



Blick in die Wissenschaft 38

Forschungsmagazin der Universität Regensburg

STRESS · ANGST DEPRESSION

Graduiertenkolleg erforscht Neurobiologie emotionaler Dysfunktionen:

Vom Molekül zum Verhalten

Mitochondrien – Kleine Kraftwerke

Astrozyten – Leuchtende Sterne im Gehirn

Wir blicken in **Heideggers Schwarze Hefte**, erklären, was es mit **Strategic Litigation** an deutschen Gerichten auf sich hat und fragen nach der **Bundslade** und den Jägern dieses „verlorenen Schatzes“

Außerdem in dieser Ausgabe:

Digitales Papier

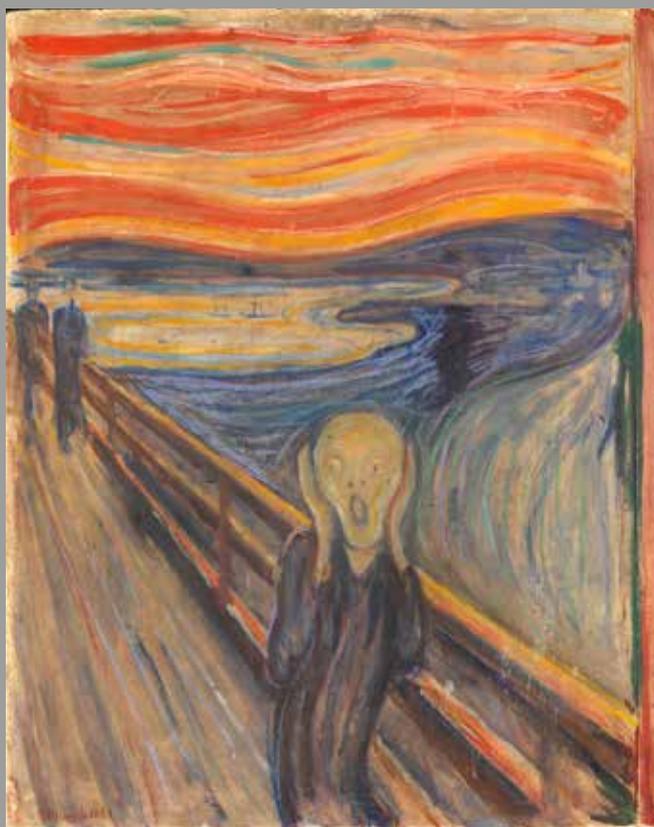
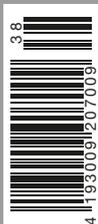
Feinmotorik und kognitive Entwicklung von Kindern

