

FEBRUAR 2006  
XII. JAHRGANG

D 13882 F  
ISSN 0947-0875

1.06

Perspektiven der Hirnforschung



NEUROWISSENSCHAFTLICHE  
GESELLSCHAFT

# Neuro forum

Organ der Neurowissenschaftlichen Gesellschaft



*Mesiale Temporallappenepilepsie*

*Die Bedeutung der Retinsäure-Signaltransduktion für das adulte Nervensystems*

*Die inferentielle Natur der Wahrnehmung*





**Zum Titelbild: Retinale Bildverschiebung während Blickfolgebewegungen, siehe Artikel auf S. 160.**



**Vorstand der  
Amtsperiode 2005/2007**

*Präsident:*

**Prof. Dr. Klaus-Peter Hoffmann, Bochum**

*Vizepräsident:*

**Prof. Dr. Mathias Bähr, Göttingen**

*Schatzmeister:*

**Prof. Dr. Andreas Draguhn, Heidelberg**

*Generalsekretär:*

**Prof. Dr. Helmut Kettenmann, Berlin**

*Sektionssprecher*

*Computational Neuroscience:*

**Prof. Dr. Klaus Pawelzik, Bremen**

*Entwicklungsneurobiologie/Neurogenetik:*

**Prof. Dr. Sigrun Korsching, Köln**

*Klinische Neurowissenschaften:*

**Prof. Dr. Hans-Peter Hartung, Düsseldorf**

*Kognitive Neurowissenschaften:*

**Prof. Dr. Niels Birbaumer, Tübingen**

*Verhaltensneurowissenschaften*

*(kommissarisch):*

**Prof. Dr. Uwe Homberg, Marburg**

*Molekulare Neurobiologie:*

**Prof. Dr. Hans Werner Müller, Düsseldorf**

*Neuropharmakologie und -toxikologie:*

**Prof. Dr. Werner J. Schmidt, Tübingen**

*Systemneurobiologie:*

**Prof. Dr. Hermann Wagner, Aachen**

*Zelluläre Neurobiologie:*

**Prof. Dr. Arthur Konnerth, München**

INHALT 143

HAUPTARTIKEL

**Günther Sperk** 144

Mesiale Temporallappenepilepsie: Morphologische und neurochemische Plastizität des Hippokampus

**Jörg Mey** 152

Vitamin A im Gehirn: Die Bedeutung der Retinsäure-Signaltransduktion für das adulte Nervensystem

**Axel Lindner, Thomas Haarmeier und Peter Thier** 160

Die inferentielle Natur der Wahrnehmung: Die Bedeutung des Reafferenzprinzips für das Bewegungssehen

ARTIKEL DES QUARTALS

**Pollmann S., Maertens M.** 166

Shift of activity from attention to motor-related brain areas during visual learning

NACHRUF

Detlev Ploog (1920 - 2005) 168

Karl Herrmann Andres (1929 – 2005) 169

STELLENMARKT 158

NACHRICHTEN AUS DER NEUROWISSENSCHAFTLICHEN GESELLSCHAFT

„Klinische Forschergruppen“ – Aufruf zu neuer Antragsstellung 170

FENS Mitgliederverzeichnis online 170

Einladung zur Mitgliederversammlung auf dem FENS Forum of 170

European Neuroscience 2006 in Wien

AFI-Fördermittel für Alzheimer-Forschung 172

Förderung von gemeinsamen Forschungsprojekten mit Polen und Tschechien 172

Ursula-M.-Händel-Tierschutzpreis 173

BÜCHER

Abschied vom Irrenhaus „History is telling stories“ 173

AUSBlick/IMPRESSUM 174



# Mesiale Temporallappenepilepsie: Morphologische und neurochemische Plastizität des Hippokampus

Günther Sperk

## Zusammenfassung

Die mesiale Temporallappenepilepsie (TLE) repräsentiert die häufigste Form fokaler Epilepsien mit einem hohen Anteil pharmakoresistenter Patienten. Auffallendstes neuropathologisches Merkmal der TLE sind schwere neurodegenerative Veränderungen im Bereich des Hippokampus (Ammon's Horn-Sklerose) und angrenzender Hirnareale (Amygdala, entorhinaler Kortex). Der epileptogene Prozess kann durch frühkindliche prolongierte Fieberkrämpfe oder einen Status epilepticus initiiert werden und es dauert meist Jahre bis die klinischen Symptome der TLE eintreten. Therapieresistenten Patienten steht heute die Option einer einseitigen Resektion des epileptischen Hippokampus zur Verfügung, welche in einem hohen Prozentsatz zu einer signifikanten Besserung der Erkrankung oder Anfallsfreiheit der Patienten führt. Untersuchungen in Tiermodellen der TLE und an Gewebe, das bei epilepsiechirurgischen Eingriffen von Patienten gewonnen wurde, haben in den letzten Jahren wertvolle Erkenntnisse zur Pathophysiologie der TLE erbracht. Der epileptische Hippokampus imponiert durch eine Vielzahl neurochemischer und morphologischer Veränderungen. Neurodegenerative Veränderungen betreffen insbesondere die Pyramidenzellen der Sektoren CA1 und CA3 des Hippokampus, Mooszellen und Interneurone im Hilus des Gyrus dentatus. Überlebende Nervenzellen bilden hingegen Axonkollaterale, welche zur Ausbildung neuer Schaltkreise beitragen können. Die wiederkehrenden epileptischen Anfälle und die fortschreitende Neurodegeneration verändern die Expression von Wachstumsfaktoren, von Neurotransmittersynthetisierenden Enzymen, von Neuropeptiden, von Rezeptoren und vielen anderen Proteinen neuronenspezifisch. Diese Veränderungen reichen bis hin zu einer vorübergehenden Expression sonst ausschließlich embryonaler Proteine oder einer Aktivierung neuronaler Vorläuferzellen und sind die Grundlage epileptogener aber auch endogener protektiver Mechanismen.

## Abstract

**Mesial temporal lobe epilepsy: morphological and neurochemical plasticity of the hippocampus.**

Mesial temporal lobe epilepsy (TLE) represents the most frequent type of focal epilepsies with a high percentage of pharmacoresistant patients. The most prominent neuropathological properties of TLE are severe neurodegenerations in the hippocampus (termed Ammon's horn sclerosis) and related brain areas (amygdala, entorhinal cortex). TLE can be initiated by prolonged febrile convulsions in early life or by a status epilepticus. It often takes years until the disease becomes clinically manifest. Pharmacoresistant patients have the option of surgical removal of the epileptic focus (hippocampus) resulting in a high percentage in a significant improvement of the disease or even termination of seizures. Research in animal models of TLE and in human tissue surgically removed from TLE patients allow important insights into the pathophysiology of the disease. Numerous morphological and neurochemical changes are seen in the TLE hippocampus. Neurodegenerations primarily affect pyramidal cells of sectors CA1 and CA3 of the hippocampus, mossy cells, and interneurons in the hilus of the dentate gyrus. Surviving neurons, however, often sprout in typical patterns and seem to form new circuitries in the diseased hippocampus. As a consequence of recurrent epileptic seizures and of progressing neurodegeneration, the expression of growth factors, neurotransmitter synthesizing enzymes, neuropeptides, receptors and other important proteins is altered in a highly specific manner. These changes even include the expression of proteins otherwise only synthesized during embryonic development and may be part of either epileptogenic or endogenous protective mechanisms.

**Key words:** Epileptogenesis; dentate gyrus; Ammon's horn sclerosis; neurochemical plasticity; axonal sprouting; animal models of epilepsy

## Einleitung

Als Epilepsien bezeichnet man neurologische Erkrankungen, die durch spontan auftretende, wiederkehrende epileptische Anfälle charakterisiert sind. Ausgelöst werden diese Anfälle durch heftige ungeordnete Entladungen zerebraler Neurone. Sie führen zu schlagartig einsetzenden Sinnesstörungen, Bewusstlosigkeit, Beeinträchtigung psychischer Funktionen und motorischen Konvulsionen, bzw. zu variablen Kombinationen dieser Symptome. Epileptische Anfälle werden gemäß der Klassifikation der Kommission für Klassifikation und Terminologie der Internationalen Liga gegen Epilepsie in fokale (partielle) oder generalisierte Anfälle eingeteilt, je nachdem, ob zu Beginn des Anfalls ein umschriebenes Areal in einer Hemisphäre betroffen ist, oder ob bereits zu Beginn beide Hemisphären gleichzeitig in das Anfallsgeschehen mit einbezogen sind. Fokal beginnende Anfälle können sekundär generalisierend sein. Fokale Anfälle werden in einfach-fokale und komplex-fokale unterteilt, je nachdem, ob während des Anfalles das Bewusstsein erhalten bleibt oder gestört ist.

Entsprechend ihren Ursachen werden Epilepsien als idiopathisch, symptomatisch oder kryptogen bezeichnet. Die meisten idiopathischen Epilepsien (z.B. Absencenepilepsien des Kindesalters oder des Jugendalters, Juvenile myoklonische Epilepsie) treten altersabhängig auf und haben oft eine günstige Prognose. Für viele dieser Epilepsien werden genetische Komponenten als Ursachen angesehen. Für einige (meist seltene) familiäre Epilepsien wurden solche genetischen Ursachen bereits aufgeklärt. Sie umfassen unter anderem Mutationen von Ionenkanälen, wie spannungsabhängigen Natrium-, Kalium- und Kalziumkanälen, nikotinischen Azetylcholinrezeptoren und GABA<sub>A</sub>-Rezeptoren. Die Zahl identifizierter, Epilepsieassoziiierter Gene steigt laufend. Als symptomatisch werden Epilepsien bezeichnet, wenn die jeweiligen auslösenden neuropathologischen Ursachen bekannt sind (z.B. Geburtszwischenfall, neuronale Migrationstörungen, Infektionen, Hirntrauma, Hirntumore, Neurodegeneration, Gefäßmissbildungen). Für viele Epilepsien sind keine derartigen auslösenden Faktoren bekannt; sie werden als kryptogene Epilepsien bezeichnet.

## Das klinische Bild und die Pathologie der mesialen Temporallappenepilepsie (TLE)

Mit einem Anteil von etwa 40 % ist die zu den lokalisationsbezogenen Epilepsien zählende mesiale Temporallappenepilepsie (TLE) die häufigste Epilepsieform. Die An-

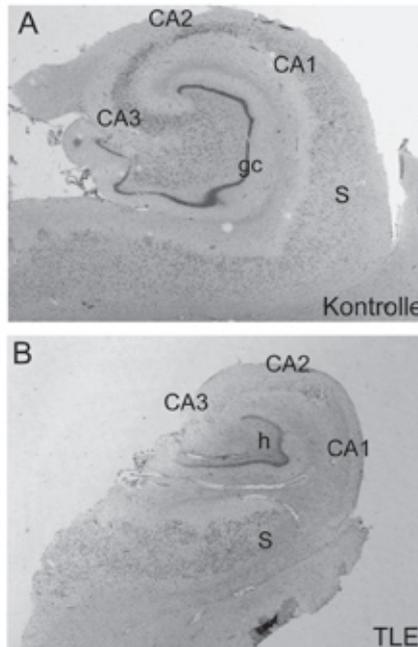
fallsursprungszone (im weitesten Sinn auch ihr epileptogener Focus) liegt im mesialen Temporallappen, also dem Hippokampus und mit diesem funktionell verbundenen Hirnarealen wie z.B. den Mandelkernen (Amygdala) und dem entorhinalen Kortex. Die Anfallsymptome beginnen häufig mit einer Aura – meist einem aufsteigenden epigastrischen Gefühl, oder einer Erinnerungshalluzination (deja vu) – gefolgt von Umdämmerung und begleitet von oralen oder manuellen Automatismen. Häufig bestehen auch ausgeprägte vegetative Symptome (iktaler Harndrang, iktales Wassertrinken, Herzfrequenzveränderungen, Blässe, Schwitzen u.v.a.m.). Oft sind auch emotionale und kognitive Symptome während der Anfälle vorherrschend.

Das neuropathologische Bild der mesialen TLE wurde bereits Ende des 19. Jahrhunderts ausführlich beschrieben. Sommer bezeichnete die typische Degeneration hippocampaler Strukturen als Ammon's Horn Sklerose. Sie ist vor allem durch (meist einseitige) Verluste von Pyramidenzellen der Sektoren CA1 und CA3 des Hippokampus und der Interneurone des Gyrus dentatus charakterisiert. Hingegen bleiben Körnerzellen des Gyrus dentatus, CA2 Pyramidenzellen und Neurone des Subiculum vergleichsweise verschont. Außerhalb des Hippokampus sind oft Teile der Mandelkerne und des entorhinalen Kortex (insbesondere Pyramidenzellen der Schicht III) betroffen.

Neben der mesialen Temporallappenepilepsie gibt es auch Formen der Temporallappenepilepsie ohne Hippokampussklerose. Sie können z.B. durch Tumore, vaskuläre Fehlbildungen oder Narbenbildung nach Hirnverletzungen bedingt sein und werden als läsionell bezeichnet; ist ihre Ursache unbekannt, nennt man sie kryptogen.

### Pharmakotherapie der Epilepsien

Die meisten in der Epilepsie eingesetzten Medikamente (Antiepileptika) wirken entweder hemmend auf spannungsabhängige Ionenkanäle (Carbamazepin, Phenytoin, möglicherweise auch Lamotrigin auf spannungsabhängige Natriumkanäle; Ethosuximid und Valproinsäure auf spannungsabhängige Kalziumkanäle) oder verstärkend auf die GABA-erge Transmission (GABA<sub>A</sub>-Rezeptor: Benzodiazepine, Barbiturate; Abbauhemmung: Vigabatrin; Hemmung der GABA-Wiederaufnahme: Tiagabin) oder über bisher noch nicht gänzlich geklärte Mechanismen (z.B. Levetiracetam, Gabapentin). Zu bemerken ist, dass diese Medikamente nur symptomatisch, das heißt dämpfend auf die epileptischen



**Abb. 1: Ammon's Horn Sklerose bei Patienten mit mesialer Temporallappenepilepsie (B), und post mortem Kontrollpräparat (A). Die Schnitte wurden mit Kresylviolett gefärbt. Man beachte den Verlust der Pyramidenzellen in den Sektoren CA1 und CA3 (CA, cornu ammonis); die Körnerzellen (gc) und Pyramidenzellen des Sektors CA2 und des Subiculum (S) bleiben von der Neurodegeneration vergleichsweise verschont. Weitere Abkürzung: h, hilus oder polymorphe Zellschicht.**

Anfälle, aber nicht kausal auf den chronischen Verlauf der Epilepsie wirken. Eine antiepileptische Therapie ist eine Dauertherapie und hat meist lebenslang zu erfolgen. Nebenwirkungen sind daher besonders schwerwiegend und beeinträchtigen oft die Lebensqualität der Patienten und ihre Bereitschaft, die Medikamente im ausreichenden Maß einzunehmen. Um Nebenwirkungen und Wechselwirkungen zu begrenzen, wird primär versucht, die Patienten in Monotherapie zu behandeln. Insbesondere TLE-Patienten sprechen jedoch oft nicht ausreichend auf diese Therapie an, wodurch der Einsatz einer Kombination zweier oder mehrerer Medikamente notwendig wird. Etwa 40 - 50 % der Patienten werden durch eine medikamentöse Therapie nicht anfallsfrei. Ihnen kann nach ausführlicher neurologischer Untersuchung mit dem Ziel, den Anfallsursprung genau zu lokalisieren und die funktionellen Hirnareale sicher zu identifizieren, bei sorgfältiger Risiko-Nutzen-Abwägung eine chirurgische Resektion des epileptischen Herdes angeboten werden.

### Option einer neurochirurgischen Resektion des epileptischen Herdes

Voraussetzungen für einen Epilepsie-chirurgischen Eingriff sind neben dem klaren Operationswunsch des Patienten eine eindeutige Lokalisierung des Anfallsherdes und die Aussicht, dass durch den neurochirurgischen Eingriff keine wesentlichen funktionellen Zentren des Patienten geschädigt werden. Prächirurgische Untersuchungen umfassen in der Regel ausgedehnte Video-EEG-Untersuchungen bei denen die phänomenologische Ausprägung der Anfälle (Anfalls-Semiologie) und EEG-Veränderungen untersucht werden. Hierbei werden Hinweise auf den Anfallstyp und Anfallsursprung gewonnen. Neuroradiologische Untersuchungen, insbesondere magnetresonanztomographische (MRT) Untersuchungen dienen der Abklärung möglicher neuropathologischer Ursachen der Anfälle, insbesondere der Diagnose einer Hippokampussklerose. Neuropsychologische Untersuchungen haben das Ziel abzuschätzen, inwieweit Sprache, Gedächtnis oder andere kognitive Leistungen des Patienten durch eine Operation beeinträchtigt würden. Nur wenn der epileptische Herd klar umschrieben ist (und damit auch entfernt werden kann) und die Möglichkeit postoperativer kognitiver Störungen ausreichend gering ist, ist die Prognose eines Eingriffs günstig. Dieser Entscheidungsprozess ist komplex und bedarf schwieriger klinischer Abwägungen bzw. Entscheidungen.

Bei einer TLE wird meist eine gemeinsame Resektion des Hippokampus und der Mandelkerne (Amygdalo-Hippocampektomie), in manchen Fällen gemeinsam mit angrenzenden Teilen des temporalen Kortex, seltener des Hippokampus alleine durchgeführt. Die Operation erfolgt ausschließlich einseitig, da ansonsten gravierendere Schädigungen, insbesondere des Kurzzeitgedächtnisses auftreten würden. Im Rahmen einer nachgewiesenen TLE ist die Prognose des neurochirurgischen Eingriffes meist günstig. Es werden etwa zwei Drittel der Patienten durch den Eingriff anfallsfrei oder sprechen postoperativ gut auf eine konventionelle Pharmakotherapie an. Bei 10 - 15 % der Patienten wird die Krankheit nicht oder nicht zufrieden stellend verbessert.

### Ursachen der mesialen Temporallappenepilepsie

Die Ammon's Horn Sklerose, gemeinsam mit den Schädigungen in der Amygdala und dem entorhinalen Kortex, ist ein typisches Merkmal der mesialen TLE und wahrscheinlich ursächlich an der Anfallsauslösung



beteiligt. Dies kann insbesondere aus der Tatsache argumentiert werden, dass eine chirurgische Entfernung dieser Hirnareale die Epilepsie deutlich verbessert oder de facto heilen kann. Als primäre Ursachen einer TLE werden vor allem das Auftreten wiederholter, starker frühkindlicher Fieberkrämpfe in den ersten beiden Lebensjahren, oder eines Status epilepticus (SE) in einem späteren Lebensabschnitt angesehen. Als SE werden kontinuierliche Anfälle bezeichnet, die mindestens 10 Minuten anhalten. Dabei ist von einem Zusammenbruch der anfallshemmenden Kontrolle auszugehen. Sekundär kommt es vermutlich zu direkter Excitotoxizität und hypoxischen Schädigungen im Bereich des Hippokampus.

Diese initialen Ereignisse werden in der Regel von einer „stillen“ anfallsfreien Phase („ripening of the scar“) gefolgt, die oft viele Jahre andauern kann und in welcher

die Patienten klinisch unauffällig sind. Das klinische Bild einer TLE, ausgelöst durch frühkindliche Fieberkrämpfe, wird meist erst während oder nach der Pubertät manifest. Der Prozess der Entstehung der Epilepsie während dieser Latenzzeit wird als Epileptogenese bezeichnet und ist heute Gegenstand intensiver Grundlagenforschung. Zusätzlich werden auch genetische Komponenten diskutiert, welche etwa die Entstehung von Fieberkrämpfen oder den Prozess der Epileptogenese fördern könnten.

### Tiermodelle der mesialen Temporallappenepilepsie

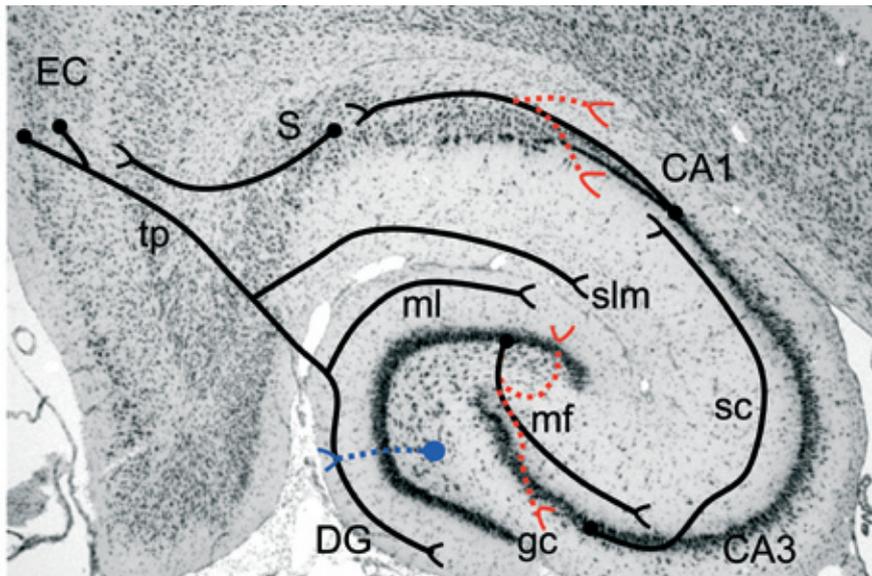
Es stehen drei verschiedene experimentelle Ansätze als Tiermodelle der TLE zur Verfügung: 1. Modelle, welche die Entwicklung einer mesialen TLE durch Auslösen eines SE in Ratten induzieren; 2. Kindlingmodelle, in

welchen sich ebenfalls eine erhöhte Anfallsbereitschaft aber keine spontanen Anfälle oder Hippokampussklerose, also keine Epilepsie im eigentlichen Sinn, entwickeln; 3. Erzeugen akuter Anfälle durch Erhöhung der Körpertemperatur in jungen Ratten und eine sich entwickelnde erhöhte Krampfbereitschaft.

*Modelle mit initialem Status epilepticus (SE):* Zur Induktion des SE können eine systemische oder zentrale Applikation des Glutamaterezeptoragonisten Kainsäure, der muskarinische Azetylcholinrezeptoragonist Pilocarpin (auch in Kombination mit Lithium) oder nachhaltige elektrische Stimulierung der Amygdala oder des Hippokampus eingesetzt werden. Die Anfälle werden durch die Toxine nur induziert, propagieren sich dann aber selbstständig zum SE. Das neuropathologische und klinische Bild aller drei Modelle ist dem einer TLE beim Menschen sehr ähnlich.

Das Vollbild der Anfälle während des SE sind generalisierte, vorwiegend klonische Anfälle, bei denen sich die Tiere aufrichten, starke Speichelbildung zeigen und während des Anfalls die Balance verlieren. Untersuchungen mit Tiefen-EEG oder [<sup>14</sup>C]-Desoxiglucose-Gabe mit nachfolgender Autoradiographie zeigten, dass an den Anfällen primär der Hippokampus, die Amygdala und limbische Kortexareale (piriformer und entorhinaler Kortex) beteiligt sind; sie werden daher auch als „limbische Anfälle“ bezeichnet. Als Folge der Anfälle und des einsetzenden neuropathologischen Prozesses sind die Ratten erschöpft, erholen sich jedoch innerhalb einiger Tage. Spontane Anfälle setzen nach 10 bis 20 Tagen ein und sind dann lebenslang zu beobachten.

Abhängig von der Dauer und Ausprägung des SE, kommt es zu einer mehr oder weniger ausgeprägten Hippokampussklerose. Wie beim Menschen umfasst diese Degeneration von Pyramidenzellen in den Sektoren CA3 und CA1 und von Interneuronen im Hilus des Gyrus dentatus; die Körnerzellschicht und der CA2-Sektor bleiben hingegen weitgehend verschont. Zusätzlich sind auch in den Rattenmodellen weitreichende Schädigungen der Amygdala, des piriformen und entorhinalen Kortex, des Thalamus, des Septums und der olfaktorischen Kerne zu beobachten. Zu erwähnen ist, dass Stimulierung hippocampaler Kainsäurerezeptoren auch beim Menschen eine Hippokampussklerose mit TLE verursachen kann. So wurde berichtet, dass der Verzehr von Muscheln, die mit dem Kainsäurerezeptoragonisten Domainsäure (domoic acid) vergiftet waren, bei den betroffenen Patienten akute epileptische Anfälle und ein Jahr später das Bild einer TLE mit Hippokampussklerose auslöste.



**Abb. 2: Schaltkreise im Hippokampus und epilepsiebedingte Axonkollaterale.** Gezeigt wird ein horizontaler Schnitt des RattenHippokampus mit seinen (vereinfacht dargestellten) exzitatorischen Verbindungen (durchgehende schwarze Linien) und den in der TLE sich ausbildenden Axonkollateralen (punktierter Linien). Exzitatorische Fasern des Tractus perforans (tp) projizieren vom entorhinalen Kortex (EC) zur äußeren Molekularschicht (ml) des Gyrus dentatus und zum Stratum lacunosum moleculare (slm) von CA1. Die Körnerzellen des Gyrus dentatus senden ihre Axone, die Moosfasern (mf) zu den Pyramidenzellen der CA3-Region. CA3-Pyramidenzellen innervieren mit ihren Axonen, den Schaffer'schen Kollateralen (sc) Dendriten der CA1-Pyramidenzellen. Diese wiederum projizieren zum Subiculum (S) und dieses zurück zum entorhinalen Kortex. Moosfasern bilden Axonkollaterale aus, die in die innere Molekularschicht des Gyrus dentatus und vorbei an den CA3 Pyramidenzellen zu deren basalen Dendriten projizieren (rote punktierte Linien). Weiters sind Kollaterale von Interneuronen (blaue punktierte Linie), die in die äußere Molekularschicht des Gyrus dentatus reichen und Axonkollaterale der CA1 Pyramidenzellen (rote punktierte Linien) dargestellt. Die Körnerzellen umschließen den Hilus des Gyrus dentatus (auch als polymorphe Zellschicht bezeichnet). In dieser befinden sich eine Vielzahl GABAerger und peptiderger Interneurone und die glutamatergen Mooszellen, die ihre Axone zur inneren Molekularschicht des ipsilateralen und kontralateralen Gyrus dentatus senden (assoziationale-kommisurale Fasern; hier nicht dargestellt). Die Neurone des Hilus sind besonders vulnerabel.

Die Mechanismen, welche zu dem komplexen Bild der Epilepsie-induzierten Hirnschädigung führen, sind vielfältig. Im Vordergrund stehen NMDA-Rezeptor vermittelte, exzitotoxische Zellschädigungen, die durch eine vermehrte Glutamatfreisetzung in den glutamatergen Schaltkreisen des Hippokampus, des entorhinalen Kortex und in der Amygdala als Folge der epileptischen Anfälle bzw. lokaler, metabolisch bedingter Hypoxie/Hypoglykämie induziert werden. Lokale Injektion von Glutamat erzeugt ein ähnliches neuropathologisches Bild. Zusätzlich wurde programmierter Zelltod (Apoptose) von Nervenzellen beschrieben. Neben diesen „klassischen“ Mechanismen einer Neurodegeneration kommt es zu Schädigungen, die durch akute Schrankenstörungen, Hirnödeme, Mikroblutungen und vermutlich auch durch entzündliche Prozesse induziert werden. Wesentlich ist es zu bedenken, dass die Hirnschäden, die tierexperimentell oder beim Menschen durch Ischämie, Trauma oder Epilepsie ausgelöst werden sehr ähnlich sind.

**Kindling.** Neben den SE-Modellen sind Kindling-Modelle der Epileptogenese am besten untersucht. Kindling bedeutet so viel wie Zündeln. Durch wiederholte, anfänglich subkonvulsive elektrische Stimulierung des Hippokampus, der Mandelkerne oder des entorhinalen Kortex wird eine erhöhte Krampfbereitschaft der Tiere erzeugt. Das Verfahren kann langsam (täglich eine Stimulierung über mehrere Wochen) oder rasch (täglich mehrere Stimulierungen über mehrere Tage) durchgeführt werden. Diese Stimuli erzeugen anfänglich nur ein „Starren“ der Tiere, im „voll gekindelten“ Zustand aber generalisierte limbische Anfälle (siehe oben). In der Regel werden in den Kindlingmodellen keine oder relativ distinkte Zellschädigungen beobachtet. Die Tiere haben keine spontanen Anfälle oder ausgeprägte Ammon's Horn Sklerose, sodass das Modell kein Epilepsie-Modell im eigentlichen Sinn darstellt. Nach oft wiederholtem Kindeln oder in „rapid kindling“ Modellen (täglich mehrmaliges Kindeln) können Neurodegenerationen und spontane Anfälle auftreten. Die im Kindling beteiligten Hirnareale sind dieselben wie in den SE-Modellen. Die Kindlingmodelle erlauben wertvolle Einblicke in Mechanismen der Epileptogenese, die unabhängig von Neurodegeneration oder als Folge schwerer Anfälle ablaufen.

