

Arbeitsgruppen stellen sich vor:

Forschungsbereich: Experimentelle Neurologie mit Sektion Translationale Neuroimmunologie

*Sektionsleiter: Prof. Dr. Christian Geis;
AG-Leiter: Prof. Dr. Knut Holthoff, PD Dr. Silke Keiner, Dr. Christiane
Frahm, Dr. Alexandra Kretz, Dr. Anja Urbach, Dr. Christian Schmeer,
Dr. Silvio Schmidt*

Der Forschungsschwerpunkt der experimentellen Arbeitsgruppen der Klinik für Neurologie liegt auf der Erforschung zerebraler Plastizität und alterungsabhängiger Hirnerkrankungen. Mit dem Schilling Stiftungslehrstuhl wurde die Sektion Translationale Neuroimmunologie gegründet. Hier erfolgen experimentelle Forschungsprojekte im Bereich neuroimmunologischer Erkrankungen.

Unser translationaler Forschungsansatz umfasst Analysen auf subzellulärer und zellulärer Ebene sowie Untersuchungen an Tiermodellen und Modellierung. Die enge Verzahnung der Laborforschung mit der Klinik für Neurologie ermöglicht eine Überführung neuer Ergebnisse in die Entwicklung neuer Therapiestrategien.



Abb. 1: Mitarbeiter Klinik für Neurologie mit Sektion Translationale Neuroimmunologie“

in einer Gruppenaufnahme von 2021

Sektion Translationale Neuroimmunologie

Ein Forschungsschwerpunkt unserer Arbeitsgruppe sind autoimmun bedingte Gehirnentzündungen, sogenannte autoimmune Enzephalitiden, die sich unter anderem mit psychotischen Symptomen, epileptischen Anfällen und Gedächtnisstörungen manifestieren können. Hier fokussieren wir uns auf Autoantikörper-vermittelte Synaptopathien, bei denen sich das Immunsystem gezielt gegen bestimmte Zielstrukturen an den synaptischen Nervenendigungen wendet. Zur Untersuchung der Rezeptorfunktionen setzen wir auf modernste Bildgebungs- und Messmethoden, wie z.B. hochauflösende Fluoreszenzmikroskopie und elektrophysiologische Techniken in Zusammenhang mit Zellkultur- und Tiermodellen. Ein weiterer Forschungsschwerpunkt sind Pathomechanismen bei systemischer Infektion (Sepsis) und bei Alterungs- und degenerativen Prozessen, die zu einer Funktionsstörung der Gehirnfunktionen führen. Auch hierbei kann es zu immunvermittelten Schädigungen zentraler Synapsen kommen, die wir in unserem Forschungsteam analysieren.

AG BioImaging – Prof. Dr. Knut Holthoff

In der AG BioImaging verwenden wir modernste optische und elektrophysiologische Methoden wie schnelle konfokale Kalzium-Bildgebung, 2-Photonen Mikroskopie und elektrophysiologische *patch-clamp* Ableitungen und konzentrieren uns hauptsächlich auf folgende wissenschaftliche Fragestellungen:

Mechanismen kreuzmodaler Plastizität

Der Verlust eines Sinnes kann zu einer Verbesserung der verschonten Sinne führen. Diese Anpassungsreaktionen finden im Gehirn statt und werden unter dem Begriff der „kreuzmodalen Plastizität“ zusammengefasst. Mit Hilfe hochmoderner bildgebender Verfahren (2 Photonen-Imaging, Intrinsic Signal Imaging), aktueller neurobiologischer Werkzeuge (Chemo- und Optogenetik), und immunhistochemischer Untersuchungen versuchen wir diese Mechanismen im Tiermodell aufzuklären. Die Ergebnisse dieser Untersuchungen werden einen wichtigen Beitrag zum Verständnis der erfahrungsbedingten Plastizität des alternden Gehirns leisten.

Rolle spontaner früher Netzwerkaktivität für Gehirnentwicklung

Die regelgerechte Entwicklung neuronaler Schaltkreise ist in hohem Maße aktivitätsabhängig.

