

JUNI 2006
XII. JAHRGANG

D 13882 F
ISSN 0947-0875

2.06

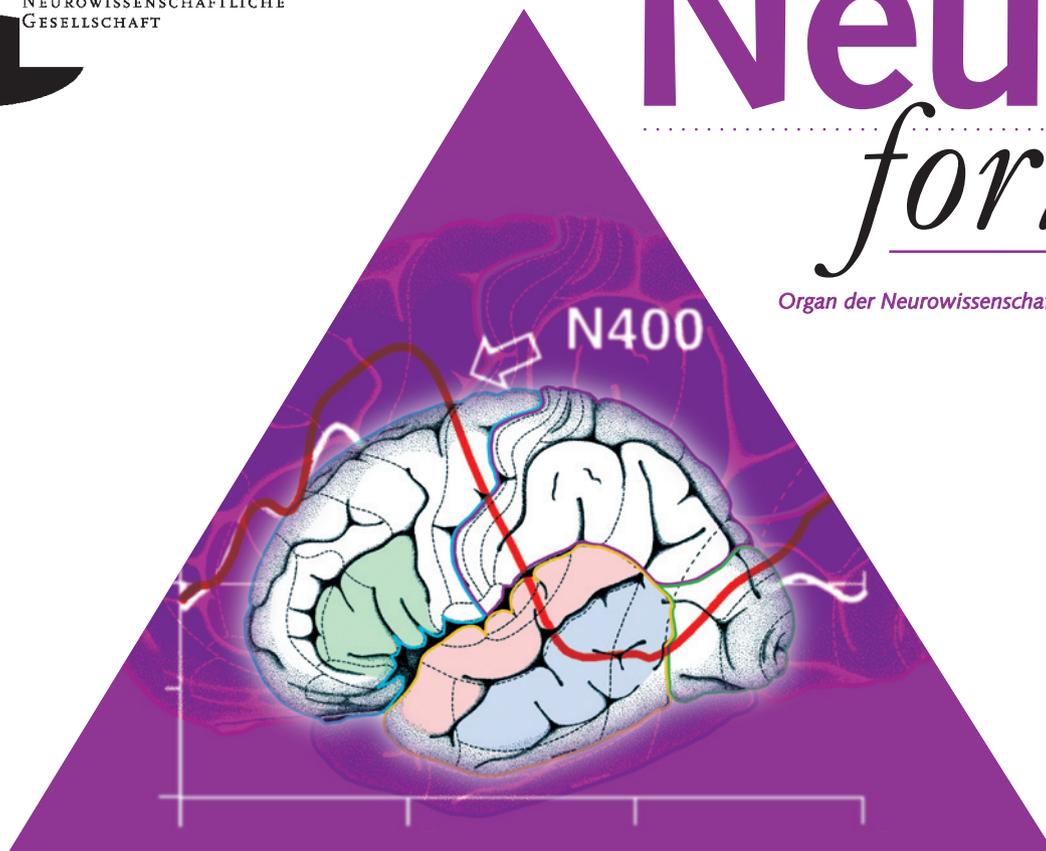
Perspektiven der Hirnforschung



NEUROWISSENSCHAFTLICHE
GESELLSCHAFT

Neuro forum

Organ der Neurowissenschaftlichen Gesellschaft

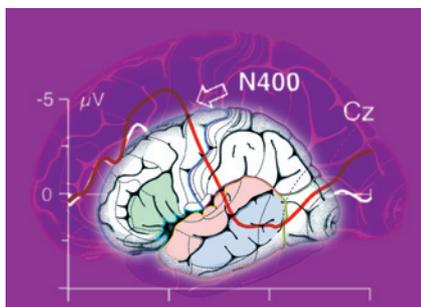


Unterschiede und Gemeinsamkeiten beim Verstehen von Erst- und Zweitsprache

Stimulationsverfahren zur Behandlung von Depressionen

Neuromelanin, ein Pigment mit unbekannter Funktion

Kortikale Mechanismen des Farbensehens



Zum Titelbild: Darstellung der linken Hemisphäre eines menschlichen Gehirns, siehe Artikel auf S. 180.

