

Wissenschaftlicher Beitrag

Annika Cichy¹, Ilona Grunwald Kadow^{2*}

Neuromodulation – der Schlüssel für flexibles Verhalten

Abstract

In order to survive, organisms have to adapt their behavior not only to environmental conditions, but also to current physiological needs. This poses the challenge to prioritize among multiple essential behaviors such as reproduction, food acquisition and threat avoidance. Although these behaviors are often considered hard-wired, their execution hierarchy is flexible and strongly depends on the current internal state as well as previous experience, which modulate the interpretation of sensory cues and therefore action selection. This becomes especially apparent in conflicting situations, for example, when an animal forages for food, but encounters a predator. This continuous challenge to adapt behavioral strategies requires a system that is capable of altering the functional properties of neural circuits across spatial and temporal scales. Neuromodulatory systems are perfectly suited to fulfill these requirements by shaping circuit functions and thereby influence behavioral output. Malfunctions of these systems therefore have massive consequences and underlie many neurological disorders such as depression, anxiety disorders and Parkinson's.

Here, we provide an overview of neuromodulatory systems with a focus on dopamine and its role in integrating internal states and external stimuli using olfactory-driven behaviors as a model. We conclude with a discussion of recent advances in the development of sensors and probes for monitoring and interrogating neuromodulatory actions.

Keywords: Dopamine, experience, hunger, internal state, state-dependency

Zusammenfassung

Reproduktion, Nahrungsaufnahme, Vermeidung von Fressfeinden – dies sind nur einige Verhaltensweisen, die essenziell für das Überleben jedes Organismus sind. Es gibt jedoch keine angeborene Hierarchie, in der diese abgerufen werden. Im Gegenteil, oft konkurrieren verschiedene Bedürfnisse und Verhalten, zum Beispiel bei der Nahrungsaufnahme in Gegenwart von Fressfeinden. Welches Verhalten priorisiert wird, hängt nicht nur von den externen sensorischen Reizen ab. Insbesondere der interne Zustand sowie vorherige Erfahrungen beeinflussen, wie ein Reiz interpretiert wird und welches Verhalten am erfolgversprechendsten wäre. Daher müssen unsere Verhaltensabläufe kontinuierlich an zahlreiche, sich ständig verändernde Anforderungen angepasst werden. Dies geschieht durch neuromodulatorische Systeme, die die Eigenschaften neuronaler Schaltkreise weitreichend modulieren können und so eine dynamische Feinjustierung der Informationsprozessierung im Gehirn und eine flexible Kontrolle unseres Verhaltens ermöglichen. Fehlfunktionen

dieser Systeme haben daher massive Auswirkungen und sind Ursache zahlreicher neurologischer Erkrankungen wie Depressionen, Angstzuständen oder Parkinson.

Wir geben hier eine Übersicht über neuromodulatorische Systeme mit einem Fokus auf Dopamin und seiner Rolle bei der Integration von internen Zuständen und externen Reizen anhand des olfaktorischen Systems. Abschließend stellen wir neue Werkzeuge vor, um die Funktion dieser Systeme gezielt zu untersuchen.

Schlüsselwörter: Dopamin, Erfahrung, Hunger, physiologischer Zustand, Zustandsabhängigkeit

Einleitung

Um zu überleben, müssen Lebewesen sowohl angeborene als auch erlernte Verhaltensweisen dynamisch an die aktuellen Umwelтанforderungen anpassen. Dies erfordert nicht nur einen ständigen Abgleich des physiologischen Zustands mit Umgebungsfaktoren, sondern auch das Einbeziehen vorheriger Erfahrungen. Dieses Konzept ist evolutionär hoch konserviert und findet sich durchweg im Tierreich.¹⁻⁴ Auch beim Menschen spielt es eine fundamentale Rolle, zum Beispiel wenn wir abwägen müssen, ob wir ein Lebensmittel noch einmal zu uns nehmen, obwohl uns beim letzten Mal danach übel wurde. Solange wir nicht hungrig sind oder andere Nahrung zur Verfügung steht, werden wir dies vermeiden. Gibt es jedoch keine anderen Optionen, wird diese Entscheidung mit zunehmendem Hunger anders ausfallen. Unser Verhalten wird dynamisch an die internen Bedürfnisse und externen Faktoren angepasst. Wie ist es möglich, dass das Nervensystem so flexibel und teils in Sekundenbruchteilen die Prioritäten von Verhaltensweisen verschiebt? Eine einflussreiche, bereits in den 1950er Jahren entwickelte Idee postuliert eine hierarchische Kontrolle instinktiver und erlernter Verhaltensweisen durch modulatorische Systeme. Dieses Konzept erlangte in den 1980er Jahre eine breite Akzeptanz, als umfangreiche Arbeiten von Pionieren wie Eve Marder und Cori Bargmann aufzeigten, dass verschiedene, körpereigene Substanzen die Eigenschaften neuronaler Schaltkreise weitreichend verändern können.⁵⁻⁸ Diese werden heute als „Neuromodulatoren“ bezeichnet und umfassen eine Gruppe sehr diverser Substanzen, die sowohl synaptisch als Co-Transmitter als auch extrasynaptisch freigesetzt werden können.^{9, 10} Zu ihnen zählen verschiedene Monoamine, Neuropeptide und Hormone, aber auch ATP, Endocannabinoide und Ionen wie Zink.¹¹⁻¹⁶

Neuromodulatorische Systeme besitzen aufgrund ihrer weitreichenden Projektionen und vielfältigen Wirkkinetiken die räumlichen und zeitlichen Voraussetzungen, neuronale Schaltkreise lokal und im gesamten Gehirn flexibel zu rekonfigurieren. Dies geschieht beispielsweise durch Modulation intrinsischer elektrophysiologischer Eigenschaften der Neurone und/oder der Effektivität der synaptischen Übertragung,¹⁷⁻¹⁹ wodurch die Generierung, Weiterleitung und Übertragung von neuronalen Informationen (zum Teil drastisch) verändert wird und so das resultierende Verhalten angepasst wird.^{8, 20, 21}

Fehlfunktionen dieser Systeme haben daher massive Auswirkungen auf die Informationsprozessierung im Gehirn und bedingen zahlreiche Erkrankungen wie Depressionen, Angstzustände und Suchterkrankungen, aber auch Parkinson, Schizophrenie und ADHD. Dies macht neuromodulatorische Systeme zu einer der wichtigsten Zielstrukturen medikamentöser Behandlungen.²¹

