskopische Aufnahme einer Doppelfärbung von GluR1 (grün) und GluR5 (rot). Die GluR-Untereinheiten sind nicht in denselben hot spots kolokalisiert. B) Doppelfärbung der präsynaptischen Bänder (grün) und GluR1 (rot). Die GluR1-Punkte befinden sich immer in nächster Nähe (Triaden-assoziiert) zum Proteinband. C) Golgi-Färbung des Dendritenbaums einer einzelnen midget-Bipolarzelle. D-F) Doppelfärbung der dendritischen Spitzen einer flat-midget-Bipolarzelle (grün) und GluR1 (rot). Diese Zellen tragen GluR1 auf ihren Dendriten. Maßstabsbalken in A, B und F: 2 µm; in C: 5 µm. (Aus Puller et al. 2007)

noch mit vielen Überraschungen gerechnet werden, welche diese Zellen für uns bereithalten.

Horizontalzell-Kontakte

Horizontalzellen senden ihre Fortsätze im Gegensatz zu den Bipolarzellen nicht in die IPL, sondern sind ausschließlich in der OPL mit den Photorezeptoren verschaltet. Außerdem sorgen sie dabei nicht für eine erregende

Reizweiterleitung, sondern für eine Hemmung der mit ihnen verschalteten Photorezeptoren. Diese Funktion gewährleistet eine verbesserte Kontrastwahrnehmung und die Anpassung der Lichtantworten einzelner Photorezeptoren an die Umgebungslichtstärke.

Der Mechanismus der so genannten lateralen Inhibition ist jedoch noch nicht vollständig geklärt. In der Vergangenheit wurde angenommen, dass die Horizontalzellen den hemmend wirkenden Neurotransmitter

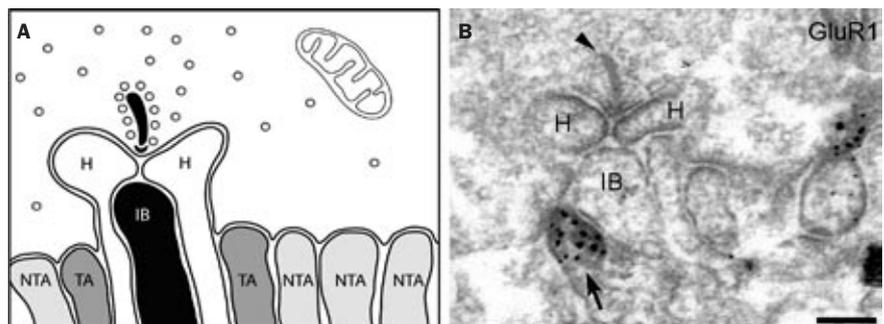


Abb. 6: OFF-Bipolarzellkontakte am Zapfenendfüßchen. A) Schematische Darstellung einer Triade des Zapfenendfüßchens. H, Horizontalzelle; IB, invaginierende Bipolarzelle; TA, Triaden-assoziierte OFF-Bipolarzelle; NTA, nicht Triaden-assoziierte OFF-Bipolarzelle. B) Elektronenmikroskopische Aufnahme einer Triade eines Zapfen-Endfüßchens der Makakenretina. Die Pfeilspitze weist auf das präsynaptische Proteinband. An einem OFF-Bipolarzellfortsatz in TA-Position ist eine GluR1-immunreaktive Markierung erkennbar (Pfeil). Maßstabsbalken: 0,2 µm. (Aus Puller et al. 2007)