In dem kürzlich etablierten Modell frühkindlicher Fieberkrämpfe werden durch schrittweise Erhöhung der Körpertemperatur mit warmer Luft Anfälle in jungen, 10 – 11 Tage alten Ratten induziert. Die Tiere zeigen in der Folge eine chronisch erhöhte Krampfbereitschaft, ebenfalls aber keine spontanen Anfälle und keine Hippokampussklerose.

#### Weitere pathologische Charakteristika der Ammon's Horn Sklerose

Ein interessantes Merkmal vieler TLE-Operationspräparate ist die Dispersion der Körnerzellen. Sie besteht in der Regel in einer Verbreiterung der Körnerzellschicht, gepaart mit dem teilweisen Verlust von Körnerzellen, wodurch der Eindruck eines Auflockerns der Körnerzellschicht entsteht. Seltener beobachtet man sogar zwei parallel verlaufende getrennte Lagen von Körnerzellen. Die Rolle der Körnerzelldispersion für die Epileptogenese ist nicht geklärt. In einem Mausmodell konnte gezeigt werden, dass lokale Injektion von Kainsäure in den Hippokampus eine

ähnliche Dispersion der Körnerzellen und gleichzeitig Epileptogenese induziert. Die Dispersion der Körnerzellen ist invers mit der Expression von Reelin in den Körnerzellen assoziiert und Reelin oder Reelinrezeptor defiziente Mäuse zeigen Körnerzelldispersion.

Eine weitere interessante Eigenschaft der Hippokampussklerose ist die unterschiedliche Vulnerabilität einzelner Zelltypen. So dürften bestimmte glutamaterge Zellen, so genannte Mooszellen (mossy cells)\* und Somatostatin/GABA-erge Zellen im Hilus des Gyrus dentatus durch Anfälle besonders leicht geschädigt werden. GABA-erge Korbzellen des Gyrus dentatus und die glutamatergen Körnerzellen sind hingegen besonders resistent. Der frühe Verlust der exzitatorischen Mooszellen führte auch zu der viel diskutierten und heute in Frage gestellten „Dormant Basket Cell-Hypothese“. Sie besagt, dass die inhibitorischen Korbzellen, ihrer erregenden Innervierung beraubt, im Rahmen der Epilepsie inaktiviert werden. Dieser Hypothese steht jedoch eine nachgewiesene Aktivität von Korbzellen in den Epilepsie-Tiermodellen entgegen. Ein weiteres, typisches Phänomen resultierend aus einer Hippokampussklerose ist das Sprouten der Moosfasern (Axone der Körnerzellen) vom Hilus in die innere Molekularschicht des Gyrus dentatus, also in den dendritischen Bereich der Körnerzellen (siehe unten).

#### Morphologische Plastizität

Bedingt durch die oft massiven Degenerationen im Bereich des Ammon's Horns kommt es zu substantiellen funktionellen Veränderungen hippocam-



# F · S · T

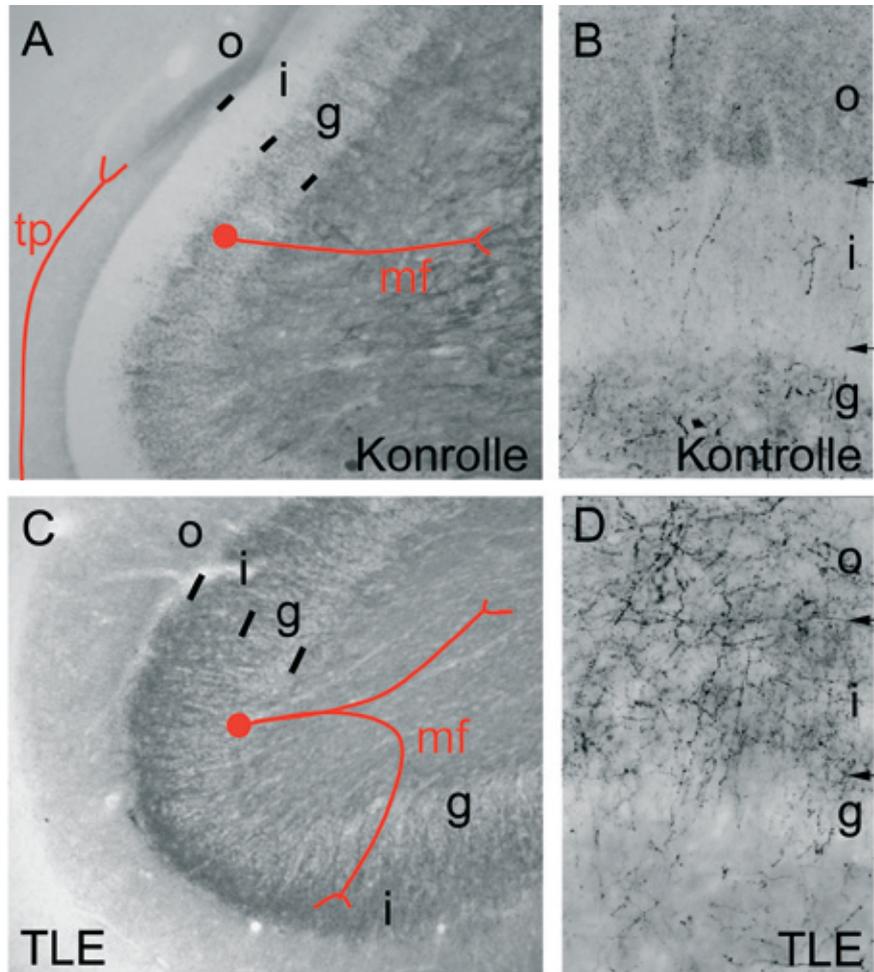
FINE SCIENCE TOOLS

Fine surgical instruments  
and accessories for research

- Spring scissors
- Forceps
- Scalpels
- Sutures
- Retractors
- Clamps
- And much more

**Fine Science Tools GmbH**  
 Im Weiher 12, D-69121 Heidelberg,  
 Germany  
**Telefon:** +49(0)62 21 / 90 50 50  
**Telefax:** +49(0)62 21 / 90 50 590  
**E-Mail:** europe@finescience.com  
**Web:** www.finescience.com

\* Mooszellen sind glutamaterge Nervenzellen, die im Hilus des Gyrus dentatus lokalisiert sind und in die innere Molekularschicht der ipsilateralen und kontralateralen Gyri dentati projizieren (assoziante-kommissurale Fasern). (Als Moosfasern werden hingegen die Axone der Körnerzellen bezeichnet; siehe Abbildung 2). Es soll auch angemerkt werden, dass in menschlichen TLE-Resektaten Somatostatinneurone des Gyrus dentatus im selben Ausmaß wie andere GABA-Neurone, also nicht bevorzugt degenerieren.



**Abb. 3: Kollaterale von Moosfasern und Interneuronen im Gyrus dentatus von TLE-Patienten.** Die Abbildungen A und C zeigen Dynorphin-immunreaktive Fasern im post mortem Kontrollgewebe bzw. im TLE-Hippokampus. In Kontrollen ist Dynorphin-Immunreaktivität in den Nervenenden des Tractus perforans (tp), der zur äußeren Molekularschicht projiziert und in den Moosfasern enthalten (A). In der TLE degenerieren die Fasern des Tractus perforans teilweise (Verlust an Dynorphinfärbung), während Kollaterale der Moosfasern durch die Körnerzellschicht in die innere Molekularschicht des Gyrus dentatus auswachsen (C). Abbildungen B und D zeigen NPY-immunreaktive Axone, die von Interneuronen des Gyrus dentatus in die äußere Molekularschicht projizieren (B). Im Rahmen der TLE bilden sie dichte Axonkollaterale aus (D). Weitere Abkürzungen: g, Körnerzellen; o, äußere und i, innere Molekularschicht.

paler Schaltkreise. Hierbei ist bemerkenswert, dass die primäre „Inputregion“ des Hippokampus, die Körnerzellschicht des Gyrus dentatus (erregend innerviert vom entorhinalen Kortex) und die wichtigste „Output-Region“ des Hippokampus, das Subiculum, relativ intakt bleiben, die dazwischen liegenden Schaltkreise (Interneurone und Mooszellen des Gyrus dentatus und die Pyramidenzellen im Bereich der Sektoren CA1 und CA3) jedoch besonders stark geschädigt werden. Eine Erklärung für die geringere Vulnerabilität der Körnerzellen könnte ihre deutlich niedrigere Erregbarkeit sein. Ein Grund für die geringere Schädigung des Subiculus (speziell in der menschlichen TLE) könnte

der starke Verlust der CA1 Pyramidenzellen und damit der wichtigsten exzitatorischen Innervierung zum Subiculum sein. Bedingt durch die Neurodegeneration, aber auch durch die wiederholte epileptische Aktivität (neuronaler Stimulierung im Kindlingmodell) kommt es im epileptischen Hippokampus zum Auswachsen von Nervenfasern und zur Ausbildung neuer Schaltkreise.

*Sprouten der Moosfasern.* Diese neuronale Reorganisation wird generell in allen SE-Modellen und in der menschlichen TLE mit Hippokampussklerose beobachtet. In gekindelten Tieren ist das Sprouten der Moosfasern jedoch deutlich schwächer. Moosfaseraxone bilden Kollaterale, die zur inneren Moleku-

larschicht, dem dendritischen Bereich der Körnerzellen, sprouten (Abbildung 2). Sie werden durch die Timms-Färbung (Nachweis  $Zn^{2+}$ -haltiger Axone) oder durch den immunhistochemischen Nachweis von Dynorphin, Chromogranin B oder neuronalen Adhäsionsmolekülen (NCAM) dargestellt (Abbildungen 2 und 3 A, C). In gesprodeten Moosfasern wird auch GAP-43 überexprimiert, welches generell in Wachstumskegeln auswachsender Axone gebildet wird. Es scheint als würden glutamaterge Körnerzellen das Zielgebiet degenerierender (ebenfalls glutamaterger) Mooszellen in der inneren Molekularschicht übernehmen. Neben den Dendriten der Körnerzellen innervieren die Moosfaserkollaterale (allerdings nur zu etwa 5–10%) auch Dendriten GABA-erger Interneurone. Es wurde gezeigt, dass die Erregung von Körnerzellen durch andere Körnerzellen zur Entwicklung kreisender Erregungen führen kann, ein primärer Zusammenhang zwischen epileptischer Aktivität und der Ausbildung der Moosfaserkollaterale ist aber eher unwahrscheinlich. Dies kann aus vielen Untersuchungen geschlossen werden, bei denen Epileptogenese nicht mit Moosfaser-sprouting korrelierte.

Neben der inneren Molekularschicht wurden Moosfaserkollaterale auch im Hilus des Gyrus dentatus gefunden. Dort innervieren sie unter anderem neu gebildete basale Dendriten der Körnerzellen. So bilden etwa 5% der Körnerzellen epileptischer Ratten solche basalen Dendriten aus, die statt in die Molekularschicht in den Hilus des Gyrus dentatus reichen und zur Anfallstätigkeit entscheidend beitragen können. Darüber hinaus können Moosfasern auch durch die CA3 Pyramidenzellschicht auswachsen und infrapyramidal die basalen Dendriten der CA3-Pyramidenzellen innervieren (Abbildung 2).

*Sprouten von CA1 Pyramidenzellen.* Insbesondere in Tiermodellen mit starken Neurodegenerationen (Kainsäure- bzw. Pilocarpinmodell) wurde die Ausbildung neuer Axonkollaterale auch in anderen Teilen des Hippokampus mit Hilfe von anterograd transportierten Fluoreszenzfarbstoffen nachgewiesen. So bilden CA1 Pyramidenzellen lokale Axonkollaterale im Stratum oriens und im Alveus, aber auch in den Sektoren CA1 und CA3 und im Subiculum aus.

*Sprouten GABA- und peptiderger Interneurone.* Vorwiegend in menschlichen TLE-Resektaten wurde ein starkes Auswachsen von Axonen GABA-erger Neurone beobachtet. Als immunhistochemische Marker dienten hier die Glutamatdecarboxylase und die Neuropeptide Neuropeptid Y (NPY), Somatostatin oder Sekretoneurin. So wurde gezeigt, dass Interneurone des Hilus verstärkt die äußere und innere Molekularschicht des

Gyrus dentatus innervieren (die äußere Molekularschicht ist auch das natürliche Zielgebiet dieser Neurone) (Abb. 3 C, D). Daneben wurde im Subiculum und im Stratum lucidum eine Vielzahl NPY-positiver Axonkollaterale gefunden.

### Neurogenese

Tierexperimente zeigten, dass in der Subgranularzone des Gyrus dentatus Stammzellen lokalisiert sind, die sich in neuronale Vorläuferzellen entwickeln und teilen können. Diese Neurogenese kann in adulten Versuchstieren durch physische Aktivität oder Lernen angeregt werden und ist in Tiermodellen der TLE eindrucksvoll erhöht. Die Lebensdauer der neu gebildeten Nervenzellen ist noch unklar. Einige der Zellen werden zu Körnerzellen und wandern in die Körnerzellschicht ein, andere wandern Richtung CA3 Pyramidenzellen und sind in der Lage, diese nachhaltig zu erregen.

### Astrozyten und Mikroglia

Neben Veränderungen neuronaler Schaltkreise des Hippokampus kommt es auch zu eindrucksvollen Veränderungen in der Verteilung und Funktion von Astrozyten und Mikroglia. Als Folge akuter epileptischer Anfälle und der Neurodegeneration proliferieren Mikroglia und Astrozyten im Bereich der Läsionen und bilden vorübergehende Gewebenarben aus (scar formation). Aktivierte Mikrogliazellen werden immunologisch kompetente Zellen und exprimieren z. B. MHC-Klasse-2-Moleküle. Gemeinsam mit einwandernden Phagozyten dürften sie eine wesentliche Rolle bei der Beseitigung von Zellresten degenerierender Neurone haben. Durch die Sekretion verschiedener Faktoren (NO oder Interleukine) können sie entzündliche Prozesse induzieren oder in den Vorgang der Neurodegeneration eingreifen. Manche Interleukine, wie Interleukin-1 $\beta$ , die von Mikroglia gebildet werden, haben starke prokonvulsive Eigenschaften. Im Rahmen der TLE werden sie möglicherweise auch in Nervenzellen gebildet und von diesen sezerniert. Sie könnten daher sowohl bei Fieberkrämpfen als auch im SE als prokonvulsive Mediatoren wirken.

Die Aktivierung der Astrozyten wird durch die Expression von GFAP (glial fibrillary acidic protein) oder Enzymen des Kynurinsäureweges sichtbar. Astrozyten besitzen eine Reihe von Ionenkanälen und Neurotransmitterrezeptoren und können Mediatoren wie ATP freisetzen. In Bezug auf eine mögliche Rolle von Astrozyten für die Epileptogenese sind Befunde von Steinhäuser und Mitarbeitern von Interesse. Sie fanden im menschlichen Hippokampus zwei Typen von Astrozyten, solche, die einen Glutamatttransporter besitzen (GluT-Zellen), also extrazelluläres Glutamat aufnehmen und inaktivieren können, und Zellen, die keinen Glutamatttransporter aber Glutamatrezeptoren (GluR-2) besitzen (GluR-Zellen). Im TLE-Hippokampus gehen die GluT-Zellen, und damit die Fähigkeit extrazelluläres Glutamat aufzunehmen, verloren. Die GluR-Zellen könnten in der TLE durch veränderte Prozessierung der AMPA-Rezeptoruntereinheiten und der Kaliumkanäle leichter erregbar werden.

### Neurochemische Plastizität

In den vergangenen zwanzig Jahren wurden viele Anfalls- oder Epilepsieassoziierte neurochemische Veränderungen im Hippokampus epileptischer Ratten oder in menschlichen TLE-Resektaten beschrieben. Diese „molekulare Plastizität“ scheint meist eine Folge starker Stimulierung der betroffenen limbischen Hirnareale im

Rahmen der epileptischen Anfälle zu sein. Hierbei ist es wichtig abzuschätzen, ob einzelne neurochemische Veränderungen lediglich vorübergehend (also begleitend zu den akuten Anfällen) oder nachhaltig sind, und damit möglicherweise in das Geschehen der Epileptogenese eingreifen.

**Erhöhte Expression von cfos.** Als eines der ersten neurochemischen Zeichen eines epileptischen Anfalles beobachtet man die Überexpression verschiedener Transkriptionsfaktoren, insbesondere von cfos (einer Untereinheit des Transkriptionsfaktors AP-1). Ähnlich wie die Akkumulation von [ $^{14}$ C]-Desoxiglucose dient der Nachweis erhöhter cfos Expression heute auf zellulärer Ebene als Indikator für Nervenzellen, die unmittelbar zuvor eine starke Stimulierung (z. B. Aktivierung durch epileptische Aktivität) erfahren haben. AP-1 ist bei Transkriptionsinitiation vieler Gene beteiligt. Welche der induzierten Gene in der Epileptogenese eine Rolle spielen, bleibt noch zu klären.

**Neurotrophine, GDNF und andere wachstumssteuernde Faktoren.** Als mögliche Mediatoren plastischer Veränderungen wurden primär Neurotrophine wie BDNF (brain-derived neurotrophic factor), NGF (nerve growth factor) und NT-3 (neurotrophin-3) und andere Wachstumsfaktoren wie GDNF (glial cell line-derived neurotrophic factor) in der Epileptogenese eingehend untersucht. Neurotrophine wirken über hoch affine Tyrosinkinase Rezeptoren (TrkA, TrkB bzw. TrkC) und den niedriger affinen p75NTR Rezeptor. In praktisch allen Tiermodellen wurden im Gyrus dentatus, aber auch in anderen Hirnarealen erhöhte Gewebsspiegel von NGF, BDNF, TrkB und TrkC und deren mRNA-Spezies beschrieben. Jene von NT-3 waren erniedrigt. Ein direkter Zusammenhang zwischen der Expression

FIND YOUR TOOLS AT...  
[WWW.WPI-EUROPE.COM](http://WWW.WPI-EUROPE.COM)



**MICRODISSECTION INSTRUMENTS**  
 FORCEPS, TWEEZERS, SCISSORS AND MANY MORE

**MOUSE VESSEL CANNULATION KIT**  
 KIT INCLUDES:  
 VESSEL CANNULATION FORCEPS  
 VANNAS SCISSORS  
 FINE SERRATED SCISSORS  
 DUMONT #5 TWEEZERS  
 ALM RETRACTOR  
 MICROFIL 28GA.

**NEW!**

ORDER NUMBER 501895

VESSEL CANNULATION FORCEPS  
 0.5MM DIAMETER



**WORLD PRECISION INSTRUMENTS**  
 EMAIL: [WPIDE@WPI-EUROPE.COM](mailto:WPIDE@WPI-EUROPE.COM) TEL. +49 30 6188845



von Neurotrophinen und Moosfasersprouting konnte jedoch bisher nicht belegt werden. Infusion von Neurotrophinen, Neurotrophinantikörpern und Experimente mit knock out Mäusen zeigen jedoch Effekte auf den Kindlingprozess (verzögertes Kindeln durch BDNF oder NT-3 und eine mögliche Beschleunigung durch NGF). Unter den Neurotrophinen nimmt BDNF möglicherweise eine Sonderstellung ein. Während eines SE wird BDNF in den Moosfasern in beträchtlichen Konzentrationen gebildet. Es hat hier prokonvulsive Wirkungen und kann damit indirekt Sprouten der Moosfasern verstärken. Die Überexpression von BDNF in SE-Modellen erfolgt so unmittelbar nach der Induktion epileptischer Anfälle, dass sogar eine Transkriptionsfaktor-ähnliche Rolle postuliert wurde. Ähnlich wie bei Neurotrophinen wird auch die Expression von GDNF durch epileptische Anfälle bzw. Kindling im Hippokampus erhöht. GDNF-Infusionen zeigten jedoch auch eher eine antikonvulsive Wirkung und förderten nicht das Auswachsen der Moosfasern. Zusammenfassend dürften GDNF und die Neurotrophine zwar den Vorgang der Epileptogenese (und indirekt des Sproutens) beeinflussen, hierbei jedoch keine Schlüsselrolle besitzen.

Eine interessante Hypothese ist, dass sich der epileptische Hippokampus (Gyrus dentatus) in seiner Plastizität möglicherweise embryonaler Mechanismen bedient. So wird eingehend nach Veränderungen in Systemen, die embryologisch der Axon-Führung im sich entwickelnden Hirn (z.B. Ephrine, Semaphorine u. a.) dienen, geforscht. Auch PSA-NCAM (polysialylated neural cell adhesion molecule), ein embryologisch gebildetes neuronales Zelladhäsionsmolekül wird in gesprouteten Axonen und proliferierenden Nervenzellen gefunden. Es könnte das Auswachsen von Moosfasern limitieren. Nach Infusion von PSA-NCAM-Antikörpern und in PSA-NCAM Gen knock out Mäusen wird (auch ohne Kindling) ein Sprouten der Moosfasern zu den apikalen Dendriten der CA3-Region gefunden. Ebenso werden in der TLE Matrixmoleküle wie Tenascin, die gesproutete Axone „leiten“ können, überexprimiert und es kommt zur vorübergehenden Expression einer sonst nur embryonal gebildeten Splicevariante der Glutamatdecarboxylase.

### Neurotransmitter und Neurotransmitterrezeptoren

**Glutamat.** Glutamat ist der primäre erregende Transmitter des ZNS. Glutamaterge Projektionsneurone verbinden viele Regionen des ZNS miteinander. Auch innerhalb des Hippokampus wird die Informationsweiterleitung

durch glutamaterge Neurone getragen. In Tiermodellen und in TLE-Patienten wurde während spontaner Anfälle eine vermehrte Glutamatfreisetzung beobachtet. Es ist daher generell akzeptiert, dass Glutamat im Rahmen epileptischer Anfälle und der durch diese verursachten neurodegenerativen Veränderungen eine wesentliche Rolle spielt. Antagonisten aller drei ionotropen Glutamatrezeptorfamilien (AMPA, NMDA und Kainat-Rezeptoren) zeigen in Tierexperimenten antikonvulsive Wirkungen und können den Kindlingprozess antagonisieren. Speziell zur Blockade der NMDA-Rezeptoren steht eine große Palette von Verbindungen zur Verfügung, die an verschiedenen Stellen des Rezeptors (Glutamat- und Glycinbindungsstellen, Ionenkanal u. a.) hemmend angreifen können. Klinische Studien mit dem Ziel, diese Substanzen im Schlaganfall oder der Epilepsie einzusetzen, scheiterten im Wesentlichen an Nebenwirkungen (vor allem schwere psychische Nebenwirkungen und Auftreten distinkter Neurodegenerationen). Lediglich sehr nieder affine Substanzen, wie Amantadin und Memantin wurden bisher für die Therapie des M. Parkinson bzw. zur Neuroprotektion in der Alzheimer'schen Erkrankung zugelassen.

Eine Vielzahl experimenteller Untersuchungen hat sich mit der möglichen Rolle plastischer Veränderungen ionotroper Rezeptoren, z. B. der veränderten Expression einzelner Rezeptoruntereinheiten, der so entstehenden veränderten Rezeptorzusammensetzung, dem Entstehen von unterschiedlichen Splicevarianten oder post-translationalen Modifikationen einzelner Untereinheiten im Rahmen der Epileptogenese beschäftigt. In der Tat kommt es im Kindling zu einer Zunahme NMDA-Rezeptor vermittelter EPSPs bzw. nach einem SE zu vermehrter Expression der NR-1 und NR-2 NMDA-Rezeptoruntereinheiten in der Molekularschicht des Gyrus dentatus. Andererseits könnte auch die reduzierte Expression der GluR-2 Untereinheit des AMPA-Rezeptors zur Epileptogenese beitragen. Die Anwesenheit der GluR-2-Untereinheit im AMPA-Rezeptor limitiert die Kalziumpermeabilität des Kationenkanals und damit ein Ausbreiten der Anfallstätigkeit und Neurodegeneration. Wird sie gegen eine andere Untereinheit ersetzt, so hat dies in der Summe einen prokonvulsiven Effekt

**GABA und GABA<sub>A</sub>-Rezeptoren.** GABA ist der wichtigste hemmende Transmitter des ZNS. Agonisten des GABA-Systems sind als effektive Antikonvulsiva im klinischen Einsatz (siehe oben). Wie für Glutamat wurde eine Fehlfunktion GABA-erger Systeme immer als mögliche Ursache von Epilepsien angesehen. Tatsächlich beobachtet man wäh-

rend eines SE etwa in der CA1-Region eine Abschwächung der GABA-ergen Übertragung und in der Folge einen Verlust GABA-erger Neurone im gesamten Hippokampus. Überlebende GABA-Neurone bilden jedoch vermehrt Glutamatdecarboxylase und GABA und scheinen somit den Verlust GABA-erger Transmission teilweise zu kompensieren. Besonders interessant ist, dass nach einem SE die an sich glutamatergen Moosfasern auch vermehrt Glutamatdecarboxylase und GABA synthetisieren und freisetzen können. Es ist auch denkbar, dass GABA aus den Moosfasern durch inversen Transport (z. B. aus den Dendriten der Körnerzellen) freigesetzt wird und extrasynaptisch an den in der Molekularschicht des Gyrus dentatus überexprimierten GABA<sub>A</sub>-Rezeptoren angreift.

In den vergangenen Jahren wurde intensiv nach SE- oder Kindling-induzierten Veränderungen in der Expression und Funktion von GABA-Rezeptoren gesucht, welche Hinweise auf Mechanismen der Epileptogenese erbringen könnten. Histochemische Untersuchungen weisen auf eine erhöhte Expression von GABA<sub>A</sub>-Rezeptoren in der Molekularschicht des Gyrus dentatus hin. Dabei könnte es auch teilweise zu einer veränderten Zusammensetzung der Ionenkanalrezeptoren aus ihren Untereinheiten kommen. So wird zwar die  $\gamma 2$ -Untereinheit vermehrt, die  $\delta$ -Untereinheit jedoch vermindert gebildet, was einen Verlust der tonischen Inhibition bedeuten könnte. Weiterhin wurde eine starke Überexpression von  $\beta$ -Untereinheiten gefunden, die von einer teilweisen Überexpression von  $\alpha$ -Untereinheiten begleitet wird, was zumindest auf eine stark veränderte Dynamik des Prozesses der Rezeptorassembly hindeutet. Zusammengenommen scheinen die Veränderungen im GABA-System eher darauf abzuzielen, einen Verlust synaptischer Hemmung durch Unterstützung hemmender Mechanismen zu kompensieren. Zu bemerken ist, dass die hyperpolarisierende Wirkung der GABA<sub>A</sub>-Rezeptoren von der Aufrechterhaltung des Chloridgradienten durch spannungsabhängige Chloridkanäle abhängig ist. Während der Embryonalentwicklung sind diese Chloridkanäle oft noch nicht ausreichend vorhanden. GABA bewirkt dann über GABA<sub>A</sub>-Rezeptoren einen Chloridausstrom und damit eine Depolarisation. Mutationen dieser spannungsabhängigen Chloridkanäle sind mit Epilepsien assoziiert.

**Neuropeptide.** Neuropeptide sind Cotransmitter klassischer Überträgersubstanzen, wie des Glutamats oder der GABA. Sie werden im Bereich des Zellkörpers durch Proteinsynthese vorerst als Vorstufen gebildet, in große elektronendichte Vesikel verpackt, in diesen zu den Nervenenden transportiert und

dann durch Proteasen aus ihren Vorstufen abgespalten. Aus den Nervenenden können sie ähnlich wie klassische Transmitter durch Exozytose freigesetzt werden. Im Gegensatz zu klassischen Transmittern können Neuropeptide nicht wieder ins Nervenende aufgenommen werden, sie werden also nur nach erneuter Proteinsynthese und axonalem Transport der Vesikel wieder zur Verfügung gestellt. Interessanterweise setzt die Freisetzung der Neuropeptide aus den großen elektronendichten Vesikeln eine höher frequente Reizung des Neurons als bei klassischen Transmittern voraus, welche aus den kleinen synaptischen Vesikeln freigesetzt werden.