Nachfolgend diskutieren wir zunächst die Definition von Neuromodulatoren, erläutern ihre Klassifikationen und beschreiben

* Corresponding author: **Ilona Grunwald Kadow**

Universität Bonn, Medizinische Fakultät, Institut für Physiologie II, Nussallee 11, 53115 Bonn

1 cichy@uni-bonn.de, ORCID: 0000-0002-4620-7854

2 ilona.grunwald@ukbonn.de, ORCID: 0000-0002-9085-4274

beispielhaft die Eigenschaften einiger Systeme. Im Anschluss stellen wir anhand des dopaminergen Systems und seiner Rolle bei olfaktorisch-getriebenen Verhaltensweisen vor, wie neuromodulatorische Systeme den inneren physiologischen Zustand mit externen sensorischen Reizen integrieren können und so eine flexible Priorisierung verschiedener Verhaltensweisen ermöglichen. Abschließend diskutieren wir die neuesten methodischen Entwicklungen, um neuromodulatorische Systeme mittels Sensoren und Manipulatoren gezielt zu untersuchen.

Neurotransmitter versus Modulatoren: Eine Frage von Raum und Zeit?

Neurotransmitter werden klassischerweise in den präsynaptischen Endigungen von Neuronen gespeichert und bei ausreichender Erregung lokal in den synaptischen Spalt ausgeschüttet,²² wo sie mit postsynaptischen Rezeptoren interagieren. Diese sind typischerweise ionotrop, was bedeutet, dass sie Ionenkanäle sind und direkt durch den Einstrom von positiven oder negativen Ionen das Potential der Zelle innerhalb einer Millisekunde erregen oder hemmen können.²³ Zusammenfassend kann man Neurotransmitter daher als ein sehr schnelles und lokal begrenztes An/Aus-Signal für die nachfolgende Zelle beschreiben.

Neuromodulatoren hingegen wirken als Feinjustierung neuronaler Systeme, indem sie die Wirkung von Neurotransmittern modulieren und so die Anpassung neuronaler Schaltkreise an verschiedene Faktoren ermöglichen. Ihre Effekte werden meist durch G-Protein-gekoppelte Rezeptoren (GPCRs) vermittelt, welche keine direkten Ionenkanäle sind, sondern intrazelluläre Signalkaskaden aktivieren. Ihr Effekt setzt daher oft langsamer ein (mehrere hundert Millisekunden), ist aber auch langanhaltender. Hierbei kann derselbe Neuromodulator sowohl eine erregende als auch dämpfende Wirkung auf das Nervensystem haben, je nachdem welche Rezeptortypen in den Zielzellen exprimiert werden.²⁴

Neuromodulatoren können sowohl lokal am synaptischen Spalt als auch über Volumentransmission freigesetzt werden. Bei der lokalen Ausschüttung werden sie oft zusammen mit Neurotransmittern oder anderen Neuromodulatoren freigesetzt, was aus denselben Vesikeln („co-release“) oder getrennten Vesikelpopulationen („co-transmission“) erfolgt. Letzteres bietet den Vorteil, dass verschiedenen Molekültypen zeitlich oder räumlich getrennt freigesetzt werden können, was ihre Wirkungsmöglichkeiten weiter diversifiziert.⁹ Bei der Volumentransmission werden Neuromodulatoren aus neuronalen Varikositäten (Verdickungen) ohne spezifische synaptische Struktur freigesetzt und können durch Diffusion auch in großen Distanzen von bis zu einigen Millimetern wirken.¹⁰ Diese Art der Freisetzung ermöglicht auch, dass mehrere Zielzellen gleichzeitig moduliert werden können. Neben der Freisetzung im zentralen Nervensystem können Neuromodulatoren auch in zahlreichen anderen Geweben, beispielsweise dem Magen-Darm-Trakt oder Fettgewebe synthetisiert werden und weitreichende Wirkungen über den Blutkreislauf entfalten.^{25, 26}

Abschließend ist zu erwähnen, dass die Unterscheidung in Neurotransmitter und Neuromodulatoren nicht exklusiv ist. Dopamin kann zum Beispiel sowohl schnelle, eng begrenzte synaptische Effekte haben, als auch langsamere, weitreichendere Wirkungen durch Volumentransmission.²⁷

Klassifikationen von Neuromodulatoren

Neuromodulatoren umfassen eine große und sehr vielfältige Gruppe von Substanzen.^{28, 29} Bisher hat sich keine einheitliche

Klassifikation durchgesetzt und ihre Einteilung kann nach verschiedenen Kriterien erfolgen. Meist wird die molekulare Struktur zugrunde gelegt (Monoamine, Peptide etc.), es werden aber auch Einteilungen nach Ursprung und Wirkungsmechanismus verwendet.^{14, 21, 16} Nachfolgend gehen wir auf gängige Klassifikationen ein und erläutern beispielhaft die monoaminergen und neuropeptidergen Systeme.

Klassische neuromodulatorische Systeme

Zu den vier klassischen neuromodulatorischen Systemen gehören das (nor)adrenerge, cholinerge, dopaminerge und serotonerge System.^{30, 21} Sie werden auch als aufsteigend bezeichnet, da sie von ihrem Ursprung im Hirnstamm, sowie dem basalen Vorder- und Mittelhirn, aufsteigend zu weiten Teilen des Nervensystems projizieren.³¹