In diesem Projekt untersuchen wir im Hippokampus von Mäusen, inwiefern (1) GABAerge Interneurone an der Generierung früher Netzwerkaktivität ursächlich beteiligt sind und (2) diese ihrerseits zur aktivitätsabhängigen Optimierung neuronaler Funktionen in der Entwicklung beiträgt. Hierzu wird die Aktivität definierter neuronaler Zellklassen über mehrere Tage hinweg mit opto- und chemogenetischen Methoden moduliert. Die Netzwerkaktivität der beteiligten Nervenzellen und ein eventuell verändertes Antwortverhalten wird mit Hilfe von 2-Photonen Kalzium-Bildgebung am intakten Tier abgeleitet. Zusammenfassend werden uns diese Untersuchungen neuartige Einsichten in die Frage eröffnen, in welchem Umfang die frühkindliche Hirnaktivität an der Etablierung synaptischer Verschaltungsmuster beteiligt ist.

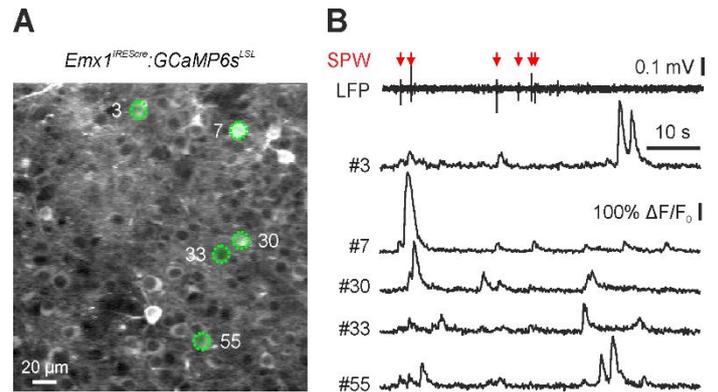


Abb. 2: Zelltyp-spezifische 2-Photonen Kalzium-Bildgebung in neonataler Maus *in vivo*. **A**, 2-Photonen Fluoreszenzbild von GCaMP6s-exprimierenden CA1 Pyramidalneuronen einer drei Tage alten Maus. **B**, Beispielhafte Kalziumspuren (Zellen markiert in **A**) und parallel registriertes lokales Feldpotential (LFP). Sharp waves im LFP sind durch rote Pfeile gekennzeichnet. Man beachte, dass die spontane Netzwerkaktivität mit sharp waves assoziiert sein kann oder nicht.

Rolle von Häm-Abbauprodukten beim zerebralen Vasospasmus

Nach einer Subarachnoidalblutung können im Liquor betroffener Patienten Abbauprodukte des Häm, der prosthetischen Gruppe des Hämoglobins, nachgewiesen werden. Diesen HDPs wird bei der Entstehung des verzögerten zerebralen Vasospasmus und der daraus folgenden sekundären Ischämie eine entscheidende Rolle zugesprochen. Unklar bleibt, ob auch die neurovaskuläre Kopplung durch HDPs beeinträchtigt ist. Mittels elektrischer und optogenetischer Stimulation von Hirnschnittpräparaten wird das Zusammenspiel zwischen neuronaler Aktivierung und vaskulärer Reaktion untersucht. Die zu erwartenden Ergebnisse leisten einen wichtigen Beitrag zum besseren Verständnis und der Entwicklung neuer Therapieformen zerebraler Gefäßkomplikationen nach einer Subarachnoidalblutung.