SE und Kindling bewirken eine verstärkte Expression verschiedener Neuropeptide (z. B.: Somatostatin, NPY, Neurokinin B, Galanin, CCK und andere). Für manche dieser Peptide, insbesondere für NPY, Galanin und TRH konnten starke antikonvulsive Wirkungen gezeigt werden. Die antikonvulsive Wirkung von NPY wird vermutlich durch präsynaptische Y2-Rezeptoren bewirkt, welche an glutamatergen Nervenenden (Moosfasern, Schaffer Kollaterale) des Hippokampus lokalisiert sind und eine Hemmung der Glutamatfreisetzung vermitteln. Y2-Rezeptoren werden in Tiermodellen der Epilepsie und in der menschlichen TLE ebenfalls vermehrt exprimiert. Während NPY in den Tiermodellen vermehrt in Moosfasern gebildet wird, scheinen in der menschlichen TLE Interneurone vermehrt NPY zu exprimieren und zu sprouten. Es ist denkbar, dass diese Axonkollaterale, die besonders dicht in der Molekularschicht des Gyrus dentatus, im Hilus und im Stratum lucidum lokalisiert sind, präsynaptische Y2-Rezeptoren an Moosfasern und Nervenenden des Tractus perforans innervieren und so einen endogenen antikonvulsiven Mechanismus darstellen. Besonders attraktiv ist der Gedanke, dass die überexprimierten Peptide erst bei hochfrequenter Stimulierung der Neurone, also im epileptischen Anfall freigesetzt werden. NPY bzw. Galaninüberexprimierende virale Vektoren, die lokal in den Hippokampus appliziert wurden, zeigten antikonvulsive Wirkungen.

### Mögliche Mechanismen der Medikamentenresistenz

Eines der wichtigsten und interessantesten Probleme der Epilepsiegrundlagenforschung ist die teilweise Resistenz vieler Epilepsiekranker gegen klassische Antikonvulsiva. Hierbei ist nicht einmal eindeutig geklärt, ob diese Medikamentenresistenz bereits primär bei den Patienten vorhanden ist oder durch die Therapie erworben wird. Als mögliche

Mechanismen erworbener Antikonvulsivaresistenzen sind pharmakodynamische oder pharmakokinetische Mechanismen denkbar. Pharmakodynamische Mechanismen könnten eine durch die Epilepsie oder durch die Therapie bedingte Veränderung der Angriffspunkte der Antiepileptika, wie etwa des spannungsabhängigen Natriumkanals beinhalten. Als pharmakokinetischer Mechanismus wird die vermehrte Expression von Multi-drug-resistance Transportern an der Blut-Hirnschranke (Gefäßendothel, Astrozyten) diskutiert. Für beide Mechanismen gibt es heute lediglich experimentelle Hinweise, ohne endgültige Klärung.

### Schlussbemerkungen und Zusammenfassung

Eine der häufigsten Fragen, die in Anbetracht der massiven Degenerationen im Hippokampus und der Amygdala von TLE-Patienten gestellt wird ist: „Wie kann von diesen Arealen überhaupt noch epileptische Aktivität ausgehen? Die Schaltkreise sind doch unterbrochen oder zerstört.“ Die Epilepsiechirurgie lehrt uns, dass mit Entfernen dieser Areale die Anfälle stark gebessert werden oder verschwinden. Der Hippokampus hat also eine entscheidende Rolle in der TLE. Der Anteil einzelner neurochemischer oder morphologischer Veränderungen des Hippokampus an der Entstehung der Epilepsie, einzelner Anfälle, oder gar an der Entwicklung endogener (antikonvulsiver) Schutzmechanismen ist noch unklar. Ebenso ist die Rolle anderer Hirnareale (z. B. Mandelkerne, piriformer Kortex) in der Generation der TLE noch nicht ausreichend untersucht. Die physiologischen Funktionen des Hippokampus können schon früh durch die Epilepsie beeinträchtigt werden. Der contralaterale, meist intakte Hippokampus kann jedoch solche Funktionen zumindest teilweise übernehmen. Wiederholte schwere Anfallstätigkeit führt möglicherweise zu einem Fortschreiten der Hippokampusklerose, weshalb in den meisten Zentren bei nachgewiesener Medikamentenresistenz heute eine frühe chirurgische Resektion des Herdes angestrebt wird.

### Danksagung

Die Arbeiten der Gruppe wurden in den vergangenen Jahren durch den Fonds zur Förderung der wissenschaftlichen Forschung und das Human Frontier Science Programm unterstützt. Der Autor dankt Fr. Dr. Susanne Pirker, Prof. Dr. Eugen Trinka und Mag. Meinrad Drexel für Hilfe bei der Erstellung des Manuskripts und Diskussionen.

### Literatur

- Engel, J., Jr. (1996): Introduction to temporal lobe epilepsy. *Epilepsy Res.* 26: 141-150.  
 Sommer, W. (1880): Erkrankung des Ammons-hornes als ätiologisches Moment der Epilepsie. *Arch Psychiatr Nervenkrankh.* 10: 631-675.  
 Sperk, G. (1994): Kainic acid seizures in the rat. *Prog Neurobiol.* 42: 1-32.  
 Steinlein, O.K. (2004): Genetic mechanisms that underlie epilepsy. *Nat Rev Neurosci.* 5: 400-408.  
 Vezzani, A. und Granata T. (2005): Brain inflammation in epilepsy: experimental and clinical evidence. *Epilepsia.* in press.  
 Vezzani, A. und Sperk, G. (2004): Overexpression of NPY and Y2 receptors in epileptic brain tissue: an endogenous neuroprotective mechanism in temporal lobe epilepsy? *Neuropeptides.* 38: 245-252.

Eine ausführlich Literaturliste kann vom Autor per e-mail angefordert werden

### Kurzbiographie

Univ. Prof. Dr. phil, Mag. pharm. Günther Sperk studierte Pharmazie und promovierte in Biochemie mit einer Dissertation über oxidative Phosphorylierung in Pflanzenmitochondrien. In den Jahren 1976/77 arbeitete er als Research Fellow am Massachusetts General Hospital, Department for Psychiatry der Harvard Medical School. Er beschäftigte sich dort mit Serotoninrezeptoren und spezifischen Lösionsmodellen des serotoninergeren Systems. In den Jahren 1978-1982 war er als Universitätsassistent am Institut für Biochemische Pharmakologie an der Universität Wien tätig, wo er sein Interesse für die Neurochemie aminergere Systeme, hier vorwiegend in den Basalganglien der Ratte und des Menschen, vertiefte und erste Arbeiten über GABA-Rezeptoren durchführte. Nach seiner Habilitation übernahm er 1982 die Leitung der Abteilung für Neuropharmakologie am Pharmakologischen Institut in Innsbruck und wurde 1991 zum Universitätsprofessor ernannt. Sein primäres wissenschaftliches Arbeitsgebiet liegt in der molekularen Epilepsiegrundlagenforschung, hier insbesondere den Veränderungen peptiderger und GABA-erger Systeme im Rahmen der Temporallappenepilepsie.

### Korrespondenzadresse

Univ. Prof. Dr. phil, Mag. pharm.  
**Günther Sperk**  
 Institut für Pharmakologie  
 Medizinische Universität Innsbruck  
 Peter-Mayr-Str. 1a, 6020 Innsbruck  
 Tel.: 0043-512-5073710  
 e-mail: guenther.sperk@uibk.ac.at



# Vitamin A im Gehirn: Die Bedeutung der Retinsäure-Signaltransduktion für das adulte Nervensystem

Jörg Mey

## Zusammenfassung

Für die meisten biologischen Funktionen von Vitamin A ist Retinsäure (RA) verantwortlich. Eine Ausnahme ist die Phototransduktion im Auge. RA entsteht durch Oxidation von Vitamin A und wirkt als transkriptioneller Aktivator. Nachdem ihre Bedeutung als Morphogen in der Embryonalentwicklung schon lange bekannt war, hat sich in den vergangenen Jahren gezeigt, dass RA auch wichtige Funktionen im adulten Nervensystem erfüllt: Dazu gehören Einflüsse auf neuronale Plastizität bei Lernprozessen im Hippokampus, auf die synaptische Signalübertragung in der Retina und die Regulation von physiologischen Reaktionen nach Verletzungen in ZNS und PNS. Außerdem wird eine Beteiligung der RA-Signaltransduktion an neurologischen und psychiatrischen Erkrankungen vermutet.

## Abstract

**Vitamin A in the brain: the role of the retinoic acid signal transduction in the adult nervous system.**

Retinoic acid (RA), a derivative of vitamin A, is a transcriptional activator that fulfills important developmental functions by regulating pattern formation and differentiation of the nervous system. It has recently come to light that many of the same processes that RA controls in the embryo are involved in the regulation of plasticity and regeneration in the adult brain as well. This review summarizes some of the discoveries regarding the involvement of retinoids in neuronal plasticity and in physiological reactions to injury. In addition, recent studies are discussed that implicate RA in Parkinson's, Huntington's and Alzheimer's disease, in amyotrophic lateral sclerosis, depression and in schizophrenia.

**Key words:** retinoic acid, regeneration, spatial learning, synaptic plasticity

## Einleitung

Die australische Polarexpedition von 1912 nahm ein tragisches Ende. Noch 300 Meilen vom Basislager entfernt hatten die beiden Überlebenden des letzten Schlittenteams ihre Vorräte aufgebraucht und ernährten sich bereits vom Fleisch der erschöpften Schlittenhunde, die sie nach und nach töten mussten. Dann erkrankten die Polarforscher selbst: Ihre Haare fielen aus, die Haut löste sich an den Beinen, dann überall vom Körper, die Männer litten an Durchfall und Unterleibschmerzen. Der schwächere der beiden, der die Leber der Schlittenhunde gegessen hatte, fiel ins Delirium und starb. Douglas Mawson, der Leiter der Expedition, erreichte schließlich ein Proviantlager und konnte gerettet werden. Die Forscher litten nicht nur an Entkräftung und Hunger. Mawson und sein verstorbener Kamerad waren einer Vergiftung zum Opfer gefallen. Dies ist eine der ersten Beschreibungen von

Hypervitaminosis A: Schlittenhunde und andere fleischfressende Polartiere enthalten extrem große Mengen Vitamin A, das vor allem in der Leber angereichert ist. Vitamin A wird durch Oxidation zu Retinsäure (RA) umgewandelt. RA beeinflusst vor allem Zellen, die sich noch teilen und differenzieren. Während schon lange bekannt ist, dass Vitamin-A-Mangel sowie Überdosierung zu Entwicklungsschädigungen führen, wird in den letzten Jahren auch die Bedeutung von RA im adulten Nervensystem untersucht. Davon ist hier die Rede.

RA steuert Genexpression: Sie bindet an spezifische Rezeptormoleküle, die ligandenaktivierte Transkriptionsfaktoren darstellen. Es gibt zwei Familien von Retinoidrezeptoren, drei Retinsäure-Rezeptoren (RAR $\alpha$ , RAR $\beta$  und RAR $\gamma$ ) sowie drei Retinoid-X-Rezeptoren (RXR $\alpha$ , RXR $\beta$  und RXR $\gamma$ ). Um an RA-responsive Elemente (RARE) auf der DNA zu binden, heterodimerisiert ein RAR mit einem RXR. Die zeitliche und

räumliche Aktivität von RA wird vor allem durch die lokale Aktivität von RA-synthetisierenden Enzymen reguliert (RALDH-1, -2, -3; Abbildung 1). Daneben spielen zelluläre Retinoid-bindende Proteine eine Rolle, indem sie den Retinoid-Metabolismus beeinflussen (CRBP-I, CRBP-II, CRABP-I) oder den Transport von RA aus dem Zytoplasma in den Zellkern fördern (CRABP-II). Auch für die Beendigung der Signaltransduktion sind verschiedene Mechanismen bekannt, unter anderem der Abbau von RA durch Cytochrom p450 Oxidasen (Cyp26A1, -B1, -C1) und Inhibition der Transkriptionsmaschinerie (COUP-TF, N-CoR, SMRT).

## Neuronale Plastizität und Lernen

### *Verhaltensversuche zum räumlichen Lernen.*

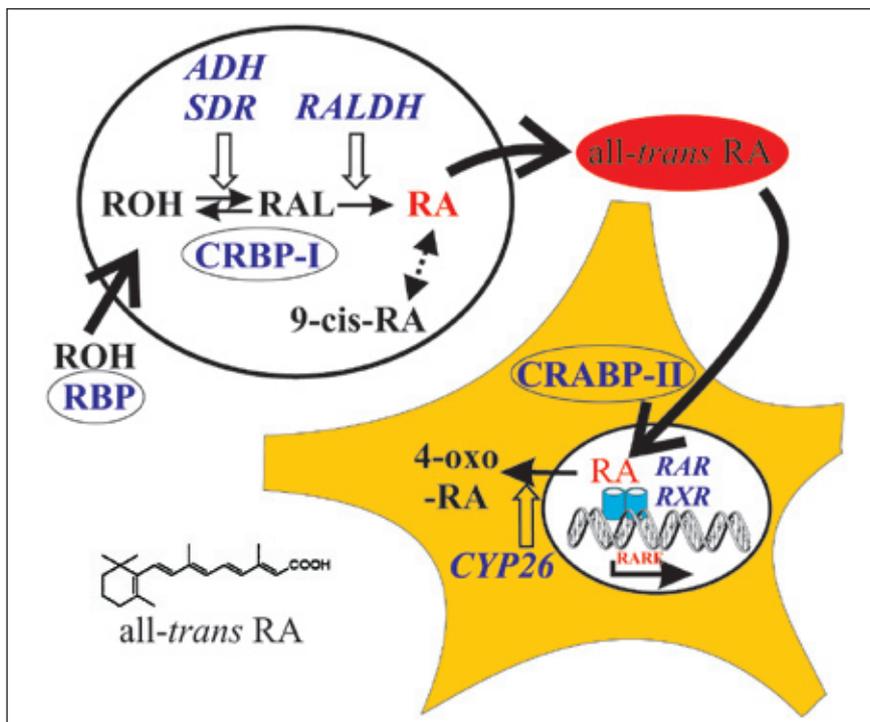
Die Tatsache, dass Retinsäure an Lernprozessen beteiligt ist, wurde in Verhaltensexperimenten mit Vitamin-A-deprivierten Ratten und mit Mäusen entdeckt, denen bestimmte Retinoid-Rezeptoren fehlten. Diese Tiere zeigen deutliche Gedächtnisdefizite in Morris Water Maze. Bei diesem Testaufbau schwimmen die Tiere in einem runden Wassertank und lernen, eine dicht unter der Oberfläche verborgene Plattform zu lokalisieren. An Vitamin-A-Mangel leidende Tiere sowie RAR $\beta$ -knockout Mäuse brauchten wesentlich länger, um die Position der Plattform zu finden (Chiang et al. 1998). Die Ergebnisse eines anderen Verhaltensexperimentes sind in Abbildung 2a dargestellt. Hier laufen Ratten vom Zentrum in ein sternförmiges „Labyrinth“ mit acht nach außen gerichteten Armen (*radial maze*) und suchen nach Futter. Um eine Belohnung zu erhalten, müssen sich die Tiere erinnern, ob sie bestimmte Arme bereits abgesucht haben. Man sieht, dass im Laufe der Zeit bei normalen Ratten die Zahl der Fehlversuche stetig abnimmt, während Vitamin-A-deprivierte Tiere dies viel schlechter lernen. Die Lernfähigkeit derselben Ratten kann durch anschließende Gabe von Vitamin A wieder hergestellt werden (Cocco et al. 2002). Verschiedene andere Versuche haben diese Ergebnisse bestätigt und darüber hinaus gezeigt, dass Beeinträchtigungen des Retinoid-Signalwegs am altersabhängigen Rückgang der Lernfähigkeit beteiligt sind (Etchamendy et al. 2002).

### *Synaptische Plastizität im Hippokampus.*

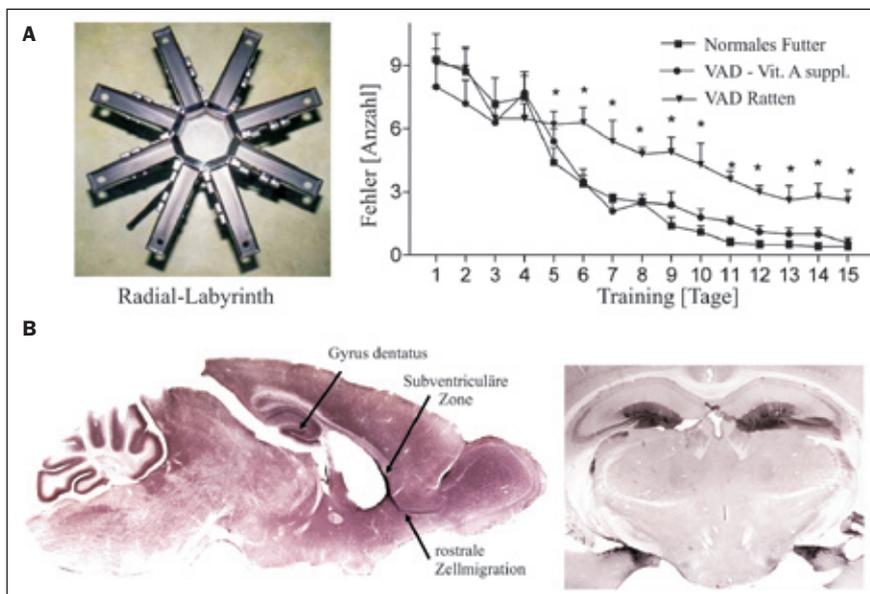
An der Übertragung vom Kurzzeit- in das Langzeitgedächtnis ist die Hippokampus-Formation im Temporallappen des cerebralen Kortex beteiligt. In der CA1-Region des Hippokampus findet man Pyramidenzellen, an denen die plastischen Veränderungen der Langzeitpotenzierung (*long term potentiati-*

on, LTP) besonders gut untersucht sind, und man nimmt an, dass dieses Phänomen auch dem assoziativen Lernen zu Grunde liegt. Bei LTP reagiert eine Nervenzelle auf einen konstanten Reiz deutlich stärker, wenn dieser mit einer gleichzeitigen Depolarisation des Neurons gepaart ist. Die Zelle assoziiert also den Reiz mit einem anderen, starken Stimulus und produziert deshalb höhere exzitatorische postsynaptische Potentiale. Wie der Name andeutet, kann diese Verstärkung der Reizantwort sehr lange anhalten. Üblicherweise untersucht man LTP elektrophysiologisch an Gehirnschnitten, die noch einige Zeit kultiviert werden. Untersuchungen mit den schon erwähnten *knockout*-Mäusen ergaben, dass der RAR $\beta$ -Rezeptor für LTP notwendig ist. Für einen ähnlichen Prozess, die Langzeitdepression (LTD), sind sowohl RAR $\beta$  als auch RXR $\gamma$  notwendig (Chiang et al. 1998; Misner et al. 2001). Da RA neuronale Entwicklungsprozesse steuert und den experimentellen Mäusen schon während ihrer Embryonalentwicklung die entsprechenden Rezeptoren fehlten, lassen diese Daten noch offen, ob RA direkt an Lernprozessen und LTP/LTD beteiligt ist. Denn Blockade des RA-RAR $\beta$ /RXR $\gamma$ -Signalwegs könnte auch zu embryonalen Fehlentwicklungen führen, die mittelbar die physiologischen Prozesse im Hippokampus beeinträchtigen. Ultrastrukturelle und physiologische Untersuchungen der Synapsen im Hippokampus scheinen dies jedoch auszuschließen (Chiang et al. 1998). Direkte Einflüsse von RA auf synaptische Aktivität wurden im visuellen System nachgewiesen: RA ist an der Lichtadaptation beteiligt (Weiler et al. 1998), steuert den Öffnungszustand elektrischer Synapsen zwischen Horizontalzellen und beeinflusst die Bildung von *spinules* in den Verbindungen zwischen Photorezeptoren und Horizontalzellen (Übersicht: Weiler et al. 2001).

Wie im Zusammenhang mit der psychiatrischen Erkrankung der Depression gezeigt wurde, spielt RA eine Rolle bei der Regulation der Neurogenese im Gyrus dentatus des Hippokampus. Vitamin A und das Retinol-bindende Protein RBP sind einerseits notwendig für die Neubildung von Nervenzellen, und kurzzeitige (3 Tage) RA-Gabe bewirkt eine vermehrte Zellproliferation im Hippokampus, andererseits vermindert systemische Behandlung mit RA über einen längeren Zeitraum (6 Wochen) die Bildung neuer Nervenzellen im Gyrus dentatus und stört so Hippokampusabhängige Lernprozesse (Crandall et al. 2004). Da Retinsäure im Nervensystem in sehr geringen Konzentrationen vorkommt und es keinen gut funktionierenden Antikörper gibt, ist ihre lokale Verteilung nicht leicht zu messen. Statt



**Abb. 1: Retinsäure-Signaltransduktion.** In der oberen Zelle wird die Produktion des Signals gezeigt: Retinol (ROH) wird aufgenommen und in zwei Stufen zu RA oxidiert, außerdem möglicherweise isomerisiert. Das all-trans Isomer der RA wirkt lokal als parakrines Signal. Die intrazelluläre Signaltransduktion über Aktivierung liganden-gesteuerter Transkriptionsfaktoren (RAR/RXR) und der Abbau von RA sind in der Nervenzelle, unten, dargestellt. Eine Abkürzungsliste befindet sich am Ende des Artikels.



**Abb. 2: Retinsäure ist notwendig für räumliches Lernen.** (A) Räumliches Lernen von Ratten in einem Radial-Labyrinth wird gemessen durch die Abnahme der Fehler im Laufe des Trainings (rechts). Tiere erhielten entweder normales Futter, Nahrung ohne Vitamin A (VAD) oder Vitamin-A-Supplement nach 12 Wochen VAD; Mittelwerte +/- SD von 10 Tieren (Cocco et al. 2002). (B) Immunfärbung in einer RAREhspLacZ-Reportermaus zeigt Regionen endogener RA-Aktivität (links Parasagittal, rechts Transversalschnitt). RA-abhängige Gentranskription ist besonders hoch im Gyrus dentatus des Hippokampus und in der subventrikulären Zone, wo auch im adulten Gehirn neue Nervenzellen gebildet werden (Crandall et al. 2004).



dessen bedient man sich transgener Mäuse, bei denen LacZ ( $\beta$ -Galaktosidase) unter der Kontrolle eines RARE-Promotors als Reportergen dient. Die Analyse dieser Tiere bestätigt transkriptionelle Aktivität von RA im Hippokampus (Abbildung 2b) und weist auch auf andere Regionen hin, in denen Retinoide neurophysiologische Funktionen ausüben könnten. Dies sind vor allem die Netzhaut, das Rückenmark und der Bulbus olfactorius (Abbildung 2B).

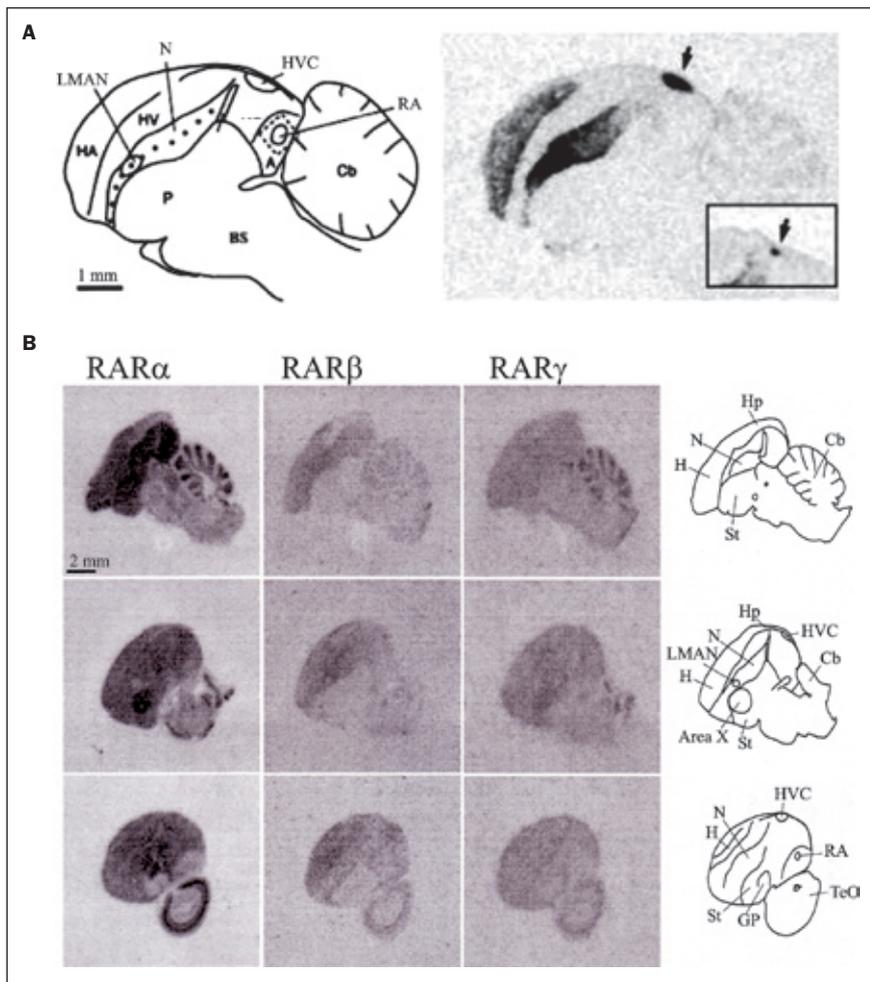
**Gesangslernen bei Singvögeln.** Zusätzlich zur Reportergenaktivität wurde die Verteilung von RA-synthetisierenden Enzymen

und Retinoid-Rezeptoren untersucht. Das ist auch bei anderen Tierarten möglich, z.B. bei Zebrafinken. An Singvögeln wurde ja zuerst entdeckt, dass im ZNS adulter Amnioten noch neue Nervenzellen gebildet werden. Angesichts der Tatsache, dass die Steuerung der Neurogenese eine wichtige Funktion von RA in der Embryonalentwicklung ist, verwundert es nicht, dass RA hier beteiligt ist. Auf der Suche nach Genen, die für das Gesangslernen männlicher Zebrafinken verantwortlich sind, stellte sich heraus, dass ein RA-produzierendes Enzym (zRALDH) spezifisch in Neuronen des *higher vocal*

*center* (HVC) exprimiert wird (Abbildung 3A; Denisenko-Nehrbass et al. 2000). Das HVC ist eine Region, die bei Singvögeln am Lernen des artspezifischen Gesangs beteiligt ist und in der sich neue Nervenzellen differenzieren. Außerdem kommt zRALDH in Regionen des anterioren Neostriatums vor, die ebenfalls am Gesangslernen beteiligt sind. Die zRALDH-exprimierenden Neurone im HVC projizieren zu einer Area X und sind zentral für das Lernen und die Reproduktion des artspezifischen Gesangs verantwortlich. Ähnliche Ergebnisse fand man auch bei anderen Singvögelarten. Um die kausale Beteiligung von RA am Gesangslernen zu beweisen, haben Denisenko-Nehrbass und Mitarbeiter Kristalle des RALDH-Inhibitors Disulfiram beidseitig in die Nähe des HVC implantiert und zwar in Zebrafinkenmännchen, während und nach der für den Gesangerwerb sensitiven Periode. Die Analyse der Vokalisation der behandelten Tiere offenbarte, dass Vögel, bei denen die RA-Synthese während der sensitiven Phase blockiert war, Störungen in der Gesangsproduktion hatten. An anderen Stellen im Gehirn und zu anderen Zeiten konnte Disulfiram diesen Effekt nicht auslösen. Die Ergebnisse zeigten also, dass RA für die plastischen Prozesse während des Lernvorgangs notwendig ist, aber nicht für die Produktion des einmal gelernten Gesangs. Welche molekularen Mechanismen hier involviert sind, ist noch nicht geklärt. Jüngste Untersuchungen zur Verteilung von RAR deuten aber darauf hin, dass klassische Signalwege der RA-abhängigen Genregulation aktiviert werden (Abbildung 3B; Jeong et al. 2005).

