



- Munger SD, Leinders-Zufall T, Zufall F (2009) Subsystem organization of the mammalian sense of smell. *Annu Rev Physiol* 71:115-140 [45]
- Nodari F, Hsu FF, Fu X et al. (2008) Sulfated steroids as natural ligands of mouse pheromone-sensing neurons. *J Neurosci* 28:6407-6418 [46]
- Norlin EM, Gussing F, Berghard A (2003) Vomeronasal phenotype and behavioral alterations in G alpha i2 mutant mice. *Curr Biol* 13:1214-1219 [47]
- Pankevich DE, Baum MJ, Cherry JA (2004) Olfactory sex discrimination persists, whereas the preference for urinary odors from estrous females disappears in male mice after vomeronasal organ removal. *J Neurosci* 24:9451-9457 [48]
- Restrepo D, Arellano J, Oliva AM et al. (2004) Emerging views on the distinct but related roles of the main and accessory olfactory systems in responsiveness to chemosensory signals in mice. *Horm Behav* 46:247-256 [49]
- Restrepo D, Lin W, Salcedo E et al. (2006) Odor-types and MHC peptides: Complementary chemosignals of MHC haplotype? *Trends Neurosci* 29:604-609 [50]
- Riviere S, Challet L, Fluegge D et al (2009) Formyl peptide receptor-like proteins are a novel family of vomeronasal chemosensors. *Nature* 459:574-577 [51]
- Rodriguez I, Del Punta K, Rothman A et al. (2002) Multiple new and isolated families within the mouse superfamily of V1r vomeronasal receptors. *Nat Neurosci* 5:134-140 [52]
- Roppolo D, Vollery S, Kan CD et al. (2007) Gene cluster lock after pheromone receptor gene choice. *EMBO J* 26:3423-3430 [53]
- Ryba NJ, Tirindelli R (1997) A new multigene family of putative pheromone receptors. *Neuron* 19:371-379 [54]
- Sanguinetti MC, Jiang C, Curran ME et al. (1995) A mechanistic link between an inherited and an acquired cardiac arrhythmia: HERG encodes the IKr potassium channel. *Cell* 81:299-307 [55]
- Sanguinetti MC, Tristani-Firouzi M (2006) hERG potassium channels and cardiac arrhythmia. *Nature* 440:463-469 [56]
- Schwarz JR, Bauer CK (2004) Functions of erg K⁺ channels in excitable cells. *J Cell Mol Med* 8:22-30 [57]
- Serizawa S, Miyamichi K, Nakatani H et al (2003) Negative feedback regulation ensures the one receptor-one olfactory neuron rule in mouse. *Science* 302:2088-2094 [58]
- Spehr J, Hagendorf S, Weiss J et al (2009) Ca²⁺-calmodulin feedback mediates sensory adaptation and inhibits pheromone-sensitive ion channels in the vomeronasal organ. *J Neurosci* 29:2125-2135 [59]
- Spehr M, Munger SD (2009) Olfactory receptors: G protein-coupled receptors and beyond. *J Neurochem* 109:1570-1583 [60]
- Spehr M, Spehr J, Ukhanov K et al (2006) Parallel processing of social signals by the mammalian main and accessory olfactory systems. *Cell Mol Life Sci* 63:1476-1484 [61]
- Stowers L, Marton TF (2005) What is a pheromone? Mammalian pheromones reconsidered. *Neuron* 46:699-702 [62]
- Süskind P (1985) Das Parfum – Die Geschichte eines Mörders. 1. Aufl. *Diogenes, Zürich*, S 107-108 [63]
- Tanaka M, Treloar H, Kalb RG et al. (1999) G(o) protein-dependent survival of primary accessory olfactory neurons. *Proc Natl Acad Sci USA* 96:14106-14111 [64]
- Tian H, Ma M (2004) Molecular organization of the olfactory septal organ. *J Neurosci* 24:8383-8390 [65]
- Turrigiano GG, Nelson SB (2004) Homeostatic plasticity in the developing nervous system. *Nat Rev Neurosci* 5:97-107 [66]
- Yang C, Delay RJ (2010) Calcium-activated chloride current amplifies the response to urine in mouse vomeronasal sensory neurons. *J Gen Physiol* 135:3-13 [67]
- Young JM, Trask BJ (2007) V2R gene families degenerated in primates, dog and cow, but expanded in opossum. *Trends Genet* 23:212-215 [68]
- Zhang W, Linden DJ (2003) The other side of the engram: experience-driven changes in neuronal intrinsic excitability. *Nat Rev Neurosci* 4:885-900 [69]
- Zhao H, Ivic L, Otaki JM et al. (1998) Functional expression of a mammalian odorant receptor. *Science* 279:237-242 [70]