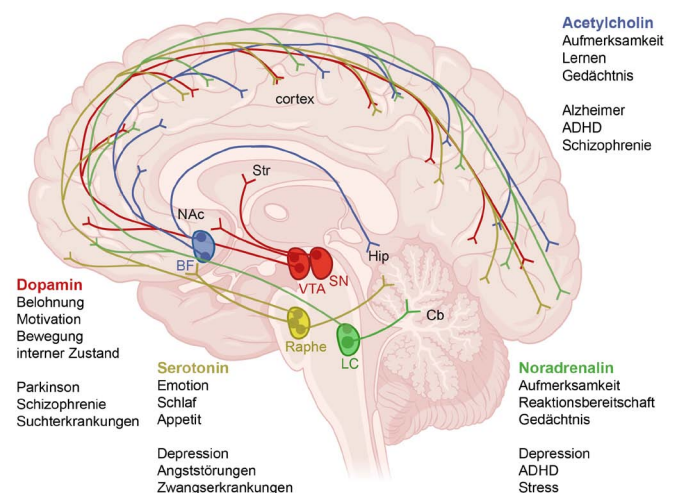


Abbildung 1: Die klassischen aufsteigenden neuromodulatorischen Systeme. Dargestellt sind die typischen zentralen Kerngebiete und Projektionen des dopaminergen, serotonergen, cholinergen und noradrenergen Systems sowie ihre Rolle in verschiedenen zentralen Prozessen und Erkrankungen. (Diese Abbildung wurde in Teilen mit Biorender erstellt. BioRender. [2026] <https://BioRender.com/ske7cn0>). BF, basal forebrain; Cb, Cerebellum; LC, Locus coeruleus; Nac, Nucleus accumbens; SN, substantia nigra; Str, Striatum; VTA, ventral tegmental area.

Monoaminerge Systeme

Aminosäuren bilden die Grundlage vieler Neuromodulatoren,^{32, 33} zum Beispiel der Monoamine, die anhand der zugrunde liegenden Aminosäure in weitere Unterklassen eingeteilt werden.¹⁵

Katecholamine

Katecholamine haben ihren Ursprung in Tyrosin bzw. Phenylalanin, wobei die Konvertierung von Tyrosin in L-DOPA den begrenzenden Schritt darstellt.³⁴ Zu ihnen zählen Dopamin, Noradrenalin und Adrenalin, wobei letzteres überwiegend in der Nebenniere synthetisiert wird und eher zu den Hormonen gezählt wird.³⁵ Dopamin wird in Kerngebieten des Mittelhirns produziert und typischerweise mit Belohnung, Motivation und Motorik assoziiert, besitzt aber weitere vielfältige Funktionen.^{36, 27, 37} Noradrenalin und Adrenalin werden vom sympathischen Teil des vegetativen Nervensystems ausgeschüttet, wobei das noradrenerge System seinen Ursprung im Locus Coeruleus des Hirnstamms hat, und sind an weitreichenden Wirkungen im Rahmen der „Kampf-und-Fluchtreaktion“ beteiligt.³⁸

Indolamine

Die Grundlage der Indolamine bildet Tryptophan, welches zunächst zu Serotonin und anschließend zu Melatonin umgesetzt werden kann. Serotonin wird im Raphekern des Hirnstamms synthetisiert und wirkt allgemein stimmungsaufhellend.²¹ Es spielt eine wichtige Rolle bei emotionalen Prozessen sowie bei der Thermoregulation, Appetit und Schlaf.²¹ Neben seiner zentralen Funktion ist Serotonin ein wichtiger Regulator der Darmperistaltik und des Herz-Kreislaufsystems und wird von chromaffinen Darmzellen produziert und in Thrombozyten gespeichert.³⁹ Melatonin wird in Vertebraten zentral von der Epiphyse synthetisiert und ist entscheidend in die Regulation des Tag-Nacht-Rhythmus involviert.⁴⁰

Imidazolamine

Histamin wird aus L-Histidin synthetisiert und ist vor allem für seine Rolle in der peripheren Immunantwort bekannt, wo es als Reaktion auf Pathogene und Allergene ausgeschüttet wird und unter anderem Rötungen und Juckreiz verursacht.⁴¹ Im Gehirn ist bisher nur der Tuberomammillarkern des Hypothalamus als Quelle für Histamin bekannt, von wo weitreichende Projektionen zu fast allen Teilen des Gehirns führen.⁴² Histamin fördert Wachheit und Aufmerksamkeit, hat aber auch wichtige Funktionen bei der Regulation von emotionalen Zuständen, Schmerzwahrnehmung und Appetitkontrolle.⁴³

Spurenamine („Trace amines“)

Neben den beschriebenen Monoaminen gibt es eine Reihe von Aminen, die nur in sehr geringen Konzentrationen (<100 nM, „Spuren“) im Nervensystem von Wirbeltieren vorkommen. Hierzu zählen Phenylethylamin, Tyramin, Tryptamin und Octopamin.⁴⁴⁻⁴⁶ Sie können wie klassische Monoamine direkt aus Phenylalanin, Tyrosin, und Tryptophan synthetisiert werden und sind wichtige kurzlebige Regulatoren dieser Systeme. In Invertebraten fungieren Spurenamine hingegen überwiegend als klassische Neurotransmitter und liegen in deutlich höheren Konzentrationen vor. Octopamin und sein Vorläufer Tyramin weisen hierbei analoge Funktionen zum adrenergen System in Vertebraten auf.⁴⁷

Neuropeptide

Neuropeptide stellen die größte und diverseste Klasse an Neuromodulatoren dar und bestehen wie viele Peptidhormone aus nur wenigen Aminosäuren.^{11, 48, 29} Die Zuordnung zu einer der beiden molekularen Klassen ist daher oft fließend, je nach Synthese- und Wirkungsort.⁴⁹ Neuropeptide werden als Peptide definiert, die innerhalb des Nervensystems synthetisiert werden und ihre Effekte vor allem auf ihre unmittelbare Umgebung ausüben. Im Gegensatz zu Peptidhormonen, die vom Ursprungsort der Synthese mittels des Blutkreislaufes zu weiter entfernten Zielorganen transportiert werden oder diffundieren.^{50, 51, 49} Zahlreiche Neuropeptide werden im Hypothalamus synthetisiert, aber auch viele weitere Gehirnareale wie Amygdala, Hippocampus und Kortex weisen eine Vielzahl von Neuropeptiden und ihren Rezeptoren auf.^{11, 52, 53, 28, 54}

Neuropeptide werden in verschiedenen enzymatischen Schritten aus einer Vorläuferform, dem „Pre-Pro-Peptid“, durch Abspaltung von Aminosäuren in die aktive Form konvertiert,⁵⁵ wodurch aus einem einzelnen Gen verschiedene Neuropeptide synthetisiert werden können, was ihre Diversität zusätzlich vergrößert. Nachfolgend stellen wir daher nur einige Neuropeptid Familien exemplarisch vor.