Wie wir chemische Reaktionen verstehen und beschreiben

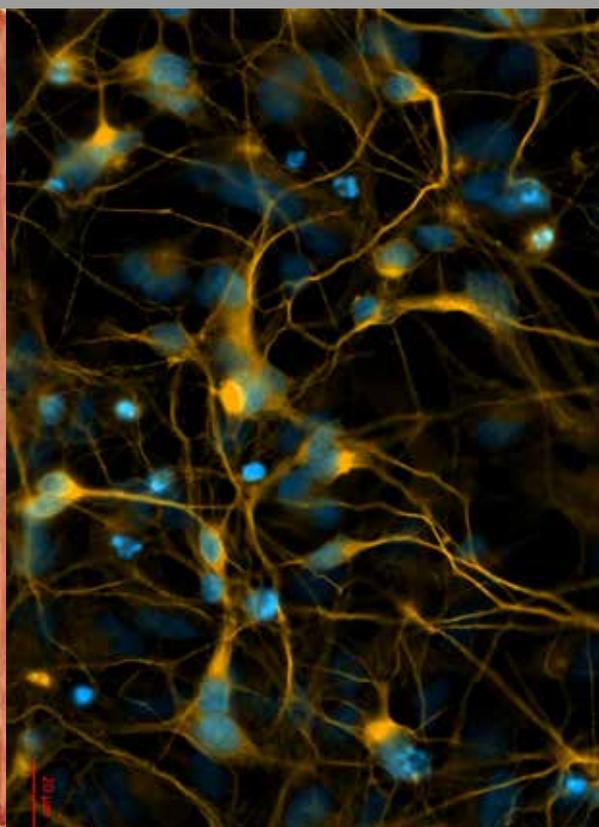
Spotlight zu

Wildpflanzen – Die **Echte Arnika**

Heft 38 | 27. Jahrgang 2018 | € 7,00 | ISSN 0942-928-X



Edvard Munch: The Scream © Borre Høstland, Nasjonalmuseet, Norway



Neurone © UR / Arbeitsgruppe Wetzel

**Blick in die Wissenschaft
Forschungsmagazin
der Universität Regensburg**

ISSN 0942-928-X

Heft 38

27. Jahrgang

Herausgeber

Prof. Dr. Udo Hebel

Präsident der Universität Regensburg

Redaktionsleitung

Prof. Dr. rer. nat. Ralf Wagner

Redaktionsbeirat

Prof. Dr. jur. Christoph Althammer

Prof. Dr. rer. nat. Ferdinand Evers

Prof. Dr. rer. nat. Bernd Ammann

Prof. Dr. rer. nat. Mark W. Greenlee

Prof. Dr. phil. Andreas Merkt

Prof. Dr. rer. nat. Omar W. Nasim

Prof. Dr. rer. nat. Klaus Richter

Prof. Dr. rer. pol. Daniel Rösch

Prof. Dr. med. Ernst Tamm

Prof. Dr. paed. Oliver Tepner

Prof. Dr. phil. Isabella von Treskow

Editorial Office

Dr. phil. Tanja Wagensohn

Universität Regensburg

93040 Regensburg

Telefon (09 41) 9 43-23 00

Telefax (09 41) 9 43-33 10

Verlag

Universitätsverlag Regensburg GmbH

Leibnizstraße 13, 93055 Regensburg

Telefon (09 41) 7 87 85-0

Telefax (09 41) 7 87 85-16

info@univerlag-regensburg.de

www.univerlag-regensburg.de

Geschäftsführer: Dr. Albrecht Weiland

Abonnementservice

Oliver Hundsrucker

o.hundsrucker@univerlag-regensburg.de

Anzeigenleitung

Larissa Nevecny

MME-Marquardt

info@mme-marquardt.de

Herstellung

Universitätsverlag Regensburg GmbH

info@univerlag-regensburg.de

Einzelpreis € 7,00

Jahresabonnement

bei zwei Ausgaben pro Jahr

€ 10,00 / ermäßigt € 9,00

für Schüler, Studierende und Akademiker/innen im Vorbereitungsdienst (inkl. 7 % MwSt) zzgl. Versandkostenpauschale € 1,64 je Ausgabe. Bestellung beim Verlag.

Für Mitglieder des **Vereins der Ehemaligen Studierenden der Universität Regensburg e.V.** und des **Vereins der Freunde der Universität Regensburg e.V.** ist der Bezug des Forschungsmagazins im Mitgliedsbeitrag enthalten.

Mit dem World Mental Health Day rückt die Weltgesundheitsorganisation (WHO) gemeinsam mit der World Federation for Mental Health (WFMH) jedes Jahr ein ausgewähltes Thema aus dem Umfeld psychischer Erkrankungen in den gesundheitspolitischen und gesellschaftlichen Fokus. Am 10. Oktober dieses Jahres endete eine anlässlich des World Mental Health Days' 2017 ausgerufene Kampagne der WHO, die vor allem einen adäquaten Umgang von Betroffenen, Arbeitgebern und Öffentlichkeit mit dem Thema Depressionen und Angststörungen zum Ziel hatte. Mehr als 300 Millionen Menschen weltweit leiden an Depression, 260 Millionen Menschen an Angststörungen – gemeinsam die häufigste Ursache für gesundheitliche Beeinträchtigung und Erwerbsunfähigkeit. Die Tendenz ist steigend. Neben dem Leid für die Betroffenen schätzt die WHO einer aktuellen Studie zufolge die durch Depression und Angststörungen bedingten globalen Produktivitätsverluste auf eine Billion US-Dollar.

Weltweit wird mit erheblichem, auch finanziellem Aufwand, daran geforscht, die Funktionsweisen und molekularen Abläufe unseres Gehirns besser zu verstehen, nicht zuletzt um daraus Therapieansätze zur Behandlung von psychischen Störungen abzuleiten.

Auch an der Universität Regensburg forschen interdisziplinäre Teams mit Mitgliedern aus der Psychologie, Humanmedizin und Neurobiologie zu den Grundlagen psychischer Dysfunktionen. Flankiert von dem durch das vom Bundesministerium für Bildung und Forschung (BMBF) als Teil des Forschungsnetzes „Psychische Erkrankungen“ geförderten Verbundes „Depression“ (koordiniert von Rainer Rupprecht) und auf der Grundlage eines ersten Elite-Masterstudienganges *Clinical Neurosciences* nahm 2017 das von Inga D. Neumann vertretene Graduiertenkolleg *Neurobiology of Emotion Dysfunctions* an der Universität Regensburg seine Arbeit auf. Dabei werden Nachwuchswissenschaftler/innen im Rahmen ihrer Promotion geschult, mit modernsten molekular- und zellbiologischen Verfahren die biochemischen Grundlagen für die klinischen Manifestationen von Depression und Angsterkrankungen zu erarbeiten. Diese Ausgabe stellt drei faszinierende Projekte des Kollegs vor: Die Beiträge „Vom Molekül zum Verhalten“, „Mitochondrien - kleine Kraftwerke für gesunden Geist und Körper“ und „Astrozyten: Leuchtende Sterne im Gehirn“



© UR/Editorial Office

ergründen die jeweils unterschiedlichen psychopathologischen Phänomene von Depression und Angsterkrankungen.

Das Gehirn aus anderer Perspektive untersuchen Heidrun Stöger und Sebastian Suggate: In ihrem Beitrag „Nimble hands, nimble minds“ beschreiben sie eindrucksvoll die Bedeutung der Feinmotorik für die kognitive Entwicklung von Kindern, beispielsweise die Ausprägung von Intelligenz, mathematischen Kompetenzen und lexikalischen Entwicklungen. Schließlich blicken wir in dieser Ausgabe gemäß unserer Intention auch in andere Fakultäten und Forschungsgebiete unserer Universität: So finden Sie unter anderem eine kritische Auseinandersetzung von Judith Werner mit Heideggers *Schwarzen Heften* sowie einen Beitrag der Rechtswissenschaftler Christian Helmrich und Alexander Graser zur US-amerikanischen Praxis der „strategic public interest litigation“, bei der das Gericht zur „internationalen Protestbühne“ wird. Weitere spannende Beiträge kommen aus Katholischer Theologie, Biologie, Chemie und Medienwissenschaft.

In diesem Sinne wünsche ich Ihnen eine anregende und ertragreiche Lektüre.