AG Neuroglia – Dr. Christian Schmeer

Das erwachsene Gehirn besitzt die Fähigkeit sich zeitlebens an sich ändernde Umweltreize anzupassen. Diese Fähigkeit, auch Plastizität genannt, ist essentiell für die Bildung von Lern- und Gedächtnisinhalte, und wird durch das Altern stark beeinflusst. Das Alter bildet dabei einen negativen Regulator und vermindert die Möglichkeit der spontanen Adaptation durch eingehende Reize. Die Alterungsprozesse im Gehirn beinhalten dabei neben den Neuronen auch die Gliazellen. An dieser Stelle ist bereits bekannt, dass die Gliazellen sich in ihrem Proliferationsverhalten ändern und in der Lage sind Inflammationsfaktoren freizusetzen. Die Gliazellen tragen zu einer Steigerung entzündlicher Prozesse bei und werden bei Fehlfunktionen zur Induktion neurodegenerativer Erkrankungen diskutiert. In diesem Zusammenhang steht eine wichtige Gliapopulation im Vordergrund, die Mikroglia (in Abb. 3 dargestellt) als immunkompetenten Zellen.

Welchen Einfluss die Mikroglia an der altersbedingten Abnahme der Plastizität einnimmt und inwieweit Mikroglia altern ist bisher noch unklar. In unserer Arbeitsgruppe induzieren wir die Gehirnplastizität durch eine monokulare Deprivation im jungen und alten Gehirn und untersuchen im

visuellen Kortex sowie in der Netzhaut die Veränderungen der Mikroglia auf morphologischer- und RNA Ebene.

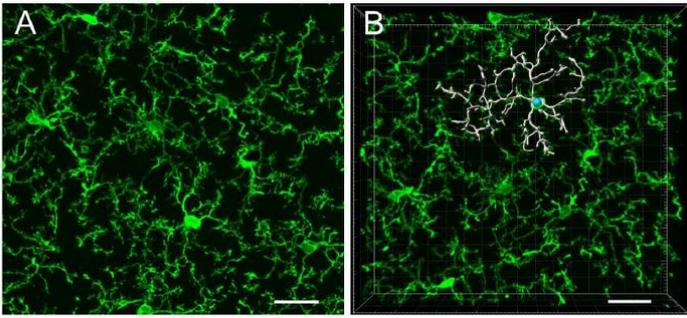


Abb. 3: Morphometrische Rekonstruktion kortikaler Mikroglia. A. Konfokale Mikroskopie Aufnahme Iba1-positiver Mikroglia im visuellen Kortex der adulten Maus. B. Software-basierte 3D-Rekonstruktion von Mikrogliazellen in konfokalen Bildstapeln. Maßstab = 10 µm (A) und 20 µm (B).

Um die Rolle der Mikroglia während der Alterung nach plastischen Veränderungen besser zu verstehen, nutzen wir pharmakologische und genetische Ablationsmodelle in unterschiedlichen Altersstufen. Die Arbeitsgruppe konnte bereits *in vitro* aufzeigen, dass die alternde Mikroglia sich von der Mikroglia junger Tiere durch die Expression von typischen Seneszenzmarkern unterscheiden. Die funktionelle Relevanz des mikroglialen Alterns für die Induktion der Gehirnplastizität untersuchen wir mit Hilfe der visuellen Schärfe. Neuere Studien der Arbeitsgruppe zeigen, dass die junge Mikroglia eine entscheidende Rolle nach Induktion der Plastizität im visuellen Kortex spielt. So zeigte sich, dass die typischerweise ansteigende visuelle Schärfe nach Plastizitätsinduktion durch Depletion der Mikroglia ausblieb. Über welche Mechanismen die Mikroglia die neuronale Plastizität moduliert und inwieweit das Alter eine Rolle dabei spielt ist der Fokus unserer aktuellen Forschungsarbeit.