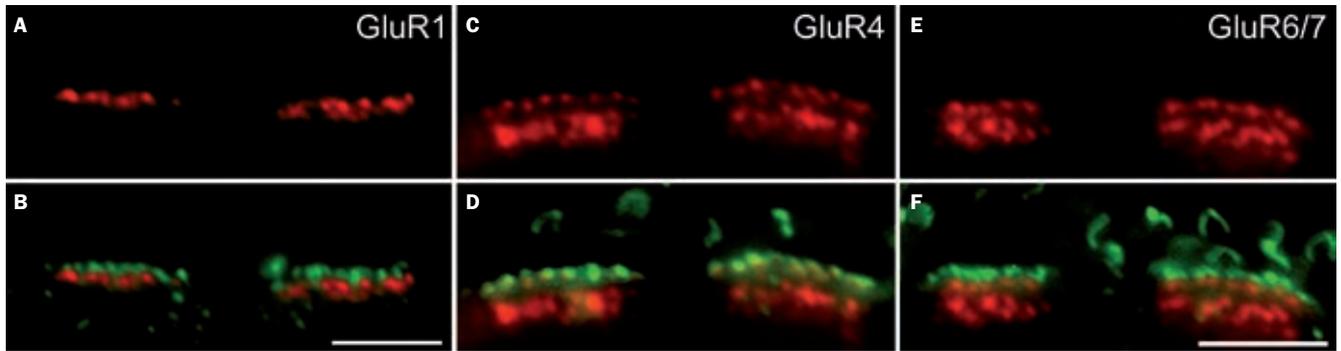


Abb. 7: Doppelfärbungen von ionotropen GluRs (rot) und präsynaptischen Proteinbändern (grün) an je zwei Zapfen-Endfüßchen der Primatenretina (Vertikalansicht). **A, B** Die GluR1-Färbung zeigt sich als einzelnes Fluoreszenzband unterhalb der präsynaptischen Bänder. **C, D** Die GluR4-Färbung erscheint als zwei Fluoreszenzbänder pro Zapfen-Endfüßchen. Im Vergleich zu GluR1 liegt das obere Band viel dichter mit den Proteinbändern zusammen, weil es sich auf den Horizontalzellen innerhalb der Triaden befindet. Das stärkere, untere Band gibt die Färbung der GluRs an den desmosome-like junctions wieder. **E, F** GluR6/7 ist ebenfalls als zwei Fluoreszenzbänder pro Endfüßchen zu sehen. Das untere zeigt wiederum die GluRs an den desmosome-like junctions. Das obere ähnelt in seiner Lage jedoch GluR1, denn auch GluR6/7 ist auf OFF-Bipolarzeldendriten zu finden. Die hufeisenförmigen Färbungen in den oberen Bildhälften von **D** und **F** zeigen die präsynaptischen Proteinbänder der Stäbchenterminalien. Alle Maßstabsbalken: 5 µm. (Aus Haverkamp et al. 2001a und b).

Gamma-Aminobuttersäure (GABA) ausschütten. Es mehren sich jedoch die Hinweise auf zwei weitere Mechanismen, welche ebenfalls die laterale Inhibition der Photorezeptoren durch Horizontalzellen auslösen könnten. Eine Hypothese basiert auf der Expression von Connexin-Hemikanälen (s. Exkurs 2) auf den dendritischen Spitzen der Zellen, durch welche bei Erregung eine Potenzialänderung des synaptischen Spalts hervorgerufen wird (Kamermans und Fahrenfort 2004, Review). Andere Arbeiten beschreiben eine Änderung des pH-Werts im synaptischen Spalt, welche durch einen Protonentransport über die Horizontalzellmembran hervorgerufen werden könnte (Hirasawa und Kaneko 2003; Davenport et al. 2008). Es bleibt also bis heute noch ungeklärt, welche Mechanismen die laterale Inhibition der Photorezeptoren durch Horizontalzellen auslösen.