NEUROWISSENSCHAFTLICHE
GESELLSCHAFT

**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 175

HAUPTARTIKEL

Jutta L. Mueller, Shirley-Ann Rüschemeyer und Angela D. Friederici 176
Aktivitätsmuster im Gehirn: Unterschiede und Gemeinsamkeiten beim Verstehen von Erst- und Zweitsprache

Isabella Heuser, Malek Bajbouj, Alexander Luborzewski 184
Stimulationsverfahren zur Behandlung von Depressionen

Florian Tribl, Peter Riederer, Kay L. Double und Manfred Gerlach 190
Neuromelanin, ein Pigment mit unbekannter Funktion

Thorsten Hansen und Karl R. Gegenfurtner 197
Kortikale Mechanismen des Farbensehens

ARTIKEL DES QUARTALS

**Erwan Dupont E., Ileana L. Hanganu I.L, Werner Kilb W.,
Silke Hirsch S. und Heiko J. Luhmann HJ** 203
Rapid developmental switch in the mechanisms driving early cortical columnar networks

STELLENMARKT 207

NACHRICHTEN AUS DER NEUROWISSENSCHAFTLICHEN GESELLSCHAFT

BCCN-NWG Methoden-Kurs „Analysis and Models in Neurophysiology“ 206
Neues Förderangebot für exzellente Nachwuchswissenschaftler 206
Breuer-Stiftung engagiert sich in der Alzheimer-Forschung 208
BMBF schreibt Bernstein Preis 2006 aus 208
NWG-Stipendien für das FENS Forum 208
Einladung zur Mitgliederversammlung auf dem FENS Forum
of European Neuroscience 2006 in Wien (8. - 12. Juli 2006) 209

BÜCHER

Was macht ein Neurochirurg am Samstag? 209

AUSBLICK/IMPRESSUM 210



Ausblick

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

Mechanismen der oxidativen Glutamatoxizität

Jan Lewerenz und Axel Methner

Metabolische Regulation und neuronale Aktivität: Wie Hunger mobil macht

Dieter Wicher

Neuroendokrine Kontrolle des Energiestoffwechsels

Eva Rother, Bege Belgardt und Jens Brüning

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

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
Uwe Homberg, 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
Hammelbacherstr. 30, 69469 Weinheim
Tel.: 06201/29092-0, Fax: 06201/29092-20
e-mail: 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

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 Nichtlieferung aus Gründen, die nicht vom Verlag zu vertreten sind, besteht kein Anspruch auf Nachlieferung o. Erstattung vorausbezahlter Bezugsgelder. Gerichtsstand, Erfüllungsort u. Zahlungsort ist Heidelberg.

Gefäßaussackung der Arteria cerebri media, führt eine Biopsie eines Thalamustumors durch, reseziert einen Hirnhauttumor in der heiklen Zentralregion, entlastet den Rückenmarkskanal über mehrere Höhen, öffnet für die Kollegen der HNO einen Schädel für eine Hörnervtumentfernung und platziert einen Rückenmarksstimulator um - ein Streifzug durch das neurochirurgische Operationsspektrum vor dem Mittagessen mit nur zwei Assistenten. Seinen medizinischen Elfenbeinturm musste Perowne nicht mal für die Brautschau verlassen, seine Ehefrau lernte er als Patientin kennen. Perowne hat sich eingerichtet in der medizinischen Welt der Rationalität, der Erkenntnis sowie der Therapiemöglichkeiten und -erfolge. An diesem Samstag wird das System in Frage gestellt und sein Weltbild erschüttert. Perowne und seine Familie werden bedroht von nicht steuerbaren Ereignissen, vom Gefühl des Terrors und des Krieges, von der Aggressivität und den plötzlichen Stimmungsschwankungen des Veitstanzes des Baxter.