Opioid Gen Familie

Zu den bekanntesten Mitgliedern der endogenen Opiode zählen Endorphin, Enkephalin und Dynorphin. Insgesamt umfasst diese Familie über 20 aktive Neuropeptide, die unter anderem im Hypothalamus, Amygdala und Hirnstamm produziert werden und wichtige Rollen bei der Modulation von Schmerz und emotionalen Zuständen spielen.^{56, 57}

Vasopressin/Oxytocin Gen Familie

Diese Familie ist nach ihren beiden bekanntesten Vertretern Vasopressin und Oxytocin benannt, welche vor allem im paraventriculären Kern des Hypothalamus synthetisiert werden und in soziale Bindungen und Sexualverhalten involviert sind.⁵⁸

Cholecystokinin/Gastrin Gen Familie

Cholecystokinin wurde ursprünglich im Magen-Darm-Trakt für seine Rolle in Verdauungsprozessen beschrieben. Heutzutage gilt es als am weitesten verbreiteter Neuromodulator im Gehirn. Dementsprechend vielfältig sind seine Effekte, unter anderem bei Angstzuständen, Gedächtnisbildung und vielem mehr.⁵⁹

F- und Y-amid Gen Familie

Diese Genfamilie umfasst über 15 aktive Neuropeptide, wobei der bekannteste Vertreter – Neuropeptid Y – vor allem für seine orexigene Eigenschaften (Stimulation von Appetit und Nahrungsaufnahme) sowie seine stressreduzierende und angstlösende Wirkung bekannt ist.^{60, 61}

Weitere neuromodulatorische Faktoren

Neben den beschriebenen Klassen gibt es zahlreiche weitere neuromodulatorische Substanzen, die weitreichende Effekte im zentralen Nervensystem ausüben. Hierzu zählen unter anderem das Endocannabinoid System, Adenosintriphosphat, neurotrophe Faktoren und Ionen, wie Zink.¹¹⁻¹⁶

Die Rolle von Neuromodulatoren in der hierarchischen Priorisierung von Verhaltensweisen – Dopamin und das olfaktorische System im Fokus

Wie beschrieben besitzen neuromodulatorische Systeme die Kapazität, bestehende neuronale Schaltkreise in Abhängigkeit vom physiologischen Zustand des Organismus sowie vorausgegangenen Erfahrungen zu rekonfigurieren und so verschiedene Signale zu integrieren. Auf diese Weise kann die Interpretation sensorischer Informationen optimal an die aktuellen Bedürfnisse angepasst werden und die erfolgversprechendste Verhaltensstrategie ausgewählt werden. Nachfolgend erläutern wir dies beispielhaft anhand des evolutionär hochkonservierten dopaminergen Systems,^{62, 63} was vor allem als „Belohnungssystem“ sowie für seine ursächliche Rolle bei der Parkinson Erkrankung bekannt ist. Es hat jedoch weitere vielfältige Funktionen im Bereich von Lernen, Gedächtnisbildung und Motivation,^{3, 64} sowie bei der Integration des physiologischen und verhaltensrelevanten Zustands mit sensorischen Umgebungsreizen,^{65, 66} wodurch es Entscheidungsprozesse und Verhalten steuern kann. Diese Rolle von Dopamin wurde unter anderem bei olfaktorisch-vermitteltem Verhalten untersucht, da dies überlebenswichtige, aber oft konkurrierende Verhaltensweisen wie Reproduktion, Nahrungssuche und Vermeidung von Gefahren antreibt. Zahlreiche Studien haben sich hierzu auf die Fruchtfliege *Drosophila melanogaster* fokussiert, die sich aufgrund methodischer Vorteile besonders gut für solche sys-

temischen neurophysiologischen Fragestellungen eignet.³ Die Fliege besitzt knapp über 100 dopaminerge Neurone, verteilt auf 13 Cluster pro Gehirnhemisphäre,^{67–69} die durch verschiedenste sensorische Reize (u.a. Duftstoffe, Temperatur) aktiviert werden, wobei der Aktivitätslevel durch den internen Zustand (z.B. reproduktiv, metabolisch), sowie Bewegung moduliert wird, was letztendlich zu einer Anpassung des Verhaltens führt.^{70–74, 65} Lewis et al. haben beispielsweise gezeigt, dass hungrige (aber nicht satte) Fliegen ihre natürliche Aversion gegenüber CO₂ bei der Futtersuche unterdrücken können und dass diese Priorisierung des Verhaltens in Abhängigkeit vom metabolischen Zustand entscheidend von dopaminergen Neuronen angetrieben wird.⁷⁵ Auch die Motivation, einem Futterduft für längere Zeit zu folgen, ohne die Nahrungsquelle zu finden, ist sowohl abhängig vom metabolischen Zustand als auch dopaminergem Aktivität.⁷⁶ Ebenfalls spielen dopaminerge Neurone eine wichtige Rolle bei der Integration des reproduktiven Zustands mit Umweltreizen, wo sie entscheidend zur Ausbildung von Duftstoff-Präferenzen in trächtigen, aber nicht naiven Fliegen beitragen.⁷⁷ Neben zahlreichen Arbeiten in der Fruchtfliege, wurde das do-

Studien in anderen Spezies hoch aufschlussreiche Details über neuromodulatorische Systeme im Allgemeinen und Dopamin im Speziellen geliefert haben.^{6, 88, 89}

Untersuchung neuromodulatorischer Systeme: Neue molekularbiologische Werkzeuge bringen Licht ins Dunkel

So spannend die vielfältigen Mechanismen und Verhaltens-effekte von Neuromodulatoren sind, sie erschweren es auch, einzelne Funktionen gezielt im lebenden Organismus zu untersuchen. Die enorme Anzahl an Molekülen und Rezeptor-Subtypen sowie die hohe zeitliche und räumliche Varianz bei der oft gleichzeitigen Freisetzung mehrerer Modulatoren haben bislang verhindert, einzelne Effekte zu isolieren und so kausale Zusammenhänge zu analysieren. Erst durch modernste Erkenntnisse in der molekularen Biochemie ist es möglich geworden, spezielle Sensoren und Manipulatoren zu entwickeln, um spezifische Neuromodulatoren zu visualisieren oder deren Wirkung zu verändern und so gezielt einzelne Effekte zu untersuchen.