Korrespondenzadresse

Prof. Dr. rer. nat. Marc Spehr
 Lichtenberg-Professor für Chemosensorik
 RWTH-Aachen Universität
 Institut für Biologie II /
 Abteilung für Chemosensorik
 Sammelbau Biologie, 42D / R253
 Worringer Weg 1,
 52074 Aachen
 Tel.: +49 241 8020802
 E-Mail: m.spehr@sensorik.rwth-aachen.de
<http://www.sensorik.rwth-aachen.de>

ARTIKEL DES QUARTALS

Vorgestellt von Michael T. Heneka, *Klinische Neurowissenschaften und KFO177, Universität Bonn, Sigmund-Freud-Str. 25, 53127 Bonn*

Formation and maintenance of Alzheimer's disease beta-amyloid plaques in the absence of microglia

Grathwohl, S.A., Kälin, R.E., Bolmont, T., Prokop, S., Winkelmann, G., Kaeser, S.A., Odenthal, J., Radde, R., Eldh, T., Gandy, S., Aguzzi, A., Staufenbiel, M., Mathews, P.M., Wolburg, H., Heppner, F.L. und Jucker, M.

Erschienen in *Nature Neurosciences* 2009 Nov;12(11):1361-3.

Neben den klassischen histopathologischen Merkmalen wie die extrazelluläre Ablagerung von A β und die Bildung intrazellulärer neurofibrillärer Bündel des Tau-Proteins ist die Alzheimerkrankheit auch durch eine

Aktivierung von Mikroglia und Astrozyten gekennzeichnet. Die Rolle der aktivierten Mikroglia ist seit Längerem zentraler Bestandteil der wissenschaftlichen Diskussion, da es unklar ist, ob sie lediglich einen un-

wesentlichen Nebeneffekt der Pathogenese darstellt oder möglicherweise den Krankheitsverlauf nachhaltig beeinflusst.

Mikrogliazellen repräsentieren die angeborene Immunität des Gehirns. Ihre wesentliche physiologische Aufgabe besteht darin, mit ihren Zellausläufern nahezu alle Bereiche des Gehirns zu überwachen und gegebenenfalls Fremdkörper durch Phagozytose zu entfernen, was durch ihre entwicklungs-geschichtliche Nähe zu den Makrophagen unterstrichen wird. Daher wurde gerade im Fall der Alzheimerkrankheit vermutet, dass Mikrogliazellen, die gehäuft in der Nähe zu amyloiden Plaques zu finden sind, dort am Abbau und der Degradation der extrazellulären Amyloidaggregate beteiligt sind.

In der Novemberausgabe von *Nature Neuroscience* versuchen nun Stefan Grathwohl und Kollegen aus der Arbeitsgruppe von Mathias Jucker in Tübingen in der Zusammenarbeit mit der Arbeitsgruppe von Frank Heppner in Berlin, sich dieser Fragestellung mit einem Monozytenablationsmodell zu nähern.