**Verletzungen von Rückenmark und peripherem Nervensystem**

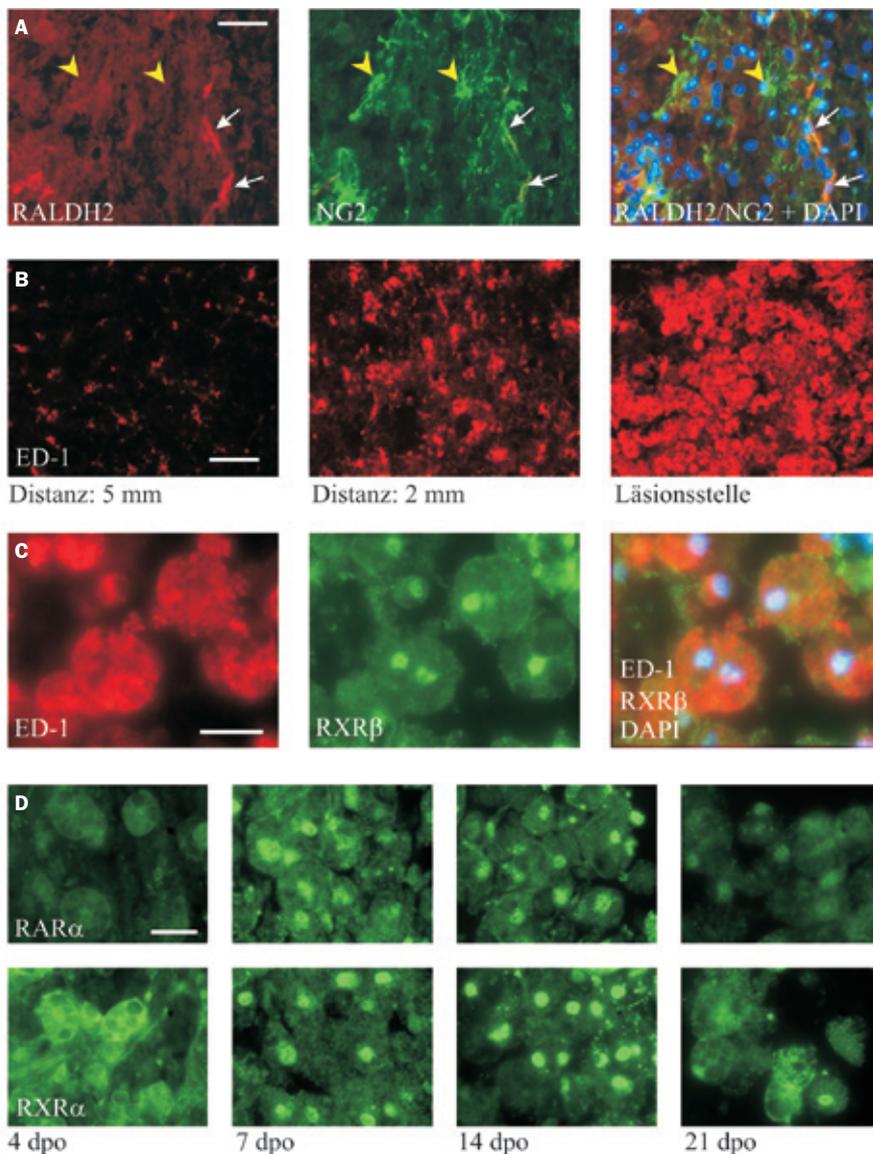
**Nervenregeneration in vitro.** Die Tatsache, dass RA neuronale Differenzierung induzieren kann, macht man sich mit einer Reihe von Zelllinien zu Nutze, die nach RA-Behandlung als Modellneurone in vitro dienen. Auch Stammzellen und Neuronenvorläuferzellen können durch RA zur Differenzierung gebracht werden, wobei dies immer das Auswachsen von Neuriten impliziert. In Primärzellkulturen und Organkulturen fördert RA das Neuritenwachstum unter anderem von sensorischen, sympathischen oder cerebellaren Neuronen, retinalen Ganglienzellen und Motoneuronen (Übersicht: Mey 2006). In Dorsalwurzelganglien bewirkt RA Neuritenregeneration von Nervenzellen, deren Überleben von den Neurotrophenen NGF oder NT3 abhängt. Dabei fand man sogar heraus, dass die Effekte von NGF über den RA-Signaltransduktionsweg vermittelt werden: NGF induziert die Expression von



**Abb. 3: RALDH und RAR $\alpha$  im Gehirn männlicher Zebrafinken sind in Strukturen exprimiert, die am Gesangslernen beteiligt sind. (A) mRNA des RA-synthetisierenden Enzyms zRALDH, dargestellt durch *in situ* Hybridisierung im Parasagittalschnitt eines Zebrafinkenmännchens. Die stärkste Enzymexpression und vermutlich die Orte höchster RA-Synthese sind in HVC (Pfeil) und LMAN im Nidopallium; rostral: links. Inset: geringere zRALDH-Signale im HVC eines adulten Weibchens, gleicher Maßstab (Denisenko-Nehrbass et al., 2000). (B) Expression von RAR $\alpha$ ,  $\beta$ ,  $\gamma$  im Gehirn von Zebrafinkenmännchen; besonders RAR $\alpha$  ist auch in Kernen des Gesangssystems stark exprimiert. Drei parasagittale Schnittebenen, rostral: links; anatomische Abkürzungen: Cb – Cerebellum, GP – Globus pallidus, H – Hyperpallium, Hp – Hippokampus, HVC – higher vocal center, LMAN – lateral magnocellular nucleus of the anterior nidopallium, N – nidopallium, RA – robust nucleus of arcopallium, St – striatum, TeO – Tectum opticum (Jeong et al. 2005).**

RALDH2, dieses Enzym katalysiert die RA-Synthese, und RA aktiviert dann Genexpression via  $RAR\beta$ , was die beobachteten zellulären Antworten verursacht (Corcoran and Maden 1999). Im embryonalen Rückenmark von Ratten und Mäusen exprimieren Neurone  $RAR\beta_2$  (eine Spliceform von  $RAR\beta$ ), während dies bei juvenilen und adulten Tieren nicht mehr der Fall ist. Der Verlust des RA-Rezeptors korreliert mit der Abnahme an Regenerationsfähigkeit in diesem Gewebe. Es wurde deshalb versucht, mit viraler Überexpression von  $RAR\beta_2$  in adulten Rückenmarksexplantaten axonale Regeneration auszulösen. Das ist tatsächlich gelungen (Corcoran et al. 2002a). Aufgrund dieser hoffnungsvollen Ergebnisse werden inzwischen Versuche unternommen, Manipulationen des RA-Systems zur Förderung der Regeneration im ZNS einzusetzen.

**Rückenmarksverletzungen.** Versuche mit Kontusionsverletzungen haben gezeigt, dass Läsionen des Rückenmarks die RA-Signaltransduktion aktivieren. Bei diesen Experimenten fällt ein leichtes Gewicht aus definierter Höhe auf das freigelegte Rückenmark einer tief anästhesierten Ratte. Im Gewebe um den Ort einer solchen Verletzung wurde die RALDH2-Aktivität gemessen. Während zwei bis drei Wochen nach Läsion kommt es zu einer signifikanten Zunahme der lokalen Retinsäure-Synthese. Die RA stammt von Zellen der Hirnhäute sowie einer Population von Gliazellen, die das Chondroitinsulfat-Proteoglykan NG2 sowie RALDH2 exprimieren (Abbildung 4A; Mey et al. 2005). Welche Funktion hat diese RA-Freisetzung und auf welche Zellen wirkt sie? Neben Nervenzellen, die  $RAR\alpha$  und verschiedene RXR besitzen, scheinen vor allem Makrophagen auf das RA-Signal zu reagieren. Unmittelbar nach der Kontusion exprimieren aktivierte Makrophagen  $RAR\alpha$ ,  $RXR\alpha$ ,  $RXR\beta$  und  $RXR\gamma$  vor allem im Zytosol, was der Funktion dieser Rezeptoren als ligandengesteuerte Transkriptionsfaktoren eigentlich zuwider läuft. Parallel mit der Zunahme der lokalen Syntheseaktivität von RALDH2 verlagern sich die Rezeptoren dann aber in den Zellkern der Makrophagen (Abbildung 4B-D; Schrage et al. 2006). In Zellkulturen wurden Effekte von RA auf die Genexpression von Astrozyten und Makrophagen beobachtet. Einige dieser Versuche demonstrieren eine entzündungsmindernde Wirkung, indem RA die Expression proinflammatorischer Zytokine sowie von Enzymen der Prostaglandinsynthese hemmt. Es ist deshalb wahrscheinlich, dass RA an der Regulation der verletzungsinduzierten Antworten von Glia und Makrophagen beteiligt ist.



**Abb. 4: RA-Synthese und Verlagerung von Retinoidrezeptoren nach Rückenmarksverletzung.** (A) Immunhistochemische Doppelfärbung zeigt RALDH2 (rot, links) in einer Subpopulation von NG2-positiven Gliazellen (grün, mitte) 7 d nach einer Kontusionsverletzung im Rückenmark der Ratte. Diese RALDH2+/NG2+ Zellen (weiße Pfeile) sind im unverletzten Gewebe nicht sichtbar. DAPI-Färbung markiert Zellkerne im Bild der übereinandergelegten Fluoreszenzphotos (blau, rechts); gelbe Pfeilspitzen: RALDH2-/NG2+ Zellen (Mey et al. 2005). (B) ED1-Immunfärbung zeigt die in Richtung der Läsion zunehmende Entzündungsreaktion, 7 d nach Verletzung. (C) ED1-positive Mikroglia/Makrophagen in der Kontusionsstelle exprimieren  $RXR\beta$  im Zellkern. (D) Transiente Verlagerung der  $RAR\alpha$ - und  $RXR\alpha$ -Immunreaktivität vom Zytosol in die Zellkerne aktivierter Mikroglia/Makrophagen; Maßstabsbalken in allen Fotos 20µm (Schrage et al. 2006).

**Verletzungen peripherer Nerven.** Obwohl RALDH2 und fast alle RAR und RXR im PNS vorkommen, ergeben Analysen der transgenen RA-Reporterermäuse, dass im unverletzten Nerv keine RA-induzierte Genexpression vorliegt. Dies ändert sich jedoch, wenn z.B. der Ischiasnerv gequetscht wird. Unmittelbar distal von der Verletzung beobachtete man während des Zeitraums

der axonalen Regeneration eine vorübergehende Zunahme der lokalen Reporterexpression (Abbildung 5). Auf molekularer Ebene wurde diese Genaktivierung von einer starken Zunahme des zellulären Retinol-bindenden Proteins CRBP-I und des zellulären RA-bindenden Proteins CRABP-II begleitet (Zhelyaznik et al. 2003). CRABP-II ist vermutlich am Transfer der RA vom Zytosol



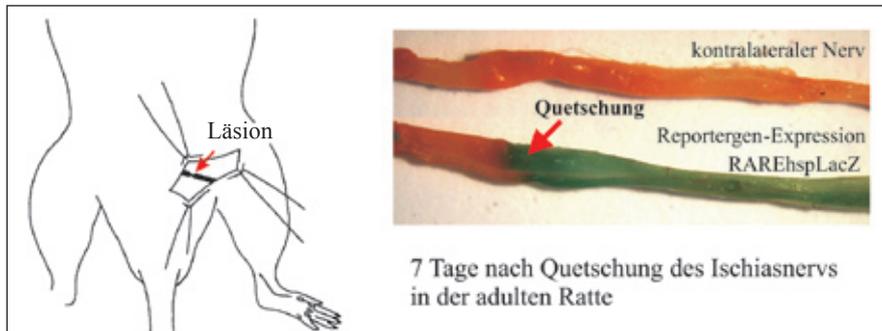
in den Zellkern der Zielzellen beteiligt. Daneben gibt es auch eine Hochregulation der Proteine von  $RAR\alpha$ ,  $RAR\beta$  und  $RXR\alpha$ , und ähnlich wie im Rückenmark findet eine Verlagerung von Rezeptoren in die Zellkerne von Makrophagen statt. In zwei Studien mit Nagern wurde RA bereits eingesetzt, um periphere Nervenregeneration *in vivo* zu fördern. Nach autologer Nerventransplantation führten lokale RA-Injektionen zu einer höheren Zahl regenerierter, myelinisierter Axone,

Neurodegeneration. Man hat nun nach Genen gesucht, die im Striatum anders exprimiert werden als in gesunden Tieren. Dabei fand man eine verminderte Expression von  $RXR\gamma$  und außerdem 22 weitere Gene, die alle RA-abhängig reguliert werden. Zu diesen gehörte der Dopamin-D2-Rezeptor, in dessen Promotor sich ein RARE befindet, und der in der Embryonalentwicklung durch RA induziert wird. Ähnliches gilt für den D1-Rezeptor. Mutationen des D2-Rezeptors bewirken

gefunden, wird vermutet, dass geringere RA-Synthese zum Sterben der Motoneurone bei ALS beiträgt (Corcoran et al. 2002b).

**Schizophrenie.** Eine Anzahl von Genen des RA-Signalwegs befindet sich an chromosomalen Loci, die mit der erblichen Disposition für Schizophrenie in Verbindung gebracht werden. Dazu kommt, dass Missbildungen aufgrund von erhöhter RA-Exposition im Mutterleib – das sind unter anderem vergrößerte Hirnventrikel, Microcephalie, Missbildungen des Schädels und der Finger – statistisch auch mit Schizophrenie assoziiert sind. Aufgrund dieser Beobachtungen hat Goodman die Hypothese aufgestellt, dass Störungen der RA-Signaltransduktion während der Embryonalentwicklung eine größere Anfälligkeit für diese Krankheit später im Leben bewirken (Goodman 1998). RA ist an der Regulation der Differenzierung und Migration der Neuralleistenzellen beteiligt, und Fehler bei diesen Prozessen könnten die beobachteten Anomalien erklären. Eine andere mögliche Beziehung zwischen RA und Schizophrenie ergibt sich dadurch, dass RA die Expression von *reelin* durch Methylierung seines Promotors beeinflusst. Reelin ist eine sezerniertes Protein der extrazellulären Matrix und eines der wenigen Proteine, für deren Beteiligung bei der Entstehung von Schizophrenie es gute Indizien gibt: Reelin fördert die Synaptogenese GABAerger Neurone und ist im Gehirn schizophrener Patienten vermindert. Sollte sich diese Kausalbeziehung erhärten, würde RA hier über einen entwicklungs-genetischen Mechanismus adulte Gehirnfunktionen beeinflussen.

**Depression.** Als Medikament wird RA hauptsächlich zur Behandlung von schwerer Akne eingesetzt und oral verabreicht (isotretinoin, 13-cis-RA). Schon seit längerem gibt es Behauptungen, dass diese Medikation zu Depressionen führen kann. Verschiedene Fallbeschreibungen scheinen die Vermutung zu belegen. Wenngleich der Zusammenhang in einer klinischen Studie nicht bestätigt werden konnte, untersuchen inzwischen mehrere Arbeitsgruppen psychische Wirkungen der RA-Therapie. Jüngste Ergebnisse zur Neurogenese im Hippokampus weisen auf einen relevanten Mechanismus hin. Steroidhormone, die stressinduzierte Depression hervorrufen, vermindern die Neurogenese im Hippokampus, während Antidepressiva die Neurogenese lokal verstärken. An Mäusen wurde inzwischen gezeigt, dass trizyklische Antidepressiva sowie SSRIs ihre Wirkung nur entfalten, wenn Zellproliferation im Gyrus dentatus möglich ist. Aufgrund der Effekte von RA auf die Neurogenese ist eine Störung dieser Prozesse durch RA wahrscheinlich. Tatsächlich konnten McCaffery und Mitar-



**Abb. 5: RA-abhängige Genexpression nach Verletzung des Ischiasnervs. Schematische Darstellung der Quetschung des Nerven (links) und Nachweis der RA-Aktivität durch  $\beta$ -Galaktosidase Reaktion im Ischiasnerv der RAREhspLacZ-Reportermaus. Im Gegensatz zum unverletzten kontralateralen Nerv ist im gequetschten Ischiasnerv 7 d nach Verletzung eine deutliche Färbung sichtbar; Pfeil: Ort der Quetschung, rechts = distal (Zhelyaznik et al. 2003).**

und in einem Diabetes-Modell an der Ratte konnten systemische Anwendungen von RA die Diabetes-Neuropathie vermindern und sensorische Verhaltensparameter verbessern. Diese Versuche zeigen, dass RA auch plastische Veränderungen in ZNS und PNS beeinflusst, die durch Verletzungen bedingt sind (Übersicht: Mey 2006).

### Psychiatrische und neurologische Erkrankungen

Der Retinsäure-Signalweg ist in einer Reihe neurologischer und psychiatrischer Krankheiten involviert, wobei vielfach Entwicklungsstörungen vorliegen (Abbildung 6).

**Chorea Huntington und Parkinsonsche Krankheit.** In den Basalganglien werden verschiedene Retinoidrezeptoren exprimiert, während RA selbst aus der *Substantia nigra* stammt. Die dopaminergen Neurone dort haben das Enzym RALDH1, das entlang der nigrostriatalen Projektion ins Vorderhirn transportiert wird und dort RA synthetisiert (McCaffery und Dräger 1994). Einen Hinweis auf die Bedeutung von RA für die Funktion der Basalganglien gibt eine transgene Mauslinie, die einen Teil des humanen Huntingtin-Gens mit einer CAG-repeat Expansion trägt. Diese Tiere, die als Modell zur Erforschung von Chorea Huntington eingesetzt werden, erleiden eine progressive

Symptome, die der Parkinsonschen Krankheit ähnlich sind, so dass RA schon vor längerem mit der Ätiologie dieser Erkrankung in Zusammenhang gebracht wurde (Krezel et al. 1998). Ein weiterer Hinweis ergibt sich aus Erfahrungen mit Disulfiram, einem Inhibitor von Aldehyd-Dehydrogenasen, der bei Aversionstherapie gegen Alkoholismus eingesetzt wird. Disulfiram, das die Synthese von RA im Striatum vermindert, kann Degeneration in den Basalganglien und entsprechende motorische Symptome auslösen.

**Degeneration von Motoneuronen.** Im Rückenmark von Vitamin-A-deprivierten Ratten fand man einen Verlust von Motoneuronen. Dies war begleitet von Astrozytose, einer Akkumulation von Neurofilamenten sowie einer verminderten Expression an  $RAR\alpha$  (Corcoran et al. 2002b). Wie eine Reihe entwicklungsbiologischer Arbeiten Ende der 1990er Jahre gezeigt hatte, wird RA für die Differenzierung von Interneuronen und Motoneuronen im Rückenmark gebraucht. Es scheint, dass sie auch für das weitere Überleben und die Physiologie dieser Zellen notwendig ist. Bei Patienten, die an spontaner amyotropher Lateralsklerose (ALS) verstorben waren, wurde Rückenmarksgewebe entnommen und hinsichtlich des RA-Signaltransduktionswegs untersucht. Da man in diesen Gewebeprobe eine signifikante Verminderung von  $RAR\alpha$  und RALDH2

beiter zeigen, dass chronische Applikation einer klinischen Dosis von RA (1 mg/kg/d 13-cis RA, über 13 Wochen) sowohl die Neurogenese im Hippokampus vermindert als auch Hippokampusabhängige Gedächtnisprozesse stört (Crandall et al. 2004). Für die Genregulation der Körnerzellen im Gyrus dentatus ist RA besonders wichtig (Abbildung 2), und Gabe von RA scheint vor allem Zellen oberhalb der CA3-Region zu betreffen.

**Alzheimersche Krankheit.** Ähnlich wie im Zusammenhang mit Schizophrenie waren es zuerst genetische Studien an Patienten mit Alzheimer'scher Demenz (AD), die auf die Beteiligung von Retinoiden hinwiesen: Chromosomale Marker für AD sind an Orten lokalisiert, die auch Gene der RA-Signaltransduktion einschließen: Retinoidrezeptoren, Retinoidbindende Proteine und RA-abbauende Enzyme. In Zellkulturen fand man eine Regulation von AD-assoziierten Proteinen (*presenilins*; *amyloid precursor protein*, APP) durch RA. Neben diesen indirekten Befunden zeigte eine Studie, dass Vitamin-A-Mangel bei Ratten nach einem Jahr eine Anreicherung von Amyloid beta Protein im cerebralen Kortex zur Folge hatte, und in alten Ratten konnte durch tägliche Gabe von RA die Expression von APP im Hippokampus verringert werden. Postmortem Untersuchungen von AD-Patienten ergaben weniger RAR $\alpha$  und RALDH2 als bei Kontrollpersonen (Corcoran et al. 2004). Schließlich weiß man, dass RA die Synthese und die Verfügbarkeit von Acetylcholin beeinflusst. Dies ist der Neurotransmitter, dessen Mangel direkt mit der Alzheimer'schen Krankheit in Zusammenhang gebracht wird. Es scheint also, dass Retinoide sowohl wegen antioxidativer Effekte (Retinol) als auch durch Genregulation am Fortgang der AD beteiligt sind.

### Schlussbemerkung

Bislang wurde Retinsäure in erster Linie als morphogenetischer Faktor betrachtet, dessen wichtigste Funktionen in der Embryonalentwicklung liegen. Diese Übersicht illustriert, dass Retinsäure auch an einer Vielzahl physiologischer Prozesse im adulten Nervensystem beteiligt ist (Abbildung 6). Was ist diesen Prozessen gemeinsam? In den meisten Fällen entfaltet RA ihre Wirkung auf transkriptioneller Ebene über die Aktivierung von RAR/RXR. (1) Ähnlich wie in der Embryonalentwicklung wird dabei die Differenzierung von Zellen gesteuert. Dabei kann es sich um Neurogenese handeln, etwa im Hippokampus und im Bulbus olfactorius, vielleicht auch nach degenerativen Prozessen, die z.B. durch Verletzung oder Ischämie ausgelöst werden. Andererseits werden im

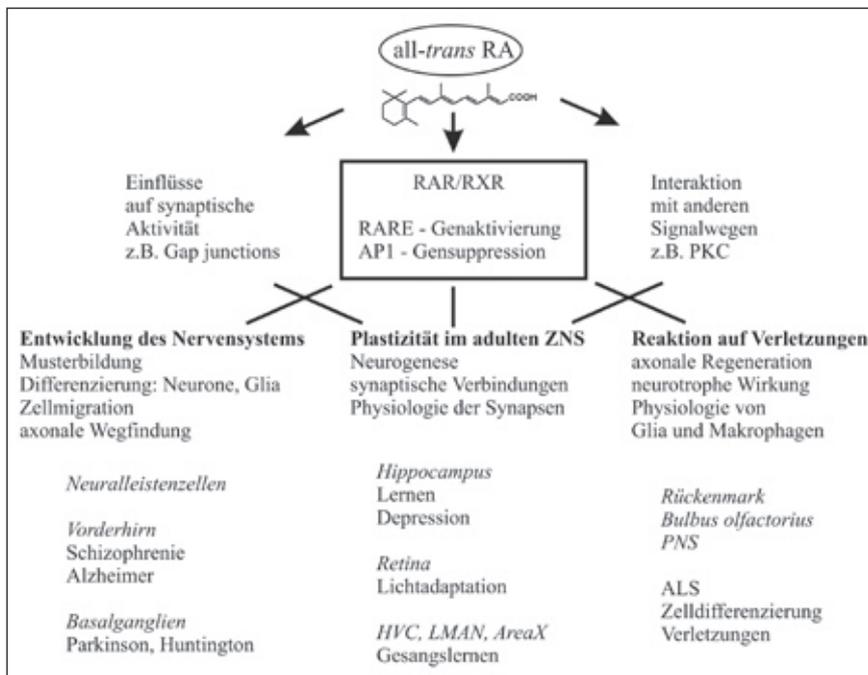


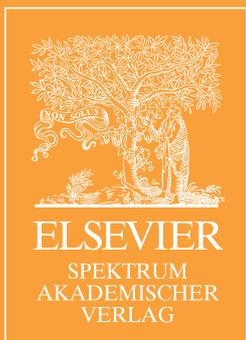
Abb. 6: Bedeutung von RA im adulten Nervensystem

adulten Nervensystem vor allem Gliazellen neu gebildet, wobei die Rolle von RA noch nicht gut untersucht ist. (2) In vollständig ausdifferenzierten Zellen vermag RA die Expression einzelner Gene zu beeinflussen. Hier sind auch nicht-neuronale Zellen Ziel des Signalwegs, z.B. Mikroglia/Makrophagen und verschiedene Gliazellen. RA scheint dabei synergistisch mit Neurotrophenen und Neurozytokinen an interzellulären Signalprozessen beteiligt zu sein. (3) Schließlich mehren sich Experimente, in denen RA auf nicht transkriptioneller Ebene mit anderen Signaltransduktionsmechanismen interagiert. Dazu gehören die direkte Regulation der synaptischen Übertragung in der Retina und die Modulation von Proteinkinasen. In den meisten dieser Fälle ist der genaue molekulare Mechanismus jedoch nicht geklärt.

### Literatur

- Chiang, M.-Y., Misner, D., Kempermann, G., Schikorski, T., Giguère, V., Sucov, H.M., Gage, F.H., Stevens, C.F. und Evans, R.M. (1998): An essential role for retinoid receptors RAR $\beta$  and RXR $\gamma$  in long-term potentiation and depression. *Neuron* 21: 1353-1361.
- Cocco, S., Diaz, G., Stancampiano, R., Diana, A., Carta, M., Curreli, R., Sarais, L. und Fadda, F. (2002): Vitamin A deficiency produces spatial learning and memory impairment in rats. *Neuroscience* 115: 475-482.
- Corcoran, J. und Maden, M. (1999): Nerve growth factor acts via retinoic acid synthesis to stimulate neurite outgrowth. *Nat Neurosci* 2: 307-308.

- Corcoran, J., So, P.L., Barber, R.D., Vincent, K.J., Mazarakis, N.D., Mitrophanous, K.A., Kingman, S.M. und Maden, M. (2002a): Retinoic acid receptor beta2 and neurite outgrowth in the adult mouse spinal cord in vitro. *J Cell Sci* 115: 3779-3786.
- Corcoran, J., So, P.L. und Maden, M. (2002b): Absence of retinoids can induce motoneuron disease in the adult rat and a retinoid defect is present in motoneuron disease patients. *J Cell Sci* 115: 4735-4741.
- Corcoran, J., So, P.L. und Maden, M. (2004): Disruption of the retinoid signalling pathway causes a deposition of amyloid  $\beta$  in the adult brain. *Eur J Neurosci* 20: 896-902.
- Crandall, J., Sakai, Y., Zhang, J., Koul, O., Mineur, Y., Crusio, W.E. und McCaffery, P. (2004): 13-cis-retinoic acid suppresses hippocampal cell division and hippocampal-dependent learning in mice. *Proc Natl Acad Sci USA* 101: 5111-5116.
- Denisenko-Nehrbass, N.I., Jarvis, E., Scharff, C., Nottebohm, F. und Mello, C.V. (2000): Site-specific retinoic acid production in the brain of adult songbirds. *Neuron* 27: 359-370.
- Etchamendy, N., Enderlin, V., Marighetto, A., Vouimba, R.-M., Pallet, V., Jaffard, R. und Higeret, P. (2002): Alleviation of a selective age-related relational memory deficit in mice by pharmacologically induced normalization of brain retinoid signaling. *J Neurosci* 21: 6423-6429.
- Goodman, A.B. (1998): Three independent lines of evidence suggest retinoids as causal to schizophrenia. *Proc Natl Acad Sci USA* 95: 7240-7244.
- Jeong, J.K., Velho, T.A.F. und Mello, C.V. (2005): Cloning and expression analysis of retinoic acid receptors in the zebra finch brain. *J Comp Neurol* 489: 23-41.
- Krezel, W., Ghyselinck, N.B., Samad, T.A., Dupé, V., Kastner, P., Borelli, E. und Chambon, P.



# Aktuelle Neuerscheinungen Preiswerte Sonderangebote

## Bestellen können Sie

- ▶ telefonisch:  
+49 (0) 70 71 93 53 69
- ▶ per Fax:  
+49 (0) 70 71 93 53 93
- ▶ per mail:  
bestellung@elsevier.de

[www.elsevier.de](http://www.elsevier.de)

## ▶ Persönlichkeitspsychologie Fundiert und anschaulich!



1. Aufl. 2005, 772 S., 230 Abb., geb.  
€ 50,- / sFr 80,-; ISBN 3-8274-0488-6

### Jürgen Hennig / Petra Netter Biopsychologische Grundlagen der Persönlichkeit

Dieses Buch beleuchtet die wichtigsten in der Persönlichkeitspsychologie behandelten Eigenschaften in ihren biologischen Grundlagen aus der Perspektive der Neurophysiologie, Neurochemie, Psychoendokrinologie, Peripherphysiologie, Psychoneuroimmunologie und Genetik. Dabei finden sich in jedem dieser Kapitel zunächst die Grundlagen der biologischen Systeme und dann die Ergebnisse zu den faktorenanalytisch definierten Hauptbereichen der Persönlichkeit: Extra-Introversion, Neurotizismus-psychische Stabilität und Psychotizismus-Verträglichkeit sowie zu den jeweils zugehörigen verwandten Eigenschaften. Die Ergebnisse zeigen die Bedeutung biologischer Indikatoren für die Psycho-diagnostik und die Parallelität zwischen psychopathologischen und Persönlichkeitsdimensionen auf.

## ▶ Das große Lehrbuch der Neuropsychologie



Früher € 51,-  
jetzt € 25,-!