Die Verschaltung der Horizontalzellen entspricht nicht dem klassischen, neuronalen System der Bildung von Eingangssynapsen an Dendriten und Ausgangssynapsen an Axonterminalien. Horizontalzellen erhalten den Erregungseingang sowohl über ihre Dendriten als auch über ihre Axonterminalien, sofern ein Axon vorhanden ist (Trümppler et al. 2008). Bei den meisten Säugetieren existieren zwei Horizontalzelltypen (A und B bzw. H1 und H2 im Primaten). Die Dendriten der axonlosen A-Typ-Horizontalzellen sind mit den Zapfen-Endfüßchen verschaltet. B-Typ-Horizontalzeldendriten kontaktieren ebenfalls die Zapfen. Diese Zellen besitzen allerdings auch ein Axon, welches aber ausschließlich Eingang von Stäbchen erhält. Diese B-Typ-Horizontalzelle findet ihre Entsprechung in der H1-Horizontalzelle des Primaten (Abbildung 4A). Die Horizontalzellen des Primaten zeigen

jedoch im Gegensatz zu denen der meisten dichromatischen Säuger eine chromatische Selektivität der Zapfenkontakte. Die Dendriten der H1-Horizontalzellen meiden die Endfüßchen blau-empfindlicher Zapfen, die jedoch von den Dendriten der H2-Horizontalzelle bevorzugt kontaktiert werden. H2-Zellen besitzen ebenfalls einen axonähnlichen Fortsatz, der jedoch ausschließlich Eingang von blau-empfindlichen Zapfen erhält.

Wie auch die OFF-Bipolarzellen, tragen Horizontalzellen ionotrope GluRs auf ihren dendritischen Fortsätzen. Im Falle der Horizontalzellen bestehen die Rezeptoren hauptsächlich aus den Untereinheiten GluR2-4, die auf den lateralen Elementen tief innerhalb der Invagination in nächster Nähe zum Ort der Glutamatfreisetzung liegen (Abbildung 7C, D).

Interessanterweise findet man bei Horizontalzellen noch weitere postsynaptische Spezialisierungen im Bereich des Zapfen-Endfüßchens, die so genannten desmosome-like junctions (Abbildung 2). Diese liegen ca. 1,5 µm unterhalb der basalen Membran des Zapfen-Endfüßchens, und ihre Struktur wurde bereits in den frühesten elektronenmikroskopischen Studien beschrieben (Missotten 1965). Erst Jahrzehnte später konnte durch Arbeiten in unserem Labor gezeigt werden, dass die Horizontalzellen dort ein weiteres Mal die zuvor erwähnten AMPA-Rezeptoren exprimieren (Haverkamp et al. 2000, 2001a). Darüber hinaus tragen H1-Horizontalzellen dort ebenfalls die Kainat-Rezeptoruntereinheiten GluR6/7 auf ihren Dendriten (Abbildung 7E, F) – und dies obwohl diese Untereinheiten nicht auf den invaginierenden Fortsätzen derselben Zellen zu finden sind (Haverkamp et al. 2001b).

Eine desmosome-like junction ist demnach eine Kontaktstelle von zwei Horizontalzeldendriten, an der sich letztere dicht gegenüberliegen und je eine Postsynapse ausbilden. Die Präsynapse, welche diesen Bereich mit dem Neurotransmitter versorgt, ist trotz der vergleichsweise riesigen Distanz dabei immer noch die zuvor beschriebene aktive Zone des Zapfen-Endfüßchens. Weder war eine derartige Form des synaptischen Zusammenspiels von Neuronen bis dato bekannt, noch entspricht sie in irgendeiner Art und Weise dem klassischen Bild einer Synapse mit prä- und postsynaptischer Seite und dem engen synaptischen Spalt. Die genaue Funktion der desmosome-like junctions ist jedoch noch nicht geklärt – ein modulatorischer Einfluss dieser postsynaptischen Bereiche auf die unterschiedlichen Eigenschaften von Horizontalzellen liegt jedoch nahe.

Elektrische Synapsen in der OPL

Erst jüngste Ergebnisse unserer Forschung geben neue Hinweise zur Rolle der desmosome-like junctions und eröffnen ein neues Feld des indirekten Einflusses von Glutamat auf neuronale Netzwerke in der Retina (Puller et al. 2009). Hier konnten wir an Retinae von Primaten neben denen anderer Säugetiere zeigen, dass die desmosome-like junctions in engster Nachbarschaft mit gap junctions (s. Exkurs 2) zwischen den Horizontalzeldendriten auftreten (Abbildung 9).