Enttäuschend ist die Übertragung der medizinischen Wendungen. Ein als well defined beschriebener Tumor ist nicht etwa „ausgeprägt“, sondern „gut abgegrenzt“. Für den Zugang zur Hirnanhangdrüse sollte ein Weg durch das obere Zahnfleisch und weniger durch den „oberen Gaumen“ (upper gum) gewählt werden. Auch ist man als naturwissenschaftlich gebildeter Leser erstaunt über bisweilen schlicht falsche Übersetzungen: Als Wahrscheinlichkeitsangabe ist Something just short of infinity to one kaum zutreffend übersetzt mit „Irgendwas von nahezu unendlich klein bis eins“, und das anthropic principle ist mitnichten ein „anthroposophisches Prinzip“. All dieses mindert den Genuss des Buches erheblich.

Was macht ein Neurochirurg am Samstag? „Dieser Tag ist vorüber“, der Roman auch. Was bleibt, sind bisweilen grandiose Reflektionen über die erforderliche Auseinandersetzung und Änderung eines jeden Einzelnen und der Gesellschaft in der Zeit nach 9/11, die Erkenntnis, dass unsere zivilisierte Gesellschaft endlich und verletzlich sein kann, zu lange Episoden über Squash und Sex, überflüssiger Ballast einer bemüht ereignisreichen Geschichte, und Verärgerung über eine nachlässige Übertragung.

Ian McEwan

Saturday. Roman. Aus dem Englischen von Bernhard Robben Diogenes, Zürich, 2005

1. Aufl., geb., 387 S.

ISBN 3-257-06494-2,

EUR 19,90

PENS, the new joint collaboration between IBRO and FENS

A PENS Neuroscience School

PENS Training Center

"Imaging Brain Function: From Molecules to Mind"

Lausanne & Geneva, Switzerland

September 4 – 24, 2006

▶ The course is offered to graduate students and young postdocs in all fields of neuroscience. It will be held close to Lake Geneva, surrounded by wonderful mountain and lakeside scenery. A total of 26 students will be accepted.

▶ **Costs per participant / stipends:** Tuition fee EUR 350.–, covering costs for refreshments, lunches and accommodation. A limited number of tuition fee waivers and travel stipends is available for students who need financial help for attending the course.

Please submit your application electronically via the PENS Website <http://mars.glia.mdc-berlin.de/pens/>

▶ **Contact:** Sonia Bolea, Coordinator, Lemanic Neuroscience Program: Sonia.Bolea@unil.ch

▶ **Application deadline: May 1, 2006**

"Advanced Course in Computational Neuroscience"

Arcachon, France

August 7 – September 1, 2006

▶ The course is intended for mid-term PhD students or newly qualified postdocs, introducing students to a wide array of problems and methods in computational neuroscience, and addressing several levels of neural organization, from subcellular processes to whole brain operations.

▶ **Costs:** Tuition fee: EUR 500.–, covering costs for accommodation, meals and other course expenses. Limited number of tuition fee waivers and travel stipends available for students who need financial help for attending the course. Applications from students in the developing world are especially encouraged.

▶ **Contact:** Florence Dancoisne florence.dancoisne@bccn.uni-freiburg.de Bernstein Center for Computational Neuroscience Freiburg Hansastraße 9a 79104 Freiburg Germany

Please submit your application electronically via the PENS Website <http://mars.glia.mdc-berlin.de/pens/>

▶ **Application deadline: April 10, 2006**

PENS Training Center

European Synapse Summer School

"Basic Mechanisms of Synaptic Function"

Bordeaux, France

September 9 – 30, 2006

▶ The course is intended for mid-term PhD students and young postdocs. A total of 22 students will be accepted. The programme will cover lectures and discussions with renowned scientists as well as methodological training, organized as short practical projects. For each of these mini-projects, a team of 2 students will work under the direction of the local faculty.

▶ **Costs per participant / stipends:** Tuition fee EUR 350.–, covering costs for refreshments, lunches and accommodation and other course expenses. A limited number of tuition fee waivers and travel stipends is available for students who need financial help for attending the course.