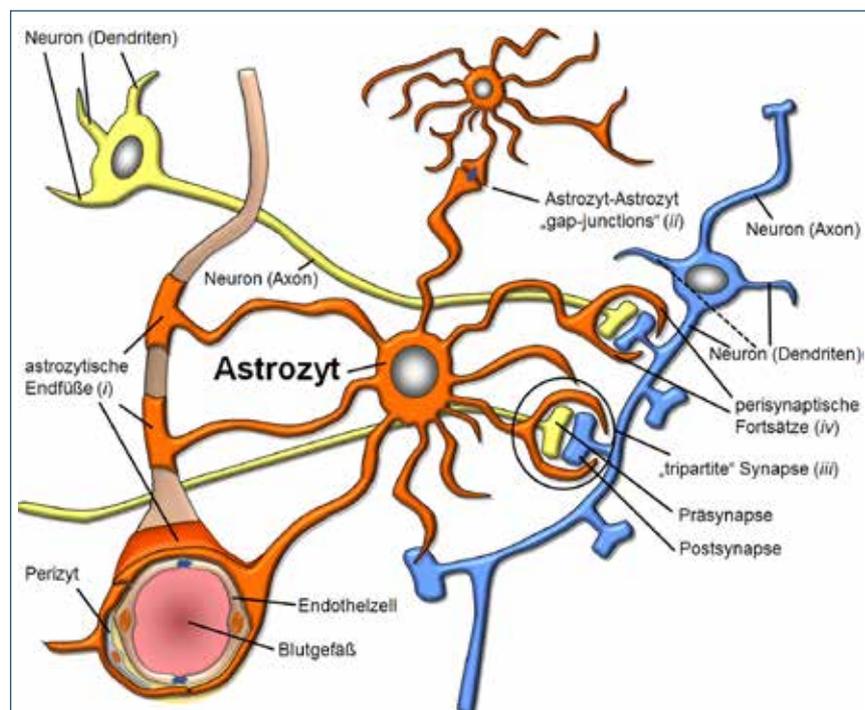
Prof. Dr. Ralf Wagner
(Redaktionsleitung)

Astrozyten: Leuchtende Sterne im Gehirn

Wie ein lang vernachlässigter Zelltyp Verhalten und psychische Gesundheit beeinflusst

Barbara Di Benedetto, Carl-Philipp Meining, Celia Roman

Trotz langjähriger Forschungsarbeit sind die bestehenden therapeutischen Möglichkeiten zur Behandlung psychiatrischer Krankheiten immer noch nicht zufriedenstellend. Daher ist ein grundlegender Perspektivenwechsel auf der Suche nach pathophysiologischen Mechanismen als auch nach neuen therapeutischen Ansätzen zur Behandlung von Gehirnerkrankungen geboten. Als häufigster Subtyp der sogenannten Gliazellen sind Astrozyten für die Bildung und Funktion von synaptischen Kontakten und der Blut-Hirn-Schranke notwendig. Eine veränderte Aktivität der Astrozyten kann dramatische Konsequenzen haben: zum einen gestörte neuronale Informationsweiterleitung, die zur Ausbildung neuropsychiatrischer Erkrankungen führen kann; zum anderen ein gestörter Transport von Substanzen über die Blut-Hirn-Schranke, der zu einem verzögerten Ansprechen auf therapeutische Substanzen führt. Das bessere Verständnis der genauen Funktionen von Astrozyten kann daher bei der Identifizierung der molekularen Mechanismen von Gehirnerkrankungen helfen und somit zur Entwicklung neuer, präventiver oder kurativer Therapien führen. Hier werden die verschiedenen Funktionen von Astrozyten und spezifische Beispiele von wissenschaftlichen Projekten vorgestellt, die einem besseren Verständnis der zellulären Funktionen dienen, um somit Gehirnerkrankungen besser zu verstehen und um neue Therapieansätze zu entwickeln zu können.