Von vielen Typen retinaler Neurone ist bekannt, dass sie teils miteinander, teils mit anderen Zelltypen über gap junctions kommunizieren (Söhl et al. 2005, Review).

Neuronale gap junctions wirken als elektrische Synapsen zwischen den Zellen. Sie vermitteln eine direkte zytoplasmatische Verbindung der Neurone, wodurch die Ausschüttung eines Neurotransmitters zur Reizweiterleitung überflüssig wird.

Die elektrische Kopplung von retinalen Neuronen durch gap junctions kann durch neuroaktive Substanzen moduliert werden. So können Horizontalzellen je nach Adaptationszustand der Retina in extrem hohem Maße miteinander gekoppelt sein. Besonders groß ist die Kopplungsstärke bei mittlerem Umgebungslicht, wodurch sich ihr rezeptives Feld vergrößert und sich teils über Millimeter hinweg erstrecken kann. Nicht nur bei den Horizontalzellen unterliegt das Maß der elektrischen Kopplung einer starken, vom Umgebungslicht abhängigen Dynamik. Helles Umgebungslicht bewirkt eine parakrine Dopaminfreisetzung durch bestimmte Amakrinzellen. Dopamin senkt die Leitfähigkeit der gap junctions dieser Zellen. Ebenso wirken sich auch andere Botenstoffe, wie z.B. Stickoxid, Retinsäure und Kalzium oder eine Änderung des pH-Werts auf die Leitfähigkeit aus (Bloomfield und Völgyi 2009, Review).

Kalzium dringt u.a. durch kanalbildende Glutamatrezeptoren in die Zellen ein, sobald sich die Rezeptoren durch Glutamatbindung öffnen. Es ist also anzunehmen, dass die räumliche Nähe der desmosome-like junctions zu den gap junctions den folgenden Mechanismus ermöglicht: Bei lang anhaltender Dunkelheit wird vermehrt Glutamat von den Zapfen-Endfüßchen ausgeschüttet. Diese Menge erlaubt eine Diffusion des Transmitters bis an die desmosome-like junctions und bewirkt eine Öffnung der dort exprimierten GluRs auf den Horizontalzellen. Dies führt zu einer Erhöhung des Kalziumeinstroms, welcher sich negativ auf die Leitfähigkeit der benachbarten gap junctions auswirkt und somit eine elektrische Entkopplung der Horizontalzellen verursacht. Obwohl die Entkopplung dieser Zellen bei anhaltender Dunkelheit seit Langem bekannt ist, konnte ihr Ursprung – im Gegensatz zur Entkopplung durch Dopaminfreisetzung bei Helligkeit – bislang nicht geklärt werden. Der zuvor beschriebene Mechanismus der Modulation von gap junctions durch GluR-vermittelten Kalziumeinstrom könnte diesen Vorgang erstmals erklären. Ähnliche Vorgänge der gegenseitigen Modulation von elektrischen und chemischen Synapsen wurden bereits in anderen Systemen gezeigt (Pereda et al. 2004, Review).

Wie bereits erwähnt, sind Horizontalzellen nicht die einzigen retinalen Neurone,

Exkurs 2

Gap junctions

Im zentralen Nervensystem sowie auch in anderen zellulären Netzwerken des Körpers bilden verschiedenste Neurone durch die so genannten gap junctions elektrische Synapsen miteinander aus. Gap junctions sorgen in Membranen eukaryotischer Zellen für eine Kopplung zur interzellulären Kommunikation und ermöglichen eine passive Diffusion von Ionen und Molekülen bis zu einer Größe von etwa 1 Kilodalton. Sie bestehen aus membranüberspannenden, porenbildenden Proteinkomplexen, den Connexonen, und erlauben in Neuronen die Weiterleitung elektrischer Potenziale, ohne dass dafür ein Transmitter benötigt wird. Ein Connexon (oder auch Hemikanal) besteht aus sechs Untereinheiten, den Connexinen, und formt durch Bindung an das Connexon der benachbarten Zelle den interzellulären zytoplasmatischen Kontakt. In einer einzelnen elektrischen Synapse können mehrere tausend solcher Hemikanäle enthalten sein.

