



► © Springer Verlag 2014

Neue Befunde zur Funktion der GABAergen Hemmung während post-läsionaler Reorganisation im visuellen Kortex

Barbara Imbrosci und Thomas Mittmann

Zusammenfassung

Verletzungen des zerebralen Kortex gehören weltweit zu den häufigsten Todesursachen. Die erste Woche post-Insult stellt dabei ein wichtiges Zeitfenster für die spätere Erholung der zerebralen Funktionen dar. Während oft eine spontane und mindestens partielle Erholung der zerebralen Funktionen beobachtet wird, zeigen andere Patienten Komplikationen wie z.B. verzögert entwickelnde Epilepsien. Viele Studien zeigen, dass solche Epilepsien durch komplexe funktionelle Veränderungen in der intrakortikalen neuronalen Hemmung im Läsionsrandbereich ausgelöst werden können. So können pathophysiologische Änderungen in der GABAergen Hemmung Hirnfunktionen wie neuronale Erregbarkeit, Plastizität und kortikale Netzwerke verändern. Die Optimierung der therapeutischen Strategien erfordert daher auch ein tiefes Verständnis der Läsions-induzierten Veränderungen in der GABAergen Hemmung auf der zellulären- und Netzwerkebene. In diesem Übersichtsartikel stellen wir einige neuere Studien vor, die sich mit Veränderungen der inhibitorischen synaptischen Übertragung und den verschiedenen Subtypen GABAerger Interneurone nach einer fokalen Gehirnverletzung beschäftigt haben.

Abstract

New insights into the role of GABAergic inhibition during functional reorganization of the visual cortex post-lesion

Cortical injuries constitute one leading cause of death and disability worldwide. The first weeks post-lesion are usually crucial to predict the final outcome of patients. While most of them experience a spontaneous, at least partial, restoration of function, in some the clinical picture is complicated due to the development of epileptic seizures. A substantial number of studies suggest that these phenomena may be triggered by complex functional alterations in intracortical inhibition, often observed in perilesional cortical areas. Pathophysiological changes in GABAergic transmission are indeed likely to alter plasticity, excitability and function of cortical circuits. The development of more efficient therapeutical strategies may therefore require a deep understanding into lesion-induced changes in inhibition at both cellular and neuronal network level. In this review we gather together recent studies which have focused on dissecting alterations at inhibitory synapses as well as in the function of different subclasses of interneurons following cortical lesions.

Keywords: GABAergic inhibition; IPSC; focal brain injury; neocortex, tonic inhibition

Einleitung

Verletzungen und Erkrankungen des Zentralnervensystems (ZNS) werden von der Weltgesundheitsorganisation WHO zu einer der drei häufigsten Todesursachen gezählt. Als Ursachen für eine Gehirnverletzung werden v.a. traumatische Ereignisse und zerebrale Ischämien angesehen, während Tumore, Komplikationen durch Operationen und Infektionserkrankungen weit weniger

häufig auftreten. Typisch für eine ZNS-Verletzung ist neben der großen Variabilität in der Pathogenese, Lokalisation und der Stärke der Verletzung der irreversible, primäre Gewebeschaden im Gehirnparenchym. Dieser kann sich nach einigen Tagen noch vergrößern. In diesem Zusammenhang wird die primär unverletzte Randregion einer Gehirnverletzung auch als „Penumbra“ bezeichnet (zur Übersicht: Fisher und Albers 2013). Gehirnverletzungen können

lebensbedrohend sein, besonders wenn zusätzliche Komplikationen, wie ein erhöhter intrakranialer Druck, eine Infektion oder eine starke Blutung auftreten. Erfreulicherweise ist die Sterberate, die durch diese Erkrankungen verursacht wird, in den letzten Jahrzehnten signifikant zurückgegangen, vor allem durch die Etablierung neuer Präventionsprogramme und Fortschritte in der intensiv-medizinischen Behandlung (Stein et al. 2010). Trotz dieser Verbesserung leidet weiterhin ein großer Teil der Patienten, die eine Gehirnverletzung überleben, unter permanenten körperlichen und geistigen Behinderungen und hat eine erhöhte Wahrscheinlichkeit, Epilepsie zu entwickeln. Um die Situation für die Patienten zu verbessern, haben klinische und tierexperimentell arbeitende Ärzte und Neurowissenschaftler versucht, neuroprotektive Therapien zu entwickeln, um die Größe des initialen und irreversiblen Gewebeschadens im Gehirn zu begrenzen. Leider haben sich diese Therapieansätze mehrheitlich als nicht erfolgreich herausgestellt. So wurden nur geringe positive therapeutische Effekte v.a. bei Behandlungen in den ersten Stunden nach dem Insult beobachtet (Ginsberg 2008). Nicht zuletzt wegen dieser ernüchternden Befunde wurden alternative Therapieansätze geprüft, um u.a. die vorhandenen endogenen Reparaturmechanismen der überlebenden Zellen im Gehirn für eine erfolgreiche Therapie zu nutzen (Graber 2007). Hintergrund dieses therapeutischen Ansatzes sind Berichte über Patienten, die nach einer Gehirnverletzung eine spontane und zumindest partielle Erholung ihrer neurologischen Defizite zeigen (Zihl und von Cramon 1985; Sbordone et al. 1995; Naeser et al. 1998). Da im ZNS bis auf ganz wenige Hirnregionen keine signifikante Neubildung degenerierter Neurone (Neuroneogenese) beobachtet wird, stellen die überlebenden Neurone das primäre Substrat für eine Erholung der neurologischen Symptomatik dar. Diese Hypothese wird durch tierexperimentelle Studien unterstützt. So können nach einer Läsion im zerebralen Kortex die überlebenden Neurone im Randbereich der Verletzung die Funktion des zerstörten Nervengewebes partiell übernehmen (Jenkins und Merzenich 1987; Eysel und Schweigart 1999). Diese funktionelle Reorganisation des Gehirns kann sich für betroffene Patienten unter Umständen auch negativ auswirken. So weisen überlebende Nervenzellen am Läsionsrand oft eine erhöhte elektrische Erregbarkeit auf (Eysel und Schmidt-Kastner 1991; Schiene et al. 1996) und erhöhen so die Wahrscheinlichkeit zur späteren

Ausbildung epileptischer Anfälle (Prince und Tseng 1993; Topolnik et al. 2003; Nita et al. 2006). Diese Beobachtungen veranlassten Forschergruppen, die zellulären Mechanismen dieser Läsions-induzierten funktionellen Reorganisation detaillierter zu untersuchen.

ZNS-Läsionen: Vom Patient zum Tiermodell

Eine initiale Verletzung im ZNS kann sich unter Umständen zu einer komplexen, multifaktoriellen Gehirnerkrankung entwickeln. Zu den pathologischen Folgeprozessen einer initialen Gehirnläsion werden zerebrale Ischämien, Konzentrationsveränderungen der Neurotransmitter und Ionen im Extrazellulärraum, inflammatorische Immunreaktionen, eine verstärkte Gliazellenbildung (Astroglie), die vorübergehende Öffnung der Bluthirnschranke, Ödembildung sowie allgemeine metabolische Dysfunktionen genannt (zur Übersicht: Cernak 2005). Idealerweise sollten die funktionellen Veränderungen und ursächlich beteiligten zelluläre/molekularen Prozesse direkt am Patienten untersucht werden. Untersuchungen am Menschen/Patienten sind jedoch auf nicht-invasive Verfahren wie funktionelle Magnetresonanztomografie (fMRI) oder transkraniale Magnetstimulation (TMS) begrenzt. Diese Methoden sind jedoch aufgrund ihrer relativ geringen zeitlichen Auflösung (fMRI) oder ihrer eher unspezifischen Stimulation ganzer Neuronenpopulationen nicht geeignet, die Funktion einzelner Neurone detailliert darzustellen. So bleibt für diese Fragestellung der Einsatz tierexperimenteller Tiermodelle alternativlos. Damit kann experimentell ein zerebraler Schlaganfall ausgelöst, oder pathologische Prozesse eines klinischen Hirntraumas nachgeahmt werden.