Sensoren für Neuromodulatoren^{90–92}

Diese neuen „Werkzeuge“ basieren auf einem Sensorteil („sensing domain“), an den ein fluoreszentes Protein fusioniert ist. Die Bindung des Neuromodulators an den Sensor bewirkt eine Konformationsänderung, die wiederum ein fluoreszentes Signal auslöst, was mit verschiedenen mikroskopischen Techniken detektiert werden kann, sogar während frei beweglicher Verhaltensversuche. Diese Sensoren können anhand unterschiedlicher Kriterien in verschiedene Klassen eingeteilt werden.

Das Fluoreszenzprotein

Basierend auf der Konstruktion des fluoreszenten Proteins wird zwischen ratiometrischen und intensimetrischen Sensoren unterschieden. Ratiometrische Sensoren bestehen aus zwei Fluoreszenzproteinen. Nach Anregung des ersten Proteins (Donor) mit Licht wird die Energie auf ein zweites Protein (Akzeptor) via FRET (Forster resonance energy transfer) übertragen, welches fluoresziert. Diese Übertragung geschieht nur dann effektiv, wenn Donor und Akzeptor in räumlicher Nähe sind, was erst durch die Bindung des Neuromodulators an den Sensor zustande kommt. Da die Fluoreszenz des Donors und des Akzeptors im Verhältnis betrachtet wird, werden diese Sensoren als ratiometrisch bezeichnet.

Intensimetrische Rezeptoren besitzen hingegen nur ein Fluoreszenzprotein, dessen Struktur so verändert wurde („circular permuted“), dass der innen liegende Chromophor unter Ruhebedingungen kaum fluoresziert. Erst die Bindung des Neuromodulators an den Sensor rearrangiert die Proteinstruktur so, dass der Chromophor effektiv fluoreszieren kann. Da nur die Intensität eines Fluoreszenzproteins ausgelesen wird, spricht man von intensimetrischen Sensoren.

Der Sensor

Die Bindung von Neuromodulatoren an den Sensor kann über verschiedene Proteine erfolgen. Die allerersten Sensoren basierten auf periplasmatischen Bindungsproteinen (PBP) aus Bakterien, die eine sog. Venusfliegenfalle-Domäne besitzen, die sich nach Bindung des Neuromodulators schließt und das gebundene Fluoreszenzprotein aktiviert. Diese Sensoren werden auch als SnFR (sensing fluorescent protein) bezeichnet. Der Glutamat detektierende iGluSnFR war einer der ersten Sensoren, der auf diese Weise konstruiert wurde.⁹³

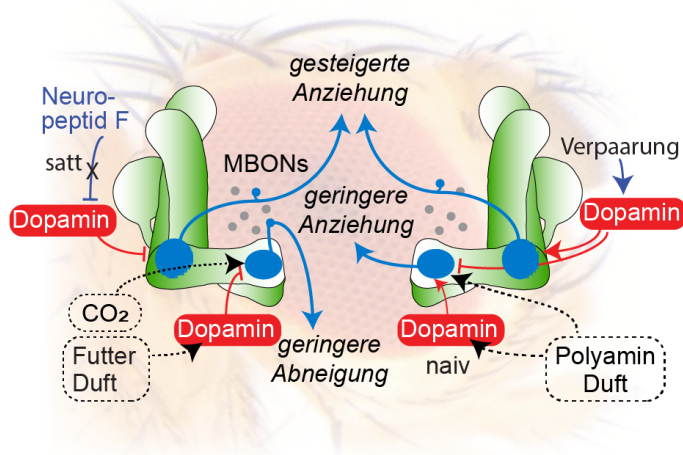


Abbildung 2: Die Rolle des dopaminergen Systems bei der Priorisierung von olfaktorisch-vermittelten Verhaltensweisen in der Fruchtfliege *Drosophila melanogaster*. Links, in hungrigen (aber nicht satten) Fliegen wird die natürliche Aversion gegenüber CO₂ durch einen attraktiven Futterduft in Abhängigkeit von dopaminergem Aktivität unterdrückt. Rechts, in naiven (aber nicht verpaarten) weiblichen Fliegen unterdrücken bestimmte dopaminerge Neurone die Anziehung gegenüber Polyamin-Duftstoffen, die eine wichtige Nährstoffquelle während der Trächtigkeit signalisieren. MBON, mushroom body output neuron.

paminerge System auch in anderen Spezies, insbesondere in der Maus *Mus musculus*, untersucht, wo es etwa 30.000 Neurone im ventralen Mittelhirn,^{78–80} sowie ca. 90.000 Neurone im olfaktorischen Bulbus aufweist.⁸¹ Für lange Zeit wurden diese Neurone als eine einheitliche Population angesehen, die vor allem auf Bewegung und Belohnung anspricht.^{82–85} Neuere Studien zeigen jedoch zunehmend, dass dopaminerge Neurone auch in Säugetieren eine große funktionale Heterogenität aufweisen und auf verschiedene sensorische Reize wie Futter und Artgenossen sowie aversive Stimuli reagieren.^{86, 66} Zudem wird ihre Aktivität, wie in der Fliege, durch den physiologischen Zustand und vorausgegangene Erfahrungen moduliert.^{37, 66} Interessanterweise können sich dopaminerge Schaltkreise geschlechtsabhängig unterscheiden, beispielsweise bei der Priorisierung von sozialen Verhaltensweisen unter Stress.⁸⁷

Abschließend möchten wir betonen, dass zahlreiche weitere

Neben PBPs dienen vor allem GPCRs als Sensoren, die auch natürlicherweise die Rezeptoren für Neuromodulatoren darstellen. Durch verschiedene Modifikationen und Fusion mit einem Fluoreszenzprotein konnten eine Reihe neuer Sensoren für verschiedenste Neuromodulatoren konstruiert werden. Die meisten Sensoren basieren hierbei auf einem von zwei Designs, den GRAB (GPCR activation-based)⁹⁴ und Light Sensoren⁹⁵, die ursprünglich aus Dopaminrezeptoren entwickelt wurden. Basierend auf diesen Designs wurden durch Austausch der Rezeptordomäne Sensoren für verschiedenste Neuromodulatoren wie Opiode und Noradrenalin konstruiert.