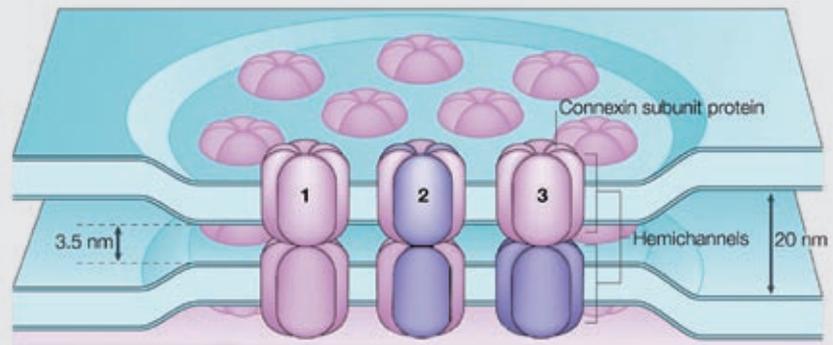


Abb. 8: Schematischer Aufbau einer gap junction. Die Untereinheiten der Hemikanäle und die gegenüberliegenden Hemikanäle selbst können in unterschiedlichen Anordnungen auftreten: homomer-homotypisch (1), bi-heteromer (2) oder homomer-heterotypisch (3). (Aus Söhl et al. 2005, Review)

die elektrisch gekoppelt sind. In der OPL steht das Zapfen-Endfüßchen selbst mit den benachbarten Zapfen-Endfüßchen über gap junctions in Kontakt sowie auch die Stäbchenterminalien untereinander durch elektrische Synapsen verbunden sind. Diese elektrische Kopplung sorgt für eine Verringerung des Signal-Rausch-Verhältnisses. Die Phototransduktion mit ihrer Fülle an unterschiedlichen Signalmolekülen sowie die eher zufällige Absorption von Photonen erzeugen kurzzeitige Änderungen im Erregungszustand einzelner Photorezeptoren. Die auf diesem Wege entstandenen Signale werden durch die

Die Nomenklatur der Connexin-Isoformen erfolgt entsprechend ihres Molekulargewichts in Kilodalton. Das Connexin (Cx) mit einem Gewicht von 36 kDa (Cx36) ist im zentralen Nervensystem weit verbreitet. In der OPL von Retinae aller bislang analysierten Säuger ist Cx36 Bestandteil der gap junctions zwischen den Photorezeptoren. Außerdem sorgt es für eine elektrische Kopplung der Dendriten von OFF-Bipolarzellen (Abb. 2A).

Die gap junctions von Horizontalzellendendriten und -axonterminalien der Mausretina setzen sich aus Cx57 zusammen. In der Kaninchenretina sind noch nicht alle Connexine der Horizontalzellen bekannt, jedoch spielt hier neben Cx57 auch noch Cx50 eine wichtige Rolle. In der OPL der Primatenretina konnte neben der Expression von Cx36 bislang noch kein weiteres Connexin definiert werden. Allerdings haben wir jetzt durch das mit gap junctions assoziierte Protein Zonula Occludens-1 (ZO-1, Abb. 9) erstmals die Möglichkeit, die gap junctions der Horizontalzellen im Primaten zu markieren (Puller et al. 2009).