Unser Labor hat in den letzten Jahren erfolgreich ein Läsionsmodell etabliert, bei dem unter Einsatz eines langwelligen Infrarot-Laserlichts die entstehende räumlich sehr umschriebene Wärmenergie genutzt wird, eine fokale kortikale Läsion zu induzieren (Abbildung 1). Diese Methode wurde ursprünglich von Ulf Eysel an der Ruhr-Universität Bochum entwickelt (Eysel et al. 1999) und später in unserem Labor optimiert. Obwohl dieses Modell viele Ähnlichkeiten zu klassischen Modellen experimenteller Gehirnverletzungen aufweist, ist die Verwendung eines Laserlichtstrahls anstelle eines Blutgefäßverschlusses oder einer mechanisch verursachten Gewebeverletzung das Alleinstellungsmerkmal unseres Läsionsmodells. Die Vorteile sind:

(1.) Dieses Modell ermöglicht eine sehr gute Reproduzierbarkeit der Verletzung in Bezug auf Größe und Lokalisation, (2.) Die Grenze zwischen geschädigtem und primär ungeschädigtem Gehirngewebe ist scharf abgegrenzt, (3.) Das nach einer Gehirnverletzung auftretende Ödem sowie der zeitlich verzögert auftretende Gewebeschaden ("secondary brain damage") ist nur moderat oder nicht entwickelt, und (4.) Die normalerweise auftretende reaktive Astrogliabildung ist räumlich auf den unmittelbaren Randbereich der Läsion begrenzt (Abbildung 1). Diese Eigenschaften machen das Läsionsmodell besonders geeignet, die primären Effekte des Verlustes von Gehirngewebe auf die funktionelle Reorganisation benachbarter, überlebender Neurone zu untersuchen, und dies bei gleichzeitiger Minimierung der sekundär ablaufenden,

komplexen pathophysiologischen Prozesse. Befunde, die mit unserem und den anderen Verletzungsmodellen erhoben wurden, können so klinisch-relevante Aspekte einer Gehirnverletzung in ihrer Gesamtheit abbilden. Im Folgenden werden die Befunde zur geänderten neuronalen Funktion im Randbereich experimentell induzierter Läsionen im Neokortex zusammengefasst und aufgezeigt, wie diese Änderungen eine funktionelle Reorganisation begünstigen oder ggf. auch verhindern können.

Läsions-induzierte Veränderungen in der elektrischen Erregbarkeit der überlebenden Neurone

Eine fokale Verletzung im Neokortex führt zu einer erhöhten neuronalen Aktivität am Läsionsrand, die meist in den ersten Tagen

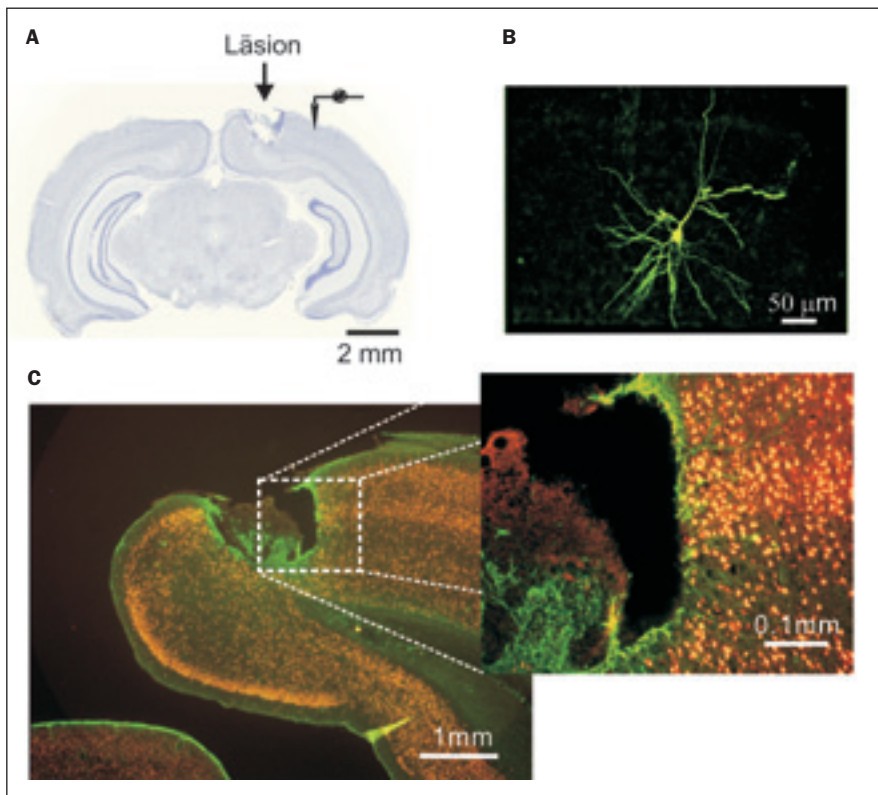


Abb. 1: Modell der Infrarot-Laser-Läsionen im visuellen Kortex.

A) Nissl gefärbter koronaler Hirnschnitt mit der fokalen Verletzung im Bereich des rechten visuellen Kortex – drei Tage post-Läsion. Die eingezeichnete Patch-Clamp-Ableitelektrode zeigt die Position der elektrophysiologischen Messungen (etwa 1 mm Distanz vom Läsionsrand). **B)** Konfokales Mikroskopbild eines mit dem Farbstoff Lucifer-Yellow markierten, repräsentativen Pyramidalneurons in Schicht 2/3. **C)** Doppel-Immunfluoreszenzbild am Läsionsrand: Der Marker NeuN (rot) färbt Neurone, der Marker GFAP (grün) färbt reaktive Astrozyten. Der Bereich des weißen, gestrichelten Vierecks ist rechts vergrößert dargestellt. Die NeuN gefärbten Neurone sind bereits ab einer Entfernung von >100-200µm vom Läsionsrand morphologisch unauffällig. Die GFAP-Färbung zeigt eine moderate Gliosereaktion, die auf den unmittelbaren Läsionsrand begrenzt ist. Verändert aus Imbrosci et al. 2013, Imbrosci und Mittmann 2013 und Yan et al. 2012.



post-Läsion beobachtet werden kann und relativ unabhängig von Art und Schwere der Verletzung zu sein scheint (Eysel und Schmidt-Kastner 1991; Strowbridge et al. 1992; Schiene et al. 1996). Bei der Suche nach den Ursachen für diese Funktionsänderung berichten verschiedene *in vitro* Studien über elektrophysiologisch messbare Veränderungen in der Funktion der Synapsen, also in der Übertragung der elektrischen Information von einer Nervenzelle auf eine Zweite. Hierbei muss generell zwischen einer Aktionspotenzial fördernden, also erregenden Wirkung der Synapse, und einer Aktionspotenzial hemmenden Wirkung unterschieden werden. Am Läsionsrand wurde eine verstärkt erregend wirkende glutamaterge synaptische Übertragung beobachtet, während gleichzeitig die hemmende GABA-vermittelte Neurotransmission

abgeschwächt war. Als Ursache dieser Veränderungen wurde sowohl die verstärkte Freisetzung des elektrisch erregend wirkenden synaptischen Neurotransmitters Glutamat (Li und Prince 2002; Li et al. 2005) als auch eine erhöhte Aktivität des Rezeptorproteins für den Neurotransmitter Glutamat, dem NMDA-Rezeptor, beobachtet (Mittmann et al. 1994; Neumann-Haefelin et al. 1995; Yan et al. 2012). Veränderungen der erregenden, glutamatergen Neurotransmission spielen eine wichtige Rolle für die Ausbildung neuronaler Übererregbarkeit, allerdings sind Änderungen der hemmenden, GABAergen Transmission am Läsionsrand oft stärker ausgeprägt und werden häufig berichtet. Daher haben sich unsere eigenen Untersuchungen in den letzten Jahren auf die Funktion der GABAergen Hemmung konzentriert.