Manipulatoren⁹²

Die beschriebenen Sensoren haben weitreichende Erkenntnisse über die Ausschüttung von Neuromodulatoren im lebenden Organismus ermöglicht. Sie können jedoch keinen kausalen Zusammenhang zu bestimmten Verhaltensweisen aufzeigen. Hierzu ist es notwendig, entweder den Neuromodulator oder seinen Rezeptor zu manipulieren und die direkten Auswirkungen auf das Verhalten zu untersuchen. Um dies zu erreichen, haben sich vor allem zwei Strategien durchgesetzt.

Zum einen wurden Rezeptoren konstruiert, die nur durch synthetische Liganden, also nicht-natürlich vorkommende Moleküle, aktiviert werden („designer receptors exclusively activated by designer drugs“, DREADDs). Indem die Expression dieser Rezeptoren durch weitere genetische und/oder virale Methoden auf bestimmte Gehirnstrukturen oder Zelltypen beschränkt wird, kann durch Gabe der synthetischen Liganden untersucht werden, wie sich eine Rezeptoraktivierung auf die neuronalen Schaltkreise und das Verhalten auswirkt. In einem anderen Ansatz wurden durch Fusion des lichtsensitiven Proteins Rhodopsin mit unterschiedlichen GPCRs verschiedene lichtaktivierbare Rezeptoren („OptoXRs“) konstruiert. Der Vorteil gegenüber DREADDs liegt darin, dass diese Rezeptoren weiterhin an ihre intrazelluläre Signalkaskade koppeln und man so die „natürlichen“ Effekte einer Neuromodulator-Bindung untersuchen kann. Neben der Manipulation der Rezeptoren existieren mittlerweile auch Techniken, um Neuromodulatoren selbst zu manipulieren,

indem sie in einer modifizierten inaktiven Form in den Organismus eingebracht und erst dort durch Licht aktiviert werden („uncaging“). Durch Fokussierung des Lichts auf bestimmte Gehirnstrukturen kann untersucht werden, wie sich eine lokale Freisetzung des Neuromodulators auf die neuronalen Schaltkreise und das Verhalten auswirkt.

Abschließende Bemerkungen

Der kontinuierliche Abgleich von physiologischen Bedürfnissen mit ständig wechselnden Umweltreizen erfordert ein enormes Maß an Flexibilität in unserem Verhalten. Um dem gerecht zu werden, müssen neuronale Schaltkreise ebenfalls flexibel angepasst werden und können nicht nur nach einem einfachen Ja/Nein-Prinzip operieren. Seit der Entdeckung, dass Neuromodulatoren bestehende neuronale Netzwerke neu konfigurieren können und so die Priorisierung von Verhaltensweisen verschoben können, hat dieses Forschungsgebiet zu unzähligen bahnbrechenden Erkenntnissen geführt. Die enorme Diversität der Neuromodulatoren und ihrer Effekte und die heterogenen Rollen einzelner Neuromodulatoren in unterschiedlichen Regionen haben es jedoch erschwert, gezielt einzelne Effekte zu untersuchen. Mit der Entwicklung spezialisierter Werkzeuge zur Visualisierung und Manipulation von Neuromodulatoren eröffnen sich nun weitreichende Möglichkeiten, detaillierte Wirkungsmechanismen zu untersuchen. Dieses Verständnis ist nicht nur essenziell, um den kausalen Zusammenhang zwischen neuromodulatorischer Aktivität und der Priorisierung von Verhaltensweisen zu enthüllen, sondern eröffnet auch neue wichtige Möglichkeiten, Fehlfunktionen dieser Systeme und somit psychiatrische und neurologische Erkrankungen wie Depressionen und Morbus Parkinson gezielter und effektiver zu therapieren.

Forschungsförderung

Annika Cichy und Ilona Grunwald Kadow sind beide Pis in der DFG Forschungsgruppe FOR 5424 *Modulation in olfaction: How recurrent circuits govern state-dependent behaviour*.

Referenzen

- [1] Filosa A, Barker AJ,...Baier H (2016) Neuron. doi:10.1016/j.neuron.2016.03.014
- [2] Stern S, Kirst C,...Bargmann CI (2017) Cell. doi:10.1016/j.cell.2017.10.041
- [3] Siju KP, De Backer JF,...Grunwald Kadow IC (2021) Cell Tissue Res. doi:10.1007/s00441-020-03371-x
- [4] Cichy A (2022) Neuroforum. doi:10.1515/nf-2022-0003
- [5] Kaczmarek LK (1987) New York: Oxford University Press
- [6] Bargmann CI (2012) Bioessays. doi:10.1002/bies.201100185
- [7] Dayan P (2012) Neuron. doi:10.1016/j.neuron.2012.09.027
- [8] Marder E (2012) Neuron. doi:10.1016/j.neuron.2012.09.010
- [9] Vaaga CE, Borisovska M,...Westbrook GL (2014) Curr Opin Neurobiol. doi:10.1016/j.conb.2014.04.010
- [10] Ozcete OD, Banerjee A,...Kaeser PS (2024) Mol Psychiatry. doi:10.1038/s41380-024-02608-3
- [11] Hokfelt T, Broberger C,...Diez M (2000) Neuropharmacology. doi:10.1016/s0028-3908(00)00010-1
- [12] Cunha RA (2001) Neurochem Int. doi:10.1016/s0197-0186(00)00034-6
- [13] Burnstock G (2007) Physiol Rev. doi:10.1152/physrev.00043.2006
- [14] Kay AR, Toth K (2008) Sci Signal. doi:10.1126/stke.119re3
- [15] Lorincz ML, Adamantidis AR (2017) Prog Neurobiol. doi:10.1016/j.pneurobio.2016.09.003
- [16] Peters KZ, Cheer JF,...Tonini R (2021) Trends Neurosci. doi:10.1016/j.tins.2021.02.001
- [17] Araneda R, Andrade R (1991) Neuroscience. doi:10.1016/0306-4522(91)90128-b
- [18] Giessel AJ, Sabatini BL (2010) Neuron. doi:10.1016/j.neuron.2010.09.004
- [19] Maejima T, Maseck OA,...Herlitze S (2013) Front Integr Neurosci. doi:10.3389/fnint.2013.00040
- [20] McCormick DA, Nusbaum MP (2014) Curr Opin Neurobiol. doi:10.1016/j.conb.2014.10.010
- [21] Avery MC, Krichmar JL (2017) Front Neural Circuits. doi:10.3389/fncir.2017.00108
- [22] Sudhof TC (2013) Neuron. doi:10.1016/j.neuron.2013.10.022
- [23] Smart TG, Paoletti P (2012) Cold Spring Harb Perspect Biol. doi:10.1101/cshperspect.a009662
- [24] Mei J, Muller E,...Ramaswamy S (2022) Trends Neurosci. doi:10.1016/j.tins.2021.12.008
- [25] Johansen VBI, Petersen J,...Clemmensen C (2025) Cell. doi:10.1016/j.cell.2025.06.010
- [26] Taj T, Kaushik M,...Ansari MY (2025) Biomed Pharmacol-