2. Aufl. 1996, 592 S., geb.  
Früher € 51,-,  
Jetzt € 25,- / sFr 40,-  
ISBN 3-8274-0052-X

### Brian Kolb / Ian Q. Whishaw Neuropsychologie

Das erfolgreich im deutschsprachigen Raum eingeführte Lehrbuch Neuropsychologie vermittelt die grundlegenden psychologischen, (entwicklungs)biologischen und anatomischen Kenntnisse über eine Vielzahl von Hirnfunktionen. Nach wie vor besticht das Lehrbuch durch Kompetenz, Informationsfülle und Klarheit der Darstellung. Das Buch empfiehlt sich Studenten der Psychologie und der Neurowissenschaften, eignet sich aber auch für Ärzte und Psychologen in Kliniken und Rehabilitationseinrichtungen.

## ▶ Verständliche Einführung in die Hirnforschung



Früher € 36,-  
jetzt € 18,-!

3. Aufl. 2001, 574 S.,  
225 Abb., geb.  
Früher € 36,-,  
jetzt € 18,- / sFr 29,-  
ISBN 3-8274-1080-0

### Richard Thompson Das Gehirn

In unseren Köpfen sitzt die wohl komplizierteste Struktur des Universums. Doch trotz der enormen Komplexität des Gehirns sind die fundamentalen Prinzipien, nach denen seine Bausteine – die Nervenzellen oder Neuronen – funktionieren, gar nicht so schwer zu begreifen. Diese breit angelegte Einführung vermittelt nicht nur faszinierende Einblicke in die biologischen Mechanismen der Verhaltenssteuerung, sondern gibt dem Leser auch das Rüstzeug für ein Verständnis der modernen Hirnforschung.

## ▶ Stress: Wirkungsketten, Gesundheitsrisiken und Stabilisierungsstrategien



Neu!

1. Aufl. 2005, 422 S., 150 Abb., geb.  
€ 39,50 / sFr 64,-  
ISBN 3-8274-1556-X

### Ludger Rensing et al. Mensch im Stress

Stress erleben wir immer wieder: seien es kurze Momente von Angst oder langfristige Belastungen in der Familie, am Arbeitsplatz oder durch Krankheit. Kurzer kontrollierbarer Stress kann stimulieren, intensive traumatische Ereignisse und Dauerstress verursachen dagegen oftmals psychische und physische Erkrankungen. Dieses erste interdisziplinäre Lehr-/Fachbuch zum Thema Stressphysiologie / Stressbewältigung analysiert u. a. die stressinduzierten Prozesse im Nerven- und Hormonsystem sowie auf der Ebene von Zellen und Molekülen. Dabei bringt es molekular- und zellbiologische, neuropharmakologische und medizinische, psychotherapeutische und psychoanalytische Erkenntnisse in verständlicher Form zusammen.

## ▶ Bewusstsein: Eines unserer letzten großen Geheimnisse



Neu!

2005, 504 S., 58 Abb., geb.  
€ 48,- / sFr 77,-  
ISBN 3-8274-1578-0

### Christof Koch Bewusstsein – ein neurobiologisches Rätsel

Ein Buch zu dem größten noch ungelösten Problem in der Biologie – geschrieben von einem der renommiertesten Neurowissenschaftler unserer Zeit. Der Autor erklärt das Gedanken-gerüst, das er und Francis Crick entwickelt haben, um das alte Leib-Seele-Problem zu verstehen. Wie Christof Koch in seinem Buch argumentiert, liegen dem Phänomen Bewusstsein eine besondere Gruppe von Nervenzellen, verteilt über kortikale und subkortikale Gehirn-areale, zugrunde. Diese Hypothese lässt sich durch gezielte neurobiologische Experimente beim Menschen, an Affen und anderen Säugern überprüfen.

Antworten auf diese Fragen werden ein neues Menschenbild prägen.

**Wissen was dahinter steckt. Elsevier.**

Sämtliche Preise verstehen sich zzgl. Versandkosten (im Inland: € 3,50 pro Lieferung) – Preise unter Vorbehalt

- (1998): Impaired locomotion and dopamine signaling in retinoid receptor mutant mice. *Science* 279: 864-867.
- McCaffery, P. und Dräger, U.C. (1994): High levels of retinoic acid-generating dehydrogenases in the meso-telencephalic dopamine system. *Proc Natl Acad Sci USA* 91: 7772-7776.
- Mey, J. (2006): A new target for CNS injury? The role of retinoic acid signaling after nerve lesions. *J Neurobiol*: in press.
- Mey, J., Morassutti, D., Brook, G., Liu, R.-H., Zhang, Y.-P., Koopmans, G. und McCaffery, P. (2005): Retinoic acid synthesis by a population of NG-2 positive cells in the injured spinal cord. *Eur J Neurosci* 21: 1555-1568.
- Misner, D.L., Jacobs, S., Shimizu, Y., de Urquiza, A.M., Solomin, L., Perlmann, T., De Luca, L.M., Stevens, C.F. und Evans, R.M. (2001): Vitamin A deprivation results in reversible loss of hippocampal long-term synaptic plasticity. *Proc Natl Acad Sci USA* 98: 11714-11719.
- Schrage, K., Koopmans, G., Joosten, E.A. und Mey, J. (2006): Reactive microglia/macrophages and neurons are targets of retinoic acid signaling after spinal cord contusion injury. *Eur J Neurosci* 23:285-295.
- Weiler, R., Pottek, M., Schultz, K. und Janssen-Bienhold, U. (2001): Retinoic acid, a neuromodulator in the retina. *Prog Brain Res* 131: 309-318.
- Weiler, R., Schultz, K., Pottek, M., Tieding, S. und Janssen-Bienhold, U. (1998): Retinoic acid has light-adaptive effects on horizontal cells in the retina. *Proc Natl Acad Sci USA* 95: 7139-7144.
- Zhelyaznik, N., Schrage, K., McCaffery, P. und Mey, J. (2003): Activation of retinoic acid signaling after sciatic nerve injury: upregulation of cellular retinoid binding proteins. *Eur J Neurosci* 18: 1033-1040.

Eine ausführliche Literaturliste kann beim Autor angefordert werden. Im Frühjahr 2006 wird eine Extraausgabe des *J. Neurobiol.* erscheinen, die dem Thema Retinoide im Nervensystem gewidmet ist.

#### Danksagung

Die Arbeiten des Verfassers wurden im Rahmen des SFB 542, Teilprojekt A6 gefördert. Für die dargestellten Experimente der eigenen Arbeitsgruppe sei Kirsten Schrage, Ilona Vollpracht-Crijns und Nina Zhelyaznik besonders gedankt. Wichtigen Anteil hat auch Peter McCaffery als Lehrer und Kooperationspartner.

#### Kurzbiographie

**Jörg Mey:** Studium der Geschichte, Philosophie und Biologie in Freiburg und Tübingen; Auslandsstudium in Kanada, 1987 Bachelor of Science der Brock University, St.Catharines, Ontario. 1990 Staatsexamen (Lehramt) in den Fächern Biologie und Geschichte. 1994 Promotion über Degeneration retinaler Ganglienzellen nach Sehnervenverletzung an der Universitäts-Augenklinik und am Max-Planck-Institut für Entwicklungsbiologie, Tübingen. 1994-96 Postdoc am Shriver Center/Harvard Medical School, Boston; 1996 Assistent am Institut für Biologie II der RWTH Aachen; 2000 Habilitation im Fach Zoologie; 2001-2003 Vertretungsprofessur für Allgemeine Biologie und Zellbiologie, dann für Zelluläre Neurobionik. Arbeitsgebiete: Nervenregeneration, neurogliale Interaktionen nach Verletzungen, Entwicklung des visuellen Systems, Retinoid-Signaltransduktion.

#### Liste der Abkürzungen

- AD** – Alzheimer's disease  
**ALS** – amyotrophic lateral sclerosis  
**ADH** – alcohol dehydrogenase  
**APP** – amyloid precursor protein  
**COUP-TF** – chick ovalbumin upstream transcription factor

- CRABP** – cellular retinoic acid binding protein  
**CRBP** – cellular retinol binding protein  
**Cyp** – cytochrome p450 oxidase  
**HVC** – higher vocal center  
**LTD** – long term depression  
**LTP** – long term potentiation  
**N-CoR** – nuclear corepressor  
**NGF** – nerve growth factor  
**NT** – neurotrophin  
**RA** – retinoic acid (Retinsäure)  
**RALDH** – retinaldehyde dehydrogenase  
**RAR** – retinoic acid receptor  
**RARE** – retinoic acid responsive element  
**RBP** – retinol binding protein  
**RXR** – retinoid X receptor  
**SDR** – short chain dehydrogenases reductases  
**SMRT** – silencing mediator for retinoid and thyroid hormone receptors  
**SSRI** – specific serotonin reuptake inhibitor  
**VAD** – vitamin A deprived.

#### Korrespondenzadresse

*Jörg Mey, Institut für Biologie II, RWTH Aachen  
 Kopernikusstraße 16, D-52074 Aachen  
 Tel.: +49 (0) 241 802 4852, Fax: +49 (0) 241 802 2133  
 e-mail: mey@bio2.rwth-aachen.de*

## STELLENMARKT



**Universitätsklinikum Tübingen**  
 Eberhard-Karls-Universität  
**UKT**  
 Universitätsklinikum Tübingen

In den Abteilungen Allgemeine Neurologie (Ärztl. Direktor: Prof. Dr. M. Weller) und Neurologie mit Schwerpunkt Neurodegeneration (Ärztl. Direktor: Prof. Dr. T. Gasser) der Neurologischen Klinik am Universitätsklinikum Tübingen ist ab sofort eine wissenschaftliche Rotationsstelle für eine/einen

**Assistenzärztin/Assistenzarzt**  
 zu besetzen.

Die Neurologische Klinik hat die klinischen und wissenschaftlichen Schwerpunkte Vasculäre Medizin, Neurodegeneration, Neurogenetik, Neuroimmunologie, Neuroonkologie und Neuronale Plastizität. Erwünscht sind gleichermaßen Interesse an klinischer und grundlagenwissenschaftlicher Arbeit. Das Konzept der wissenschaftlichen Rotationsstelle beinhaltet 50% klinische und 50% grundlagenwissenschaftliche Tätigkeit in einem der Schwerpunkte. Die Ausbildung erfolgt in der Neurologischen Klinik sowie im Hertie-Institut für Klinische Hirnforschung.

Wir bieten Vergütung nach BAT sowie alle im öffentlichen Dienst üblichen Leistungen. Bei Fragen wenden Sie sich bitte an wolfgang.wick@uni-tuebingen.de / Tel. 07071/29-80416.

Bitte richten Sie Ihre schriftliche Bewerbung bis 27.03.2006 unter Angabe der Kennziffer **NB 2541** an:

**Prof. Dr. Michael Weller, Ärztlicher Direktor der Abteilung Allgemeine Neurologie Universitätsklinikum Tübingen, Hoppe-Seyley-Str. 3, 72076 Tübingen**

Schwerbehinderte werden bei gleicher Eignung vorrangig berücksichtigt.

Die Universität Tübingen strebt eine Erhöhung des Anteiles von Frauen beim wissenschaftlichen Personal an und fordert daher Frauen nachdrücklich auf, sich zu bewerben. Die Einstellung erfolgt über die Verwaltung des Klinikums.

Wir sind eine anerkannte Zivildienststelle. Infos unter Telefon 07071/29-82027.



# Die inferentielle Natur der Wahrnehmung: Die Bedeutung des Reafferenzprinzips für das Bewegungssehen

Axel Lindner, Thomas Haarmeier und Peter Thier

## Zusammenfassung

Im Allgemeinen sind wir uns der sensorischen Konsequenzen unserer eigenen Handlungen nicht bewusst, wie ein Blick auf die visuelle Bewegungswahrnehmung verdeutlicht: Obgleich wir unsere Augen relativ zur Außenwelt bewegen - und mit ihnen das Abbild der Welt auf unserer Netzhaut - erscheint uns unsere visuelle Umwelt unbewegt. Wie ist diese Eigenbewegungsinvarianz der visuellen Wahrnehmung möglich? Wir schlagen aufgrund unserer Ergebnisse aus Verhaltensexperimenten vor, dass diese Eigenbewegungsinvarianz auf dem Vergleich von Sinnesinformationen mit internen Referenzsignalen basiert. Diese Referenzsignale kann man als fortwährend optimierte Erwartungen der visuellen Folgen unserer Eigenbewegungen verstehen. Entsprechen sich Erwartung und Realität, so löschen sich beide Größen aus und die perzeptuelle Interpretation dieses Ergebnisses ist Stationarität. Abweichungen werden dagegen als Bewegung in der Außenwelt interpretiert. Wo in unserem Gehirn wird diese Vorhersage generiert, wo wird sie mit den retinalen Signalen verglichen und wo in unserem Gehirn entsteht die Wahrnehmung der echten Bewegung? Dieser Artikel versucht erste Antworten auf diese Fragen zu geben.

## Abstract

The inferential nature of perception: the role of the Reafference Principle for motion perception.

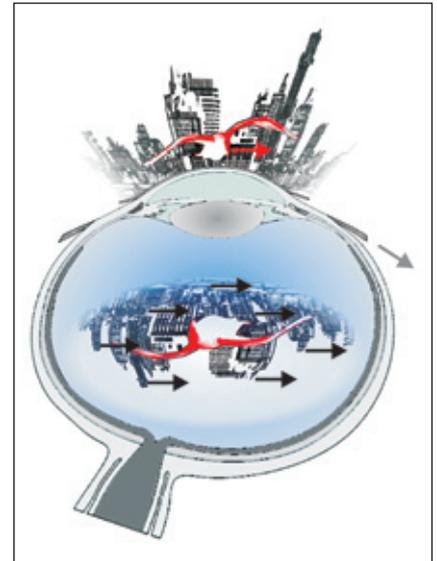
Usually we are not aware of the sensory consequences of our own actions. Motion vision may serve as a case in point. Retinal image motion comprises both the movement of the visual target and movement of the eyes relative to the world. In such cases, perceiving the “true” visual motion of the world requires filtering out the self-induced components of image motion on the retina. Using psychophysical techniques we have been able to demonstrate that this is accomplished by comparing a retinal signal with a reference signal, reflecting an optimized description of the expected visual consequences of the movement. Where is this prediction being generated? Where does the comparison with the retinal signal take place? Where does a veridical percept of motion arise? And what are the perceptual consequences of deficits in the inferential mechanism? In this article we review recent experiments that reflect a starting point for answering these crucial questions.

**Key words:** Reafference Principle; percept of motion; eye movements; cerebellum

## Einleitung

Eine entscheidende Leistung von Wahrnehmungssystemen ist die Klärung der „Urheberschaft“ von Sinnesinformationen: Wir werden fortlaufend mit Sinnesmeldungen konfrontiert, die sowohl die Folge einer Veränderung der Umwelt („Ex-Afferenz“) als auch die Folge unseres eigenen Handelns („Re-Afferenz“) darstellen können. Erst unter Berücksichtigung ihrer Urheberschaft sind wir in der Lage, Sinnesinformationen korrekt zu interpretieren. Dieser Umstand

lässt sich am Beispiel der Wahrnehmung visueller Bewegung verdeutlichen: bei ruhenden Augen hängt das Ausmaß einer Bewegungsempfindung unmittelbar mit dem Ausmaß der Bewegung des Abbildes eines Objekts auf der Netzhaut zusammen – nicht so im Falle einer länger anhaltenden Augen-, Kopf- und/oder Körperbewegung, die das Auge und damit die Netzhaut relativ zum Objekt verschiebt. Obgleich die resultierende, selbst verursachte Bildverschiebung erheblich sein kann, lässt sie unsere Wahrnehmung weitestgehend unbeeinflusst.



**Abb. 1:** Retinale Bildverschiebung während Blickfolgebewegungen.

Während Blickfolgebewegungen wird das bewegte Blickziel (Vogel) auf der Fovea stabilisiert, um eine möglichst präzise Wahrnehmung des interessierenden Objekts zu gewährleisten. Dies führt im Gegenzug zu einer Verlagerung der Abbilder ruhender Objekte (hier die Silhouette einer Stadt) auf der Netzhaut. Trotz dieser selbst verursachten retinalen Bildverschiebung der Silhouette der Stadt (Reafferenz), nehmen wir diese als stationär, den Vogel hingegen als bewegt wahr.

Ein im Raum stationäres Objekt wird als stationär erlebt, obgleich sich sein Bild mit der Geschwindigkeit des Auges über die Netzhaut verschiebt. Im Falle eines gleichzeitigen Auftretens von selbst- und fremdverursachter Bildbewegung wird unsere Wahrnehmung ausschließlich von letzterem Anteil bestimmt (Abbildung 1).

**Welche Mechanismen ermöglichen die Wahrnehmung einer unbewegten Umwelt trotz Augenbewegungen und welche Gehirnareale sind an dieser Kompensation selbst verursachter Bildverschiebung beteiligt?**

Die im Folgenden geschilderten Untersuchungen beziehen sich auf die Wahrnehmung visueller Bewegung während langsamer, glatter Augenfolgebewegungen. Zusammen mit Sakkaden bilden sie die Klasse blickführender Augenbewegungen (Carpenter 1988), die unseren Blick allein oder in Verbindung mit Kopf- und Körperbewegungen auf Gegenstände unseres Interesses lenken. Sakkaden sind für die Neupositionierung

von Fovea und Gesichtsfeld auf Objekte des Interesses verantwortlich. Langsame Augenfolgebewegungen sind vonnöten, um das Bild des interessierenden Objektes auf der Fovea zu halten, obgleich sich das Objekt relativ zum Betrachter bewegt (Rashbass 1961).

## Historie

Das Problem der Mehrdeutigkeit retinaler Bildinformation als Folge von Augen- und/oder Objektbewegung war bereits im griechischen Altertum bekannt. So forderte Ptolemaeus (Smith 1996), dass eine korrekte Wahrnehmung von Bewegung nur dann erfolgen könne, wenn wir Objektbewegungen in Bezug zu unseren eigenen Augenbewegungen setzen, was die Kenntnis der Augenbewegung und deren Verrechnung mit der retinalen Bildinformation erfordert. Ptolemaeus schlug vor, dass wir die Augenstellung auf ähnliche Weise registrieren könnten wie die räumliche Stellung der dem Blick verborgenen Gliedmaßen. Diese Beschreibung lässt daran denken, dass Ptolemaeus an die Existenz spezialisierter Sinnesorgane gedacht haben könnte, die uns über die Orientierung der verschiedenen Körperteile zueinander informieren.

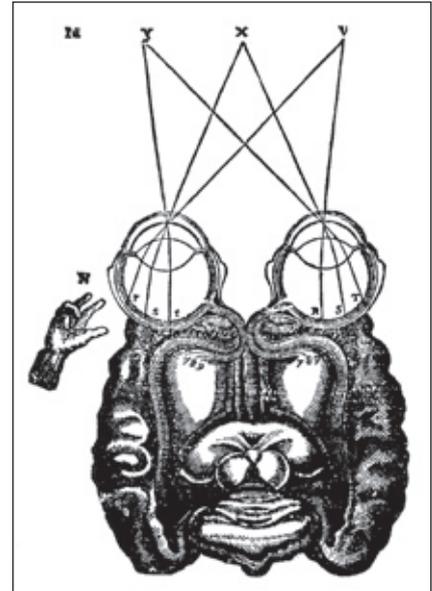
Diese frühe Beschreibung eines Mechanismus zur Erklärung von Bewegungsinvarianz ist frappierend, trifft sie doch den wesentlichen Punkt: Nur wenn wir die Konsequenzen unserer (Augen-) Bewegungen berücksichtigen, können wir visuelle Informationen richtig interpretieren. Bewegungswahrnehmung ist das Ergebnis einer Bewertung, das Ergebnis eines *inferentiellen* Prozesses, der über die Ursache des Bewegungseindrucks schlussfolgert. Für die Bewertung ist „Wissen“ über unsere Augenbewegung erforderlich. Woher stammt dieses Wissen? Dass Ptolemaeus' Vorstellungen hierzu unscharf bleiben mussten, kann nicht verwundern, berücksichtigt man das in dieser Zeit fehlende Wissen über die Architektur von Sinnessystemen. Grundsätzlich erscheinen zunächst zwei Arten sensorischer Information geeignet, uns über die Tatsache einer Augenbewegung zu informieren:

1. Propriozeption, basierend auf Sinnesorganen, die auf die Vermittlung von Daten über die (Augen-) Muskelstellung und -bewegung spezialisiert sind (Sherrington 1918), eine Vorstellung, die, wie erwähnt, bereits bei Ptolemaeus anklingt.
2. Augenbewegungen und Bewegungen des Betrachters relativ zum Außenraum haben charakteristische Muster auf der Netzhaut zur Folge, so genannte „opti-

sche Flussfelder“, deren Eigenschaften Rückschlüsse auf die Art der Bewegung erlauben (Gibson 1950). Wie einflussreich solche optischen Flussfelder als Informationsquellen über Eigenbewegung sind, belegt ein Blick auf virtuelle visuelle Welten, in denen mitunter unabweisbar der Eindruck von Eigenbewegung des Betrachters durch die Erzeugung von optischen Flussfeldern vorgetäuscht wird.

Erstaunlicherweise scheinen beide Quellen von Informationen über Stellung und Bewegung der Augen nicht genutzt zu werden. Jedenfalls wird diese Schlussfolgerung vom Ergebnis eines einfachen Experimentes nahe gelegt, das erstmals von Descartes in seiner „Dioptrik“ beschrieben wurde (Liesegang 1954). Bewegt man sein Auge passiv mit den eigenen Fingern, während man im Außenraum ruhende Objekte betrachtet, so nimmt man eine illusionäre Objektbewegung wahr (Abbildung 2). Offenbar werden die auch bei passiver Augenbewegung verfügbaren propriozeptiven und visuellen Informationen über die Augenbewegung nicht genutzt, um die resultierenden Bildbewegungen perzeptuell zu kompensieren. Dies ist ein überraschender Befund, der aller Wahrscheinlichkeit nach Ausdruck der Tatsache ist, dass beide Quellen sensorischer Information letztlich zu unzuverlässig sind, als dass sie eine adäquate Kompensation unter sehr unterschiedlichen Randbedingungen des Sehens gewährleisten könnten.

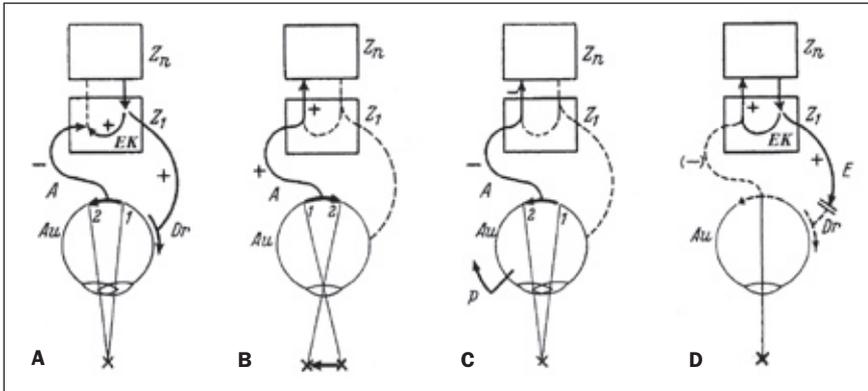
Erste Hinweise auf den tatsächlich vom Sehsystem eingesetzten Mechanismus sollten Untersuchungen von Albrecht von Graefe (1854) an Patienten mit einseitigen Augenmuskellähmungen liefern. Von Graefe verdeckte seinen Patienten das gesunde Auge und forderte sie auf, mit dem schielenden Auge Blickziele anzuvisieren. Die Patienten waren jedoch aufgrund der Muskellähmung im schielenden Auge nicht in der Lage, die intendierte Blickbewegung in vollem Umfange auszuführen. Diese Patienten berichteten beim Versuch, die Augenbewegung auszuführen, dass sie eine Scheinbewegung stationärer Gegenstände in Richtung der beabsichtigten Augenbewegung wahrnahmen. Wurden die Patienten aufgefordert, während der intendierten Augenbewegung bei geschlossenen Augen auf diese Gegenstände zu zeigen, so war die Zeigerichtung ebenfalls in diese Richtung versetzt. Von Graefe folgerte aus diesen Beobachtungen, dass die Bewegungsintention offenbar eine maßgebliche Rolle bei der Bewertung von retinalen Bildverschiebungen spielt. Offenbar generiert der Gesunde eine Bewegungsintention, deren „Größe“



**Abb. 2: Illusionäre Bewegungswahrnehmung während passiver Augenbewegung. In seiner „Dioptrik“ beschreibt Descartes (Liesegang 1954) ein Experiment, bei dem das linke Auge passiv mit der Hand bewegt wurde (N), so dass die Sehachse vom stationären Objekt x zum Objekt v wanderte. Das rechte Auge blieb dabei geschlossen. Es entstand der Eindruck, dass sich stationäre Objekte entgegen der passiven Augenbewegung von Y nach M, X nach Y und V nach X bewegten, entsprechend der Verschiebung ihres Abbildes auf der Retina, s nach t, r nach s, usw. Eine retinale Bildverschiebung, die durch eine passive Augenbewegung verursacht wird, wird demnach fälschlicherweise als eine Bewegung der Umwelt interpretiert.**

der resultierenden Augenbewegung entspricht und die daher in der Lage ist, die resultierende Bildverschiebung perzeptuell zu kompensieren. Der Patient mit einer Augenmuskellähmung ist hingegen durch eine Bewegungsintention gekennzeichnet, die das erzielte Ausmaß der Augenbewegung (aufgrund der Augenmuskellähmung) übertrifft und damit die resultierende Bildverschiebung überschätzt. Es resultiert eine Scheinbewegung.

Die Beobachtungen von Descartes und die Experimente von von Graefe sowie seine Interpretation sind die wesentliche Grundlage für die heute dominierende Sicht, dass wir selbst verursachte, d.h. reafferente Bildverschiebungen unter Ausnutzung efferenter Information über die Augenbewegungen perzeptuell kompensieren. Dieses Konzept fand dabei vor allem durch von Helmholtz und sein Handbuch der physio-



**Abb. 3: Das Reafferenzprinzip.** Die Abbildung zeigt das Reafferenzprinzip nach von Holst und Mittelstaedt (1950), angewandt auf die visuelle Wahrnehmung von Bewegung während Augenbewegungen. Eine detaillierte Beschreibung der dargestellten Beispiele erfolgt im Text.

logischen Optik (1867, S. 598ff) weite Verbreitung. Er folgerte zurecht aus den zuvor beschriebenen Experimenten, dass weder die gemessene „Spannung der Muskeln“ (Propriozeption) noch der „Erfolg der Anstrengung“ diese zu bewegen (d.h. aus der Bewegung unmittelbar resultierende Größen wie die reafferente Bildverschiebung, die veränderte Muskelspannung oder eine Muskelverkürzung) dazu genutzt werden, die retinalen Konsequenzen willkürlicher Augenbewegungen zu kompensieren. Dies geschehe vielmehr durch den Vergleich der reafferenten Signale mit der „Intensität unserer Willensanstrengung, durch welche wir die Muskeln in Wirksamkeit zu setzen suchen“. Diese Vorstellungen sollten knapp 100 Jahre später in die Formulierung des „Reafferenz-Prinzips“ durch von Holst und Mittelstaedt (1950) einmünden, das ein einfaches, quantitatives Modell des Vergleichs von Willensanstrengung und sensorischen Signalen darstellt.

### Das Reafferenzprinzip

Das Reafferenzprinzip erlaubt die Unterscheidung selbst verursachter (reafferenter) und extern verursachter (exafferenter) Sinnesinformation durch die Verrechnung der Afferenz mit der „Efferenzkopie“, einer Kopie der motorischen Befehle bzw. der Willensanstrengung. Für den Fall reafferenter Aktivierung löschen sich Afferenz und Efferenzkopie gegenseitig aus. Die Exafferenz bleibt von dieser Verrechnung dagegen unbeeinflusst.

Angewandt auf das visuelle System nimmt das Reafferenzprinzip eine zentralnervöse Verrechnung (Z1) der retinalen Afferenz (A) mit einer Efferenzkopie (EK) des motorischen Befehls für die Augendre-

hung (Dr) vor. Eine Bewegung wird nach diesem Verrechnungsprinzip immer nur dann wahrgenommen, wenn sich retinale Afferenz und Efferenzkopie voneinander unterscheiden (Abbildung 3A). Im ruhenden Auge (Au) führt eine Bildverschiebung zu einer zentral repräsentierten Wahrnehmung (Zn) von Objektbewegung, da die Afferenz nicht durch eine Efferenzkopie kompensiert wird (Abbildung 3B). Weiter ist das Reafferenzprinzip in der Lage, die Wahrnehmung von Scheinbewegungen in Situationen zu erklären, wie sie von Descartes und von von Graefe beschrieben wurden (siehe oben). Passive Augenbewegungen (P) führen zu einer Bildverschiebung stationärer Objekte, die, wie im vorangegangenen Fall (Abbildung 3B), nicht durch eine Efferenzkopie kompensiert wird (Abbildung 3C). Dies führt zur illusionären Wahrnehmung einer Bewegung eines ruhenden Objektes. Umgekehrt führen Augenmuskellähmungen dazu, dass eine Efferenzkopie generiert wird, die zu kompensierende Reafferenz jedoch aufgrund der Lähmung ausbleibt. In diesem Fall wird die wahrgenommene Bewegung ruhender Objekte direkt durch die Efferenzkopie vermittelt (Abbildung 3D).

