

Guido Reifenberger

Das Graduiertenkolleg „Pathologische Prozesse des Nervensystems: Vom Gen zum Verhalten“

Zusammenfassende Darstellung

Das neurowissenschaftliche Graduiertenkolleg (GK) 320 „Pathologische Prozesse des Nervensystems: Vom Gen zum Verhalten“ besteht seit Februar 1997. Es bildet zusammen mit dem Sonderforschungsbereich 194 „Struktur und Dysfunktion im Nervensystem“ und dem neurobiologischen Forschungsschwerpunkt „Mechanismen normaler und gestörter Hirnfunktionen“ des Biologisch-Medizinischen Forschungszentrums (BMFZ) die Grundlage des neurowissenschaftlichen Schwerpunkts an der Heinrich-Heine-Universität Düsseldorf. Als Nachfolger von Prof. Dr. H. Luhmann (Institut für Neuro- und Sinnesphysiologie), der auf den Lehrstuhl für Physiologie an der Universität Mainz berufen wurde, übernahm Prof. Dr. G. Reifenberger (Institut für Neuropathologie) zum 1. Januar 2002 das Amt des Sprechers des GK. Stellvertretender Sprecher ist Prof. Dr. H. W. Müller (Neurologische Klinik, Molekulare Neurobiologie). Er folgte Prof. Dr. O. Witte (Neurologische Klinik), der auf den Lehrstuhl für Neurologie an der Universität Jena berufen wurde. Im Jahr 2002 wurde der Antrag des GK 320 auf eine dritte Förderperiode vom 1. Februar 2003 bis zum 31. Januar 2006 von der Deutschen Forschungsgemeinschaft (DFG) positiv beschieden. Insgesamt stellt die DFG für die dritte Förderperiode Mittel für elf Doktorandenstipendien und zwei Postdoktorandenstipendien zur Verfügung. Erstmals wurden zusätzlich Mittel für Forschungsstudierende bewilligt, denen dadurch die Möglichkeit eröffnet werden soll, sich in den Arbeitsgruppen (AGs) des Kollegs mit der neurowissenschaftlichen Forschung vertraut zu machen und eigenständiges wissenschaftliches Arbeiten zu erlernen. Am GK 320 sind insgesamt zwölf neurowissenschaftliche AGs beteiligt, von denen drei der Mathematisch-Naturwissenschaftlichen Fakultät (Genetik, Physiologische Psychologie, Physikalische Biologie), acht der Medizinischen Fakultät (C. & O. Vogt-Institut für Hirnforschung, Medizinische Mikrobiologie, Neurologie, Neuropathologie, Neuro- und Sinnesphysiologie, Physiologische Chemie I) und eine der Kernforschungsanlage Jülich (Institut für Medizin) angehören.

Forschungsprogramm

Das Forschungsprogramm des GK beinhaltet wissenschaftliche Untersuchungen zu normalen und gestörten Funktionen des Nervensystems mit Hilfe moderner molekularbiologischer, biochemischer, zellbiologischer, neuroanatomischer, *in vivo* und *in vitro* neurophysiologischer und verhaltensphysiologischer Methoden sowie der funktionellen Bildgebung. Das Forschungsprogramm ist dabei auf drei Schwerpunkte konzentriert (Tabelle 1). Der erste Forschungsschwerpunkt umfasst Untersuchungen zu den pathophysiologischen

Grundlagen von entzündlichen, tumorösen und degenerativen Veränderungen des Nervensystems. Das bearbeitete Krankheitsspektrum reicht hierbei von Infektionen wie der Toxoplasmose-Enzephalitis (AG Reichmann) über Entmarkungskrankheiten mit autoimmuner Pathogenese (Multiple Sklerose, Guillan-Barré-Syndrom) (AG Hartung/Kieseier), den glialen Tumoren des Gehirns bis hin zu neurodegenerativen Erkrankungen (AG Reifenberger), insbesondere den durch Prionen verursachten transmissiblen spongiformen Enzephalopathien, z. B. BSE und Creutzfeld-Jakob-Krankheit (AG Riesner, AG Korth). In den Arbeitsgruppen von Prof. Dr. H.-P. Hartung und PD Dr. B. Kieseier (Neurologische Klinik), Prof. Dr. G. Reifenberger und Dr. C. Korth (Institut für Neuropathologie), Frau PD Dr. G. Reichmann (Institut für Medizinische Mikrobiologie) und Prof. Dr. D. Riesner (Institut für Physikalische Biologie) werden dabei jeweils grundlegende molekulare und zelluläre Mechanismen bearbeitet, die an der Entstehung der einzelnen Krankheiten ursächlich beteiligt sind und auch übergreifende Bedeutung für das Verständnis anderer Erkrankungen des Nervensystems haben.