- ther. doi:10.1016/j.biopha.2025.118861
- [27] Costa KM, Schoenbaum G (2022) *Curr Biol*. doi:10.1016/j.cub.2022.06.060
- [28] Smith SJ, Sumbul U,...Hawrylycz M (2019) *Elife*. doi:10.7554/eLife.47889
- [29] Xu W, Wang L,...Wang Y (2025) *Computational Biomedicine*. doi:10.70401/cbm.2025.0001
- [30] Hasselmo ME, Sarter M (2011) *Neuropsychopharmacology*. doi:10.1038/npp.2010.104
- [31] Gambino G, Bhik-Ghanie R,...Zaldivar D (2022) *Front Neural Circuits*. doi:10.3389/fncir.2022.1028154
- [32] Daniel PM, Moorhouse SR,...Pratt OE (1976) *Psychol Med*. doi:10.1017/s0033291700013830
- [33] Dalangin R, Kim A,...Campbell RE (2020) *Int J Mol Sci*. doi:10.3390/ijms21176197
- [34] Molinoff PB, Axelrod J (1971) *Annual review of biochemistry*
- [35] Bennett MR (1999) *Clin Auton Res*. doi:10.1007/BF02281628
- [36] Klein MO, Battagello DS,...Correa RG (2019) *Cell Mol Neurobiol*. doi:10.1007/s10571-018-0632-3
- [37] Grove JCR, Gray LA,...Knight ZA (2022) *Nature*. doi:10.1038/s41586-022-04954-0
- [38] Morilak DA, Barrera G,...Petre CO (2005) *Prog Neuropsychopharmacol Biol Psychiatry*. doi:10.1016/j.pnpbp.2005.08.007
- [39] Namkung J, Kim H,...Park S (2015) *Mol Cells*. doi:10.14348/molcells.2015.0258
- [40] Andronachi V-C, Simeanu C,...Simeanu D (2025) *Agriculture*. doi:10.3390/agriculture15030273
- [41] Borriello F, Iannone R,...Marone G (2017) *Handb Exp Pharmacol*. doi:10.1007/164_2017_18
- [42] Brown RE, Stevens DR,...Haas HL (2001) *Prog Neurobiol*. doi:10.1016/s0301-0082(00)00039-3
- [43] Scammell TE, Jackson AC,...Dauvilliers Y (2019) *Sleep*. doi:10.1093/sleep/zsy183
- [44] Berry MD (2004) *J Neurochem*. doi:10.1111/j.1471-4159.2004.02501.x
- [45] Pei Y, Asif-Malik A,...Canales JJ (2016) *Front Neurosci*. doi:10.3389/fnins.2016.00148
- [46] Gainetdinov RR, Hoener MC,...Berry MD (2018) *Pharmacol Rev*. doi:10.1124/pr.117.015305
- [47] Roeder T (1999) *Prog Neurobiol*. doi:10.1016/s0301-0082(99)00016-7
- [48] Nassel DR, Zandawala M (2022) *Open Biol*. doi:10.1098/rsob.220174
- [49] Zup SL, Park JH,...Dominguez JM (2022) *Front Behav Neurosci*. doi:10.3389/fnbeh.2022.886591
- [50] Starling E (1905) *The Lancet*
- [51] Burbach JPH (2011) *What Are Neuropeptides? In: Neuropeptides: Methods and Protocols* (Merighi A, ed), pp 1-36. Totowa, NJ: Humana Press.
- [52] Parker JA, Bloom SR (2012) *Neuropharmacology*. doi:10.1016/j.neuropharm.2012.02.004
- [53] Bakos J, Zatkova M,...Ostatnikova D (2016) *Neural Plast*. doi:10.1155/2016/3276383
- [54] van den Burg EH, Stoop R (2019) *Cell Tissue Res*. doi:10.1007/s00441-018-2862-6
- [55] Russo AF (2017) *Headache*. doi:10.1111/head.13084
- [56] Cesselin F (1995) *Fundam Clin Pharmacol*. doi:10.1111/j.1472-8206.1995.tb00517.x
- [57] Le Merrer J, Becker JA,...Kieffer BL (2009) *Physiol Rev*. doi:10.1152/physrev.00005.2009
- [58] Stoop R (2012) *Neuron*. doi:10.1016/j.neuron.2012.09.025
- [59] Rehfeld JF (2017) *Front Endocrinol (Lausanne)*. doi:10.3389/fendo.2017.00047
- [60] Beck B (2006) *Philos Trans R Soc Lond B Biol Sci*. doi:10.1098/rstb.2006.1855
- [61] Reichmann F, Holzer P (2016) *Neuropeptides*. doi:10.1016/j.npep.2015.09.008
- [62] Yamamoto K, Vernier P (2011) *Front Neuroanat*. doi:10.3389/fnana.2011.00021
- [63] Scaplen KM, Kaun KR (2016) *J Neurogenet*. doi:10.1080/01677063.2016.1180385
- [64] Speranza L, di Porzio U,...Volpicelli F (2021) *Cells*. doi:10.3390/cells10040735
- [65] Siju KP, Stih V,...Grunwald Kadow IC (2020) *Curr Biol*. doi:10.1016/j.cub.2020.04.037
- [66] Willmore L, Minerva AR,...Witten IB (2023) *bioRxiv*. doi:10.1101/2023.05.17.541104
- [67] Budnik V, White K (1988) *J Comp Neurol*. doi:10.1002/cne.902680309
- [68] Nassel DR, Elekes K (1992) *Cell Tissue Res*. doi:10.1007/BF00318701
- [69] Mao Z, Davis RL (2009) *Front Neural Circuits*. doi:10.3389/neuro.04.005.2009
- [70] Tomchik SM (2013) *J Neurosci*. doi:10.1523/JNEUROSCI.3933-12.2013
- [71] Berry JA, Cervantes-Sandoval I,...Davis RL (2015) *Cell*. doi:10.1016/j.cell.2015.05.027
- [72] Cohn R, Morante I,...Ruta V (2015) *Cell*. doi:10.1016/j.cell.2015.11.019
- [73] Tsao CH, Chen CC,...Lin S (2018) *Elife*. doi:10.7554/eLife.35264
- [74] Aimon S, Katsuki T,...Greenspan RJ (2019) *PLoS Biol*. doi:10.1371/journal.pbio.2006732
- [75] Lewis LP, Siju KP,...Grunwald Kadow IC (2015) *Curr Biol*. doi:10.1016/j.cub.2015.07.015
- [76] Sayin S, De Backer JF,...Grunwald Kadow IC (2019) *Neuron*. doi:10.1016/j.neuron.2019.07.028
- [77] Boehm AC, Friedrich AB,...Grunwald Kadow IC (2022) *Elife*. doi:10.7554/eLife.77643
- [78] German DC, Schlusberg DS,...Woodward DJ (1983) *J Neural Transm*. doi:10.1007/BF01248996
- [79] Blum M (1998) *Nat Neurosci*. doi:10.1038/1584
- [80] Hegarty SV, Sullivan AM,...O'Keeffe GW (2013) *Dev Biol*. doi:10.1016/j.ydbio.2013.04.014
- [81] Parrish-Aungst S, Shipley MT,...Puche AC (2007) *J Comp Neurol*. doi:10.1002/cne.21205
- [82] Schultz W (1999) *News Physiol Sci*. doi:10.1152/physiology-online.1999.14.6.249
- [83] Eshel N, Tian J,...Uchida N (2016) *Nature Neuroscience*. doi:10.1038/nn.4239
- [84] Coddington LT, Dudman JT (2019) *Neuron*. doi:10.1016/j.neuron.2019.08.036
- [85] Dabney W, Kurth-Nelson Z,...Botvinick M (2020) *Nature*. doi:10.1038/s41586-019-1924-6
- [86] Azcorra M, Gaertner Z,...Dombeck DA (2023) *Nat Neurosci*. doi:10.1038/s41593-023-01401-9
- [87] Wei A, Zhao A,...Wang C (2025) *Science*. doi:10.1126/science.adq7001
- [88] Marder E, O'Leary T,...Shruti S (2014) *Annu Rev Neurosci*. doi:10.1146/annurev-neuro-071013-013958
- [89] Cools R, Arnsten AFT (2022) *Neuropsychopharmacology*. doi:10.1038/s41386-021-01100-8
- [90] Wang H, Jing M,...Li Y (2018) *Curr Opin Neurobiol*. doi:10.1016/j.conb.2018.03.010
- [91] Leopold AV, Shcherbakova DM,...Verkhusha VV (2019) *Front*