Mittlung der „fehlerhaften“ Erregungszustände benachbarter, elektrisch gekoppelter Photorezeptoren in ihrer Stärke gemindert. Gerade hinsichtlich der Zapfen bringt diese Signalbereinigung natürlich auch eine Minderung des Auflösungsvermögens mit sich, welche aber vergleichsweise klein ist und für die Verbesserung des Signal-Rausch-Verhältnisses in Kauf genommen wird. Interessanterweise sind grün- und rot-empfindliche Zapfen über gap junctions miteinander verbunden, ohne dass dabei ein offensichtlicher Nachteil für die Farbwahrnehmung entsteht. Hingegen stehen die Zapfen-Endfüßchen blau-

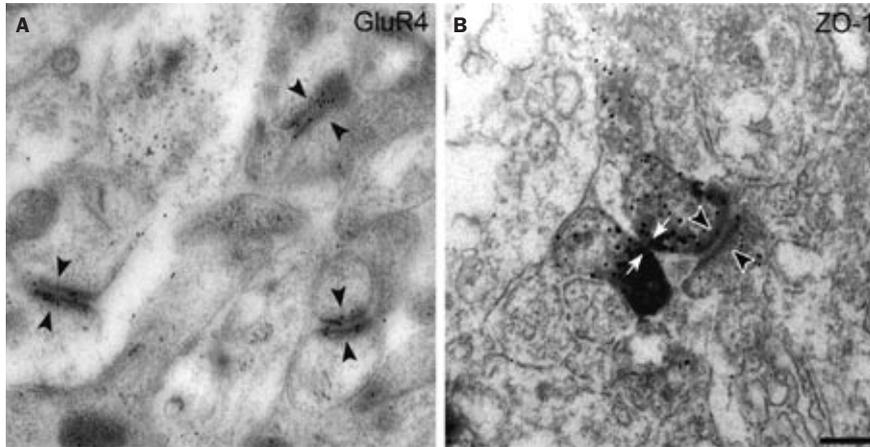


Abb. 9: Elektronenmikroskopische Aufnahmen von desmosome-like junctions in der Primatenretina. A) Markierung von GluR4 mittels post embedding Immunhistochemie. Die desmosome-like junctions (Pfeilspitzen) sind dicht mit Goldpartikeln besetzt, welche die Position der Rezeptoren anzeigen. B) In diesem pre embedding-Präparat wird die Lokalisation von Zonula Occludens-1 (ZO-1) durch einen schwarzen Niederschlag im Gewebe sichtbar. Das Protein ZO-1 ist dicht mit gap junctions assoziiert und wurde hier als Markierung für letztere verwendet. Es zeigt sich eine enge Nachbarschaft einer gap junction (Pfeile) mit einer desmosome-like junction (Pfeilspitzen). Maßstab: 0,2 μm . (Aus Puller et al. 2009)

empfindlicher Zapfen nicht mit weiteren Zapfen-Endfüßchen in Kontakt.

Darüber hinaus bestehen solche elektrischen Verbindungen ebenfalls zwischen den Zapfen-Endfüßchen und den nächstgelegenen Stäbchenterminalien. So entsteht neben dem klassischen Stäbchensignalweg über entsprechende Bipolarzellen ein zweiter Übertragungsweg, welcher die Lichtantworten der Stäbchen in den Zapfensignalweg einschleust.

Außerdem befinden sich gap junctions direkt unterhalb der basalen Membran der Zapfen-Endfüßchen und bilden wahrscheinlich elektrische Synapsen zwischen den dendritischen Spitzen von OFF-Bipolarzellen. Eine Analyse der Funktion elektrischer Kopplung von OFF-Bipolarzeldendriten steht aber bis heute noch aus.

Schlusswort

Die synaptische Komplexität des Zapfen-Endfüßchens ist einzigartig im zentralen Nervensystem. Das vielschichtige Zusammenspiel von chemischer und elektrischer

Wir lassen Wissen sprudeln!



Machen Sie mit beim lustigen Frosch-Gewinnspiel und gewinnen Sie Buchgutscheine im Wert von bis zu € 300,-!
www.frosch-fit.de

Spektrum
AKADEMISCHER VERLAG

Signalübertragung zwischen mehr als einem Dutzend verschiedener Zelltypen und Hunderten einzelner Zellfortsätzen an einem einzigen Zapfen-Endfüßchen bewirkt einerseits einen außergewöhnlichen hohen Grad der Signalverarbeitung. Zum anderen erlaubt die Architektur dieser Synapse die Auftrennung einer einzelnen Lichtantwort in unterschiedlichste, parallele Übertragungswege, z.B. für Lichtintensität, Farbe, Bewegung oder Kontrast. Somit wird am Zapfen-Endfüßchen der Grundstein für die parallele Verarbeitung der visuellen Information gelegt, bevor der Lichtreiz in der IPL sowie in den folgenden visuellen Zentren weiterverarbeitet wird.