Im zweiten Forschungsschwerpunkt des GK werden in den Arbeitsgruppen von Prof. Dr. H. Sies und PD Dr. L.-O. Klotz (Institut für Physiologische Chemie I), Frau Prof. Dr. E. Knust (Institut für Genetik) und Prof. Dr. H. W. Müller (Neurologische Klinik) mit biochemischen, genetischen, molekularbiologischen und zellbiologischen Methoden wissenschaftliche Fragestellungen zum Mechanismus der Toxizität von Schwermetallionen auf Hirnzellen (AG Klotz/Sies), zur Pathogenese der lichtinduzierten Netzhautdegeneration am *Drosophila*-Modell der Retinitis pigmentosa 12 (AG Knust) sowie zur neuronalen Differenzierung und funktionellen Charakterisierung von neuronalen Vorläuferzellen bearbeitet, die *in vitro* aus Nabelschnurblut-Stammzellen transdifferenziert wurden (AG Müller). In letztgenanntem Projekt werden dabei hochaktuelle Ansätze der Stammzellbiologie und der rekonstruktiven Neurobiologie aufgegriffen, die interessante Perspektiven im Hinblick auf die Reparatur traumatischer Läsionen des Zentralen Nervensystems (ZNS) bieten.

Der dritte GK-Forschungsschwerpunkt beschäftigt sich mit den Entstehungsmechanismen physiologischer und pathophysiologischer Aktivität im Gehirn und deren Kartierung sowie funktioneller Bedeutung, insbesondere im Hinblick auf verhaltensbiologische Aspekte. Dieser Schwerpunkt wird von den Arbeitsgruppen von Prof. Dr. A. K. Engel (Institut für Medizin im Forschungszentrum Jülich), Prof. Dr. H. Haas (Institut für Neuro- und Sinnesphysiologie), Prof. Dr. J.P. Huston/Dr. T. Steckler (Institut für Physiologische Psychologie) und PD Dr. R. Kötter/ Prof. Dr. K. Zilles (C. & O. Vogt-Institut für Hirnforschung) getragen. Neben neurophysiologischen, neuroanatomischen und verhaltensbiologischen Methoden kommen in den Forschungsprojekten dieses Bereichs auch moderne Verfahren der funktionellen Bildgebung zur Anwendung. Außerdem werden mit Hilfe spezieller mathematischer und statistischer Methoden integrative neurowissenschaftliche Datenbanken zur Erforschung von Struktur-Funktions-Beziehungen im Gehirn entwickelt sowie die Verarbeitung und Ausbreitung pathophysiologischer Aktivität in der Großhirnrinde anhand von Computermodellen untersucht.

Studienprogramm

Das Studienprogramm des GK 320 bietet medizinischen Doktorand(inn)en und naturwissenschaftlichen Doktorand(inn)en der Fächer Biologie, Chemie, Physik und Psychologie

Pathophysiologische Grundlagen von entzündlichen, neoplastischen und degenerativen Erkrankungen des Nervensystems T-Zell-unabhängige Funktionen Hirn-Dendritischer Zellen (Reichmann) Die Rolle von Matrix Metalloproteinasen bei Myelinisierung und Nervenzell-Schwannzell-Interaktionen (Hartung/Kieseier) Mechanismen der Neurodegeneration durch pathologisch gefaltete Proteine am Beispiel der Prionerkrankungen (Korth/Reifenberger) Molekulare Grundlagen der malignen Progression von Gliomen (Reifenberger) Wechselwirkungen der zellulären und krankheitsassoziierten Form des Prion-Proteins (Riesner)
Mechanismen der zellulären Differenzierung und Signaltransduktion bei hereditären, toxischen und traumatischen ZNS-Läsionen Rolle des Phosphoinositid-3-Kinase/Akt-Signalweges in der Reaktion von Astrocyten auf Schwermetallionen (Klotz/Sies) Zellpolarität und retinale Differenzierung bei <i>Drosophila</i> (Knust) Neuronale Differenzierung, funktionelle Charakterisierung und Transplantation multipotenter Stammzellen aus Nabelschnurblut in das Rattenhirn (Müller)
Pathophysiologische Aktivität im ZNS: Entstehungsmechanismen und funktionelle Auswirkungen Physiologische und pathophysiologische Bedeutung neuronaler Synchronisationsprozesse (Engel) Das histaminerge System im Gehirn und Verhalten der frei beweglichen Ratte (Haas) Einfluss neurogenetischer Interventionen im Mausmodell auf neurophysiologische und behaviorale Parameter (Huston/Steckler) Integration von Rezeptor- und Konnektivitätsdaten in Computermodelle pathophysiologischer Erregungsausbreitung im Primatenkortex (Kötter/Zilles)