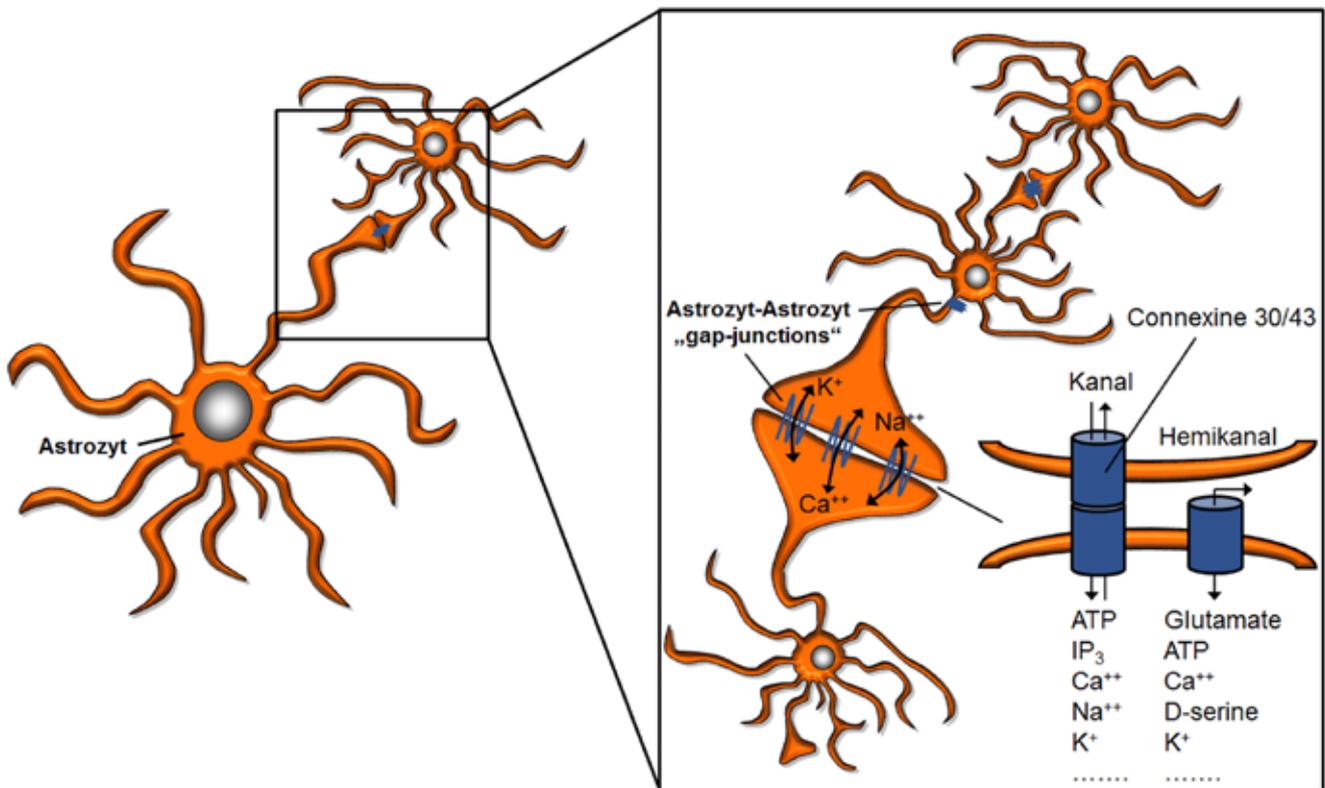


1 Gliazellen und Neuronen interagieren miteinander, um verschiedene Funktionen durch diese Interaktionen zu regulieren. Astrozyten modulieren den Fluss von Substanzen durch die Blutgefäße durch ihre astrozytischen Endfüße (i). Außerdem kontrollieren sie den Transport von Ionen zwischen Astrozyten durch die sogenannten Gap Junctions (ii) – eine Ansammlung von Kanälen, die die Astrozyten untereinander verbinden. Durch ihre perisynaptischen Fortsätze steuern sie zudem synaptische Funktionen an der tripartiten Synapse (iii, iv). *Quelle/Grafik:* Di Benedetto, Meining, Roman

Welche Zellen halten das Gehirn in Betrieb?

Das menschliche Gehirn besteht aus ungefähr 160 Milliarden Zellen. Der überwiegende Teil davon ist einer von zwei Gruppen zugehörig: den Neuronen oder den Gliazellen. Gliazellen wurden das erste Mal von dem Arzt Rudolf Virchow im Jahr

1856 beschrieben, aber er hielt sie für passives Bindegewebe im Gehirn und nannte sie deshalb „Glia“, das griechische Wort für „Kleber“ (Virchow, 1858). Heute wissen wir, dass Gliazellen in Makro- (Astrozyten und Oligodendrozyten) und Mikrogliazellen unterteilt werden können, die jeweils unterschiedliche Ursprünge während der Gehirnentwicklung haben. Unter den Glia-



2 Astrozyten sind durch Gap Junctions gekoppelt, um ihre vielfältigen Funktionen zu koordinieren. Hier gezeigt sind Kanäle und Hemikanäle, welche ihrerseits aus Connexin-Proteinen bestehen, um die Aufteilung von Ionen und anderen Substanzen unter den Astrozyten zu ermöglichen. *Quelle/Grafik:* Barbara Di Benedetto, Carl-Philipp Meinung, Celia Roman

zellen tragen Astrozyten circa 20 % zur Gesamtzahl bei. Diese stark polarisierten Zellen bilden mit ihren Fortsätzen eine Brücke zwischen den Blutgefäßen und den Nervenzellen aus [1], wodurch gewährleistet wird, dass sowohl Nährstoffe wie auch therapeutische Substanzen direkt aus dem Blut aufgenommen werden können. Danach können Astrozyten diese Substanzen metabolisieren und anschließend an Neuronen und andere Gehirnzellen weitergeben. Aus diesem Grund spielen Astrozyten auch eine sehr bedeutende Rolle für die pharmakologische Behandlung vieler Gehirnerkrankungen.

Um die sogenannte tripartite Synapse zu ermöglichen [1iii], bilden Astrozyten mit ihren dünnen, perisynaptischen Fortsätzen einen direkten Kontakt zu den Präsynapsen (Endpunkt eines Axons) und Postsynapsen (Kontaktpunkt der Präsynapse auf Dendriten eines zweiten Neurons) der Neurone. Diese Struktur ermöglicht, dass die synaptische Übertragung zwischen den Neuronen erleichtert wird. Außerdem kontrollieren Astrozyten das extrazelluläre Ionen- und Transmittergleichgewicht (die „Transmitterhomöostase“). An der tripartiten Synapse modulieren Astrozyten die synaptische Übertragung durch Freisetzung von Sig-

nalmolekülen wie beispielsweise den sogenannten Gliotransmittern und anderen funktionsfördernden Substanzen.

Um die Koordination und anschließend die Kommunikation zwischen allen zellulären Komponenten zu ermöglichen, sind Astrozyten durch verschiedene Proteine, die sogenannte Gap Junctions bilden, untereinander verbunden. Gap Junctions bestehen aus Ansammlungen von Zell-Zell-Kanälen, die die Zellmembranen zweier benachbarter Zellen koppeln und somit das Zytoplasma der Zellen direkt miteinander verbinden. Diese Kanäle bestehen aus Proteinen (Connexine), die entweder einen Kanal oder einen Hemikanal bilden. Durch diese Kanäle sind die Zellen in einem funktionellen Netzwerk (Syncytium) gekoppelt, das die Aufteilung von Ionen und anderen Substanzen unter den Astrozyten ermöglicht. Hemikanäle hingegen finden sich häufiger in der Nähe der Somata und ermöglichen den Transport von Gliotransmittern, aber auch Ionen in die extrazelluläre Matrix [2]. Die Gap Junctions gewährleisten, dass eine synchronisierte synaptische Kommunikation stattfinden kann, um eventuell auch das Verhalten eines Individuums zu modulieren (Pannasch et al., 2014).