Die beteiligten Wissenschaftler verwendeten dabei ein murines Modell, in dem ein Herpes-Simplex-Virus-Thymidin-Kinase (HSVTK)/Ganciclovir-System unter Kontrolle des in Monozyten aktiven CD11b-Promotors steht (TK Mäuse). Durch per oraler Gabe von Ganciclovir (GCV) und zusätzlichem wildtype Knochenmarkstransfer, oder durch intrazerebralventrikuläre GCV-Applikation kann in diesem Modell ein selektiver Zelltod CD11b-positiver Mikroglia in der lebenden Maus ausgelöst werden und so, zumindest für eine limitierte Beobachtungszeit, die Konsequenzen einer Ablation dieser Zellpopulation untersucht werden. Diese TK - Mauslinie wurde von Grathwohl und Kollegen in zwei transgene Mausmodelle der Alzheimerkrankheit gekreuzt, um so die Konsequenzen der Mikrogliaablation auf die A β -Ablagerung untersuchen zu können. Die Wissenschaftler entschieden sich, sowohl ein rasch A β ablagerndes (APP/PS1) also auch ein weitaus langsamer ablagerndes Alzheimer-Mausmodell (APP23) zu untersuchen.

Die nachfolgende orale Gabe von Ganciclovir bei fünf Monate alten APP/PS1-Mäusen führte dabei zu einer 30% - Reduktion der Mikrogliazellen im Neokortex. Überraschenderweise konnte unter diesen Bedingungen weder eine Veränderung der Plaquemorphologie noch der Plaquezahl insgesamt festgestellt werden. Da es möglich erschien, dass die verbliebenen Mikrogliazellen den Verlust eines Drittels der eigenen Population kompensieren könnte und daher keine nachhaltige Wirkung auf die Amyloidhistologie nachweisbar war, beschlossen Grathwohl und Kollegen eine stärkere Reduktion der Mikroglia durch eine intrazerebrale Injektion von Ganciclovir zu erzielen. Tatsächlich konnten 90% der Mikrogliazellen nach zwei Wochen Ganciclovirbehandlung eliminiert werden, aber auch dieses Experiment zeigt keine Auswirkung auf die A β -Plauepathologie. Ähnliche Ergebnisse wurden unter Verwendung des weniger aggressiven APP23-Mausmodells im Alter von 17 oder 24 Monaten erzielt. Ebenso überraschend ist, dass keinerlei Veränderung der Plaque-assoziierten dystrophischen Neuriten beobachtet wurde. Grathwohl und Kollegen schlossen daraus, dass auch die pathologischen Veränderungen der Neuriten somit unabhängig von der Aktivierung umliegender Mikrogliazellen entstehen.

Dieses interessante und sehr überraschende Ergebnis zeigt, dass Mikrogliazellen hinsichtlich der Plaquepathologie wenig ausrichten können. Der Befund könnte auch daraufhin deuten, dass es bereits sehr