Funktionelle Änderungen der GABAergen Hemmung nach einer Verletzung des Neokortex

Interneurone im zerebralen Kortex können die neuronale Erregbarkeit des Gehirns modulieren. Dies geschieht über die Freisetzung des Neurotransmitters GABA an den Synapsen. GABA ist der wichtigste, hemmend wirkende Neurotransmitter im ZNS des Menschen. Neue Befunde zeigen interessanterweise, dass die Funktion der sehr heterogenen Population kortikaler Interneurone weit über eine simple Kontrolle der elektrischen Erregbarkeit hinausgeht. Sie sind auch an komplexen Prozessen wie z.B. der Kontrolle von Lern- und Gedächtnisvorgängen beteiligt (Sale et al. 2010) und können höhere, kognitive Hirnfunktionen beeinflussen (Sohal et al. 2009). Daher

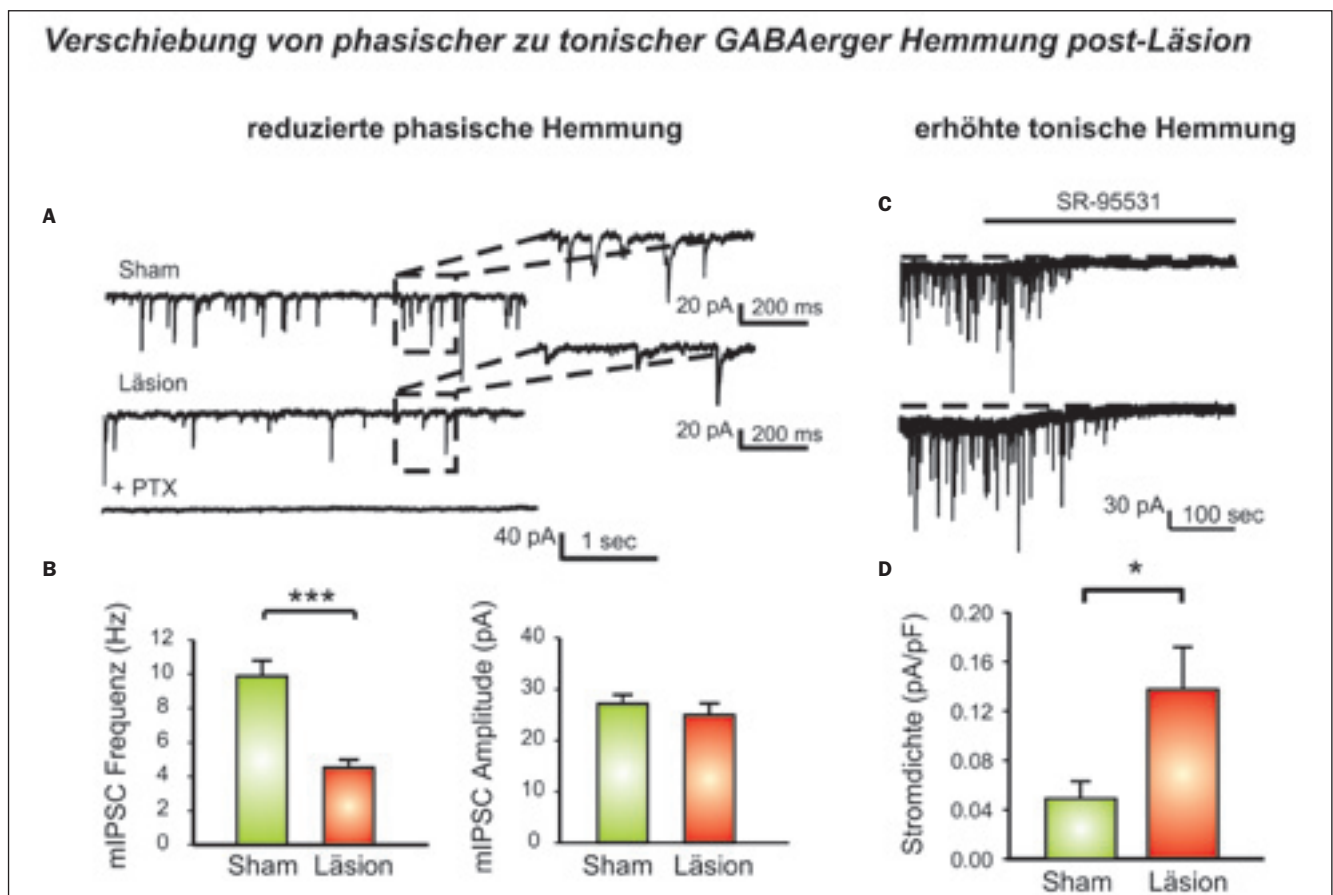


Abb. 2: Unterdrückung der phasischen- und Erhöhung der tonischen Hemmung post-Läsion.

A) Repräsentative Voltage-clamp-Messungen von pharmakologisch isolierten miniatur IPSCs bei einem Haltepotenzial von -80mV. Der Bereich des schwarz gestrichelten Vierecks ist rechts nochmals vergrößert dargestellt. Gabe von 50 μ M picrotoxin (PTX) blockiert alle Signale, was zeigt, dass die mIPSCs durch Aktivierung von GABA_ARs ausgelöst wurden. **B)** Analyse der mittleren mIPSC-Frequenz **C)** und Amplitude. **D)** Beispielaufnahmen von pharmakologisch isolierten spontanen IPSCs bei -80 mV. Die tonische Hemmung kann über die Messung der Amplitude des Auswärtsstroms (die positive Verschiebung des Haltestroms) gemessen werden bei Gabe von 100 μ M SR-95531, einem spezifischen GABA_AR-Blocker. **E)** Die Stromdichte wird über den Quotienten der Amplitude des tonisch hemmenden Stroms und der Kapazität des Neurons bestimmt. Das Balkendiagramm zeigt eine signifikante Zunahme der tonisch-hemmend wirkenden Stromdichte post-Läsion. Verändert aus Imbroschi et al. 2013.