Astrozytische Mechanismen zur Kontrolle gesunden Verhaltens

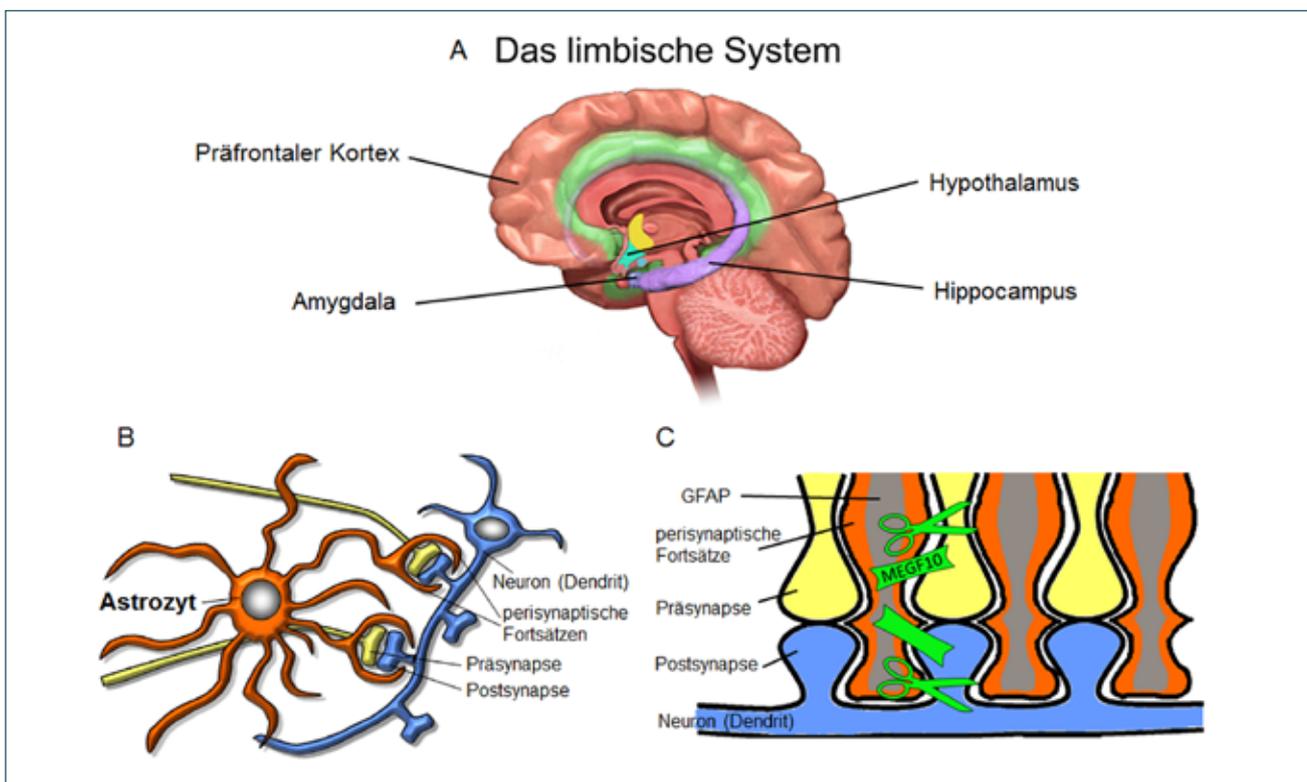
Bedenkt man all die oben geschilderten, zum Teil erst kürzlich entdeckten Aufgaben von Astrozyten in der Modulation neuronaler Aktivität, so ist es nicht verwunderlich, dass diese neuen und teilweise revolutionären Erkenntnisse auch dazu führten, dass sich Verhaltensbiologen die Frage stellten, welche Rolle Astrozyten bei der Generierung und Regulation tierischen Verhaltens spielen könnten. Während viele Erkenntnisse über die Eigenschaften und intrazellulären Reaktionen von Astrozyten aus vergleichsweise gut zu manipulierenden experimentellen Systemen (zum Beispiel Anreicherungskulturen, Hirnschnitte) stammen, so wird dies mit zunehmender Komplexität des erforschten Systems schwieriger. Die wohl größte Herausforderung, die sich beim Beantworten dieser Fragestellung bis heute zeigt, liegt in den bestehenden Möglichkeiten, diesen Zelltyp möglichst spezifisch, also ohne andere Zellen des zentralen Nervensystems, durch experimentelle Manipulation zu beeinflussen. Anfangs wurde dabei versucht, Astrozyten oder bestimmte astrozytische Prote-

ine mittels pharmakologischer Substanzen (sogenannte Gliotoxine) zu inhibieren und darauffolgend das Verhalten von Versuchstieren zu beeinflussen. Jedoch zeigte sich zunehmend, dass diese Substanzen auch ungewollte Auswirkungen auf Neurone haben können, was die Validität der Ergebnisse fraglich erscheinen ließ. Neuere Methoden, die auf genetischer Manipulation durch virale Vektoren basieren, machen es möglich, Astrozyten einer bestimmten Hirnregion gezielt zu stimulieren. Zudem erlauben es genetisch veränderte Mausmodelle, einzelne Proteine in Astrozyten nach unten zu regulieren und somit die Bedeutung dieser Moleküle für bestimmte Verhaltensweisen zu evaluieren. Die Expression der manipulierten Proteine in anderen Zelltypen bleibt dabei unverändert. Durch diese Ansätze konnte eine große Anzahl von Verhaltensweisen identifiziert werden, für deren reibungslosen Ablauf Astrozyten oder astrozytische Proteine unabdingbar sind. Darunter fallen motorische Aktivität und Koordination, räumliche Gedächtnisleistungen, sensorische Funktionen, interessanterweise aber auch emotionale Verhaltensweisen wie Angstverhalten, depressives Verhalten und das Erinnern an negative Erlebnisse.

Der Fokus soll im Folgenden auf eben diesen emotional beeinflussten Verhaltensweisen liegen, da diese den Forschungsschwerpunkt des Regensburger Graduiertenkollegs Neurobiologie emotionaler Dysfunktionen ausmachen. So konnte eine Gruppe aus Japan im Jahr 2013 zeigen, dass das Verhindern der Freisetzung von Calcium aus intrazellulären Speichern dazu führt, dass sich Mäuse längerfristig schlechter an den Kontext (Ort, Geruch) negativer Erlebnisse erinnern. 2014 fand eine französische Gruppe heraus, dass die genetische Deletion (englisch *gene knock-out*) des im zentralen Nervensystem nur in Astrozyten vorkommenden Kanalproteins Connexin30 (Cx30) ähnliche Auswirkungen hat. Astrozytische Connexine befähigen diesen Zelltyp in Netzwerken, sogenannten funktionellen Synzytien, über Gap Junctions miteinander gekoppelt zu sein [2] (Pannasch et al., 2014).