Die Wirkung des Reafferenzprinzips ist nicht auf Augenbewegungen beschränkt. Dieses Verrechnungsprinzip vermag vielmehr jegliche Kompensation selbst verursachter Sinnesinformation zu erklären und so auch verständlich zu machen, dass wir Berührungen durch die eigene oder durch eine fremde Hand ganz unterschiedlich erleben: Anders als fremd verabreichte Reize, die unmittelbar bewusst werden und unter bestimmten Umständen als kitzelig erlebt werden, nehmen wir von den von uns selbst verabreichten taktilen Reizen kaum Notiz und sie werden nie als kitzelig erlebt. Das

liegt offensichtlich daran, dass im Falle der Selbststimulation die Reafferenz ausgelöscht oder unterdrückt wird. Vermutlich ist es also die Schuld der Efferenzkopie, dass wir uns selbst nicht kitzeln können (vgl. Blakemore et al. 1999).

### Efferenzkopie versus kontextbezogene Vorhersage der Reafferenz

Die Vorstellung, dass es sich bei der Efferenzkopie um eine im wörtlichen Sinne getreue Kopie motorischer Befehle handle, die zur Kompensation der sensorischen Reafferenz herangezogen werde, wäre allerdings verfehlt. Ein und dieselbe Augenbewegung führt in Abhängigkeit von verschiedenen visuellen Rahmenbedingungen – z.B. Szenenhintergrund, Beleuchtung, etc. – zu einer Vielzahl denkbarer afferenter Erregungsmuster, denen eine fixe Kopie eines Motorkommandos natürlich nicht Rechnung tragen kann. Dieser Limitation des Reafferenzprinzips wahrscheinlich bewusst hat von Holst (1954) später eingeräumt, dass die Efferenzkopie eher der erwarteten Reafferenz entsprechen müsse – wie ein Negativ dem zugehörigen Photo. Dies würde allerdings voraussetzen, dass die Efferenzkopie die visuellen Rahmenbedingungen „kennt“ und in ihrem Wirken entsprechend berücksichtigt. Dies scheint tatsächlich der Fall zu sein.

Experimentell lässt sich das Wirken der Efferenzkopie beispielsweise dadurch testen, dass man Probanden während der Ausführung einer Augenfolgebewegung ein bewegtes Hintergrundmuster präsentiert. Über mehrere Versuchsdurchgänge hinweg wird nun diejenige Hintergrundgeschwindigkeit ermittelt, die von den Probanden als unbewegt wahrgenommen wird. Im Idealfall würde es sich dabei natürlich um ein ruhendes Muster handeln. Dies ist üblicherweise auch der Fall. Wie gut erfolgt diese Kompensation selbst verursachter Bildverschiebung unter veränderten visuellen Rahmenbedingungen?

In einer Studie unseres Labors (Haarmeier et al. 2001) wurde mehreren Probanden während der Ausführung von Augenfolgebewegungen über viele Versuchsdurchgänge hinweg anstelle einer stationären Umgebung ein gleichförmig bewegter Hintergrund präsentiert. Anfänglich nahmen die Probanden dabei noch eine Bewegung des Hintergrundes wahr. Gegen Ende des Experiments erschien dieses bewegte Muster jedoch mehr und mehr stabil. Was war die Ursache für diese veränderte Wahrnehmung von Bewegung? In einer Serie von Experimenten konnten wir zeigen, dass

sich die Efferenzkopie an die veränderten visuellen Rahmenbedingungen angepasst hatte. Erst dadurch wurde wieder eine stabile Wahrnehmung der (experimentell veränderten) Umwelt ermöglicht. Die Efferenzkopie scheint demnach unter Ausnutzung visueller Information ständig an die Erfordernisse der Situation angepasst zu werden. Hierdurch wird sie in die Lage versetzt, Bewegungsinvarianz unabhängig vom visuellen Kontext zu gewährleisten.

### Die neuronale Implementierung des Reafferenzprinzips

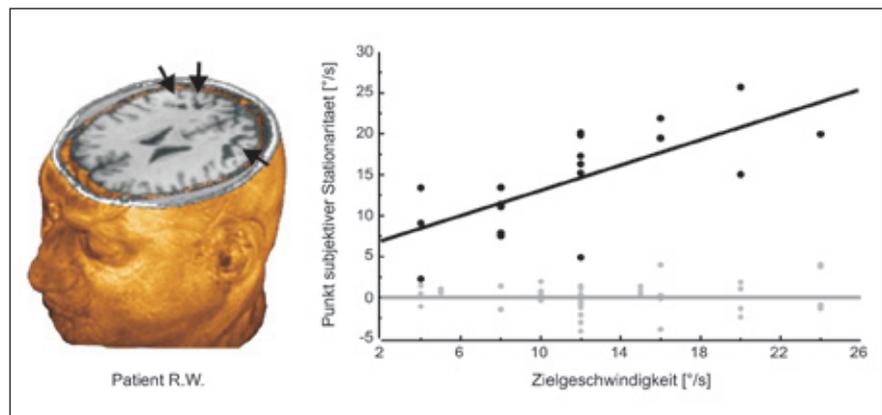
Die Klärung der neuronalen Grundlagen des Reafferenzprinzips im visuellen System der Primaten – einschließlich des Menschen – erfordert den Einsatz elektrophysiologischer und bildgebender Methoden. Die im Folgenden zunächst zusammengefassten Ergebnisse elektrophysiologischer Untersuchungen an Affen deuten dabei auf eine entscheidende Rolle des Grenzgebiets zwischen temporo-parietalem und okzipitalem Kortex hin. Diese Region erhält ihre Projektionen vorwiegend aus einem Areal, das seit seiner Erstbeschreibung als „Area MT“ bekannt ist (Allmann und Kaas 1971). MT gilt als diejenige Region des kortikalen visuellen Systems, die auf die Verarbeitung visueller Bewegungssignale spezialisiert ist (Newsome et al. 1988). Anders als Area MT scheinen die parietalen Assoziationsareale, in die MT projiziert, sowohl über retinale Afferenzen wie auch über nicht-visuelle Signale, die über Eigenbewegung informieren, zu verfügen. Einige Neurone der in unmittelbarer Nachbarschaft zu MT gelegenen parietalen „Area MST“ sind beispielsweise auch dann während langsamer Augenfolgebewegung aktiv, wenn mit der Augenbewegung keinerlei retinale Stimulation verbunden ist (Newsome et al. 1988; Thier und Erickson 1992; Ilg und Thier 2003; Ilg et al. 2004). Das Antwortverhalten dieser Neurone wird unter solchen Bedingungen offenbar durch eine Efferenzkopie der Augenbewegung bestimmt. Diese Augenbewegungs-Efferenzkopien werden durch vestibuläre Informationen über Kopfbewegungen ergänzt (Thier und Erickson 1992) und erlauben durch ihre Verrechnung mit der retinalen Bildinformation die neuronale Repräsentation der Bewegung von Blickzielen in einem weltzentrierten Koordinatensystem (Ilg et al. 2004). Dementsprechend antwortet ein Großteil der Neurone in Area MST bevorzugt auf extern generierte, jedoch nicht (oder deutlich weniger stark) auf selbst verursachte retinale Bildverschiebungen (Erickson und Thier 1991).

Beobachtungen an Humanprobanden legen nahe, dass der visuelle Kortex des Menschen qualitativ ähnlich organisiert zu sein scheint, insofern auch hier eine Verrechnung von Informationen über Eigenbewegungen erst in späten Stationen der kortikalen visuellen Analyse nachgewiesen werden kann. Dieses Prinzip wird eindrucksvoll durch den Fall des Patienten R.W. belegt, der jede durch eine glatte Augenfolgebewegung verursachte retinale Bildverschiebung eines stationären Hintergrundes fälschlicherweise als Umweltbewegung wahrnimmt (Haarmeier et al. 1997; vgl. auch Abbildung 4). Ruhen seine Augen, dann ist R.W. sehr wohl in der Lage, visuelle Bewegung korrekt zu interpretieren. R.W. ist aber offensichtlich unfähig, die selbst verursachte Bildverschiebung durch eine Efferenzkopie seiner Augenbewegungen zu kompensieren. Diese spezifische Beeinträchtigung wird wahrscheinlich von bilateralen Läsionen verursacht, die sich über weite Teile seines parieto-temporo-okzipitalen Kortex erstrecken. R.W.'s Läsionen sparen den primären visuellen Kortex (V1) aus und Schleistungen, die Area MT zugeprochen werden, sind bei ihm ungestört. Diese Tatsache unterstützt die Vermutung,

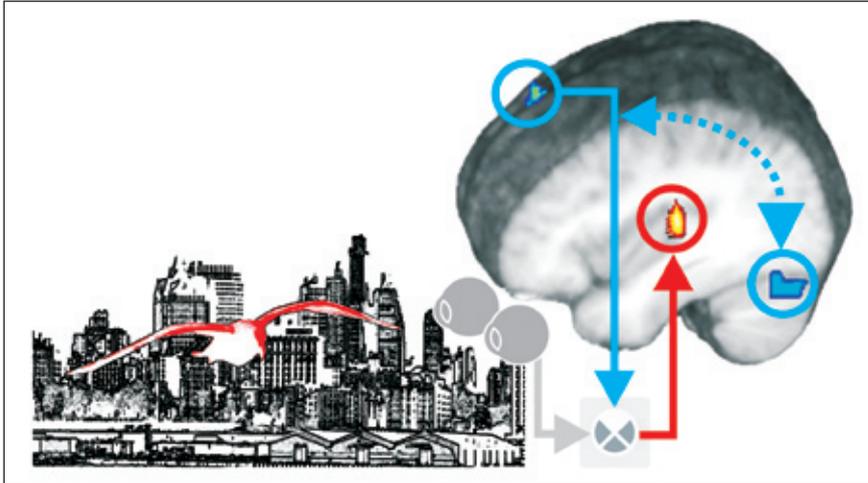
dass ähnlich der Verhältnisse beim Affen, MT nachgeschaltete, parietale Areale auch beim Menschen eine entscheidende Rolle bei der Unterscheidung zwischen selbst und extern verursachter Bildverschiebung spielen.

Diese Schlussfolgerung wird durch die Untersuchung visuell evozierter Gehirnpotentiale (VEP) an gesunden Probanden untermauert (Haarmeier und Thier 1998). Komponenten im VEP, die eine durch experimentelle Manipulation der Efferenzkopie veränderte Bewegungswahrnehmung widerspiegeln, traten erst nach etwa 280ms über einem Teil des parieto-okzipitalen Kortex auf. Da die in Area MT generierte Komponente des VEP üblicherweise eine deutlich kürzere Latenz aufweist (~180ms), darf angenommen werden, dass diejenigen Areale, die zur Bewegungsinvarianz während Augenfolgebewegungen beitragen, in der kortikalen Verarbeitungshierarchie Area MT nachfolgen. Dieser Befund konnte mit Hilfe der Magnetenzephalographie (MEG) bestätigt werden (Tikhonov et al. 2004).

Woher stammt die im Parietalkortex verarbeitete Information über Eigenbewegungen? Wo erfolgt die kontextbezogene Vorhersage der sensorischen Konsequenzen



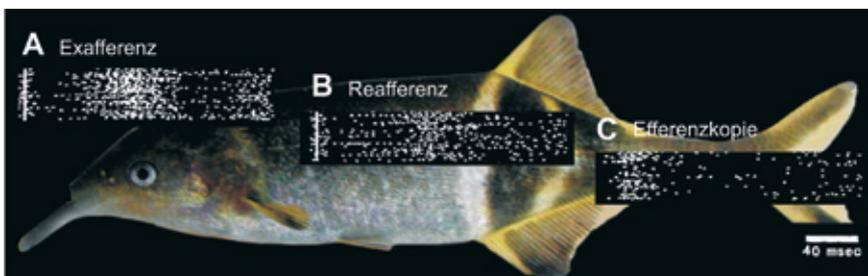
**Abb. 4: Patient R.W. nimmt refferente Bewegung als Umweltbewegung wahr.** (A) zeigt einen Ausschnitt des kernspintomographischen Befundes, der zeigt, dass R.W. bilaterale Läsionen im Parietalkortex, in Area 18, Area 19 und möglicherweise Bereichen von Area 37 im okzipitalen Kortex aufweist (für weitere Einzelheiten vgl. Haarmeier et al. 1997). (B) illustriert die Wahrnehmung von Augenbewegungs-induzierter Bewegung durch R.W. (schwarze Punkte) bzw. 18 gesunden Kontrollpersonen (kleine graue Punkte): Dargestellt ist diejenige Hintergrundgeschwindigkeit, die während Augenfolgebewegungen als unbewegt wahrgenommen wird. Dieses Geschwindigkeitsmaß, welches als Funktion der Geschwindigkeit des Blickziels aufgetragen ist, bezeichnen wir als Punkt subjektiver Stationarität (PSS). Der PSS der Kontrollen streut stets um 0 °/s, d.h. diese Probanden nehmen die Welt trotz Augenbewegungen stets als unbewegt wahr. Dies trifft für R.W. nicht zu: Sein PSS entspricht immer ungefähr der Geschwindigkeit des verfolgten Blickziels. Nur dann, wenn das Abbild der Welt mit der gleichen Geschwindigkeit wie die seiner Augen bewegt wurde – d.h. auf der Netzhaut ruhte – nimmt R.W. die Welt als stabil wahr. Dies bedeutet umgekehrt, dass R.W. als Folge seiner Läsionen jede selbst verursachte Bewegung auf der Netzhaut fälschlicherweise als Umweltbewegung fehldeutet. R.W. verfügt über ein völlig normales Bewegungssehen, wenn keine Augenbewegungen im Spiel sind.



**Abb. 5:** Hypothetisches Schema der neuronalen Grundlagen perzeptueller Eigenbewegungs-invarianz. Die Wahrnehmung visueller Bewegung basiert auf dem Ergebnis eines Vergleiches von Signalen über retinale Bildverschiebung (graue Teile des Schemas) mit einer Erwartung der visuellen Konsequenzen von Augen- und Eigenbewegungen (blau) im Bereich des temporo-parieto-okzipitalen Überganges (rote Teile des Schemas). Die Silhouette der Stadt wird ungeachtet der Verschiebung ihres Abbildes auf der Netzhaut als stationär erlebt, weil die Bildverschiebung in ihrer perzeptuellen Wirkung durch eine wohlbemessene Erwartung der visuellen Konsequenzen der Augenbewegung ausgelöscht wird. Diese Erwartung basiert auf einer Efferenzkopie, die vermutlich im supplementären motorischen Kortex entstehen dürfte und, durch Teile des Kleinhirns optimiert, den visuellen Rahmenbedingungen angepasst wird. Die retinalen Signale erreichen die Vergleichsinstanz unter Vermittlung früherer Anteile des kortikalen visuellen Systems wie Areae V1 und MT (im Schema nicht berücksichtigt).

unseres Verhaltens? Vorläufige Ergebnisse funktionell kernspintomographischer Untersuchungen des menschlichen Gehirns deuten auf die Rolle eines zerebro-zerebellären Netzwerkes hin (Lindner et al. 2003): Der supplementäre motorische Kortex generiert einen noch kruden Entwurf der Erwartung

der visuellen Konsequenzen von Eigenbewegung, der in Zwiesprache mit Teilen des Kleinhirns optimiert wird. Der Vergleich dieser Erwartung mit den "rohen" visuellen Bewegungssignalen dürfte eine wesentliche Funktion des parietalen Kortex sein (vgl. Abbildung 5).



**Abb. 6:** Nachweis der Efferenzkopie bei schwach elektrischen Fischen. Dargestellt ist das Antwortverhalten einer Nervenzelle im „Kleinhirn“ (ELLL) eines elektrischen Fisches, die Afferenzen aus den ampullären Organen erhält, die Elektrosensoren enthalten. Einzelne Aktionspotentiale sind als Punkte dargestellt. In (A) antwortete die Zelle mit einer Abnahme und anschließenden Zunahme der Frequenz von Aktionspotentialen auf eine extern generierte, 1.5ms andauernde pulsformige Veränderung des elektrischen Feldes. (B): Eine deutlich abgeschwächte Antwort erfolgte immer dann, wenn der elektrische Reiz nicht extern sondern durch ein Motorkommando des Fisches generiert worden war. (C): Ein umgekehrtes Antwortverhalten wie in (A) konnte beobachtet werden, wenn ein Motorkommando zur Erzeugung eines elektrischen Feldes zwar generiert wurde, der elektrische Reiz jedoch aufgrund einer Inaktivierung des elektrischen Organs ausblieb. Das Antwortverhalten der Zelle war in diesem Fall ausschließlich von internen Referenzsignalen bestimmt. (Verändert nach: Bell 1981).

Es mag auf den ersten Blick überraschen, dass dem Kleinhirn in diesem Schema eine zentrale Rolle bei der Bewertung visueller Signale zugesprochen wird. Die Überraschung dürfte deutlich geringer sein, ist man bereit, eine vergleichende Perspektive einzunehmen und Beobachtungen zur Kenntnis zu nehmen, die auf den ersten Blick nichts mit Sehleistungen von Menschen zu tun haben: Abseits der Erforschung des Bewegungssehens von Primaten und relativ unbeachtet gelang bereits in den 70er Jahren der Nachweis der Implementierung des Reafferenzprinzips im „Kleinhirn“ von schwach elektrischen Fischen (zur Übersicht siehe Bell 2001). Schwach elektrische Fische generieren elektrische Felder, die sie über Elektrorezeptoren im Seitenlinienorgan registrieren. Hindernisse, Beutetiere und Jäger in der Umgebung der Sender führen zu charakteristischen Verformungen der ausgesandten Felder, die von den Sendern ausgewertet und für die Anpassung ihres Verhaltens genutzt werden können. Um die relevanten Feldverzerrungen zu extrahieren, muss der unverzerrte, reafferente Anteil des Signals, der keinen verhaltensrelevanten Informationsgehalt trägt, eliminiert werden. Da er nicht unabhängig von den interessierenden Verzerrungen messbar ist, generiert der Fisch auf Grundlage einer Efferenzkopie eine Vorhersage des Feldes, das ohne äußere Einflüsse zu erwarten wäre. Der Vergleich von Vorhersage und Afferenz erfolgt beim elektrischen Fisch in einer kleinhirnähnlichen Struktur, dem elektrosensorischen Seitenlinienlobus ELLL („electrosensory lateral line lobe“). Zellen in dieser Struktur antworten auf äußere Veränderungen des elektrischen Feldes (Abbildung 6A), jedoch nicht oder zumindest deutlich weniger stark auf die vom Fisch selbst induzierten Feldveränderungen (Abbildung 6B). Das Antwortverhalten der Neurone im ELLL spiegelt folglich den von der Reafferenz bereinigten Anteil der Afferenz wider. Durch einen einfachen experimentellen Trick konnte in denselben Nervenzellen die Wirkung der hierfür verantwortlichen Efferenzkopie direkt sichtbar gemacht werden: Indem das elektrische Organ pharmakologisch (mittels Curare) inaktiviert wurde, produzierte der schwach elektrische Fisch zwar ein Motorkommando zur Generierung eines elektrischen Feldes und damit eine Efferenzkopie; jedoch blieb dieses Feld letztlich aus (ähnlich der Situation bei Patienten mit Augenmuskellähmungen, vgl. Abbildung 3D). Die Antworten der Neurone verhielten sich nach dieser Manipulation genau spiegelbildlich zu ihrem Feuerverhalten

auf ein extern simuliertes elektrisches Feld (Abbildung 6C). Das beschriebene Experiment macht deutlich, dass die Efferenzkopie die neuronalen Konsequenzen reafferenter Aktivierung voraussagt und versucht, diesen entgegen zu wirken.

### Selbst-Welt-Unterscheidung durch die Efferenzkopie

Wie wichtig ein leistungsfähiger Mechanismus zur Gewährleistung einer eigenbewegungsinvarianten Wahrnehmung ist, wird eindrucksvoll durch die Wahrnehmungsstörungen belegt, die bei Patient R.W., dem dieser Mechanismus krankheitsbedingt fehlt, resultieren. Seine Fehlwahrnehmungen von Bewegung beschreibt er mit Begriffen wie „Schwindel“ (Haarmeier et al. 1997). R.W. vermag die uns so selbstverständliche Unterscheidung von außeninduzierter und eigeninduzierter Bewegung nicht zu vollziehen. Bewegungen werden fälschlicherweise nicht dem Selbst sondern der Welt zugeordnet. Ein zentrales Problem vieler Patienten, die unter Schizophrenie leiden, die Ich-Störung, könnte auf einer ähnlichen Ursache beruhen. Betroffene Patienten nehmen fälschlicherweise äußere Quellen als Ursache selbst generierter Informationen an, beispielsweise fremde Mächte, die die eigene innere Sprache diktieren. In der Schizophrenie-Forschung wird seit langem diskutiert, dass solche Fehlzuordnungen darauf basieren könnten, dass Patienten mit Ich-Störungen nicht in der Lage sind, reafferente Informationen durch eine Efferenzkopie zu kompensieren (vgl. Feinberg 1978; Frith et al. 2000). Ausgehend von dieser Vermutung untersuchten wir die Fähigkeit dieser Patienten, reafferente Bildverschiebung während Augenfolgebewegungen zu kompensieren (Lindner et al. 2005). Dabei stellte sich heraus, dass das Ausmaß an Ich-Störungen mit dem Wirkungsgrad der Efferenzkopie glatter Augenfolgebewegungen korreliert. Je größer die Unzulänglichkeit der Efferenzkopie, desto ausgeprägter waren die Ich-Störungen dieser Patienten. Dieser enge Zusammenhang stellt den ersten direkten empirischen Beleg dafür dar, dass Störungen der Efferenzkopie eigener Handlungen oder eine fehlerhafte Verrechnung dieses Signals für spezifische Symptome der Schizophrenie verantwortlich sein könnten.

Dieser Exkurs in die Psychopathologie belegt, wie fundamental das Reafferenzprinzip und das Konzept einer inferentiellen Natur der Wahrnehmung für eine Selbst-Welt-Unterscheidung sind. Während die Erforschung dieser Prinzipien zur Un-

terscheidung exafferenter und reafferenter Sinnesinformation bereits auf eine lange Geschichte zurückblicken kann, stehen wir bei der Erkundung ihrer neuronalen Implementierung trotz erster erfolgversprechender Ansätze erst am Anfang einer spannenden Entdeckungsreise durch das Gehirn.

### Literatur

- Haarmeier, T., Thier, P., Repnow, M. und Petersen, D. (1997): False perception of motion in a patient who cannot compensate for eye movements. *Nature* 389: 849--852.
- Haarmeier, T., Bunjes, F., Lindner, A., Berret, E. und Thier, P. (2001): Optimizing visual motion perception during eye movements. *Neuron* 32: 527--535.
- von Holst, E. und Mittelstaedt, H. (1950): Das Reafferenzprinzip. *Naturwissenschaften* 37: 464--476.
- Lindner, A., Thier, P., Kircher, T.T., Haarmeier, T. und Leube, D.T. (2005): Disorders of agency in schizophrenia correlate with an inability to compensate for the sensory consequences of actions. *Current Biology* 15, 12: 1119--1124.
- Thier, P., Haarmeier, T., Chakraborty, S., Lindner, A. und Tikhonov, A. (2001): Cortical substrates of perceptual stability during eye movements. *NeuroImage* 14: S33--S39.

Eine ausführliche Literaturliste kann bei den Autoren angefordert werden.

### Danksagung

Wir danken der Deutschen Forschungsgemeinschaft, der VW Stiftung sowie der Hermann und Lilly Schilling-Stiftung für die Unterstützung unserer Arbeiten.

### Kurzbiographien

**Axel Lindner:** Studium der Biologie an der Eberhard Karls Universität Tübingen. Diplomarbeit unter der Betreuung von Prof. Ilg und Prof. Varju (Abteilung Kognitive Neurologie bzw. Lehrstuhl für Biokybernetik) sowie Dr. Schwarz (Neurologische Universitätsklinik Zürich). Doktorarbeit im Fachbereich Tierphysiologie in der Abteilung Kognitive Neurologie (Prof. Thier). Stipendiat des Graduiertenkollegs Neurobiologie (2000-2001) sowie des Graduiertenkollegs Kognitive Neurobiologie (2002-2004) der Deutschen Forschungsgemeinschaft. Seit 2004 Forschungstätigkeit am California Institute of Technology (Prof. Andersen).

**Thomas Haarmeier:** Studium der Humanmedizin an den Universitäten Münster und Indianapolis. Stipendiat der Studienstiftung

des deutschen Volkes. Doktorarbeit am Physiologischen Institut der Universität Münster (Prof. Speckmann). Seit 1994 ärztliche Tätigkeit an der Neurologischen Universitätsklinik Tübingen (Prof. Dichgans). Parallel wissenschaftliche Tätigkeit in der Sektion Visuelle Sensorik bzw. Abteilung Kognitive Neurologie (Prof. Thier). 2001 Facharzt für Neurologie, 2002 Habilitation für Neurologie. Seit 2003 Oberarzt der Abteilung Allgemeine Neurologie des Zentrums für Neurologie / Hertie-Institut für Klinische Hirnforschung der Universität Tübingen (Prof. Dichgans). Lehrbeauftragter. Wissenschaftlicher Sekretär des SFB 550.

**Peter Thier:** Studium der Biologie, Physik und Humanmedizin an den Universitäten Essen, Hohenheim und Tübingen. Diplomarbeit am Zoologischen Institut und Doktorarbeit an der Psychiatrischen Klinik der Universität Tübingen. 1981-1983 wissenschaftlicher Mitarbeiter in der Abteilung Neuroanatomie des MPI für Hirnforschung bei Prof. Heinz Wässle. Anschließend Facharztausbildung und Forschungstätigkeit an der Neurologischen Universitätsklinik Tübingen (Prof. Dichgans). 1989 Habilitation für Neurologie. 1990-1993 Heisenberg-Stipendiat der Deutschen Forschungsgemeinschaft, davon 1990-92 als Visiting Scientist am Department of Brain and Cognitive Sciences, MIT, Cambridge. 1994-1998 Leiter der Sektion Visuelle Sensorik der Neurologischen Universitätsklinik Tübingen. Seit 1999 Direktor der Abteilung Kognitive Neurologie des Zentrums für Neurologie/ Hertie-Institut für Klinische Hirnforschung der Universität Tübingen. Sprecher des SFB 550.

### Korrespondenzadresse

**Prof. Peter Thier**  
Abteilung Kognitive Neurologie  
Hertie-Institut für Klinische Hirnforschung  
Hoppe-Seyler-Str. 3  
D-72076 Tübingen  
Tel.: +49 (0) 7071 298 3057  
e-mail: thier@uni-tuebingen.de

## ARTIKEL DES QUARTALS

Vorgestellt von Bernhard Hommel, Leiden University, Department of Psychology, Cognitive Psychology Unit, Wassenaarseweg 52, 2300 RB Leiden, The Netherlands

## Shift of activity from attention to motor-related brain areas during visual learning

Pollmann S., Maertens M.

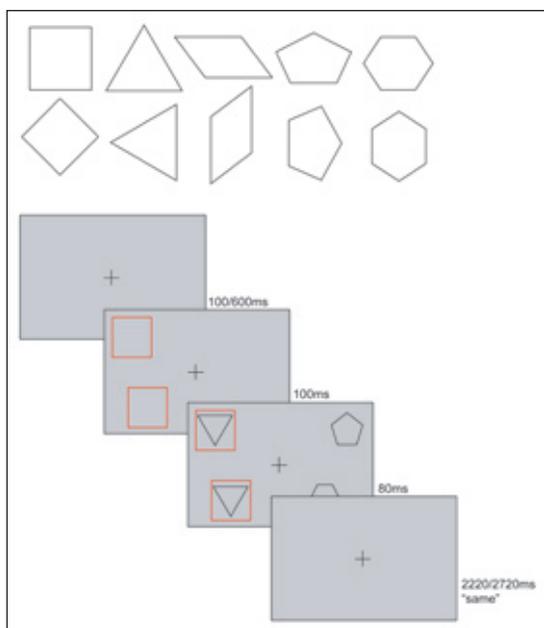
Erschienen in *Nature Neuroscience* 2005 November 8 (11):1494-6

Im Zuge der kognitiven Revolution in den 50er und 60er Jahren (und dem damit einhergehenden Anti-Behaviorismus) haben wir die Handlung aus den Augen verloren. Die menschliche Wahrnehmung schien nun den Zweck zu haben, eine möglichst akkurate Abbildung der Welt zu generieren, ohne dass theoretisch reflektiert worden wäre, wozu Menschen diese Abbildungen eigentlich erwerben. Folgerichtig haben sich die Kognitionswissenschaften vor allem mit der Organisation derartiger Abbildungen beschäftigt und so findet man kaum ein kognitionswissenschaftliches Lehrbuch, das die menschliche Handlung nicht ignorieren würde.