- Cell Neurosci. doi:10.3389/fncel.2019.00474
[92] Muir J, Anguiano M,...Kim CK (2024) Science. doi:10.1126/science.adn6671
[93] Marvin JS, Borghuis BG,...Looger LL (2013) Nat Methods. doi:10.1038/nmeth.2333

- [94] Sun F, Zeng J,...Li Y (2018) Cell. doi:10.1016/j.cell.2018.06.042
[95] Patriarchi T, Cho JR,...Tian L (2018) Science. doi:10.1126/science.aat4422



Dr. Annika Cichy

Universität Bonn
Medizinische Fakultät
Physiologie II
Nussallee 11
53115 Bonn

cichy@uni-bonn.de

ORCID: 0000-0002-4620-7854

Annika Cichy studierte Biologie mit dem Master-Schwerpunkt Neurobiologie an der Ruhr-Universität Bochum. Nach ihrer Promotion im Bereich Neurowissenschaften an der RWTH Aachen (*summa cum laude*) forschte sie mehrere Jahre an der Northwestern University, USA, gefördert durch die DFG, wo sie sich zunehmend für die zustandsabhängige Modulation der sensorischen Wahrnehmung interessierte. Für ihre Arbeit erhielt sie 2019 den Polak Young Investigator award der Association for Chemoreception Sciences sowie 2020 den Early career award R21 des NIH/NIDCD. Seit 2022 ist sie Projektgruppenleiterin am Institut für Physiologie II der medizinischen Fakultät der Universität Bonn. Hier erforscht sie, wie der aktuelle physiologische Zustand sowie vorherige Erfahrungen unsere Wahrnehmung beeinflussen und somit Entscheidungsprozesse und Verhaltensmuster steuern.



Prof. Dr. Ilona Grunwald Kadow

Universität Bonn
Medizinische Fakultät
Physiologie II
Nussallee 11
53115 Bonn

ilona.grunwald@ukbonn.de

ORCID: 0000-0002-9085-4274

Ilona Grunwald Kadow promovierte 2002 am EMBL und an der Universität Heidelberg (*summa cum laude*). Von 2003 bis 2008 forschte sie als Postdoktorandin an der University of California, Los Angeles, und am Howard Hughes Medical Institute, gefördert durch EMBO- und HFSP-Stipendien. 2009 gründete sie ihre eigene Forschungsgruppe als Max-Planck-Forschungsgruppenleiterin am Max-Planck-Institut für Neurobiologie in Martinsried. Von 2017 bis 2021 war sie Professorin an der Technischen Universität München. Seit 2022 ist sie Direktorin des Instituts für Physiologie II an der Medizinischen Fakultät der Universität Bonn und seit August 2024 zudem Prorektorin für Forschung und Karriereentwicklung. Ihre Forschung untersucht, wie neuronale Schaltkreise und genetische Mechanismen adaptive Verhaltensweisen in unterschiedlichen internen Zuständen ermöglichen. Für ihre Arbeiten erhielt sie zahlreiche Auszeichnungen, darunter die Otto-Hahn-Medaille der Max-Planck-Gesellschaft, den EMBO Young Investigator Award, einen Emmy-Noether- und einen ERC Starting Grant. Seit 2024 ist sie Mitglied von EMBO.