Literatur

- Awatramani, G.B. und Slaughter, M.M. (2000): Origin of transient and sustained responses in ganglion cells of the retina. *J Neurosci.* 20: 7087-7095.
- Bloomfield, S.A. und Völgyi, B. (2009): The diverse functional roles and regulation of neuronal gap junctions in the retina. *Nat Rev Neurosci.* 10: 495-506.
- Chun, M.H., Grünert, U., Martin, P.R. und Wässle, H. (1996): The synaptic complex of cones in the fovea and in the periphery of the macaque monkey retina. *Vision Res.* 36: 3383-3395.
- Davenport, C.M., Detwiler, P.B. und Dacey, D.M. (2008): Effects of pH buffering on horizontal and ganglion cell light responses in primate retina: evidence for the proton hypothesis of surround formation. *J Neurosci.* 28: 456-464.
- DeVries, S.H., Li, W. und Saszik, S. (2006): Parallel processing in two transmitter microenvironments at the cone photoreceptor synapse. *Neuron.* 50: 735-748.
- DeVries, S.H. (2000): Bipolar cells use kainate and AMPA receptors to filter visual information into separate channels. *Neuron.* 28: 847-856.
- Euler, T., Hausselt, S.E., Margolis, D.J., Breuninger, T., Castell, X., Detwiler, P.B. und Denk, W. (2009): Eyecup scope-optical recordings of light stimulus-evoked fluorescence signals in the retina. *Pflugers Arch.* 457: 1393-1414.
- Haverkamp, S., Grünert, U. und Wässle, H. (2000): The cone pedicle, a complex synapse in the retina. *Neuron.* 27: 85-95.
- Haverkamp, S., Grünert, U. und Wässle, H. (2001a): The synaptic architecture of AMPA receptors at the cone pedicle of the primate retina. *J Neurosci.* 21: 2488-2500.
- Haverkamp, S., Grünert, U. und Wässle, H. (2001b): Localization of kainate receptors at the cone pedicles of the primate retina. *J Comp Neurol.* 436: 471-486.
- Hirasawa, H. und Kaneko, A. (2003): pH changes in the invaginating synaptic cleft mediate feedback from horizontal cells to cone photoreceptors by modulating Ca²⁺ channels. *J Gen Physiol.* 122: 657-671.
- Hopkins, J.M. und Boycott, B.B. (1995): Synapses between cones and diffuse bipolar cells of a primate retina. *J Neurocytol.* 24: 680-694.
- Hopkins, J.M. und Boycott, B.B. (1997): The cone synapses of cone bipolar cells of primate retina. *J Neurocytol.* 26: 313-325.
- Kamermans, M. und Fahrenfort, I. (2004): Ephaptic interactions within a chemical synapse: hemichannel-mediated ephaptic inhibition in the retina. *Curr Opin Neurobiol.* 14: 531-541.
- Kolb, H. (1970): Organization of the outer plexiform layer of the primate retina: electron microscopy of Golgi-impregnated cells. *Philos Trans R Soc Lond B Biol Sci* 258: 261-283.
- Missotten, L. (1965) *The ultrastructure of the human retina.* Brussels: Editions Arscia S.A.
- Mojumder, D.K., Qian, Y. und Wensel, T.G. (2009): Two R7 regulator of G-protein signaling proteins shape retinal bipolar cell signaling. *J Neurosci.* 29: 7753-7765.
- Pereda, A.E., Rash, J.E., Nagy, J.I. und Bennett, M.V. (2004): Dynamics of electrical transmission at club endings on the Mauthner cells. *Brain Res Brain Res Rev.* 47: 227-244.
- Puller, C., de Sevilla Müller, L.P., Janssen-Bienhold, U. und Haverkamp, S. (2009): ZO-1 and the spatial organization of gap junctions and glutamate receptors in the outer plexiform layer of the mammalian retina. *J Neurosci.* 29: 6266-6275.
- Puller, C., Haverkamp, S. und Grünert, U. (2007): OFF midget bipolar cells in the retina of the marmoset, *Callithrix jacchus*, express AMPA receptors. *J Comp Neurol.* 502: 442-454.
- Shen, Y., Heimel, J.A., Kamermans, M., Peachey, N.S., Gregg, R.G. und Nawy, S. (2009): A transient receptor potential-like channel mediates synaptic transmission in rod bipolar cells. *J Neurosci.* 29: 6088-6093.
- Söhl, G., Maxeiner, S. und Willecke, K. (2005): Expression and functions of neuronal gap junctions. *Nat Rev Neurosci.* 6: 191-200.
- tom Dieck, S., Altmann, W.D., Kessels, M.M., Qualmann, B., Regus, H., Brauner, D., Fejtová, A., Bracko, O., Gundelfinger, E.D. und Brandstätter, J.H. (2005): Molecular dissection of the photoreceptor ribbon synapse: physical interaction of Bassoon and RIBEYE is essential for the assembly of the ribbon complex. *J Cell Biol.* 168: 825-836.
- Trümpner, J., Dedek, K., Schubert, T., de Sevilla Müller, L.P., Seeliger, M., Humphries, P., Biel, M. und Weiler, R. (2008): Rod and cone contributions to horizontal cell light responses in the mouse retina. *J Neurosci.* 28: 6818-6825.
- Wässle, H. (2004): Parallel processing in the mammalian retina. *Nat Rev Neurosci.* 5: 747-757.
- Goethe-Universität in Frankfurt a.M. Seit 2009 Postdoc in der Arbeitsgruppe von PD Dr. Silke Haverkamp am MPI f. Hirnforschung in Frankfurt a.M.