Tabelle 1: Forschungsschwerpunkte des GK 320

eine interdisziplinäre theoretische und praktische Ausbildung für eine spätere wissenschaftliche Tätigkeit in den experimentellen und klinischen Neurowissenschaften. Mediziner können im Rahmen des GK-Studienprogramms modernste naturwissenschaftliche Techniken erlernen und Naturwissenschaftlern werden klinische Aspekte und Anwendungen ihrer Arbeiten dargestellt. Das GK bildet somit grundlagenorientierte Mediziner und Naturwissenschaftler mit einem starken klinischen Hintergrund in den Neurowissenschaften aus. Die Berufsaussichten für eine spätere Tätigkeit an einem universitären oder außeruniversitären Forschungsinstitut, in der forschungsorientierten vorklinischen oder klinischen Medizin oder in der angewandten industriellen Forschung (z. B. BioTech) sind mit einer derartigen Ausbildung überdurchschnittlich gut.

Dieses Ausbildungsziel wird durch ein gut strukturiertes Lehrangebot und eine enge wissenschaftliche Betreuung der Doktorand(inn)en bei der Durchführung ihrer Arbeit realisiert. Zur theoretischen Ausbildung der Doktorand(inn)en werden eine von den Arbeitsgruppenleitern und anderen Hochschullehrern der Heinrich-Heine-Universität getragene wöchentliche Ringvorlesung, Gästekolloquien und ein mehrtägiges Jahresarbeitstreffen durchgeführt. Eine Übersicht über die vom GK in den letzten Jahren durchgeführten Veranstaltungen sowie das jeweils aktuelle Veranstaltungsprogramm findet sich auf der

Homepage des Kollegs unter <http://www.uni-duesseldorf.de/Neuro-Kolleg/>. Zusätzlich werden von den Doktorand(inn)en mitorganisierte Fortbildungsveranstaltungen zu übergreifenden Themen, darunter u. a. ein Kommunikations- und Präsentationstraining sowie Seminare zu den Regeln guter wissenschaftlicher Praxis, zum Verfassen von wissenschaftlichen Veröffentlichungen und Forschungsanträgen veranstaltet. Die Doktorand(inn)en des Kollegs haben zudem die Möglichkeit, ihre Kenntnisse durch Gastaufenthalte in externen wissenschaftlichen Labors im In- und Ausland zu erweitern.

Datum	Ort	Veranstaltung
29.5.01	Düsseldorf	Lehrerfortbildung „Neurowissenschaften in der gymnasialen Oberstufe“
6.7.01	Göttingen	Satellitensymposium „Neuroplasticity“ auf der Göttinger Neurobiologen-Tagung
11.-13.7.01	Düsseldorf	Methodenkurs „Methods of Behavioral Neurophysiology“ (Prof. Huston)
24.-28.9.01	Düsseldorf	Methodenkurs „Neurale Genexpression“ (Prof. Müller)
25.5.02	Düsseldorf	Ganztägiger Kurs in Rhetorik und wissenschaftlicher Präsentation
11.-12.7.02	Düsseldorf	Internationales Symposium des neurowissenschaftlichen GK 320 und des SFB 194 „Synaptic Transmission, Modulation and Plasticity“
17.-19.7.02	Düsseldorf	Methodenkurs „Methoden der Verhaltensneurophysiologie“ (Prof. Huston)
23.-27.9.02	Düsseldorf	Methodenkurs „Neurale Genexpression“ (Prof. Müller)
25.11.02	Düsseldorf	Fortbildung „Tierschutzrechtliche Bestimmungen für die tierexperimentelle Forschung“ (Frau Dr. Treiber, TVA Düsseldorf)
29.-30.11.02	Walberberg	Jahrestreffen des neurowissenschaftlichen GK 320
9.-10.12.02	Jülich	Methodenkurs „Einführung in die Elektroenzephalographie (EEG): Datenaufnahme und Signalanalyse“ (Prof. Engel)

Tabelle 2: Methodenkurse und Fortbildungsveranstaltungen des GK 320 in den Jahren 2001-2002