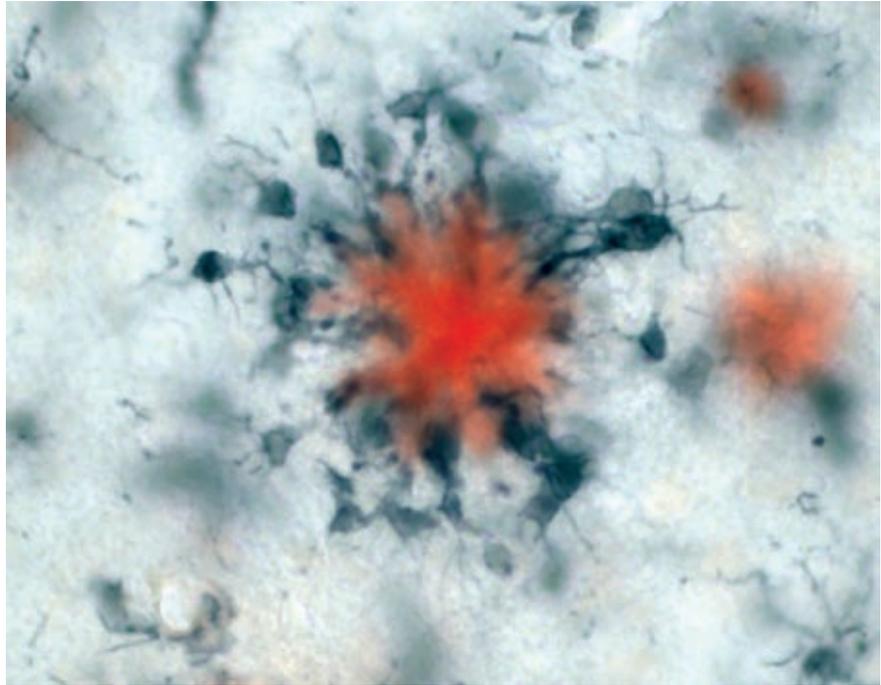


Abb. 1: Plaque umringt von Mikroglia. β -Amyloid-Plaque (Congo Rot Färbung) eng umringt von mehreren Mikrogliazellen (Iba1-Färbung, schwarz) im Neokortex einer APPPS1-Maus. Durch diese plaqueumrahmende Position der Zellen ergibt sich die Frage nach deren Funktion in der Alzheimer-Pathogenese.

früh im modellhaften Krankheitsverlauf zu einer funktionellen Paralyse der Mikrogliazellen, zum Beispiel durch toxische A β -Peptide selbst oder proinflammatorische Botenstoffe kommt. Daher könnte es von zentraler Bedeutung sein, gerade diese Mikrogliazellen zu aktivieren, um so der A β -Plauepathologie entgegenzuwirken. Die Hypothese, dass es möglicherweise einer Restimulation der paralyzierten Mikroglia bedarf, um deren Funktionalität wiederherzustellen, wird auch durch Beobachtungen der Arbeitsgruppe von Wisniewski bestärkt, die A β in Mikrogliazellen nur in genau den Alzheimerpatienten nachweisen konnte, die neben ihrer neurodegenerativen Krankheit auch einen ischämischen Schlaganfall erlitten hatten. Was dieser Befund vor dem Hintergrund einer wachsenden Zahl von Mischdemenzen, in denen Zeichen der Amyloid-Pathologie neben denen der zerebralen Ischämie vorliegen, bedeutet, bleibt derzeit offen. Da in ähnlichen transgenen Alzheimer-Tiermodellen gezeigt wurde, dass inflammatorische Ereignisse den A β -Abbau in Tieren unterstützen (Wyss-Coray et al. 2001; Chakrabarty et al. 2010), sollte in Zukunft eine verstärktes Augenmerk auf die frühen inflammatorischen Vorgänge, die bereits vor der Ablagerung von A β auch in transgenen Tieren mit langsamer Ablagerung nachzuweisen sind (Heneka

et al. 2005), gelegt werden. Versuche verschiedener Arbeitsgruppen, die die mikrogliale Phagozytose *in vitro* untersuchten, konnten Oberflächen-Rezeptoren identifizieren, die für die Amyloidaufnahme verantwortlich sind. Interessanterweise konnte auch *in vivo* der Nachweis erbracht werden, dass eine genetische Modifikation solcher Rezeptoren in Mikrogliazellen die A β -Ablagerung verändern können. Eine bislang ungeklärte Frage ist, in welchem Ausmaß diese Rezeptoren in den transgenen Mausmodellen wie im Gehirn von Alzheimerpatienten exprimiert werden und ob ihre Expression möglicherweise negativ durch den Krankheitsverlauf reguliert werden. Sollte es wahr sein, dass die Mikrogliazellen in Zellkultur A β sehr gut phagozytieren, jedoch im lebenden Gehirn diese Eigenschaft nicht besitzen, stellen sie ein umso interessanteres Forschungsobjekt dar, weil geklärt werden muss, auf welche Weise der Zellkulturphänotyp in das „wahre Leben“ umgesetzt werden kann.