Die Erfolgsgeschichte der kognitiven Neurowissenschaften ist zunehmend dabei, dieses Defizit zu beheben und der Wahrneh-

mung ihrer eigentlichen Funktion, nämlich die der Handlungssteuerung, zurückzugeben. Ein hervorragendes und besonders cleveres Beispiel dafür ist die Arbeit von Pollmann und Maertens in *Nature Neuroscience*. Die Autoren benutzten fMRI, um übungsbedingte kortikale Veränderungen über fünf Trainingssitzungen hinweg zu untersuchen. Ihre Probanden verglichen visuelle geometrische Figuren mit Hilfe von zwei manuellen Reaktionen (Gleich- bzw. Ungleich- Urteil).

Besonders bemerkenswert ist die Beobachtung von zwei gegenläufigen Tendenzen im Laufe der Übung: die Aktivierung in mit der Kodierung und Selektion visueller Reize beschäftigten Hirnarealen nimmt ab und die Aktivierung in handlungsbezogenen Arealen nimmt zu. Das kognitive System



**Abb. 1:** Vier geometrische Figuren wurden jeweils sehr kurz präsentiert. Die Probanden mussten entscheiden, ob die beiden rot umrandeten Objekte gleich oder verschieden waren (je nach Instruktion entweder exakt gleich oder der gleichen Kategorie – etwa Dreieck – angehörend). Die Probanden übten diese Aufgabe in fünf Experimentalsitzungen, von denen die erste, dritte und fünfte im Magnetresonanztomographen durchgeführt wurden.



S. Pollmann, M. Maertens

kümmert sich also zunächst um die Input-Seite von Reiz-Reaktions-Beziehungen, wahrscheinlich um die Repräsentationen der Reize aufzubauen und an die situativen Gegebenheiten anzupassen, dann aber zunehmend mehr um die Output-Seite, d.h. die durch den Reiz angestoßene Handlungstendenz. Der Erwerb episodischer Reizrepräsentationen umfasst demnach auch die Integration dessen, was der Reiz im Gibsonianischen Sinne „anbietet“, welche Handlungsmöglichkeiten er also eröffnet.

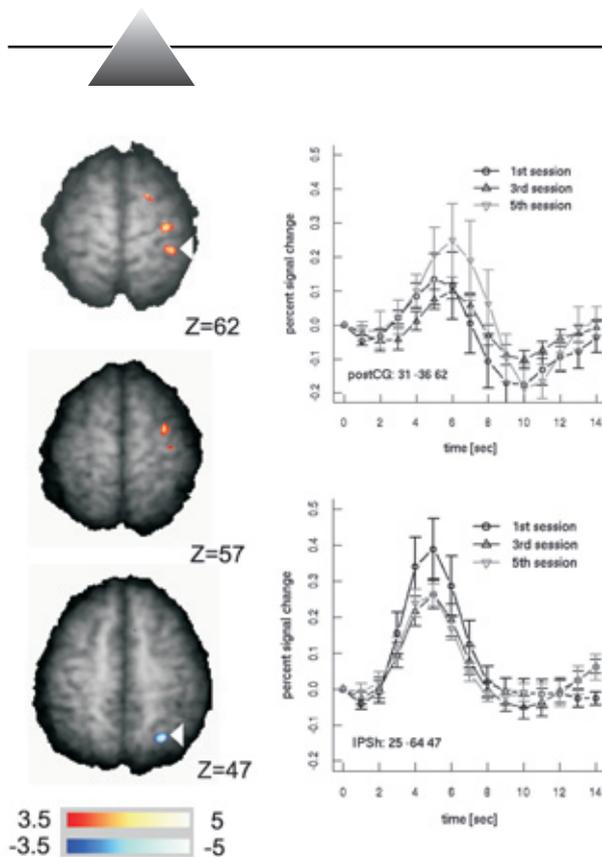
Die Arbeit von Pollmann und Maertens ist vor allem deshalb bemerkenswert, weil sie über die bloße, theoretisch ja nur begrenzt interessante Lokalisation der beteiligten kortikalen Strukturen hinausgeht und durch die Analyse von dynamischen Veränderungen neuronaler Repräsentationen deren funktionalen Rollen offen legt. Es ist zu hoffen, dass dieser pfiffige Ansatz einen Trend setzt.

### Fragen an die Autoren

**Frage:** Wie sind Sie auf die im Artikel beschriebenen Befunde gestoßen? Welche Arbeiten haben Sie zu Ihrer Fragestellung inspiriert?

**Stefan Pollmann:** Als nicht-invasives Verfahren eignet sich die funktionelle Magnetresonanztomographie gut zur wiederholten Messung lokaler Aktivierungsänderungen im Gehirn. Wir hatten primär eine Abnahme parietaler Aktivierung erwartet, wenn Probanden lernen, eine Aufgabe ‚automatisch‘ auszuführen. Weit interessanter war jedoch, dass diese Abnahme mit einer Zunahme der Aktivierung motorischer und prämotorischer Areale einherging, wie man sie nach den Arbeiten von Hommel u.a. zur Verknüpfung von Perzeption und Aktion erwarten sollte. Kurz gesagt, wir lernen nicht nur, Gedächtnis - „Schablonen“ visueller Objekte anzulegen, sondern verknüpfen diese auch mit zugehörigen Reaktionsmustern.

**Frage:** Wann haben Sie begonnen, sich für die Neurowissenschaften zu interessieren?



**Abb. 2: Übungsabhängige Aktivierungsänderungen:** Die Bilder zeigen Hirnareale mit signifikanten Aktivierungsänderungen von der ersten zur fünften Sitzung. Entlang des horizontalen Segments des rechten Sulcus intraparietalis nahm die Aktivierungsstärke ab (b), während sie im Gyrus postcentralis, Gyrus praecentralis und Gyrus frontalis superior zunahm. Der Vergleich der BOLD-Signaländerungen zeigt, dass die parietale Signalabnahme zum größten Teil bereits zwischen der ersten und dritten Sitzung zu beobachten war, während die Signalzunahme im Gyrus postcentralis erst später, von der dritten zur fünften Sitzung, erfolgte.

**Stefan Pollmann:** Während meines Psychologiestudiums, in dem damals neurowissenschaftliche Inhalte leider weitgehend fehlten.

**Frage: Warum sind Sie Wissenschaftler geworden?**

**Stefan Pollmann:** Aus Neugierde.

**Frage: Wer oder was hat Sie wissenschaftlich besonders geprägt?**

**Stefan Pollmann:** Als Student haben mich die „Split-Brain“-Experimente von Sperry u.a. beeindruckt, später waren es die ersten Berichte über die funktionelle Magnetresonanztomographie, die plötzlich die Beobachtung menschlicher hirnlökaler Aktivierungsänderungen während der Aufgabenbearbeitung ermöglichte.

**Frage: Welche menschlichen Eigenschaften sind Ihres Erachtens für eine erfolgreiche wissenschaftliche Karriere eine wichtige Voraussetzung?**

**Stefan Pollmann:** Eigenständiges Denken und Zielstrebigkeit.

**Frage: Wie schätzen Sie die gegenwärtige Situation an den deutschen Universitäten ein?**

**Stefan Pollmann:** Immer noch zu bürokratisch und unflexibel.

**Frage: Was raten Sie begabten Studenten, die sich für eine wissenschaftliche Laufbahn interessieren?**

**Stefan Pollmann:** Frühe Mitarbeit in Forschungsprojekten, etwa als studentische Hilfskraft.

**Frage: Wie würden Sie die Sonnen- und Schattenseiten Ihres Wissenschaftlerlebens beschreiben?**

**Stefan Pollmann:** Das Privileg, seine Arbeitsthemen weitgehend selbstständig auswählen zu können, erkaufte durch hohe berufliche Unsicherheit zu Beginn der beruflichen Laufbahn.

**Frage: Womit beschäftigen Sie sich, wenn Sie nicht forschen oder lehren?**

**Stefan Pollmann:** Mit meiner Familie.

#### Korrespondenzadresse

**Prof. Dr. Stefan Pollmann**

Otto-von-Guericke-Universität Magdeburg, Institut für Psychologie II  
PF 4120, D-39016 Magdeburg

Tel: + 49 (0) 391 / 67 18474, Fax: + 49 (0) 391 / 67 11947

e-mail: stefan.pollmann@nat.uni-magdeburg.de

#### AUSSCHREIBUNG

## Schram-Stiftung im Stifterverband für die Deutsche Wissenschaft

Die Schram-Stiftung vergibt Mittel für

### Forschungsprojekte auf dem Gebiet der Hirnforschung

Es sollen bis zu drei Vorhaben auf dem Gebiet der Zellulären Neurobiologie gefördert werden. Von besonderem Interesse sind Projekte, die sich mit der Regulation intrazellulärer Transportvorgänge in Nervenzellen oder mit neuronalen Genexpressionsmechanismen befassen. Auch Vorhaben zur Analyse kleiner neuronaler Netzwerke werden berücksichtigt.

Für einen Zeitraum von drei Jahren können Mittel in Höhe von bis zu 120.000,00 Euro p.a. für Personal, wissenschaftliche Geräte, Verbrauchsmaterial, Reisen und andere Erfordernisse des Vorhabens zur Verfügung gestellt werden.

#### Der Bewerbung sind beizufügen:

Lebenslauf des Antragstellers, Stand der Forschung, eigene Vorarbeiten, Beschreibung des Forschungsvorhabens, Ziele und Arbeitsprogramm, Antragszeitraum, Kostenplan

Bewerbungen sind in vierfacher Ausfertigung bis zum  
30. April 2006 zu richten an die:

Schram-Stiftung  
im Stifterverband für die Deutsche Wissenschaft,  
Postfach 16 44 60, 45224 Essen

#### Das Kuratorium:

Dr. Armin Schram / Professor Dr. Heinrich Betz / Dr. Marilen Macher

## Detlev Ploog (1920 - 2005)

Florian Hosboer, München

Am Abend des 7. Dezember 2005 verstarb nach kurzer Krankheit Professor Detlev Ploog, emeritierter Direktor des Max-Planck-Instituts für Psychiatrie (Deutsche Forschungsanstalt für Psychiatrie) in München. Am selben Tag hatten sich viele seiner früheren Kollegen und Mitarbeiter versammelt, um - eigentlich gemeinsam mit ihm - an der Festveranstaltung des Instituts zu Ehren seines 85. Geburtstages teilzunehmen. Leider hatte sich Detlev Ploogs Gesundheitszustand derart rasch verschlechtert, dass er seine Teilnahme kurzfristig absagen musste.

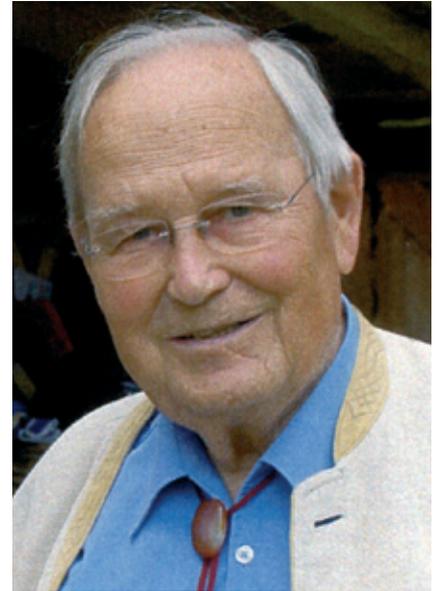
Detlev Ploog wurde am 29.11.1920 in Hamburg geboren, wo er ein humanistisches Gymnasium besuchte. 1939 begann er seine medizinische Ausbildung in Halle, die während des Zweiten Weltkriegs durch die Arbeitsdienstpflicht und Einsätze in einer Studentenkompanie mehrmals unterbrochen wurde. 1945 konnte er in Marburg sein Studium mit dem medizinischen Staatsexamen und der Promotion abschließen. Anschließend absolvierte er die Facharztweiterbildung in Psychiatrie und Neurologie an der Universitäts-Nervenlinik in Marburg, wo er bis 1954 als wissenschaftlicher Mitarbeiter tätig war. Von 1953 bis 1958 leitete er dort die EEG-Abteilung und wurde ab 1954 mit Vorlesungen über Psychopathologie und medizinischer Psychologie beauftragt. 1955 habilitierte er sich für Psychiatrie und Neurologie. 1957 wechselte er an die Abteilung für Klinische Neurophysiologie nach Freiburg, bevor ihn ein zweijähriger Aufenthalt als Visiting Scientist an das NIH nach Bethesda führte. Dort lernte er in der Abteilung für Neurophysiologie die Methoden und Probleme der experimentellen Verhaltensforschung kennen.

Nach seiner Rückkehr nahm er die klinische Tätigkeit an der Nervenlinik in Marburg wieder auf, wo er 1961 zum außerplanmäßigen Professor für Psychiatrie und Neurologie ernannt wurde. 1962 nahm Detlev Ploog das Angebot der Max-Planck-Gesellschaft wahr, an der Deutschen Forschungsanstalt für Psychiatrie in München sowohl eine Abteilung für experimentelle Verhaltensforschung zu etablieren als auch eine neu zu bauende psychiatrische Klinik einzurichten. 1962 erfolgte die Berufung zum Wissenschaftlichen Mitglied der Max-Planck-Gesellschaft, 1964 die Ernennung zum Direktor des Klinischen Instituts und

zum Honorarprofessor für Psychiatrie und Neurologie an der Medizinischen Fakultät der Ludwig-Maximilians-Universität München. Mit der Einweihung der neuen Klinik 1966 wurde das Institut in „Max-Planck-Institut für Psychiatrie (Deutsche Forschungsanstalt für Psychiatrie)“ umbenannt, dessen geschäftsführender Direktor Detlev Ploog von 1971 bis 1988 war. In den Jahren 1970 und 1981 hielt er sich jeweils einige Monate als Senior Resident Scientist und Gastprofessor des Neuroscience Research Program am Psychologischen Institut des Massachusetts Institute of Technology in Cambridge bzw. in Boston auf. Im Jahr 1981 war er darüber hinaus Visiting Professor am Salk Institute in La Jolla/Kalifornien. Nach seiner 1989 erfolgten Emeritierung stellte ihm die Max-Planck-Gesellschaft einen Emeritus-Arbeitsplatz zur Verfügung, wo er in der anregenden Umgebung „seines Institutes“ bis wenige Wochen vor seinem Tod seinen Forschungsgebieten weiter nachging und sie produktiv kommentierte.

Schon die ersten Veröffentlichungen der umfangreichen Publikationsliste von Detlev Ploog zeigten jenes Charakteristikum, das sich im Verlauf seiner beruflichen Karriere immer deutlicher herauskristallisierte, nämlich die Herstellung einer engen Verbindung von ärztlicher Tätigkeit und klinisch-psychiatrischer Forschung einerseits mit neurophysiologischer und neurobiologischer Grundlagenforschung andererseits. Sicherlich war er zu solchen Überlegungen bereits während der Anfertigung seiner Dissertation bei Klaus Conrad in Marburg angeregt worden, letztlich aber basierte dieses Konzept auf den Ideen von Emil Kraepelin, dem Begründer der modernen, naturwissenschaftlich orientierten Psychiatrie in Deutschland. Durch seinen zweijährigen Forschungsaufenthalt bei Paul MacLean am NIH in Bethesda erkannte Detlev Ploog, welche wichtigen Beiträge die experimentelle Verhaltensforschung, insbesondere an Primaten, zur Bearbeitung von Fragestellungen zur Psychopathologie des menschlichen Verhaltens leisten kann.

Die einzigartige Gelegenheit, klinische Forschung mit klinischer Grundlagenforschung unter einem Dach synergetisch zusammenzuführen, konnte Detlev Ploog anschließend in München am Max-Planck-Institut für Psychiatrie realisieren. Neben den bereits vorhandenen neurowissen-



schaftliche Abteilungen, nun ergänzt durch seine Abteilung für experimentelle Verhaltensforschung, stand ihm gleichzeitig eine neue psychiatrische Klinik zur Verfügung. Während der Amtszeit von Detlev Ploog wurden verschiedenartige Disziplinen am theoretischen und klinischen Teilinstitut zur Erforschung psychiatrischer Krankheiten und den ihnen zugrundeliegenden neurobiologischen Mechanismen eingerichtet und gefördert. Obwohl Detlev Ploog neurobiologischen Ansätzen sehr nahe stand, waren ihm die Grenzen ihrer Erkenntnismöglichkeiten durchaus bewusst. Daher galt sein Interesse auch immer den Erkenntnissen der geisteswissenschaftlichen Disziplinen, die für das Verständnis der Probleme der Psychiatrie relevant waren.

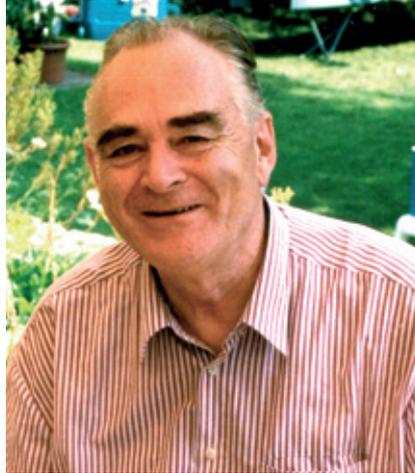
Die Ehrenmitgliedschaft in zahlreichen nationalen und internationalen Fachgesellschaften belegen die breite Anerkennung der wertvollen Anregungen, die von Detlev Ploogs Werk auf den Gebieten der Psychiatrie sowie der Verhaltensforschung ausgingen. Von der psychologischen Fakultät der Universität Würzburg wurde ihm für seine wissenschaftlichen Verdienste für die Psychologie die Ehrendoktorwürde verliehen. Die Bundesrepublik Deutschland ehrte ihn für seine Leistungen mit dem Bundesverdienstkreuz. Die Neurowissenschaften haben durch den Tod von Detlev Ploog einen hochgeschätzten Mitgestalter und Förderer verloren. Das Gedenken an ihn wird durch die von und mit ihm eingerichteten Institutionen unserer Disziplin lebendig bleiben. Viele Mitglieder der neurowissenschaftlichen Gemeinschaft (Neuroforum) werden Detlev Ploog darüber hinaus als persönlichen Freund in Erinnerung behalten.

# Karl Herrmann Andres (1929 – 2005)

Klaus-Peter Hoffmann und Monika U. G. v. Düring

Karl Herrmann Andres starb am 26. Juli 2005 im Alter von 76 Jahren in Bochum. Er gehört zweifellos zur Generation international anerkannter Neurowissenschaftler, deren zukunftsweisende Entdeckungen mit der elektronenmikroskopischen Technik verbunden sind.

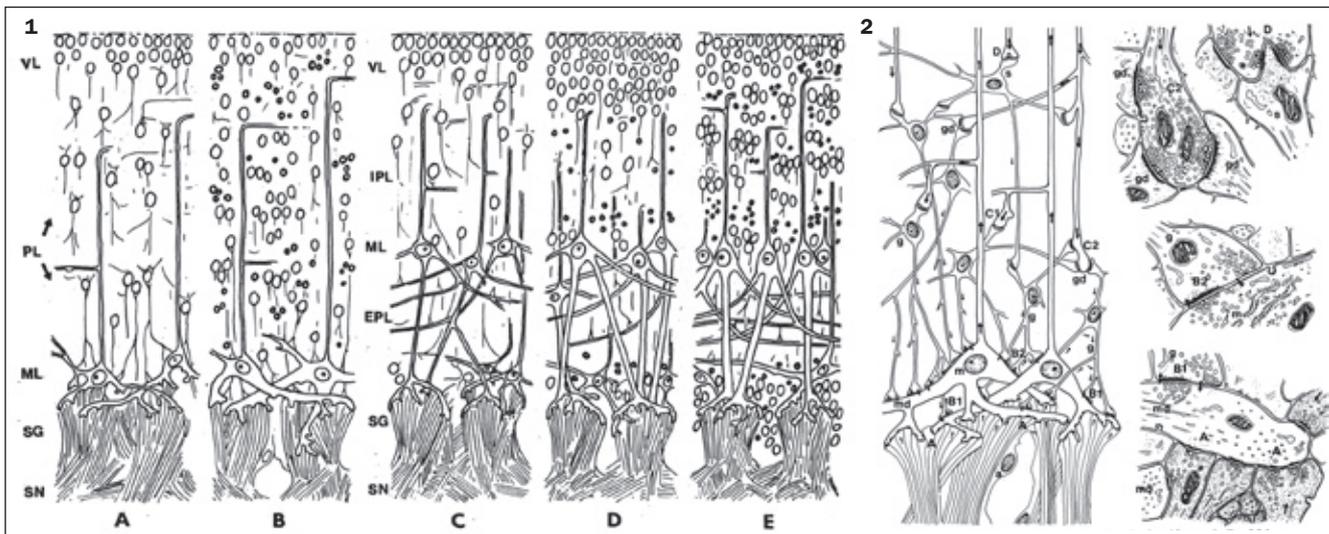
1929 als Sohn eines Kaufmanns aus Worms und einer Bauerntochter aus Angeln in Hamburg geboren, studierte Karl Herrmann Andres in Hamburg Humanmedizin, erwarb seine Approbation als Arzt und entschied sich, nach solider Ausbildung in der elektronenmikroskopischen Technik im Hamburger Tropeninstitut, mit einem Stipendium des Medical Research Council 1958 nach Uppsala zu Bror Rexed zu gehen. In Kooperation mit Biologen behandelte er Ratten am Syncrocyclotron, um das strahlenspezifische Vulnerabilitätsspektrum des Nervengewebes zu erfassen. Weitere Stationen seiner wissenschaftlichen Lehr- und Wanderjahre waren die Anatomischen Institute in Homburg Saar (Helmut Ferner), Kiel (Wolfgang Bargmann), Aarhus (The-



odor Blackstad) und Heidelberg (Helmut Ferner). 1969 erhielt er den Ruf auf eine C4 - Professur für Anatomie an die neu gegründete Ruhr-Universität Bochum. Andres passte mit seinem interdisziplinären Forschungsansatz und seiner Kreativität gut in das wissenschaftliche Umfeld der

Ruhr-Universität, und er trug wesentlich dazu bei, dass Bochum zu einem Schwerpunktzentrum der Neurowissenschaften wurde. Er erhielt große Unterstützung durch die Deutsche Forschungsgemeinschaft im Rahmen von Einzelförderungen, Schwerpunktprogramm (SP Rezeptorphysiologie), Sonderforschungsbereich (SFB Bionach) und Forschergruppe (Nociception und Schmerz).

Karl Herrmann Andres wissenschaftliches Interessengebiet war breit gefächert. Er entwickelte die Perfusionsfixierung, die im Vergleich zur damals üblichen Stückfixierung eine optimale Gewebserhaltung aller zentralnervösen Abschnitte gewährleistete. Hervorzuheben sind seine grundlegenden Entdeckungen in den olfaktorischen, kutanen und viszeralen Sinnessystemen sowie die vergleichenden Arbeiten zu zentralnervösen Synapsen im charakteristischen Neuropilmuster verschiedener Kerngebiete. Karl Herrmann Andres hatte eine hohe künstlerische Begabung, und er nutzte sein Talent in seiner Forschung. Die charakteristischen Tuschezeichnungen waren seine wissenschaftlichen Botschaften, die glasklar die morphologischen Ergebnisse funktionspezifisch darstellten. Er verlieh den komplexen morphologischen Strukturen auf zellulärer und subzellulärer



**Fig. 1:** Semi-diagrammatic representation of the fibres and cytoarchitecture of vertebrate olfactory bulbs. Perikarya, dendrites and axons of the mitral and tufted cells are distinguished. Granule cells are indicated by the oval outlines of their nuclei, and their axons are indicated by fine lines. Small bold circles and dots are cross-sections of myelinated fibres. **A:** Lamprey, **B:** Selachian (elasmobranch), **C:** Amphibian, **D:** Reptile, **E:** Mammal, **A** and **B** have five layers: olfactory nerve layer (SN), glomerular layer (SG), mitral cell layer (ML), plexiform layer (PL), periventricular layer (VL). Internal plexiform layer (IPL); external plexiform layer (EPL).

**Fig. 2:** Diagram of synaptic connexions in the olfactory bulb of fishes. **Left:** hypothetical presentation of neuronal connexions. **Right:** Detailed drawings of types of synapses. Synapses between fila olfactoria and mitral cell dendrites (**A**), reciprocal granule cell ending on mitral cell dendrite (**B1**), on the soma of a mitral cell (**B2**), mitral cell collateral endings (**C1**) and central bulbopetal fibre endings (**C2**) on granule cell dendrites; synapses with interdigitated membrane complex in the periventricular zone, probably on stellate cells (**D**). **C1** and **C2** form morphologically similar synapses. Granule cell (g), mitral cell (m), stellate cell (s), astrocyte (a), dendrite (d). The arrows indicate the direction of transmission of the stimulus.



Ebene damit eine besondere Dynamik und Aussagekraft.

Als Karl Hermann Andres 1964 die Mikropinozytose (coated pit) an der präsynaptischen Membran beschrieb und dieses Phänomen im Rahmen eines Rezyklingsmechanismus von Transmittersubstanzen diskutierte, fand diese Hypothese damals wenig Resonanz. Bahnbrechend war 1967 seine Arbeit über die Rezeptoren an den Sinushaaren, die erstmalig eine funktions-spezifische Interpretation aus ultrastruktureller Analyse aufzeigte und Kollegen zu

neuen Experimenten stimulierte. Auf dem Ciba Foundation Symposium über Taste and Smell in Vertebrates 1970 in London diskutierte er auf der Basis seiner ultrastrukturellen Zell- und Synapsenanalyse im Bulbus olfactorius spezielle musterhafte Aktivierungen für die außergewöhnlichen Riechleistungen (Figur 1 und 2).

Nicht zuletzt gab Karl Hermann Andres die entscheidende Anregung, nach Elektrorezeption bei Monotremen überhaupt zu suchen, als er die trigeminalen Drüsenrezeptoren im Schnabel bei Ornithorhynchus und

Tachyglossus erstmalig 1984 in Hongkong auf dem Symposium über Sensory Receptor Mechanism vorstellte und diskutierte.

Karl Hermann Andres war ein ganz besonderer, liebenswerter Mensch, der sein Leben mit großer Verantwortung, Bescheidenheit und Dankbarkeit selbst bestimmt und hintergründig gelebt und gestaltet hat. Seine Studenten und wir als Mitarbeiter und Kollegen werden ihn als inspirierenden, kritischen, immer offenen und zugewandten Menschen in Erinnerung behalten.

## „Klinische Forschergruppen“ – Aufruf zu neuer Antragsstellung

Zur Förderung der medizinischen Forschung an Universitätskliniken hat die Deutsche Forschungsgemeinschaft (DFG) im Jahr 2000 das Programm „Klinische Forschergruppen“ neu aufgelegt.

In Klinischen Forschergruppen können herausragende Wissenschaftlerinnen und Wissenschaftler in der krankheits- oder patientenorientierten Forschung unterstützt werden, wenn zu erwarten ist, dass die Zusammenarbeit zu Ergebnissen führt, die mit den Möglichkeiten der Einzelförderung im Normal- oder Schwerpunktverfahren nicht erreicht werden können.

Für die Antragstellung gilt ein zweistufiges Verfahren. Der Geschäftsstelle der DFG wird zunächst ein Vorantrag („Konzeptpapier“) vorgelegt. Nach einer vergleichenden Bewertung der Voranträge durch die Senatskommission für Klinische Forschung werden die ausgewählten Gruppen aufgefordert, einen ausgearbeiteten Antrag einzureichen. Antragsteller, die eine Einrichtung von Klinischen Forschergruppen im Jahr 2007 anstreben, reichen ihre Konzeptpapiere bis spätestens **1. Juni 2006** in 15-facher Ausfertigung bei der DFG-Geschäftsstelle ein.