Überregional werden vom GK 320 in Kooperation mit den anderen neurowissenschaftlichen Graduiertenkollegs und der Neurowissenschaftlichen Gesellschaft fachspezifische Fortbildungskurse, Workshops zu übergeordneten Themen und spezielle Methodenkurse angeboten. Der Sprecher des GK 320 ist der Koordinator dieser Kurse, die über Poster, die Fachzeitschrift *NeuroForum* und über das Internet bekannt gegeben werden.¹ Arbeitsgruppen des GK 320 führten und führen dabei u. a. Methodenkurse zu den folgenden Themen durch (vgl. Tabelle 2): „Neurale Genexpression“ (Prof. Dr. H.-W. Müller), „Methoden der Verhaltensneurophysiologie“ (Prof. Dr. J. P. Huston), „Einführung in die Elektroenzephalographie (EEG): Datenaufnahme und Signalanalyse“ (PD Dr. A. K. Engel, Dr. S. Deubener) sowie „Methoden der Mutationsanalyse“ (Prof. Dr. G. Reifenberger). Zusätzlich

¹ Vgl. <http://www.uni-duesseldorf.de/Neuro-Kolleg/NeuroGRKs/main.htm>.

organisiert das GK in Zusammenarbeit mit der Gesellschaft für Versuchstierkunde Fortbildungsveranstaltungen zum Thema „Tierschutzrechtliche Bestimmungen für die tierexperimentelle Forschung“ (Frau Dr. A. Treiber).

Dieses umfassende Angebot an theoretischen und praktischen Veranstaltungen garantiert eine forschungsorientierte Ausbildung der Doktorand(inn)en, wie sie in ihrer inhaltlichen und methodischen Vielseitigkeit in den einzelnen AGs allein nicht realisiert werden kann.

Zwischenbilanz

Nach einem Förderzeitraum von sechs Jahren kann das GK 320 auf eine beeindruckende positive Zwischenbilanz verweisen. Bislang wurden insgesamt 26 Doktorand(inn)en sowie vier Postdoktorand(inn)en durch Stipendien des GK gefördert. Zusätzlich haben 29 aus anderen Mitteln finanzierte Doktorand(inn)en als Kollegiat(inn)en am Ausbildungsprogramm des Kollegs teilgenommen. Das Durchschnittsalter der Doktorand(inn)en zum Zeitpunkt des Eintritts in das GK lag bei 26 Jahren. Die allermeisten Doktorand(inn)en konnten ihre Promotionsarbeit innerhalb von drei Jahren erfolgreich und mit sehr guter Benotung abschließen. Die ehemaligen Stipendiat(inn)en und Kollegiat(inn)en haben nach Beendigung ihrer Promotion Anstellungen in verschiedenen Wirtschaftsbereichen gefunden (Pharma, IT, Consulting usw.) oder sind als Postdocs in der akademischen Wissenschaft verblieben. Eine frühere Kollegiatin hat eine Biotechnologie-Firma gegründet. Durch das GK wurden in den letzten Jahren sowohl bestehende Kooperationen zwischen den beteiligten Arbeitsgruppen intensiviert als auch neue, teilweise interfakultäre Gemeinschaftsprojekte etabliert. Da der SFB 194 „Strukturveränderung und Dysfunktion des Nervensystems“ nach 12-jähriger Förderung im Dezember 2002 ausgelaufen ist, wird dem GK 320 eine wichtige Funktion als Keimzelle für einen neu zu beantragenden neurowissenschaftlichen Sonderforschungsbereich zukommen.

Zugangsvoraussetzungen

Das GK 320 ist mit einer detaillierten Darstellung des Forschungs- und Ausbildungsprogramms im Internet vertreten (<http://www.uni-duesseldorf.de/Neuro-Kolleg/>). Interessenten können sich über diese Homepage bestens informieren und sich mit dem Sprecher des GK oder gezielt mit den am GK beteiligten Hochschullehrern in Verbindung setzen. Zugangsvoraussetzung für das GK ist ein erfolgreicher Diplomabschluss in den Fächern Biologie, Chemie, Humanbiologie, Physik oder Psychologie bzw. für Humanmediziner das 1. Staatsexamen. Weiterhin sollten sich die Kollegiat(inn)en durch überdurchschnittlich gute Studienleistungen und eine kurze Studiendauer auszeichnen. Die Bewerber(innen) für ein Doktorandenstipendium sollten im Regelfall nicht älter als 28 Jahre sein. Die Bereitschaft zur aktiven Mitarbeit im GK ist Voraussetzung. Die Bewerbungsunterlagen sollen neben den üblichen Unterlagen auch eine kurze Darstellung des Bewerbers über geplante Forschungstätigkeiten und über die erwarteten Ausbildungsziele enthalten.