PD Dr. Silke Haverkamp: 1987-1996 Studium der Biologie und Promotion an der C.v.O.-Universität Oldenburg. 1997-1998 Postdoc an der Boston University und anschließend am Moran Eye Center, University of Utah, USA. Seit 1999 zunächst wiss. Mitarbeiterin, danach Arbeitsgruppenleiterin in der Abteilung Neuroanatomie am MPI f. Hirnforschung in Frankfurt a.M. 2007 Habilitation im Fach Neurobiologie an der Universität Oldenburg. Seit 2006 Projektleiterin in der DFG Forschergruppe FOR701: Dynamik und Stabilität retinaler Verarbeitung und seit 2008 Heisenbergstipendiatin am MPI f. Hirnforschung.

Korrespondenzadresse

Dr. Christian Puller

Max-Planck-Institut für Hirnforschung
Neuroanatomie
Deutschordenstr. 46
60528 Frankfurt a.M.
Tel.: +49 69 96769 257
E-Mail: puller@mpih-frankfurt.mpg.de

Fehlende Mitgliederadressen

Von folgenden Mitgliedern fehlt uns die korrekte Anschrift:

Bingmann, Prof. Dr. med. Dieter (vormals: Essen)
Boyraz, Penar (vormals: Göttingen)
El-Meligi, Dr. Samir (vormals: Bochum)
Jost, Britta (vormals: Bochum)
Kunst, MSc Michael (vormals: Göttingen)
Seiferth, Katharina (vormals: Singec, Ilyas (vormals: Bethesda, USA)
Spielmann-Emden, Eckhard (vormals: Göttingen)
Sterr, Dr. Annette (vormals: Liverpool, UK)
Weber, Dr. Martin (vormals: Bern, Schweiz)
Zippel, Dr. Ursula (vormals: Berlin)

Für Hinweise sind wir dankbar.