Möglich ist aber auch, dass Plaque-assoziierte Mikrogliazellen als verloren anzusehen sind, da sie durch oben beschriebene Prozesse dauerhaft geschädigt werden. Dann wäre der Fokus vielmehr auf die Mikroglia im Bereich synaptischer Verbindungen zu richten, um die bereits beschriebenen, negativen Effekte von A β -

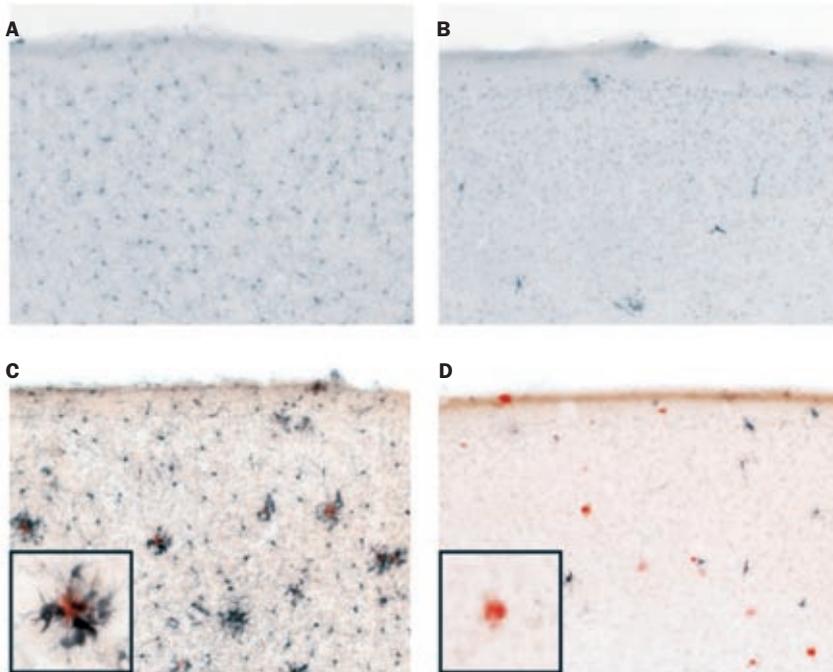


Abb. 2: Ablation von Mikroglia in adulten Mäusen. (A) Mikrogliazellfärbung bei einer Kontrollmaus zeigt eine normale Mikrogliaverteilung im Neokortex während (B) die Mikrogliazellen bei der TK transgenen Maus nach GCV-Behandlung beinahe komplett entfernt wurden (Iba1-Färbung). (C) APPS1-Mäuse zeigen Congo Rot-positive Plaques eng umringt von aktivierten Mikrogliazellen. (D) Nach Entfernen der Mikroglia wurde keine Veränderung der Plaqueanzahl und der Plaquegröße gefunden.

Oligomeren auf die synaptische Signalübertragung näher zu untersuchen. Verschiedene Untersuchungen deuten an, dass Mikroglia eine wichtige physiologische Rolle für die Bildung, Modulation und den Abbau von Synapsen spielt (Bessis et al. 2007; Wake et al. 2009), was nahe legt, dass eine inflammatorische Aktivierung dieser Zellen einen direkten und indirekten Einfluss auf synaptische Verbindungen ausübt.

Ein wichtiger Aspekt des verwendeten Ablationssystems ist, dass aufgrund der allgemeinen toxischen Wirkung von Ganciclovir keine Langzeitstudie durchgeführt werden kann, sodass der Beobachtungszeitraum auf vier Wochen begrenzt ist. Es bleibt abzuwarten, ob längere Behandlungen eine Änderung der momentanen Datenlage herbeiführen. Trotz dieser Einschränkung muss betont werden, dass die Arbeitsgruppe von Mathias Jucker mit ihrem eleganten wissenschaftlichen Ansatz gerade erst begonnen hat, den Einfluss von inflammatorischen Vorgängen auf die neurodegenerativen Vorgänge bei der Alzheimerkrankheit aufzuklären. Insofern hat die Arbeit von Grathwohl und Kollegen über Ihren eigenen wissenschaftlichen Stellenwert hinaus auch eine Art Signal- und Initialcharakter, da hier

die Bedeutung inflammatorischer Vorgänge für neurodegenerative Krankheiten unterstrichen wurde.