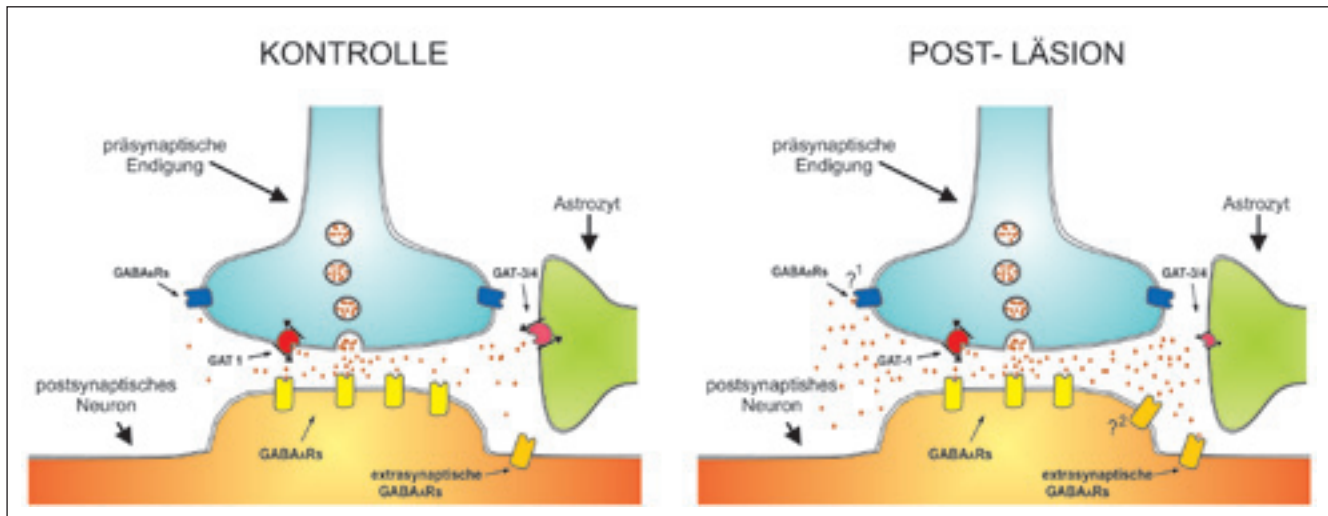


Abb. 3: Zelluläre Mechanismen einer verstärkten tonischen GABAergen Hemmung post-Läsion.

Schematische Darstellung einer GABAergen Synapse im visuellen Kortex eines Kontrolltieres (links) und im Randbereich einer fokalen Verletzung (rechts). Eine Läsion führt zur Abschwächung der Wiederaufnahme von freigesetztem GABA über das Transporterprotein GAT-3/4 und damit zu erhöhter extrazellulärer GABA-Konzentration („ambient GABA“). Dies führt zu einer erhöhten tonischen Inhibition über eine verstärkte Aktivierung von extrasynaptischen GABA-Rezeptoren. Die erhöhte Konzentration von GABA könnte auch die Aktivität präsynaptischer GABA_ARs (γ²)-Rezeptoren verstärken, was zu einer Unterdrückung der phasischen GABA-Freisetzung führt. Zusätzlich kann eine veränderte Untereinheitenzusammensetzung der GABA_ARs (γ²) post-Läsion zur exzessiven tonischen Hemmung beitragen.

postulierten wir, dass Änderungen der GABAergen Transmission post-Läsion nicht nur die allgemeine Erregbarkeit des neuronalen Netzwerks, sondern auch plastische und weitere komplexe Netzwerkfunktionen bei überlebenden Neuronen beeinflussen. So haben wir und andere Forschergruppen in den letzten Jahren die zellulären Mechanismen von Läsions-induzierten Funktionsänderungen an GABAergen Synapsen untersucht. Dabei wurde in verschiedenen Verletzungsmodellen eine abgeschwächte präsynaptische GABAerge Transmitterfreisetzung beobachtet (Li und Prince 2002, Imbrosci et al. 2013). Außerdem zeigte sich eine veränderte molekulare Zusammensetzung der GABA-A-Rezeptoren mit einer reduzierten Expression verschiedener Untereinheiten des GABA-A-Rezeptors (Schiene et al. 1996; Que et al. 1998; Schmidt et al. 2012). Die Befunde wurden zunächst so gedeutet, dass eine fokale Läsion im Neokortex zu einer Unterdrückung der GABAergen Inhibition in den überlebenden Gehirnregionen führt. Neuere Daten lassen an dieser Interpretation jedoch Zweifel aufkommen.

Phasische- versus tonische-GABAerge Hemmung nach fokalen Gehirnverletzungen. Bei der GABAergen Hemmung wird eine phasische von einer tonischen GABA-A-Rezeptor vermittelten Komponente unterschieden. Aktuelle elektrophysiologische Befunde zeigen, dass die phasische Komponente post-Läsion abgeschwächt ist, während interessanterweise

die tonische verstärkt wird (Clarkson et al. 2010; Imbrosci et al. 2013), (Abbildung 2). Unter phasischer GABAerger Transmission wird die Aktionspotenzial-abhängige und zeitlich präzise Freisetzung von GABA an präsynaptischen Terminalen verstanden, die zur Aktivierung von GABA-Rezeptoren an der Postsynapse führt. Der vielfach beschriebenen Läsions-induzierten Abschwächung der präsynaptischen Freisetzung von GABA entspricht also eine reduzierte phasische Komponente. Im Gegensatz dazu hängt die tonische Hemmung von der dauerhaften Aktivierung sogenannter extrasynaptischer GABA-A-Rezeptoren ab. Diese haben eine relativ hohe Affinität zu GABA, werden also bereits bei niedrigen GABA-Konzentrationen aktiviert, wie sie bei der Diffusion aus dem synaptischen Spalt in den Extrazellulärraum normalerweise entstehen („ambient GABA“). Unsere Läsionsdaten zeigen, dass Neurone am Läsionsrand tatsächlich eine erhöhte elektrische Leitfähigkeit durch verstärkte tonische Aktivierung von GABA-A-Rezeptoren besitzen. Das bedeutet, dass die tonische Hemmung eine wichtige Rolle bei der Modulation der neuronalen Erregbarkeit am Läsionsrand spielen muss. Clarkson und Kollegen fanden außerdem heraus, dass die verstärkte tonische Inhibition post-Läsion hauptsächlich durch eine verringerte Wiederaufnahme von GABA aus dem synaptischen Spalt in Astrozyten verursacht wurde. Verantwortlich dafür ist der GABA-Transporter vom

Typ GAT-3/4. Diese Dysfunktion ist also ursächlich für die erhöhte extrazelluläre GABA-Konzentration und damit für die verstärkte Aktivierung peri-extrasynaptischer GABA-A-Rezeptoren (Abbildung 3).

Rolle von GABA-B-Rezeptoren für die elektrische Erregbarkeit der Neurone. Die hemmende Funktion des Neurotransmitters GABA wird nicht nur über eine Aktivierung der o.a. ionotropen GABA-A-Rezeptoren, sondern auch über eine Aktivierung metabotroper GABA-B-Rezeptoren vermittelt. GABA-B-Rezeptoren sind G-Protein gekoppelte Rezeptorproteine, welche die neuronale Erregbarkeit auf komplexe Weise modulieren. Sie werden u.a. an den präsynaptischen Terminalen exprimiert, wo sie bei Aktivierung die weitere GABA-Freisetzung hemmen. Dies geschieht meist über die Blockierung spannungsabhängiger Kalziumkanäle, was den Kalziumeinstrom in die Präsynapse verhindert. Aktivierung dieser GABA-B-Rezeptoren führt also über eine negative Rückkopplung zur besseren Kontrolle der Freisetzung des Neurotransmitters GABA (Misgeld et al. 1995). Dadurch wird die Stärke neuronaler Inhibition innerhalb physiologischer Grenzen gehalten. Eine noch zu überprüfende Hypothese ist, ob eine erhöhte extrasynaptische GABA-Konzentration, wie am Läsionsrand beschrieben, möglicherweise die phasische GABA-Freisetzung aus der Präsynapse über die Aktivierung der präsynaptischen GABA-B-Rezeptoren reduziert (Abbildung 3).



GABA-B-Rezeptoren werden auch postsynaptisch exprimiert. Dort reduzieren sie die neuronale Erregbarkeit über die Verstärkung der Aktivität hyperpolarisierend wirkender Kaliumkanäle (Misgeld et al. 1995). Unsere eigenen Daten zeigen interessanterweise eine veränderte Aktivität postsynaptischer GABA-B-Rezeptoren am Läsionsrand (Imbroschi und Mittmann 2013), die zu einer Erhöhung des elektrischen Eingangswiderstandes an Pyramidalneuronen der Kortexschicht 2/3 führt. Denkbar ist, dass die veränderte Aktivität der postsynaptischen GABA-B-Rezeptoren post-Läsion zusammen mit erhöhter GABA-A-Rezeptor vermittelter tonischer Hemmung die neuronale Erregbarkeit nach einer Verletzung reguliert.