AG Alterung und Plastizität - Dr. Christiane Frahm

Die Arbeitsgruppe „Alterung und Plastizität“ untersucht Mechanismen, welche bei der Alterung des Gehirns eine Rolle spielen und erforscht inwieweit diese Prozesse – z.B. durch eine Änderung des Lebensstils: mehr Aktivität und Ernährungsumstellung - positiv zu beeinflussen sind. Da uns insbesondere die noch vorhandene Plastizität des alten Gehirns interessiert, werden die Maßnahmen zur Steigerung der Hirnplastizität bei alten Tieren vorgenommen bzw. der älteren Bevölkerung angeboten. Durch die Einbeziehung von tierexperimentellen Studien und Interventionsstudien am Menschen ist auch die Translation „bench to bedside“ im Fokus unserer Untersuchungen. Neueste Erkenntnisse zeigen einen Einfluss des Mikrobioms im Darm auf die Plastizität des Gehirns. Deshalb sind Analysen des Mikrobioms inzwischen Teil unserer Studien. Solche komplexen Studien, die auch eine exzellente bioinformatische Expertise benötigen, können nur in Kooperation durchgeführt werden. So arbeitet unsere Arbeitsgruppe intensiv mit der Christian-Albrechts-Universität zu Kiel (AG Prof. C. Kaleta) und dem Leibniz-Institut für Altersforschung, Fritz-Lipmann Institut e.V. in Jena (AG Prof. S. Hoffmann) zusammen.

AG Hippocampale Plastizität und Neurogenese - Dr. Anja Urbach

In der AG von Anja Urbach liegt der Schwerpunkt in der Erforschung der Entwicklung und Alterung adulter neuronaler Stammzellen. Diese Zellen sind die Grundlage lebenslanger Neurogenese, ein Prozess, durch den kontinuierlich neue Neurone in die lokalen Schaltkreise eingebaut werden. Im Hippocampus, auf den sich unsere Arbeit fokussiert, tragen die neuen Neurone zu höheren kognitiven Funktionen bei, wie der Gedächtnisbildung und kognitiver Flexibilität. Die Größe des adulten Stammzellpools wird maßgeblich während der Entwicklung festgelegt. Mit zunehmendem Alter nimmt die Anzahl adulter Stammzellen drastisch ab, es entstehen weniger Neurone, was mit Beeinträchtigungen der Gedächtnisleistung und Demenzerkrankungen in Verbindung gebracht wird. Wie unsere Vorarbeiten in Mäusen zeigen, wird der adulte Stammzellpool in der zweiten bis dritten Postnatalwoche durch Cyclin D2-abhängige Proliferation bisher unbekannter Vorläuferzellen angelegt. In einem IZKF-geförderten Projekt erforschen wir den ontogenetischen Ursprung adulter hippocampaler Stammzellen, die entwicklungsbiologischen Grundlagen der Stammzellheterogenität sowie die Mechanismen, die die Erhaltung und Alterung des adulten Stammzellpools steuern. Dazu setzen wir Hochdurchsatz-Einzelzelltranskriptomanalysen ein, mit deren Hilfe wir die Eigenschaften und Veränderungen der Stammzellen und gleichzeitig die der sie umgebenden neurogenen Nische kartieren können. Diese werden durch transgene Mausmodelle, konfokale Fluoreszenzmikroskopie und Zellkulturen ergänzt. Die erhobenen Daten sollen dazu beitragen, neue Ansatzpunkte für regenerative Therapien während der Alterung oder neurodegenerativer Erkrankungen zu identifizieren, und helfen zu verstehen, wie Entwicklungsstörungen den Stammzellpool und die neuronale Plastizität langfristig beeinflussen.



Abb. 4: „Maus in der Startbox“: Beginn des Barnes-Maze-Verhaltenstests zur Untersuchung von räumlichem Lernen und Gedächtnis. Das Labyrinth besteht aus einer kreisförmigen Platte mit regelmäßig angeordneten Löchern am Umfang. Die Maus soll anhand visueller Hinweise im Raum die Flucht-Box identifizieren, die sich unter einem der Löcher befindet. (Foto: Marie-Luise Ederer)“