Da nicht nur Mikrogliazellen, sondern auch Astrozyten an der inflammatorischen Komponente der Alzheimerkrankheit beteiligt sind, könnte ein nächster Schritt sein, auch deren Ablation zu untersuchen. Insbesondere vor dem Hintergrund, dass einige Arbeitsgruppen auch für diese Zellpopulation gezeigt haben, dass sie A β aufnehmen können. Für die Mikroglia selbst ist die Rolle für synaptische Funktionen und die Interaktion mit fibrillären und oligomeren A β -Peptiden zu klären, eine Charakterisierung früher Ereignisse, welche der Mikroglia ihrer Fähigkeit berauben, A β -Ablagerung wirksam durch Phagozytose zu verhindern, könnte unser Verständnis zur Alzheimer-Pathogenese erweitern und therapeutische Optionen vor allem zur präventiven Behandlung der Krankheit eröffnen.

Literatur

- Bessis, A., Béchade, C., Bernard, D. und Roumier, A. (2007): Microglial control of neuronal death and synaptic properties. *Glia* 55: 233-238.
Chakrabarty, P., Jansen-West, K., Beccard, A.,

Ceballos-Diaz, C., Levites, Y., Verbeeck, C., Zubair, A. C., Dickson, D., Golde, T. E. und Das, P. (2010): Massive gliosis induced by interleukin-6 suppresses A β deposition in vivo: evidence against inflammation as a driving force for amyloid deposition. *FASEB J* 24: 548-559.

Heneka, M.T., Sastre, M., Dumitrescu-Ozimek, L., Hanke, A., Dewachter, I., Kuiperi, C., O'Banion, K., Klockgether, T., van Leuven, F. und Landreth, G.E. (2005): Acute treatment with the PPAR γ agonist pioglitazone and ibuprofen reduces glial inflammation and Abeta1-42 levels in APPV7171 transgenic mice. *Brain* 128: 1442-1453.

Wake, H., Moorhouse, A.J., Jinno, S., Kohsaka, S. und Nabekura, J. (2009): Resting microglia directly monitor the functional state of synapses in vivo and determine the fate of ischemic terminals. *J. Neurosci* 29: 3974-3980.

Wyss-Coray, T., Lin, C., Yan, F., Yu, G.Q., Rohde, M., McConlogue, L., Masliah, E. und Mucke, L. (2001): TGF- β 1 promotes microglial amyloid- β clearance and reduces plaque burden in transgenic mice. *Nat. Med* 7: 612-618.

Kurzbiografien

Stefan Grathwohl hat von 2001 bis 2006 physiologische Chemie mit Schwerpunkt Neurobiologie an der Eberhard-Karls-Universität Tübingen studiert. Er war von 2004 bis 2005 wissenschaftlicher Assistent bei Prof. Dr. Hafezparast an der University of Sussex (UK), wo er an der Charakterisierung eines Mausmodells für Amyotrophe Lateralsklerose arbeitete. Seit 2006 promoviert er am Hertie-Institut für klinische Hirnforschung in der Arbeitsgruppe Zellbiologie Neurologischer Erkrankungen von Prof. Dr. Jucker mit dem Titel: „Rolle des residenten und peripheren Immunsystems bei Mausmodellen der Alzheimererkrankung“.

Roland Kälin studierte von 1996 bis 2000 Biochemie am Biozentrum der Universität Basel. Bis 2005 promovierte er bei Prof. Brändli an der ETH Zürich über embryonale Gefäßentwicklung und erhielt dafür 2008 den Schweizer Pfizer-Forschungspreis im Bereich Herzkreislauf. Als Postdoc entwickelte er das embryonale Froschmodell zum Werkzeug für *in vivo* Medikamentenscreens weiter. Seit 2007 arbeitet er als wissenschaftlicher Assistent bei Prof. Heppner am Institut für Neuropathologie der Charité – Universitätsmedizin Berlin über die Rolle der Mikroglia bei neurodegenerativen und neoplastischen Erkrankungen.