Über diese Netzwerke kann ein sehr rascher Austausch von Signalmolekülen zwischen den Astrozyten erfolgen, wobei der Grad der Verbundenheit unter anderem die Effizienz der Wiederaufnahme von Neurotransmittern durch Astrozyten und somit die Kommunikation der benachbarten Neurone beeinflusst. Auch in Tests zur

Beurteilung von Angstverhalten zeigte die Manipulation von Connexinen profunde Effekte. Diese Tests basieren in der Regel auf der Erhebung der Zeit, die ein Tier in einem hellen, offenen und damit potenziell gefährlichen Areal verbringt, wenn es gleichzeitig die Möglichkeit hätte, sich in einem dunkleren, geschützteren Areal aufzuhalten. Eine stärkere Erkundung des offenen Areals zeigt also, dass das Tier seinem Erkundungsinstinkt bereitwilliger beziehungsweise weniger ängstlich nachgeht. Verhindert man die Expression von Connexin30, so verhalten sich die Tiere ängstlicher, während bei einem Knock-out von Connexin43 (Cx43) interessanterweise der gegenteilige Effekt zu beobachten ist. Diese gegenläufige Rolle der beiden Gap-Junction-Proteine lässt sich vermutlich teilweise auf ihre sogenannten *non-channel properties*, also ihre Funktionen außerhalb des Verbindens von Zellen zurückführen. So ist Cx30 direkt an der Modulation der astrozytischen Glutamataufnahme beteiligt, ein Neurotransmitter der von Präsynapsen während der synaptischen Übertragung ausgeschüttet wird, während Cx43 eng mit dem Zytoskelett, dem Rückgrat der Zelle, und dessen Regulation verbunden ist.



3 Das limbische System besteht aus unterschiedlichen Regionen, die für die Regulierung der Emotionen verantwortlich sind. Dazu zählen unter anderem der präfrontale Kortex, die Amygdala, der Hypothalamus und der Hippocampus (A). Astrozyten können durch ihre perisynaptischen Fortsätze die neuronale Signalübertragung modulieren (B). Proteine, die in Astrozyten exprimiert sind, wie zum Beispiel MEGF10, können die Struktur von Synapsen modulieren, indem sie die Synapsen direkt phagozytieren und somit eliminieren (C). *Quelle/Grafik:* Barbara Di Benedetto, Carl-Philipp Meinung, Celia Roman

Ein Teilprojekt des oben genannten Graduiertenkollegs untersucht die Auswirkungen des prosozialen und angstlösenden Neuropeptids Oxytocin auf Astrozyten. Da diese Zellen sich entwicklungsbiologisch aus den gleichen Vorläuferzellen wie Neurone differenzieren, tragen auch Astrozyten Rezeptoren für neuroaktive Botenstoffe des Gehirns. So verhält es sich auch im Fall des als „Kuschelhormon“ bekannt gewordenen Oxytocins. Anfang der 90er Jahre fanden Wissenschaftler/-innen heraus, dass Astrozyten in Zellkultur den Rezeptor für Oxytocin tragen und auf Oxytocin reagieren. Später wurde beschrieben, dass sich in laktierenden Tieren, die unter anderem ein stark aktiviertes Oxytocinsystem aufweisen, die Zellfortsätze zurückziehen, was wiederum zu gesteigerter Erregbarkeit der zuständigen Hirnregionen führt. Wie die Zellen dabei auf molekularer Ebene auf Oxytocin reagieren, und ob für die angstlösenden und prosozialen Effekte des Neuropeptids Astrozyten und deren Proteine benötigt werden, ist bisher nicht bekannt. Einen interessanten Forschungsgegenstand stellen hierbei die oben erwähnten Connexine dar; untersucht wird aber auch die Frage, wie Oxytocin in der Lage ist, die Morphologie von Astrozyten zu verändern. Dabei kommen vor allem Gen- und Proteinaktivitätsanalysen sowie Methoden zur Untersuchung der zellulären Kommunikation zum Einsatz.

Astrozytische Mechanismen zur Kontrolle von Gehirnerkrankungen

Wie in den vorhergehenden Abschnitten erläutert, spielen Astrozyten eine wichtige Rolle bei vielen Prozessen des zentralen Nervensystems, darunter Regulation des Blutflusses, Energieversorgung und Modulation neuronaler Aktivität. Es ist daher nicht verwunderlich, dass Astrozyten auch in die Entstehung verschiedener Hirnerkrankungen, wie Parkinson, Alzheimer, Depression, Schizophrenie und Autismus involviert sind. Sowohl in histologischen Studien an den Gehirnen verstorbener, psychisch erkrankter Patienten als auch in Tiermodellen besagter Erkrankungen, konnten eine veränderte Anzahl und Morphologie der Astrozyten beobachtet werden. Zu den dort untersuchten Hirnregionen zählen insbesondere solche, die mit der Regulation von emotionalen Zuständen zusammenhängen. Dazu gehören der

präfrontale Kortex und andere Regionen, die gemeinsam das sogenannte limbische System bilden (zum Beispiel Hippocampus, Amygdala, Hypothalamus) [3A].