AG Zerebrale Plastizität - Dr. Silvio Schmidt

Die Arbeitsgruppe „Zerebrale Plastizität“ um Dr. Silvio Schmidt sucht nach neuen therapeutischen Ansätzen zur Manipulation von Lernprozessen. Erstaunlicherweise manifestieren diese Prozesse als transiente lokale Hirnschwellungen, die sich mittels MRT nichtinvasiv darstellen lassen. Anhand spezifischer Schwellungsmuster ist abzuleiten, welche Hirnareale in welcher Sequenz neu verschaltet werden und wie unterschiedliche Lernstrategien im Gehirn implementieren. Im tierexperimentellen Ansatz konnten wir Astrozyten als Haupttreiber lernbedingter Hirnschwellungen detektieren. Basierend auf Translatomextraktionen werden nun zelltypspezifische Genexpressionsprofile relevanter Areale longitudinal analysiert, um klinisch nutzbare astrozytäre Schlüsselmechanismen auf molekularer Ebene zu identifizieren. Das generierte Wissen soll auch dazu beitragen, die Funktion pathologisch gestörter oder alternder Gehirne zu verbessern.

AG Neurale Stammzellen und adulte Neurogenese – PD. Dr. Silke Keiner

Neurale Stammzellen (NSCs) sind die Grundlage für die Bildung und Aufrechterhaltung von neuronalem Gewebe und seiner Regenerationsfähigkeit.

In der Subgranulärzone des Gyrus dentatus der Hippokampusformation entstehen aus NSCs über mehrere komplexe Entwicklungsstufen neue Neurone, die funktionell in das bestehende Netzwerk integriert werden. Während der Alterung nimmt die adulte Neurogenese massiv ab. Diese Abnahme steht in enger Korrelation mit dem kognitiven Altern und einer Reihe von neurodegenerativen und neuropsychiatrischen Erkrankungen. In diesem Zusammenhang untersucht unsere Arbeitsgruppe in Abhängigkeit vom Alter, dem Schlaganfall und der Alzheimer Krankheit die zellulären und molekularen Mechanismen, die die Entwicklung der Stammzelle bis zum funktionell-integriertem Neuron stören und demzufolge zu kognitiven Defiziten führen.

Unsere Arbeitsgruppe konnte bereits die Induktion der postischämischen Neurogenese nachweisen und die Bildung abnormaler Neurone. Diese veränderte Neurogenese korreliert mit der schlaganfallinduzierten Abnahme der kognitiven Funktion bis ins hohe Alter. In unseren derzeit geförderten Projekten stellt das GABAerge System und die Alterung einen besonderen Forschungsschwerpunkt dar. Das Verständnis der Mechanismen, die der adulten Neurogenese zugrunde liegen, ist eine Voraussetzung für künftige therapeutische Nutzungen adulter NSCs zur endogenen Reparatur des Gehirns.

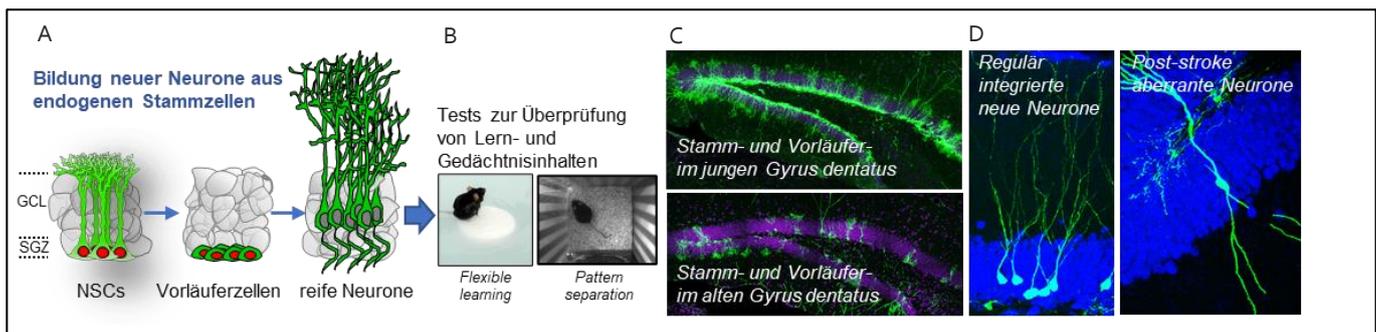


Abb. 5: Bildung neuer Neurone aus endogenen Stammzellen

A Beginnend mit den neuralen Stammzellen (NSCs) entstehenden über verschiedene Vorläuferpopulationen durch Proliferation, Differenzierung und Integration neue Neurone im Gyrus dentatus der Hippokampusformation.