Frank Heppner studierte Medizin an den Universitäten Lübeck, Hamburg, Berlin und London. Promotion 1999 an der



Stefan Grathwohl, Roland Kälin, Frank Heppner, Mathias Jucker

Humboldt-Universität zu Berlin. Postdoc-Zeit und Weiterbildung zum Facharzt für Neuropathologie als Stipendiat der Human Frontier Science Program Organization und der Deutschen Akademie der Naturforscher Leopoldina am Institut für Neuropathologie in Zürich und in Bonn sowie am Institut für Klinische Pathologie Zürich (1999 - 2003), anschließend Oberarzt am Institut für Neuropathologie Zürich und Habilitation für Neuropathologie (2005). Seit 2007 W3-Professor und Direktor des Instituts für Neuropathologie der Charité - Universitätsmedizin Berlin. Forschungsschwerpunkt ist die Rolle des Immunsystems bei neurodegenerativen

Erkrankungen, insbesondere bei Morbus Alzheimer.

Mathias Jucker studierte Naturwissenschaften an der Eidgenössischen Technischen Hochschule (ETH) in Zürich und promovierte dort 1988. Hierauf arbeitete er am National Institute on Aging in Baltimore/Bethesda, USA, bevor er 1996 als Associate Professor (und START-Stipendiat) in die Schweiz an die Universität Basel zurückkehrte. 2003 wurde er auf seine derzeitige Professur in Tübingen berufen. Als einer der vier Direktoren des Hertie-Instituts für klinische Hirnforschung und

Leiter der Abteilung Zellbiologie Neurologischer Erkrankungen untersucht er zusammen mit seinem Team die zellulären und molekularen Mechanismen, die für die Hirnalterung und die Entstehung der Alzheimerkrankheit verantwortlich sind.

Korrespondenzadresse

Stefan Grathwohl

Universitätsklinikum Tübingen
Hertie-Institut für Klinische Hirnforschung
Otfried-Müller-Str. 27, 72076 Tübingen
Tel.: +49 7071 2986851
E-Mail: s.grathwohl@gmx.de

Open-Access-Publizieren – Merkblatt für Universitäten zur Antragstellung erschienen

Die Deutsche Forschungsgemeinschaft (DFG) hat ein neues Förderprogramm zum „Open-Access-Publizieren“ beschlossen, das sich an wissenschaftliche Hochschulen richtet. Im Rahmen des Programms können die Hochschulen Mittel einwerben, um für ihre Wissenschaftlerinnen und Wissenschaftler die Artikelbearbeitungsgebühren zu übernehmen, die für Publikationen in reinen Open-Access-Zeitschriften anfallen.

Detaillierte Informationen zum neuen Programm und zur Antragstellung sind einem Merkblatt zu entnehmen, das die DFG nun veröffentlicht hat.

Demnach werden in dem Antrag neben Ausführungen zum Publikationsaufkom-

men der Universität und zur bisherigen Finanzierung von Open-Access-Publikationen insbesondere Informationen zu den Verfahren erwartet, mit denen die Antragsteller die bei der DFG eingeworbenen Mittel innerhalb der Einrichtung weiterverteilen. Zudem sollen die Antragsteller darstellen, mit welchen weiteren Maßnahmen sie Wissenschaftlerinnen und Wissenschaftler beim Publizieren in Open-Access-Formaten unterstützen.

Anträge können nur von wissenschaftlichen Hochschulen gestellt werden. Sie müssen bis zum 1. April 2010 in der Geschäftsstelle der DFG (Dr. Johannes Fournier, Gruppe Wissenschaftliche

Bibliotheken und Informationssysteme), Kennedyallee 40, 53175 Bonn, eingegangen sein.

Das Merkblatt zum Förderprogramm „Open-Access-Publizieren“ findet sich unter: www.dfg.de/forschungsfoerderung/formulare/download/12_20.pdf

Kontakt in der DFG-Geschäftsstelle

Dr. Johannes Fournier,
Gruppe Wissenschaftliche Bibliotheken und Informationssysteme
Tel.: +49 228 885-2418
E-Mail: Johannes.Fournier@dfg.de