Führt eine fokale kortikale Verletzung überhaupt zu abgeschwächter Hemmung?

Neutralisieren sich also diese gegensätzlichen Funktionsänderungen in der GABAergen Hemmung post-Läsion? Eine Antwort auf diese Frage ist nicht einfach zu treffen: Die Stärke der GABAergen Hemmung hängt auch vom allgemeinen Aktivitätszustand des Gehirns und vom Aktivierungsstatus der verschiedenen Subpopulationen GABAerger Interneurone ab.

Abhängigkeit der GABAergen Inhibition vom Status der Gesamthirnaktivität ("Brain State"). Fast alle bisherigen Befunde zu Läsions-induzierten Änderungen der synaptischen Neurotransmission wurden an akut präparierten Hirnschnitten *in vitro* erhoben. In diesen Präparaten ist die synaptische Grundaktivität relativ niedrig, Neurone generieren nur wenige spontane Aktionspotenziale. Ableitungen *in vivo* zeigen jedoch, dass insbesondere GABAergen Interneurone spontan aktiv Aktionspotenziale mit zum Teil hoher Frequenz zeigen. Um die Funktion der GABAergen Inhibition unter *in vivo* ähnlicheren Bedingungen zu bestimmen, haben wir die GABAergen Synapsen durch hochfrequente, extrazelluläre Stimulation in Hirnschnitten aktiviert. Interessanterweise waren die so ausgelösten GABAergen Ströme am Läsionsrand bei der gesamten Stimulationsdauer größer als in der Kontrollgruppe (Imbroschi und Mittmann 2013). Als Ursache dafür haben wir relativ verlängerte Abfallzeitkonstanten evozierter inhibitorischer postsynaptischer Ströme (inhibitory postsynaptic currents, IPSCs) beobachtet. Das bewirkt eine verstärkte Summation der wiederholt ausgelösten IPSCs, was insgesamt zu einer stärkeren inhibitorischen Reizantwort führt. Dies erlaubt die Schlussfolgerung, dass die Stärke der GABAergen

Exkurs

E-GABA ist das Membranpotenzial, bei dem der Netto-Ein-und-Ausstrom von Chlorid sowie zu kleinen Anteilen auch von Bicarbonat (HCO_3^-)-Ionen über die Zellmembran gleich Null ist. Beim Gleichgewichtspotenzial ist also der Chloridstrom, verursacht (1.) vom chemischen Konzentrationsunterschied der Chloridionen zwischen Zell-Äußerem und Zell-Inneren und vom (2.) elektrischen Gradienten, der durch den Ladungsunterschied zwischen Zellinneren (-70mV) und Extrazellulärraum (ca. 0mV) entsteht, gleich groß.

Hemmung auch vom Aktivitätszustand des Gehirns abhängt. Die bisher vielfach beschriebene Reduktion der GABAergen Hemmung nach Hirnverletzungen wurde eher in Phasen niedriger Gesamtaktivität des Gehirns beobachtet. Wir haben gezeigt, dass post-Läsion in Phasen erhöhter Gehirnaktivität (wenn präsynaptische inhibitorische Interneurone schnelle und hochfrequent Aktionspotenziale generieren) hemmende postsynaptische Ströme im Vergleich zum unverletzten Kortex sogar vergrößert sind.

Verschiebung des Umkehrpotenzials für GABA-A-Rezeptor vermittelte Ströme post-Läsion. Die inhibitorische Wirkung von GABA als Neurotransmitter wird u.a. über die Expression eines neuronalen Kaliumchlorid-Kotransporter-Proteins (KCC2) reguliert. Dieser Kotransporter hat die wichtige Aufgabe, die intrazelluläre Chloridkonzentration relativ niedrig zu halten. KCC2 beeinflusst die Verteilung der Chlorid-Ionen über die neuronale Zellmembran, was einen starken Einfluss auf das sogenannte Umkehrpotenzial GABA-Rezeptor vermittelter Chloridströme (E-GABA) hat. So führt die physiologisch niedrige intrazelluläre Chloridkonzentration zu einem E-GABA, was in der Nähe oder leicht negativ zum Ruhemembranpotenzial der Nervenzelle ist. Unter diesen Bedingungen führt die Aktivierung der GABA-A-Rezeptoren zu einem Chlorideinstrom in die Zelle (GABA-A-Rezeptoren haben eine hohe Permeabilität für Chlorid-Ionen), was diese hyperpolarisiert und so die Wahrscheinlichkeit zur Auslösung eines Aktionspotenzials reduziert. E-GABA ist jedoch nicht immer gleich. Während der frühen Gehirnentwicklung ist E-GABA aufgrund einer intrazellulär erhöhten Chloridkonzentration deutlich mehr depolarisiert. Interessanterweise wurden erhöhte intrazelluläre Chloridkonzentrationen und ein mehr

depolarisiertes E-GABA auch nach fokalen Gehirnverletzungen bei adulten Nagern beobachtet (Jin et al. 2005; Mittmann et al. 1998; Nabekura et al. 2002; Neumann-Haefelin et al. 1995; Shulga et al. 2008). Die Verschiebung des E-GABA post-Läsion hat einen starken Einfluss auf die Hemmung, denn obwohl die GABA-A-Rezeptoren aktiviert werden, ist die resultierende Hyperpolarisation weniger stark ausgeprägt, neutralisiert, oder die Zielzelle wird sogar depolarisiert. Dieser Befund spielt bei der Entwicklung neuer pharmakologischer therapeutischer Wirkstoffe zur Behandlung neuronaler Übererregbarkeit/Epilepsie eine Rolle, denn die GABAerge „Hemmung“ kann post-Läsional auch depolarisierend, also zusätzlich erregend auf die Zielzellen wirken. So würde ein potenzieller Wirkstoff, der als GABA-Agonist wirkt, die Gesamtaktivität des Gehirns erhöhen und damit keine antiepileptische Wirkung mehr haben.

Änderungen der elektrischen Aktivität der Interneurone post-Läsion. Die kortikale Verletzung könnte die GABAerge Neurotransmission auch über Änderungen in der Erregbarkeit der kortikalen Interneurone verändern. Bis vor wenigen Jahren war es schwierig, elektrophysiologische Messungen direkt an Interneuronen durchzuführen, weil sie morphologisch eine sehr heterogene Zellpopulation sind und in akuten kortikalen Hirnschnitten schlecht von glutamatergen Pyramidalzellen zu unterscheiden sind. Die Entwicklung neuer transgener Mausestämme, die ein fluoreszierendes grünes Protein (GFP) in ganz spezifischen GABAergen Interneuronen exprimieren, macht eine optische Identifizierung dieser Zellen nun möglich (Oliva et al. 2000; Di Cristo et al. 2004). So kann nun der Einfluss einer Gehirnverletzung auf die Erregbarkeit und Funktion individueller Interneurone untersucht werden. Eine wichtige Frage ist, ob die Gehirnläsion bei spezifischen Subtypen der GABAergen Interneurone unterschiedliche Funktionsänderungen induziert. Denn jeder Subtyp eines GABAergen Interneurons beeinflusst die neuronale Aktivität der nachgeschalteten Zielzelle anders, je nachdem, wo am Zellkörper die GABAerge Synapse terminiert, oder welcher Typ von GABA-Rezeptor hier exprimiert ist. Eine kürzlich erschienene Studie beschreibt, dass nach traumatischer kortikaler Verletzung die GABAergen Interneurone vom Subtyp „schnell-Aktionspotenzial-feuernd“ (fast spiking, FS) die relativ stärkste Abschwächung in der inhibitorischen Neurotransmission aufweisen (Ma und Prince 2012). Diese FS-Interneurone innervieren hauptsächlich das Soma und den proximalen Dendriten der