B Diese neuen Neurone sind wichtig für flexibles Lernen und der Mustererkennung.

C Übersichtsaufnahmen der neurogenen Nische von Nestin-GFP Mäusen. Während der Alterung nimmt der Stammzellpool und die Bildung neuer Neurone stark ab.

D Ein Schlaganfall fördert die Entstehung abnormaler neu-gebildeter Neurone.

Verfügbare Techniken, die über die klassische Laborausstattung hinausgehen:

- 2-Photonen Mikroskopie und Calcium-Imaging
- Schnelle konfokale Bildgebung
- Intrinsische Optische Bildgebung (intrinsic optical imaging)
- Optogenetische und chemogenetische Techniken
- Elektrophysiologische Setups für Zellkultur und akute Hirnschnittpräparationen (Patch-Clamp, Feldpotenziale, Langzeitpotenzierung (LTP) sowie in-vivo Ableitungen (EEG, LTP)
- höchstauflösende Mikroskopie (dSTORM, SIM)
- verschiedene Tiermodelle (transgene Mausmodelle, virale Überexpression, Altersmodelle, intrazerebrale und intraventrikuläre Injektionen und Infusionen, peritoneal contamination and infection (PCI) Sepsismodell)
- Verhaltensexperimente (Open Field, RotaRod, Fear Conditioning, Barnes Maze, Morris Water Maze, Elevated Plus Maze, Novel Object Recognition, Ladder Beam Test, etc.)

Aktuelle Projekte / Förderungen und Preise:

- Schilling-Stiftung (Christian Geis) fördert die Einrichtung einer Forschungsgruppe für translationale Neurowissenschaften.
- FOR3004: „SYNABS – Synaptic pathology in autoimmune encephalitis“ (<https://www.uniklinikum-jena.de/synabs/en/>); Sprecher: Christian Geis.
- ITN – European Training Network SmartAge - "Gut-brain-axis: Targets for improvement of cognition in the elderly" (<https://www.uniklinikum-jena.de/etnsmartage/en/>); Koordinator: Otto W. Witte, Scientific Officer: Christiane Frahm.
- DFG Sachbeihilfe: „Bedeutung der tangentialen Migration für die Reifung des kortikalen Netzwerks“; Knut Holthoff, Knut Kirmse, Ralf Stumm.
- DFG Sachbeihilfe: „Interaktion zwischen GABAA-Rezeptor-Funktion und Netzwerkaktivität im sich entwickelnden Hippokampus“; Knut Holthoff, Knut Kirmse.
- DFG Sachbeihilfe: „Epigenom-Mikrobiom-Crosstalk: Ein neuer Ansatz um kognitive Fähigkeiten im Alter zu erhalten“; Christiane Frahm, Steve Hoffmann, Christoph Kaleta.
- DFG Sachbeihilfe: „Analyse humoraler Autoimmunität gegen die GluN1 Untereinheit des NMDA Rezeptor mittels super-resolution Fluoreszenzmikroskopie“; Christian Geis und Sören Doose.
- DFG Sachbeihilfe: „Impact of intracellular chloride-dependent modulation of radial glia-like stem cells on hippocampal neurogenesis and the associated cognitive function in the aging brain“; Silke Keiner.
- Carl-Zeiss-Stiftung: „Identifizierung und Manipulation der physiologischen und psychologischen Uhren der Lebensspanne (IMPULS)“; Christiane Frahm.
- Weitere Förderungen verschiedener Wissenschaftler*innen im Rahmen der IZKF, OrganAge, JSAM (EKF) Programme.
- Holger Haselmann: - Graduierten-Stipendium der Novartis-Stiftung für therapeutische Forschung 2021
- NEUROWIND e.V. Junior Award 2019;
- Nina Hahn: Rowena-Morse-Mentoring-Programm.