Dieser emotionale Regelkreislauf verarbeitet und bewertet sensorische und emotionale Informationen, um daraufhin ein angemessenes, adaptives Verhalten des Individuums zu generieren. Jegliche Veränderungen in dieser Verarbeitung können zu Fehlanpassungen und der Ausbildung von schweren psychiatrischen Erkrankungen führen. Analysen zeigen, dass Regionen des limbischen Systems von Schizophrenie- oder Depressionspatienten veränderte Mengen des spezifisch in Astrozyten auftretenden Proteins GFAP (englisch *glial fibrillary acidic protein*) aufweisen. Als Hauptelement des astrozytischen Zytoskeletts ist GFAP von besonderer Bedeutung für die Stabilität dieser Zellen. Als „Rückgrat“ des Zellkörpers ist es sowohl in sich entwickelnden als auch in reifen Astrozyten stark exprimiert und spielt bei dynamischen Zellbewegungen und Formveränderungen eine wichtige Rolle. Diese Dynamik ist für die Kommunikation von Astrozyten und Neuronen an den Synapsen von entscheidender Bedeutung.

Psychiatrische und neurologische Krankheiten haben einen sogenannten früh einsetzenden und einen spät einsetzenden Phänotyp. So können diverse Arten von frühkindlichem Stress, wie Vernachlässigung oder Missbrauch, im späteren Leben zur Entwicklung einer Depression führen. Die genaue Rolle von Astrozyten während der frühkindlichen Entwicklung bei der Entstehung und Stabilisierung von Synapsen könnte verstehen helfen, wie frühkindliche Erfahrungen noch Jahre später zur Entwicklung von Psychopathologien führen können. Beispielsweise verursacht der Entzug des Muttertieres in jungen Mäusen eine Reduktion der Anzahl von Astrozyten in Hirnregionen, die mit stressvollen Erfahrungen in Verbindung gebracht werden. In diesen Regionen ist dadurch möglicherweise die richtige Entwicklung von Synapsen beeinträchtigt, was im späteren Leben zu gestörter Verarbeitung emotionaler Informationen und Zustände führen kann.

Im Fall von neurodegenerativen Krankheiten wie Alzheimer beeinflusst die phagozytische Aktivität von Astrozyten den Krankheitsverlauf. Phagozytose beschreibt hier den Prozess der Aufnahme von zellulärem Abfall und toxischer Substanzen, um das Gehirn „zu reinigen“. Astrozyten sind in der Lage, β -Amyloidpeptide aufzunehmen und abzubauen, die Plaques

im Gehirn von Alzheimerpatienten bilden. Je nach astrozytischer Aktivität kann also der Verlauf und die Schwere der Krankheit verändert sein. Zusätzlich sind astrozytische Glutamattransporter (EAATs) bei Alzheimerpatienten verringert. Glutamat wird von den Präsynapsen in den synaptischen Spalt ausgeschüttet und kann in gewissen Mengen toxische Effekte bewirken. EAATs ermöglichen die Aufnahme dieses Neurotransmitters aus dem synaptischen Spalt und ermöglichen so dessen Recycling durch Astrozyten um seine toxische Effekte auf die Zellen zu verringern. Eine reduzierte Wiederaufnahme von Glutamat durch Astrozyten kann hierbei zu gesteigerter „Exzitotoxizität“ führen: eine Reaktion der Zellen auf toxische Substanzen wie Glutamat, mit konsequenter Beschädigung von Neuronen durch Übererregung.

Im Fall von Parkinson findet sich eine erhöhte Anzahl von reaktiven Astrozyten im Hirngewebe verstorbener Patienten. Bei einer Verletzung des Gehirns reagieren Astrozyten mit einer Veränderung ihrer molekularen Ausstattung, Hypertrophie (mehr/längere Fortsätze) und in extremeren Fällen mit Proliferation und Narbenbildung – sie werden „reaktiv“. In diesem Zustand kommt es dazu, dass entzündungsfördernde Substanzen freigesetzt werden, die wiederum Neuronen schaden können. Es gibt zunehmend Hinweise, dass reaktive Astrozyten durch den Verlust ihrer normalen Funktion oder das Erlangen von schädlichen Eigenschaften direkt oder indirekt zu Erkrankungen des zentralen Nervensystems führen können. Allerdings erfüllen Astrozyten im gesunden Gehirn eine schützende Funktion: Experimentelle Studien haben beispielsweise gezeigt, dass die Aktivierung eines Moleküls, des Transkriptionsfaktors Nrf2, die Astrozyten von Mäusen vor Parkinsonismus schützen kann, indem dieses Molekül anti-oxidative Prozesse anstößt.

In Betracht der verschiedenen psychiatrischen und neurologischen Erkrankungen, an deren Entstehung und Verlauf Astrozyten beteiligt sind, stellt dieser Zelltyp ein potenzielles Ziel für die Entwicklung von neuen, wirksameren Behandlungsstrategien dar. Zur Erforschung der molekularen Mechanismen, die für die Entstehung von Astrozyten-abhängigen Gehirnerkrankungen verantwortlich sind, wurde ein zweites Projekt im Rahmen des Graduiertenkollegs Neurobiologie emotionaler Dysfunktionen initiiert. Hierbei werden astrozytische Membranproteine identifiziert und ihre

Funktion bei der Bildung von Synapsen untersucht. Zu diesen Proteinen gehört MEGF10 (englisch *multi epidermal growth factor like 10*). Das ist ein Membranrezeptor, der in die Phagozytose von ungewollten oder schwachen Synapsen während der Entwicklung, aber auch im adulten Gehirn involviert ist. MEGF10 wird für die korrekte Feinabstimmung von neuronalen Regelkreisen benötigt. Die Deletion dieses Proteins führt zu reduzierter phagozytotischer Aktivität von Astrozyten mit negativen Konsequenzen für die korrekte Reifung und Verfeinerung neuronaler Netzwerke (Chung et al., 2013). Diese Befunde deuten darauf hin, dass die synaptische Feinabstimmung im Laufe der Entwicklung stark von der adäquaten Funktion dieses Proteins in Astrozyten abhängt und dass eine Veränderung in der Expression während der frühen Entwicklung zur Ausbildung eines depressiven Phänotyps im Erwachsenenalter führen kann. Im Besonderen könnte MEGF10 von frühkindlichen Stresserfahrungen beeinflusst werden, wodurch es zu gestörter Synapsenbildung kommen könnte. Diverse wissenschaftliche Arbeiten haben gezeigt, wie stark eine fehlerhafte Synapsenbildung mit dem Ausbilden einer Depression im späteren Leben korreliert. Aus diesem Grund ist die Untersuchung der molekularen Grundlage einer gestörten Synapsenbildung von hoher medizinischer Bedeutung.