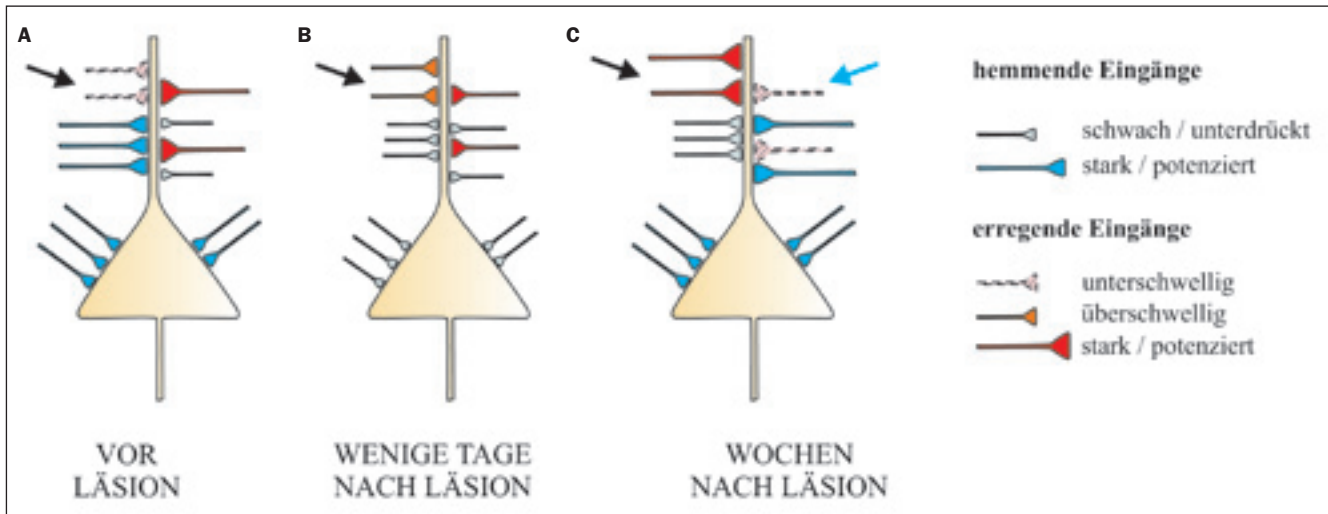


Abb. 4: Modell der zellulären Mechanismen einer funktionellen Reorganisation des neuronalen Netzwerkes nach fokalen Kortexläsion. Modell einer Schicht 2/3-Pyramidenzelle im visuellen Kortex mit ihren erregenden und hemmenden synaptischen Eingängen vor, wenige Tage und mehrere Wochen nach der fokalen Läsion. **A)** Im unverletzten Kortex sind einige erregende synaptische Eingänge unterschwellig (Pfeil), da sie von starken hemmenden Eingängen unterdrückt werden; **B)** wenige Tage nach der Läsion können die unterschwelligen Eingänge durch Abschwächung der hemmenden GABAergen Synapsen in funktionell Überschwellige umgewandelt werden (Pfeil); **C)** nach einigen Wochen post-Läsion führen erfahrungsabhängige plastische Prozesse zur Festigung einiger dieser neuen erregenden Synapsen (wenn sie für ein bestimmtes Verhalten relevant sind, siehe schwarzer Pfeil) und zur Abschwächung anderer neuer Eingänge, wenn diese nicht verhaltensrelevant sind (blauer Pfeil). Zum besseren Verständnis wurde auf die Darstellung einiger zellulärer/subzellulärer Strukturen verzichtet, das Modell zeigt daher eine vereinfachte Darstellung der real ablaufenden Prozesse. Aus Imbrosci und Mittmann 2011.

Pyramidalzellen. Eine GABAerge Synapse an diesem Ort der Pyramidenzelle beeinflusst die Generierung von Aktionspotenzialen maßgeblich. Die starke Abschwächung der Hemmung bei FS-Interneuronen post-Läsion wird die Erregbarkeit im neuronalen Netzwerk erhöhen und ggf. die zeitliche Koordination von Aktionspotenzialen verändern. Bisher ist unklar, ob andere Subtypen der GABAergen Neurone, die z.B. an Dendriten der Pyramidalzellen Synapsen ausbilden, nach einer Gehirnläsion gleichermaßen in ihrer Funktion abgeschwächt sind.

Bedeutung der veränderten GABAergen Hemmung für die funktionelle Erholung nach einer Gehirnverletzung

Nach Gehirnverletzungen zeigt ein Großteil der Patienten mit einer gewissen zeitlichen Verzögerung eine partielle Erholung von den initialen neurologischen Defiziten. Diese Erholung scheint zum Teil durch ein funktionelles Umverschalten der notwendigen Informationen auf überlebendes, benachbartes Gehirngewebe zu erfolgen. Die Hypothese wird durch viele Befunde unterstützt, wonach besonders im Randbereich der Verletzung auf einen Stimulus ein graduell ansteigendes neuronales Antwortverhalten beobachtet werden konnte. Diese Reizantworten waren vor dem Insult im verletzten/

zerstörten Gehirnbereich repräsentiert (Jenkins und Merzenich 1987; Eysel und Schweigart 1999). Auf der Suche nach den zellulären Mechanismen hierzu fanden wir und andere Labore u.a. eine erhöhte synaptische Plastizität im überlebenden Randgewebe der kortikalen Läsion (Hagemann et al. 1998; Mittmann und Eysel 2001; Imbrosci et al. 2010). In einem Schlaganfall-/Läsionsmodell wurden außerdem morphologische Veränderungen an den dendritischen Spines berichtet (Brown et al. 2007), die unsere Beobachtungen unterstützen. Die funktionellen Änderungen der GABAergen Hemmung post-Läsion tragen signifikant zu den Reorganisationsprozessen der Hirnfunktion bei. Die GABAerge Hemmung ändert nicht nur die Erregbarkeit des neuronalen Netzwerkes, sondern kann auch solche Prozesse wie neuronale synaptische Plastizität beeinflussen (Fagioli und Hensch 2000) sowie die Antwortspezifität der Neurone modulieren (Daniels und Pettigrew 1973). Eine reduzierte GABAerge Hemmung kann die Ausbildung von synaptischer Langzeitpotenzierung (LTP) erleichtern (Kirkwood und Bear 1994; Artola und Singer 1989) und sensorische rezeptive Feldeigenschaften verändern (Wang et al. 2000). Zusammen mit unseren eigenen Befunden lässt sich so mithilfe eines zellulären Modells erklären, wie eine reduzierte präsynaptische GABA-Freisetzung am Läsionsrand eine funktionelle Erholung er-

möglicht: Über erleichterte synaptische Plastizität und ein funktionelles Umverschalten der neuronalen Information auf überlebende benachbarte Hirnstrukturen (Imbrosci und Mittmann 2011). Dieses Modell basiert auf der Annahme, dass der Neokortex aus einem dichten Netzwerk von Neuronen besteht, die komplex miteinander verbunden sind. Unter normalen, physiologischen Bedingungen ist die erregende synaptische Verbindung zu vielen Neuronen zu schwach, um dort ein Aktionspotenzial auszulösen. Wir postulieren, dass die initiale Depression der phasischen GABA-Freisetzung nach der Verletzung zu einer lokalen Zunahme der Erregbarkeit der Zellmembran an den postsynaptischen Neuronen führt, sodass einige zuvor unterschwellige synaptische Eingänge nun in funktionell Aktive umgewandelt werden. Diese Aktivierung kann u.a. die beobachtete Vergrößerung von visuell evozierten rezeptiven Feldern am Läsionsrand erklären (Eysel und Schweigart 1999). Über Mechanismen von erfahrungsabhängiger synaptischer Plastizität wird nachfolgend eine Umverschaltung auf benachbarte, überlebende Neurone ermöglicht. Dabei konkurrieren nun synaptische Eingänge, die durch die reduzierte Hemmung überschwellig aktiv geworden sind, mit den bereits funktionell Etablierten in einem neuem Kontext. Zuvor nicht aktive Verbindungen können sich dann nach Regeln der Hebb'schen Synapse stabilisieren, sofern