### Weitere Informationen

[www.dfg.de/forschungsfoerderung/koordinierte\\_programme/klinische\\_forschergruppen/](http://www.dfg.de/forschungsfoerderung/koordinierte_programme/klinische_forschergruppen/)  
[www.dfg.de/dfg\\_im\\_profil/struktur/geschaeftsstelle/abteilung\\_ii/lebenswissenschaften\\_1](http://www.dfg.de/dfg_im_profil/struktur/geschaeftsstelle/abteilung_ii/lebenswissenschaften_1)

## FENS Mitgliederverzeichnis online



FENS hat ein neues Adressverzeichnis für alle FENS-Mitglieder auf der FENS-Website eingerichtet ([www.fens.org](http://www.fens.org)). Wir möchten alle NWG-Mitglieder bitten, Ihre Adressänderung dort online vorzunehmen. Die geänderte Adresse steht sofort in aktueller Form im FENS-Verzeichnis, außerdem bekommt die NWG-Geschäftsstelle automatisch eine eMail-Benachrichtigung über die Änderung.

Um Ihre Adresse auf der FENS Membership Directory Seite selbst zu ändern, rufen Sie bitte <http://fens.mdc-berlin.de/md/>

auf. Beim ersten Mal benötigen Sie dazu Ihre (alte) eMail-Adresse sowie die ID der NWG (GNS – bitte in Großbuchstaben) als Passwort. Bitte achten Sie darauf, dass im Scroll-Feld zur Auswahl der Gesellschaft ebenfalls „GNS – German Neuroscience Society“ markiert ist. Für den zukünftigen Gebrauch können Sie das Passwort ändern, so dass der Zugang zu Ihren Adressdaten geschützt ist.

Die Geschäftsstelle wird aber auch weiterhin Ihre Adressdaten für die NWG pflegen.

## Einladung zur Mitgliederversammlung auf dem FENS Forum of European Neuroscience 2006 in Wien (8. - 12. Juli 2006)

### Termin

**Montag, 10. Juli 2006, 11.30– 12.30 Uhr**

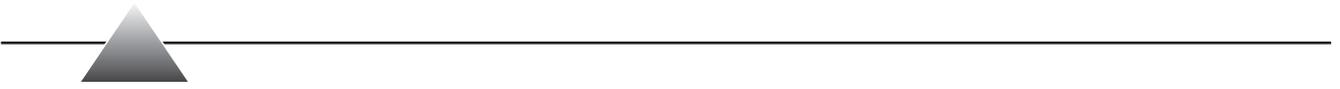
### Vorläufige Tagesordnung

1. Begrüßung durch den Präsidenten
2. Bestätigung des Protokolls der letzten Mitgliederversammlung
3. Bericht des Schatzmeisters/Bericht der Kassenprüfer
4. Mitteilungen
5. Aktivitäten der Gesellschaft
6. Bericht zum FENS Forum
7. Verschiedenes

Vorschläge für weitere Tagesordnungspunkte reichen Sie bitte bis spätestens 1. Juni 2006 bei der Geschäftsstelle ein.

### Kontakt

*Neurowissenschaftliche Gesellschaft e.V.*  
 Max-Delbrück-Centrum für Molekulare Medizin (MDC)  
 Robert-Rössle-Str. 10  
 13092 Berlin  
 e-mail: [gibson@mdc-berlin.de](mailto:gibson@mdc-berlin.de)





## Neueintritte

Folgende Kolleginnen und Kollegen dürfen wir als Mitglieder der Neurowissenschaftlichen Gesellschaft begrüßen:

Bankstahl, Jens P. (Hannover)  
 Bartsch, Ullrich (Plymouth)  
 Baum, Muriel (Leipzig)  
 Becker, Till (Osnabrück)  
 Bollmann, Dr. Johann Heinrich Friedrich (Cambridge)  
 Brummelte, Susanne (Bielefeld)  
 Claussen, Malte Christian (Kiel)  
 Engelmann, PD Dr. Mario (Magdeburg)  
 Ermolayev, Dr. Vladimir (Würzburg)  
 Fischer, Prof. Dr. Dietmar (Ulm)  
 Flechsig, Dr. Eckhard (Würzburg)  
 Galashan, Fingal O. (Bremen)  
 Haas, Daniel (Osnabrück)  
 Haenisch, Britta (Bonn)  
 Harder, Sandra (Magdeburg)  
 Hasayn-Seresti, Afshin (Frankfurt)  
 Hertler, Benjamin (Tübingen)  
 Höglinger, Dr. Günter (Marburg)  
 Hoffmann, Dr. Katrin (Hannover)  
 Janzen, Jelena (Mainz)  
 Kanakis, Dr. Dimitrios (Berlin)  
 Knipp, Sabine (Hannover)  
 Köglspenger, Thomas (Freiburg)  
 Kononenko, Dr. Natalia (Berlin)  
 Kunst, Dr. Michael (Göttingen)  
 Meuth, Patrick (Münster)  
 Misgeld, Prof. Dr. Ulrich (Heidelberg)  
 Neitzel, Simon (Bremen)  
 Pahnke, Prof. Dr. Jens (Rostock)  
 Pollok, Dr. Bettina (Düsseldorf)  
 Rehberg, Kati (Magdeburg)  
 Ruf, Karin (Biberach/Riss)  
 Sigrist, Dr. Stephan (Göttingen)  
 Weigelt, Sarah (Frankfurt)  
 Weishaupt, Nina (Hannover)  
 Wilke, Dr. Stefan (München)  
 Wittekindt, Anna (Frankfurt/Main)  
 Wolfart, Prof. Dr. Jakob (Freiburg/i. Breisgau)

Der Mitgliedsstand zum 27. Januar 2006 beträgt 1.724 Mitglieder.

## AFI-Fördermittel für Alzheimer-Forschung



Die Alzheimer Forschung Initiative e.V. (AFI) stellt, bereits zum elften Mal in Folge, Fördergelder für wissenschaftliche Arbeiten auf den Gebieten der Ursachen-, Diagnose- und klinischen Forschung der Alzheimer-Krankheit zur Verfügung. Junge, talentierte Wissenschaftler sowie erfahrene Alzheimer-Forscher an öffentlichen deutschen Institutionen können ihre Anträge bis zum 10. April 2006 in englischer Sprache einreichen. Die Vergabe der Mittel wird im November 2006 bekannt gegeben.

Gerade für junge Wissenschaftler ist es oft schwer, Fördermittel zu erhalten, deshalb schreibt die AFI erstmals „Pilot-Projekte“ aus. Forscher können bereits zwei Jahre nach der Promotion bis zu 40.000 € für zwei Jahre beantragen. Für Standard Projekte werden wie bisher För-

dermittel bis zu 80.000 € für zwei Jahre bereit gestellt.

Bei der Entscheidung über förderungswürdige Projekte wird unter anderem beurteilt, inwieweit die vorgestellten Arbeiten neue Erkenntnisse erwarten lassen. Die Bewerbungen werden von international anerkannten Experten geprüft. Die Bewerbungsunterlagen können aus dem Internet (<http://www.alzheimer-forschung.de>) abgerufen werden.

### Kontakt

*Alzheimer Forschung Initiative e.V.*  
 Grabenstr. 5, 40213 Düsseldorf  
 Telefon: 02 11 – 86 20 66 21  
 Telefax: 02 11 – 86 20 66 11  
 e-mail: [info@alzheimer-forschung.de](mailto:info@alzheimer-forschung.de)

## Förderung von gemeinsamen Forschungsprojekten mit Polen und Tschechien

Zur Förderung der bilateralen wissenschaftlichen Zusammenarbeit zwischen Polen sowie mit Tschechien und Deutschland hat die Deutsche Forschungsgemeinschaft (DFG) im Dezember 2005 eine Vereinbarung mit dem polnischen Ministerium für Bildung und Wissenschaft (MEiN) sowie mit der Tschechischen Forschungsgemeinschaft (Ga CR) getroffen. Dieses Abkommen gibt polnischen bzw. tschechischen und deutschen Wissenschaftlerinnen und Wissenschaftlern die Möglichkeit, für Kooperationsprojekte gemeinsam mit ihren ausländischen Partnern finanzielle Mittel einzuwerben.

Das Abkommen zwischen DFG und dem polnischen MEiN finden Sie unter: [www.dfg.de/internationales/partner/download/mou\\_men\\_dfg\\_05.pdf](http://www.dfg.de/internationales/partner/download/mou_men_dfg_05.pdf)

*Ansprechpartner bei der DFG:*

**Dr. Torsten Fischer**  
 Tel. 0049/228/885-2372  
 e-mail: [torsten.fischer@dfg.de](mailto:torsten.fischer@dfg.de)  
*Ansprechpartner beim MEiN:*

**Dr. Jan Calak**  
 Tel. 0048/22/625 51 55  
 e-mail: [jan.calak@mein.gov.pl](mailto:jan.calak@mein.gov.pl)

### Weiterführende Informationen zum Abkommen mit der tschechischen GA CR

*Ansprechpartner bei der DFG:*

**Dr. Torsten Fischer**  
 Tel. 0049/228/885-2372  
 e-mail: [torsten.fischer@dfg.de](mailto:torsten.fischer@dfg.de)  
*Ansprechpartner beim GA CR:*

**Dr. Veronika Paleckova**  
 Tel. 0042/224/240-594  
 e-mail: [paleckova@kav.cas.cz](mailto:paleckova@kav.cas.cz)

## Ursula-M.-Händel-Tierschutzpreis

Die Deutsche Forschungsgemeinschaft (DFG) schreibt erneut den Ursula-M.-Händel-Tierschutzpreis aus. Der Preis wird an aktive Forscherinnen und Forscher oder an Nachwuchswissenschaftler vergeben, die bei ihren Forschungsarbeiten in vorbildlicher Weise - einschließlich des Erfordernisses der ethischen Vertretbarkeit - den Vorschriften des Tierschutzgesetzes Rechnung tragen und/oder im Rahmen ihrer Forschung wesentlich zur Einschränkung, Verbesserung oder Ersetzung von Tierversuchen beitragen.

Die Preissumme kann bis zu 50.000 Euro betragen und nur für Forschungsvorhaben verwendet werden, die obigen Grundsätzen entsprechen. Sofern die Mittel auch zum eigenen Lebensunterhalt eingesetzt werden sollen, gelten Stipendiumsätze und sonstige einschlägige Regeln der DFG. Darüber hinaus ist die Preisträgerin oder der Preisträger frei in der Verwendung der Mittel.

Um den Preis können sich natürliche Personen bewerben; Bewerbungen von Gruppen sind ausnahmsweise möglich.

### Bewerbungsfrist

**30. April 2006 (Poststempel)**

Jede Bewerbung soll auf bis zu zehn Seiten bisherige Arbeiten im Sinne der oben genannten Zielsetzungen unter Bezug auf den Forschungsstand eingehend beschreiben, damit sie von Fachleuten beurteilt werden kann. Über die Preisvergabe entscheidet der Präsident der DFG aufgrund des Votums eines unabhängigen Preisgerichts. Ein Rechtsanspruch besteht nicht. Der Preis wird voraussichtlich im November oder Dezember 2006 im Rahmen einer öffentlichen Veranstaltung verliehen.

### Weiterführende Informationen

[www.dfg.de/aktuelles\\_presse/preise/haendel\\_preis/](http://www.dfg.de/aktuelles_presse/preise/haendel_preis/)

*Ansprechpartner in der DFG-Geschäftsstelle:*

*Dr. Hans-Joachim Bode*

*Tel.: + 49 (0) 228 885 2297*

*e-mail: hans-joachim.bode@dfg.de*

## Fehlende Mitgliederadressen

Von folgenden Mitgliedern fehlt uns die korrekte Anschrift:

Beyer, Prof. Dr. Cordian (vormals: Tübingen)  
 Blotner, Prof. Dr. Dieter (vormals: Berlin)  
 Boller, Dr. Mathias (vormals: Bochum)  
 Divanach, Armelle (vormals: Jena)  
 Eippert, Falk (vormals: Tübingen)  
 Hess, Andreas (vormals: Magdeburg)  
 Jaeger, Philipp (vormals: Berlin)  
 Klapka, Nicole (vormals: Düsseldorf)  
 Klix, Prof.em. Dr. Friedhart (vormals: Berlin)  
 Leypoldt, Dr. Frank (vormals: Hamburg)  
 Seibel, Jens (vormals: Frankfurt/Main)  
 Waltereit, Robert (vormals: Tübingen)  
 Werner, Alexander (vormals: München)  
 Wigger, Frank (vormals: Heidelberg)  
 Zimmermann, PD Dr. Astrid (vormals: Mannheim)

Für Hinweise sind wir dankbar.

## Abschied vom Irrenhaus „History is telling stories“

*Besprochen von Georg W. Kreuzberg,*

*Max-Planck-Institut für Neurobiologie, 82152 Martinsried*

Mit 18 Essays erfreut uns Christian Müller, einer der führenden Psychiater und Doyen der Psychiatriegeschichte der Schweiz. In teilweise sehr persönlichen Vignetten zeigt er anhand herausragender Persönlichkeiten und Ereignisse den Weg, den die Psychiatrie im 19. und 20. Jahrhundert in der Schweiz nahm. Wie auch in anderen europäischen Ländern ist das eine Geschichte der Irrtümer, die am Ende nicht nur den begrüßenswerten „Abschied vom Irrenhaus“ bedeutete, sondern auch den Aufbruch zu neuen Ufern: gemeindenahe Psychiatrie in Tageskliniken, Praxen, Ambulatorien oder spezialisierten Heimen und nicht mehr Großkliniken auf dem Lande. In der psychiatrischen Forschung sehen wir heute nach einem gewaltigen Umweg über Psychoanalyse, Daseins-

analyse und deren Spielarten eine Rückkehr zu den Naturwissenschaften, ins Labor, wo experimentiert und gemessen wird.

In dieser Situation ist es nützlich, einzelne Stationen der innerlich so widersprüchlichen Geschichte der Psychiatrie seit ihrer Begründung an der Wende des 18. zum 19. Jahrhundert von einem intimen Kenner vorgestellt zu bekommen. Wir lernen (Kap.2), wie sich aus der Tradition des beruhigenden Schaukelns von Geisteskranken die ziemlich grausame Therapie mit Drehstuhl und Drehbett entwickelte, die wie die kalte Dusche schließlich mehr der Einschüchterung und der Disziplinierung als der Heilung diente. Der Umschwung kam mit der Einführung des No-Restraint Systems von John Conolly (1794-1866), das in Bernhard Gudden, Edu-

ard Hitzig und August Forel am Burghölzli in Zürich tatkräftige Unterstützer fand. Ausländische Besucher der Schweiz (Kap.3) berichten zwischen 1820 und 1880 über einen eindrucksvollen Wandel in den psychiatrischen Institutionen der Kantone. Mit vielen Neubauten erreichte die Schweiz jenseits der Mitte des Jahrhunderts das mitteleuropäische Niveau. Aus heutiger Sicht waren diese von großen Parks umgebenen Anstalten allerdings Ghettos auf dem Lande.

An der Wende des 19. zum 20. Jahrhundert finden wir in der Schweiz eine Reihe von hervorragenden Nervenärzten, die mit ihrem Werk auch Anteil am internationalen Fortschritt des Faches haben. Eugen Bleuler ersetzt den Terminus *Dementia praecox* durch die Diagnose Schizophrenie, C.G. Jung macht S. Freuds Psychoanalyse in der Schweiz bekannt und entwickelt sie weiter. Hermann Rohrschach erfindet seine genialen projektiven Tests. Paul Dubois wirkt über die Psychiatrie hinaus als politischer Mahner im 1. Weltkrieg (Kap.8). August Forel, Ludwig Binswanger, von Monakow sind weitere große Namen dieser Zeit. Über einige dieser Pioniere lernen wir interessante biografische



## Ausblick

Folgende Beiträge werden für die nächsten Ausgaben von *Neuroforum* vorbereitet:

**Aktivitätsmuster im Gehirn: Unterschiede und Gemeinsamkeiten beim Verstehen von Erst- und Zweitsprache**  
*Jutta L. Mueller, Shirley-Ann Rüschemeyer und Angela D. Friederici*

**Neuroendokrine Kontrolle des Energiestoffwechsels**  
*Eva Rother, Begt Belgardt und Jens Brüning*

**Metabolische Regulation und neuronale Aktivität: Wie Hunger mobil macht**  
*Dieter Wicher*

**Mechanismen der oxidativen Glutamattoxizität**  
*Jan Lewerenz und Axel Methner*

**Neurogenese im adulten Nervensystem**  
*Josef Bischofberger und Christoph Schmidt-Hieber*

### Impressum

#### Herausgeber:

Neurowissenschaftliche Gesellschaft e.V.  
 Bankverbindung: Berliner Bank AG,  
 BLZ 100 200 00, Kto.-Nr. 810 505 1800  
<http://nwg.glia.mdc-berlin.de>

#### Redaktion:

Helmut Kettenmann (v.i.S.d.P.)  
 Meino Alexandra Gibson

#### Redaktionsanschrift:

Max-Delbrück-Centrum für  
 Molekulare Medizin (MDC)  
 Robert-Rössle-Str. 10, 13092 Berlin  
 Tel./Fax: 030 9406 3133/3819  
 e-mail: [gibson@mdc-berlin.de](mailto:gibson@mdc-berlin.de)

#### Redaktionsgremium:

Matthias Bähr, Göttingen  
 Niels Birbaumer, Tübingen  
 Andreas Draguhn, Heidelberg  
 Ulf Eysel, Bochum  
 Michael Frotscher, Freiburg  
 Hans-Peter Hartung, Düsseldorf  
 Klaus-Peter Hoffmann, Bochum  
 Arthur Konnerth, München  
 Sigismund Huck, Wien  
 Sigrun Korsching, Köln  
 Georg W. Kreutzberg, Martinsried  
 Hans Werner Müller, Düsseldorf  
 Wolfgang H. Oertel, Marburg  
 Klaus Pawelzik, Bremen  
 Hans-Joachim Pflüger, Berlin  
 Werner J. Schmidt, Tübingen  
 Petra Störig, Düsseldorf  
 Hermann Wagner, Aachen  
 Herbert Zimmermann, Frankfurt/Main

**Verlag:** Elsevier GmbH,  
 Spektrum Akademischer Verlag  
 Slevogtstr. 3-5, 69126 Heidelberg  
 Tel./Fax: 06221/9126-300/-370  
<http://www.elsevier.de>

#### Geschäftsführer:

Angelika Lex, Peter Backx

#### Anzeigen:

top-ad Bernd Beutel  
 Hammelbächerstr. 30, 69469 Weinheim  
 Tel.: 06201/29092-0, Fax: 06201/29092-20  
 e-mail: [info@top-ad-online.de](mailto:info@top-ad-online.de)

#### Satz:

polycom Media Service  
 Brunnenstr. 128, 13355 Berlin  
 Tel.: 030/264921-30, Fax: 030/264921-11

**Druck und Auslieferung,**  
 Stürtz GmbH, Würzburg

#### Abo-Service:

Elsevier GmbH  
 Barbara Dressler, Katharina Ernst  
 Löbdergraben 14a, 07743 Jena  
 Tel.: 03641/626444, Fax: 03641/626443  
 e-mail: [b.dressler@elsevier.com](mailto:b.dressler@elsevier.com)

**Titelgestaltung:** Eta Friedrich, Berlin

Erscheinungsweise viermal im Jahr.  
*Neuroforum* ist das Publikationsorgan der  
 Neurowissenschaftlichen Gesellschaft.

Bezugspreise: Jahresabonnement (4 Hefte)  
 Einzelperson Inland EUR 49,10, Ausland  
 EUR 51,20; Firmen, Bibliotheken Inland EUR  
 93,10, Ausland EUR 95,20; Studenten (bei  
 Vorlage der Immatrikulationsbescheinigung  
 o. ä.) Inland EUR 19,10, Ausland EUR 21,20.  
 Einzelheft Inland EUR 26,20. Alle Preise inkl.  
 Versandkosten (Abonnement: Inland EUR  
 4,10, Ausland EUR 6,20; Einzelheft: Inland  
 EUR 1,20) und MwSt. Eine Abonnement-  
 Bestellung kann innerhalb von zwei Wochen  
 schriftlich beim Abo-Service in Jena widerrufen  
 werden. Das Abonnement gilt zunächst  
 für ein Jahr und verlängert sich jeweils um ein  
 weiteres Jahr, falls es nicht spätestens sechs  
 Wochen vor Ablauf gekündigt wird. Bei Nicht-  
 lieferung aus Gründen, die nicht vom Verlag  
 zu vertreten sind, besteht kein Anspruch auf  
 Nachlieferung o. Erstattung vorausbezahlter  
 Bezugsgelder. Gerichtsstand, Erfüllungs- u.  
 Zahlungsort ist Heidelberg.

Details in Christian Müllers Buch, so über  
 Rohrschach, Dubois, Abderhalden und die  
 Schüler Rohrschachs. Auch der eigenwillige  
 Briefwechsel zwischen dem Pfarrer Oskar  
 Pfister und dem Dr. Henri Ellenberger ist ein  
 aufschlussreiches und originelles Dokument  
 dieser Periode.

Mit besonderer Freude werden Leser  
 meiner Generation Kapitel 17 „Ein deutscher  
 Assistent erlebt 1949 die Schweizer Psychi-  
 atrie“ lesen. Caspar Kulenkampf hospitierte  
 einige Monate bei Max Müller an der „An-  
 stalt“ Münsingen bei Bern und berichtete  
 seiner Frau, seiner Mutter und dem Stiefvater  
 - kein Geringerer als Jörg Zutt, Ordinarius  
 für Psychiatrie in Frankfurt und Star der  
 daseinsanalytischen Szene in Deutschland.  
 Die Briefauszüge sind lebendige Dokumente  
 des Lebens und Denkens an einem der besten  
 psychiatrischen Krankenhäuser der Zeit im  
 deutschsprachigen Raum. Es ist die Periode  
 vor Einführung der Neuroleptika, die dann  
 in den 50er Jahren die Psychiatrie und das  
 Leben in den Krankenanstalten radikal ver-  
 änderten. Nur wer noch ein Stück von der  
 Wirklichkeit der Zeit vor den Psychophar-  
 maka in der Klinik selbst erlebt hat, kann die  
 inhumane Diffamierung dieser Therapie als  
 „chemische Keule“ durch gewisse Ideologen  
 ermesen.

Die Dramaturgie der Aufsatzsammlung  
 von Christian Müller hat es so eingerichtet,  
 dass wir als letztes Kapitel (18) einen Essay  
 über die „Geschichte der Verzweiflung in der  
 Psychiatrie“ lesen dürfen. „Hintergründig  
 und versteckt, manchmal aber auch ganz  
 offenkundig, begegnen wir der Verzweiflung  
 in der Psychiatrie“. Patienten und Ärzte  
 sind ihr ausgeliefert. Die Theologen kennen  
 desperatio (Hoffnungslosigkeit), tristitia  
 (Traurigkeit), accedia (Bitterkeit). In der  
 deutschen Sprache leitet sich Verzweiflung  
 von Zweifel und von der Zweifelhait, also der  
 Ambivalenz und der Ungewissheit ab. Was  
 in der übrigen Medizin der Schmerz bedeu-  
 tet ist in der Psychiatrie die Verzweiflung,  
 am dramatischsten umgesetzt im Suicid.  
 Verzweiflung hat aber auch eine produktive  
 Seite. Sie ist ein Gefühl von großer Tiefe  
 und Aktivität, nicht zu vergleichen mit  
 der Apathie versandeter Psychosen. Aus  
 seiner großen Erfahrung gibt der Autor uns  
 schließlich eine Fallschilderung, in der aus  
 der Destruktion eines Patienten und der Ver-  
 zweiflung des Arztes Heilung resultierte.

#### **Christian Müller (Hrsg.)**

*Abschied vom Irrenhaus*  
*Aufsätze zur Psychiatriegeschichte*  
*Mit einem Vorwort von Daniel Hell*  
 185 S., Kt., Verlag Hans Huber, 2005  
 ISBN 3-456-84144-2, EUR 22,95

## Beitrittserklärung:

Hiermit erkläre ich meinen Beitritt zur Neurowissenschaftlichen Gesellschaft e.V.

## Eintrag in das Mitgliederverzeichnis:

Name \_\_\_\_\_

Vorname \_\_\_\_\_

Titel \_\_\_\_\_

## Dienstadresse

Universität/Institut/Firma \_\_\_\_\_

Straße \_\_\_\_\_

PLZ, Ort \_\_\_\_\_

Tel./Fax/eMail \_\_\_\_\_

## Privatadresse

Straße \_\_\_\_\_

PLZ, Ort \_\_\_\_\_

Tel./Fax \_\_\_\_\_

**Datum/Unterschrift des neuen Mitglieds**

Ich unterstütze den Antrag auf Beitritt zur Neurowissenschaftlichen Gesellschaft e.V.:

**Datum/Unterschrift**

Ich unterstütze den Antrag auf Beitritt zur Neurowissenschaftlichen Gesellschaft e.V.:

**Datum/Unterschrift**

Neurowissenschaftliche Gesellschaft e.V.  
Meino Alexandra Gibson  
Max-Delbrück-Centrum für Molekulare Medizin  
Zelluläre Neurowissenschaften  
Robert-Rössle-Straße 10

D-13092 Berlin

## Ich optiere für folgende 2 Sektionen:

(bitte ankreuzen)

- Verhaltensneurobiologie
- Zelluläre Neurobiologie
- Entwicklungsneurobiologie und Neurogenetik
- Neuropharmakologie und -toxikologie
- Systemneurobiologie
- Molekulare Neurobiologie
- Klinische Neurowissenschaften
- Computational Neuroscience

## Ich bin Student

ja  nein

(Bescheinigung anbei)

## Jahresbeitrag:

(bitte ankreuzen)

- 50,- €/Jahr      ordentliches Mitglied
- 25,- €/Jahr      Studenten, Mitglieder im Ruhestand, Arbeitslose

## Überweisung:

Bankverbindung: Berliner Bank AG,  
Blz: 100 200 00, Kto.-Nr.: 810 505 1800

## Einzug über VISA-Kreditkarte:

## Einzug über EUROcard:

Kartennummer \_\_\_\_\_

Exp.Date \_\_\_\_\_

Betrag \_\_\_\_\_

Name \_\_\_\_\_

Unterschrift \_\_\_\_\_

## BANKEINZUGSERMÄCHTIGUNG

Ich ermächtige die Neurowissenschaftliche Gesellschaft e.V. von meinem

Konto Nr. \_\_\_\_\_

bei der Bank \_\_\_\_\_

BLZ \_\_\_\_\_

einmal jährlich den Mitgliedsbeitrag in Höhe von € \_\_\_\_\_ einzuziehen

Ort, Datum \_\_\_\_\_

Unterschrift \_\_\_\_\_

Kontoinhaber \_\_\_\_\_

Anschrift \_\_\_\_\_

# Sophisticated Life Science Research Instrumentation

## Stereotaxic Systems



- For all lab animals
- 3-dimension precision manipulator
- Optional fine adjustment in the 3rd axis
- Choice of animal adapters, ear bars & accessories

## Drinking & Feeding



- High-resolution food & liquid consumption data
- For all home cage sizes
- Custom configuration with up to 4 sensors per cage
- Detailed graphical & numerical evaluation

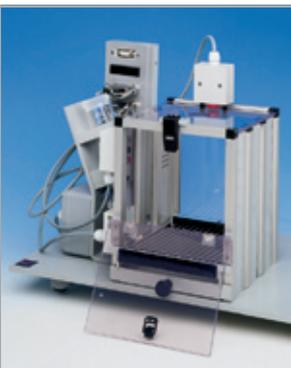
## LabMaster



**NEW**

- Open circuit calorimetry system
- Quantifies energy expenditure & respiratory quotient RER
- Measures food & fluid intake
- Outputs total, ambulatory & fine movements as well as rearing

## Operant Behavior



- Modular Skinner boxes for all standard trials incl. FR, VR, PR, FI, VI, DRH and DRL
- 5-hole-boxes for rats & mice (5-choice serial reaction time task)
- Create your own schedules with the unique program composer!

## Startle Response



- Acoustic, tactile & fear-potentiated startle
- User-defined trial sequences
- Complex PPI designs
- Outputs response latency & amplitude and more...

Please contact us for other products and details.

### USA/Canada/Mexico:

TSE Systems, Inc.  
784 S. Poseyville Road  
Midland, Michigan 48640/USA  
Phone: 1-989-698-3067  
Fax: 1-989-698-3068  
Toll-free Phone: 1-866-466-8873 (USA/Canada)  
Toll-free Fax: 1-866-467-8873 (USA/Canada)

### Worldwide:

TSE Systems GmbH  
Siemensstr. 21  
61352 Bad Homburg/Germany  
Phone: +49-(0)6172-789-0  
Fax: +49-(0)6172-789-500  
E-Mail: info@TSE-Systems.com  
Internet: www.TSE-Systems.com