Glia-zentriertes Bild des Gehirns

Wissenschaftliche Beweise haben gezeigt, dass das neuronenzentrierte Bild des Gehirns, das bisher als Standard angenommen wurde, deutlich zu einfach ist. Die unterschiedlichen Subtypen der Gliazellen sind in ihrer Ausprägung und Funktion weitaus vielfältiger, als bislang angenommen und weisen viele unterschiedliche physiologische Eigenschaften auf. Diese Unterschiede sind zudem von Gehirnregion und auch verschiedenen Entwicklungsstadien abhängig. Es wird heute angenommen, dass Gliazellen spezielle funktionelle Eigenschaften entwickelt haben, um die unterschiedlichsten Anforderungen in den unterschiedlichsten Netzwerken zu erfüllen. Viele Arbeiten haben gezeigt, dass die Astrogliazellen neuronale Aktivität wahrnehmen und so intern verarbeiten können. Sie senden eine passende Rückmeldung an Neuronen und beeinflussen damit sogar das Verhalten.

Mit Hilfe moderner bildgebender Verfahren können sowohl neuronale (mit funktioneller Magnetresonanztomografie abgekürzt, abgekürzt fMRI) als auch gliale Prozesse (mit Diffusions-Tensor-Bildgebung, abgekürzt DTI) bei Menschen untersucht werden, um eine detaillierte Analyse von Gehirnfunktionen zu ermöglichen. Diese Methoden tragen somit wesentlich dazu bei, neue und aufregende Einblicke in die Informationsverarbeitung unseres Gehirns zu gewinnen, insbesondere wenn sie *in vivo* bei Patienten mit neurologischen und psychiatrischen Erkrankungen eingesetzt werden.

Mechanistisch visualisieren diese Techniken die Gehirnaktivität, basierend auf Veränderungen der zerebralen Durchblutung (etwa durch Veränderungen des Sauerstoffgehalts oder durch Wasserdiffusion). Beispielweise bezieht ein fMRI-Signal den Sauerstoffverbrauch von Zellen vaskulären, glialen und neuronalen Ursprungs mit ein (Endothelzellen, Perizyten, Astrozyten, Mikroglia und Oligodendrozyten, sowie exzitatorische und inhibitorische Neuronen). Da Astrozyten bedeutende Funktionen bei der Regulation der Blutgefäße und Synapsen bekleiden, wird klar, warum es so wichtig ist, ihre physiologischen Funk-

tionen zu untersuchen. Solche Studien sollten auch dabei helfen, neue Pathomechanismen von Gehirnerkrankungen zu identifizieren und darauf basierend alternative Behandlungen zu entwickeln. Das Graduiertenkolleg „Neurobiologie emotionaler Dysfunktionen“ umfasst unterschiedliche Projekte, die es ermöglichen sollen, verschiedene Aspekte von psychiatrischen Gehirnerkrankungen zu verstehen. Zwei der Projekte legen den Fokus auf die Rolle der Gliazellen in gesunden und pathologischen Zuständen.

Literatur

Won-Suk Chung, Laura E. Clarke, Gordon X. Wang et al. Astrocytes mediate synapse elimination through MEGF10 and MERTK pathways. *Nature* 504 (2013), S. 394-400.

Ulrike Pannasch, Dominik Freche, Glenn Dallérac et al. Connexin 30 sets synaptic strength by controlling astroglial synapse invasion. *Nature Neuroscience* 17 (2014), S. 549-558.

Rudolf Virchow, *Zellulärpathologie in ihrer Begründung auf physiologische und pathologische Gewebelehre*. 1. Auflage. Berlin: August Hirschwald Verlag, 1858.



Dr. **Barbara Di Benedetto**, geboren in Mailand (Italien), studierte Biologie an der Università degli Studi di Milano mit Schwerpunkten Zoologie und Ökologie. Promotion in Neurowissenschaft am Helmholtz Zentrum München, danach Postdoc am Max-Planck-Institut für Psychiatrie in München. Seit 2013 ist sie Leiterin der Gruppe Neurogliale Pharmakologie am Lehrstuhl für Psychiatrie und Psychotherapie der Universität Regensburg. Zu Barbara Di Benedettos Hobbies zählt vor allem das Klettern: Das Foto zeigt sie in einer Route in den italienischen Dolomiten.



Carl-Philipp Meinung, M.Sc., geboren 1990 in Meiningen (Deutschland), studierte Biologie (B.Sc. und M.Sc.) an der Universität Regensburg mit Schwerpunkten Biochemie, Humanbiologie und Neurobiologie. Momentan ist er Doktorand am Lehrstuhl für Tierphysiologie und Neurobiologie der Universität Regensburg mit dem Forschungsschwerpunkt „Die Effekte des Neuropeptids Oxytocin auf Astrozyten“.

© alle drei Bilder privat



Celia Roman de la Calle, M.Sc., geboren 1993 in Segovia (Spanien), studierte Biologie (B.Sc.) an der Universität Salamanca (Spanien) und schloss mit einem Master in Neurowissenschaften an der Universität Alicante (Spanien) ab. Derzeit ist sie Doktorandin in der Arbeitsgruppe für Neurogliale Pharmakologie am Lehrstuhl für Psychiatrie und Psychotherapie der Universität Regensburg mit dem Forschungsschwerpunkt „Die Rolle von Astrozyten in Depressionserkrankungen“.