sie für das entsprechende Verhalten relevant sind (Abbildung 4). Die abgeschwächte phasische Hemmung kann also in diesem Modell die funktionelle Erholung am Läsionsrand unterstützen. Im Gegensatz dazu scheint nach den Befunden von Clarkson et al. (2010) die beobachtete verstärkte tonische Hemmung post-Läsion eher schädlich für die funktionelle Erholung zu sein. Das bedeutet, dass noch zu entwickelnde pharmakologische Wirkstoffe, die selektiv die tonische Komponente der GABAergen Transmission abschwächen können, eine sinnvolle ergänzende Therapie zur funktionellen Erholung am Läsionsrand darstellen könnten. Eine partielle pharmakologische Blockade der tonischen GABAergen Hemmung müsste jedoch mit dem Wissen angewendet werden, dass die Gabe zum falschen Zeitpunkt post-Läsion starke Übererregbarkeit der Neurone oder ganzer Hirnregionen auslösen könnte und damit ggf. eine schädigende Wirkung hat (Clarkson et al. 2010).

Zusammenfassung

Funktionsänderungen der GABAergen Hemmung im ZNS sind an der Pathogenese wie epileptiformer post-läsionaler Aktivität beteiligt, sie modulieren die Erregbarkeit nachgeschalteter Neurone im Gehirn und können ggf. Dysfunktionen in den neuronalen Netzwerkprozessen bewirken. Änderungen in der GABAergen Funktion können aber auch erholungsfördernd auf das überlebende Gehirngewebe wirken. So zeigen Studien, dass eine moderate Unterdrückung der phasischen GABAergen Hemmung auch Prozesse wie synaptische Langzeitplastizität und andere funktionelle Reorganisationsprozesse am Läsionsrand unterstützt. Die damit einhergehende funktionelle Instabilität des neuronalen Netzwerks ist ein unvermeidbare Preis dafür. Somit bleibt es für eine effektive Therapie der Patienten eine zentrale Herausforderung, die zellulären Prozesse, die primär schädigend auf die Neurone und deren Funktion wirken, von denen abzugrenzen, die eine fördernde Wirkung auf die Langzeiterholung der Gehirnfunktion nach einer Verletzung haben. Eine solche gezielt abgestimmte Therapie könnte für die Rehabilitation von Patienten mit Gehirnverletzungen sehr hilfreich sein.

Literatur

- Clarkson, A.N., Huang, B.S., MacIsaac, S.E., Mody, I. und Carmichael, S.T. (2010): Reducing excessive GABA-mediated tonic inhibition promotes functional recovery after stroke. *Nature* 468: 305-309.
- Eysel, U.T. und Schweigart, G. (1999): Increased receptive field size in the surround of chronic lesions in the adult cat visual cortex. *Cerebral Cortex* 9: 101-109.
- Imbrosci, B. und Mittmann, T. (2011): Functional consequences of the disturbances in the GABA-mediated inhibition induced by injuries in the cerebral cortex. *Neural Plasticity* 2011: 614329.
- Imbrosci, B., Neubacher, U., White, R., Eysel, U.T. und Mittmann, T. (2013): Shift from phasic to tonic GABAergic transmission following laser-lesions in the rat visual cortex. *Pflügers Archiv: European Journal of Physiology* 465: 879-893.
- Schiene, K., Bruehl, C., Zilles, K., Que, M., Hagemann, G., Kraemer, M. und Witte O.W. (1996): Neuronal hyperexcitability and reduction of GABAA-receptor expression in the surround of cerebral photothrombosis. *Journal of Cerebral Blood Flow and Metabolism* 16: 906-914.
- Eine vollständige Literaturliste kann bei den Autoren angefordert werden.
- Kurzbiografien**
- Thomas Mittmann** ist seit April 2010 Professor für Physiologie und leitet eine Arbeitsgruppe an der Universitätsmedizin der Johannes-Gutenberg-Universität Mainz. Er studierte Biologie (Mainz, Marburg) und promovierte 1995 bei Prof. Uwe Heinemann über Läsions- und Ischämie-induzierte Veränderungen kortikaler Neurone. Als Feodor Lynen-Stipendiat forschte er 1995-97 im Dept. Physiol & Biophysics an der Univ. of Washington, Seattle, USA, bei Prof. W. Crill/B. Hille über dendritische persistierende Natriumströme. Von 1997-2008 arbeitete er bei Prof. Ulf Eysel als wissenschaftlicher Assistent im Institut für Physiologie an der Ruhr-Universität Bochum. Habilitation 2004 im Fach Physiologie, Med. Fak. an der Ruhr-Universität Bochum. Seine Forschungsarbeiten konzentrieren sich auf die Suche nach endogenen, neuroplastischen Mechanismen funktioneller Reorganisation nach fokalen Gehirnverletzungen sowie auf die Untersuchung der Rolle der NO-Guanylatzyklase-cGMP-Signalkaskade für die glutamaterge und GABAerge synaptische Neurotransmission.
- Barbara Imbrosci** hat medizinische Biotechnologie an der Universität Mailand (Italien) studiert. Danach begann sie ihre Doktorarbeit als Mitglied der International Graduate School of Neuroscience (IGSN) an der Ruhr-Universität Bochum im Labor von Prof. Ulf Eysel und Dr. Thomas Mittmann. Hier untersuchte sie die Effekte einer fokalen Hirnverletzung auf neuronale Plastizitätsvorgänge. Sie schloss ihre Arbeit erfolgreich mit einem PhD-Titel im Jahre 2010 ab. Dann
- wechselte sie an die Universitätsmedizin Mainz, wo sie seitdem als Postdoktorandin am Institut für Physiologie bei Prof. Thomas Mittmann zu Veränderungen der GABAergen Hemmung nach Gehirnverletzungen forscht.

Korrespondenzadressen

Univ.Prof. Dr. Thomas Mittmann
 Institut für Physiologie
 Universitätsmedizin der Johannes-Gutenberg-Universität Mainz, Raum 00/319
 Duesbergweg 6
 55128 Mainz
 Tel.: +49 6131 3927261
 Fax: +49 6131 3925560
 E-Mail: mittmann@uni-mainz.de

Barbara Imbrosci (PhD)
 Institut für Physiologie
 Universitätsmedizin der Johannes-Gutenberg-Universität Mainz, Raum 00/325
 Duesbergweg 6
 55128 Mainz
 Tel.: +49 6131 3925280
 Fax: +49 6131 3925560
 E-Mail: imbrosci@uni-mainz.de

	Saturday, July 5	Sunday, July 6	Monday, July 7	Tuesday, July 8	Wednesday, July 9	
Technical Workshops 12:30 - 15:30	Plenary Lecture 08:30 - 09:30 Anna Christina Nobre (Oxford, UK)	Plenary Lecture P.L02	Plenary Lecture Yang Dan (Berkeley, USA)	Plenary Lecture P.L06 Gilles Laurent (Frankfurt, Germany)	Plenary Lecture P.L08 Christine Holt (Cambridge, UK)	
	Poster Sessions 09:30 - 13:15					
	Parallel Symposia 09:45 - 11:15	Parallel Symposia S01 Emergent concepts in axon guidance S02 Glutamate-dopamine cross-talk: from signaling pathways to disease S03 Synaptic structure and function illuminated by fluorescence and electron microscopy S04 Gamma oscillations and cognitive processing: linking coordination of individual neurons to behavior S05 Hyperexcitability in fragile X syndrome: too much of a good thing? S06 Emergent principles for rhythm generation in motor systems S07 Locus coeruleus orchestrates attention networks, motivational salience and cognitive flexibility S08 The hedonistic brain: learning, predicting and decision making	Parallel Symposia S17 Human brain development and evolution: new approaches and emerging concepts S18 Oxytocin and vasopressin: anatomical and molecular pathways to modulate brain circuits and behavior S19 Gila in neuronal information processing: from synapses to behaviour S20 Neurobiological and neurogenetic bases of the link between sleep, stress and depression S21 Risk factors for vulnerability to addiction S22 In vivo functional recording of neuronal population activity S23 Control of goal-related actions and behavioural decision processing in the prefrontal cortex S24 Genetic analysis of neural circuits controlling reproduction	Parallel Symposia S33 Development and function of GABA circuits S34 MicroRNAs in brain development and function S35 Protein shuttling in synapse-to-nucleus signalling S36 Adult cortical plasticity S37 Deciphering the physiology and function of hippocampal area CA2 S38 Cell and gene therapy approaches in retinal degenerations S39 Coding others' behaviour in the monkey primary motor and premotor cortex S40 Pharmacological and optogenetic control of cognition	Parallel Symposia S49 Early cortical circuits S50 Epigenetic control of neuronal function S51 Old but new synaptic organizers: diverse but common mechanisms S52 Synaptic deficits in intellectual disability disorders S53 Auditory cortical tuning to natural sounds S54 Functional and anatomical heterogeneity in the midbrain dopamine system S55 The stressed social brain S56 Generalization of emotional memories: from neural circuits to anxiety disorders	
Technical Workshops 12:30 - 15:30	Special Lectures & Events 13:00 - 13:45	Poster Authors in Attendance Special Lectures S.L01 The Brain Prize 2013 (12:30 - 14:00) Ed Boyden (Boston, USA) Georg Nagel (Würzburg, Germany) Gero Miesenböck (Oxford, UK) EBBS / Behavioural Brain Research Prize S.L02 Carmen Sandl (Lausanne, Switzerland)	Poster Authors in Attendance Special Lectures S.L03 Host Society Special Lecture Pietro De Camilli (New Haven, USA) EDAB / Max Cowan Special Lecture Dennis O'Leary (La Jolla, USA) Boehringer-Ingelheim / FENS Research Award Judit Makara (Budapest, Hungary)	Poster Authors in Attendance Special Lectures Foundation IPSEN / Neuronal Plasticity Prize (12:30 - 14:00) Barry J. Everitt (Cambridge, UK) George F. Koob (La Jolla, USA) Michel Le Moal (Bordeaux, France) IBRO - Kemali Prize S.L07 Patrick Vestrelen (Leuven, Belgium) S.L08 Eric Kandel Prize Lecture Sonja Hofer (Basel, Switzerland)	Poster Authors in Attendance Special Lectures (11:45 - 12:45) FENS-EJN Awards Lectures Alexander Borst (Münster, Germany) Emre Yaksi (Leuven, Belgium) Excellent Papers in Neuroscience Awards 2013 S.L10 Nadia Kaouane (Vienna, Austria) Closing Plenary Lecture (13:00 - 14:00) Svante Pääbo (Leipzig, Germany) Hertie Foundation Lecture	
	Poster Sessions 13:30 - 17:30					
	13:30 - 15:30	Poster Authors in Attendance	Poster Authors in Attendance	Poster Authors in Attendance	Poster Authors in Attendance	
	Parallel Symposia 15:45 - 17:15	Parallel Symposia S09 Transcriptional control of tangential neuronal migration in the developing brain S10 Decoding serotonergic systems and their impact on cortical circuit formation S11 Development and function of left-right circuit asymmetries in the brain S12 Mechanisms of microglia phagocytosis in health and disease S13 Local protein synthesis: role in memory formation and dysfunction in autism and Alzheimer's disease S14 Spotlight on olfaction: from odorant receptors to behaviour S15 Linking neural circuits to behavior in zebrafish S16 Lateral entorhinal cortex: interface for hippocampal episodic memory	Parallel Symposia S25 Regulatory mechanisms of neuronal specification S26 Voltage-gated calcium channels and synaptic function: from basic mechanisms to disease S27 Post-synaptic plasticity of GABAergic synapses S28 RNA metabolism: what ALS/FTD has in common with other RNA-related diseases S29 Glioblastoma stem cells in tumor progression and in new therapies S30 Ramping up resilience: from (epi) genetics, to optogenetics and imaging S31 Basal ganglia networks in health and disease: from synapses to systems S32 Principles of information coding in human lateral prefrontal cortex	Parallel Symposia S41 Axon guidance and targeting of retinal ganglion cells S42 Regional diversity of endocannabinoid signaling in action control S43 Cortical inhibition in single-neuron computations, network activities and sensory processing S44 Variance and invariants in functional connectivity S45 Interaction of genes and environment as risk factors for mental illness S46 Axonal transport: basic mechanisms and its pathogenetic role in brain diseases S47 What does cross-modal plasticity tell us about the way the senses interact during development? S48 The integration of spatial maps across cortical areas	Parallel Symposia S49 Early cortical circuits S50 Epigenetic control of neuronal function S51 Old but new synaptic organizers: diverse but common mechanisms S52 Synaptic deficits in intellectual disability disorders S53 Auditory cortical tuning to natural sounds S54 Functional and anatomical heterogeneity in the midbrain dopamine system S55 The stressed social brain S56 Generalization of emotional memories: from neural circuits to anxiety disorders	
Special Interest Event 15:45 - 17:15	EJN Special Feature SIE01 Modern neurocircuitry analysis Anne Marie Craig (Vancouver, Canada) Christopher I. Moore (Providence RI, USA) Marc Tittgemeyer (Cologne, Germany)	Plenary Lecture P.L03 Pico Caroni (Basel, Switzerland)	Plenary Lecture P.L05 Huda Zoghbi (Houston, USA)	Plenary Lecture P.L07 Yoshiki Sasai (Kobe, Japan)		
Opening Ceremony 17:30 - 18:00	Opening Ceremony					
Plenary Lecture 18:00 - 19:00	Opening Plenary Lecture Ray Dolan (London, UK) Kavli Foundation lecture	Special Interest Events SIE02 Women in Neuroscience (WIN) SIE03 Implementation of the EU Directive 63-2010 and international actions for promoting the use of animals in scientific research - FENS CARE event SIE04 William Safire Seminar on Neuroethics	Special Interest Events SIE05 BAW Award event SIE06 Building your Career: non-academic opportunities	Special Interest Events SIE07 Global Advocacy Event SIE08 New perspectives and training for education in Neuroscience (former AGM of the NENS schools)		
Social Events	Social Events SE01 History Corner exhibition SE02 The Smile of the Mind exhibition	Social Events SE03 International Society for Serotonin Research Social Gathering SE04 International Synapse Championships SE05 Big Questions in Neuroscience SE06 WTP Meeting	Social Events SE07 Neuroinformatics social - networking data, tools and people SE08 Meet top scientists and experts from German funding organizations at a speed-dating event SE09 Educational Course on manuscript and grant writing, effective poster or talk preparation	Social Events SE10 Starting your independent research career - Learn what Germany can do for you SE11 Next generation networks in neuroscience		