Please submit your application electronically via the PENS Website <http://mars.glia.mdc-berlin.de/pens/>

▶ **Contact:** Christophe Mulle mulle@u-bordeaux2.fr

▶ **Application deadline: May 1, 2006**

PENS SCHOOLS PROGRAM IN NEUROSCIENCE



INHALT 175

HAUPTARTIKEL

Jutta L. Mueller, Shirley-Ann Rüschemeyer und Angela D. Friederici 176
 Aktivitätsmuster im Gehirn: Unterschiede und Gemeinsamkeiten beim Verstehen von Erst- und Zweitsprache

Isabella Heuser, Malek Bajbouj, Alexander Luborzewski 184
 Stimulationsverfahren zur Behandlung von Depressionen

Florian Tribl, Peter Riederer, Kay L. Double und Manfred Gerlach 190
 Neuromelanin, ein Pigment mit unbekannter Funktion

Thorsten Hansen und Karl R. Gegenfurtner 197
 Kortikale Mechanismen des Farbensehens

ARTIKEL DES QUARTALS

Erwan Dupont E., Ileana L. Hanganu I.L, Werner Kilb W., Silke Hirsch S. und Heiko J. Luhmann HJ 203
 Rapid developmental switch in the mechanisms driving early cortical columnar networks

STELLENMARKT 207

NACHRICHTEN AUS DER NEUROWISSENSCHAFTLICHEN GESELLSCHAFT

BCCN-NWG Methoden-Kurs „Analysis and Models in Neurophysiology“ 206
 Neues Förderangebot für exzellente Nachwuchswissenschaftler 206
 Breuer-Stiftung engagiert sich in der Alzheimer-Forschung 208
 BMBF schreibt Bernstein Preis 2006 aus 208
 NWG-Stipendien für das FENS Forum 208
 Einladung zur Mitgliederversammlung auf dem FENS Forum of European Neuroscience 2006 in Wien (8. - 12. Juli 2006) 209

BÜCHER

Was macht ein Neurochirurg am Samstag? 209

AUSBLICK/IMPRESSUM 210

Zum Titelbild: Darstellung der linken Hemisphäre eines menschlichen Gehirns, siehe Artikel auf S. 180.



**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



Aktivitätsmuster im Gehirn: Unterschiede und Gemeinsamkeiten beim Verstehen von Erst- und Zweitsprache

Jutta L. Mueller, Shirley-Ann Rüschemeyer und Angela D. Friederici

Zusammenfassung

Die Zusammenführung sprachwissenschaftlicher Theorien und neurophysiologischer Messverfahren führte in den letzten Jahrzehnten zu einem vertieften Verständnis der neuronalen Grundlagen der menschlichen Sprachverarbeitung. Spezifische in der Sprache enthaltene Informationstypen, wie z.B. grammatische Struktur oder Bedeutungsinformation, führen während des Sprachverstehens zu unterscheidbaren elektrophysiologischen und haemodynamischen Aktivierungen im Gehirn. In ersten Teil unseres Beitrags berichten wir über neuere Erkenntnisse der neurophysiologischen Sprachverarbeitungsforschung. Einen besonderen Einblick in die Plastizität des menschlichen Gehirns im Laufe seiner Entwicklung bietet die vergleichende Untersuchung von Sprachverarbeitungsprozessen in der Muttersprache und in später erlernten Fremdsprachen. Im zweiten Teil stellen wir die Ergebnisse neurophysiologischer Studien zur Sprachverarbeitung bei Nicht-Muttersprachlern vor und arbeiten die Bedeutung dieses Ansatzes zur Erforschung der neuronalen Grundlagen lebenslanger Lern- und Sprachverarbeitungsprozesse heraus.

Abstract

Patterns of brain activity: Similarities and differences in first and second language comprehension. The capability to understand and use language is a uniquely human skill, the specific neural mechanisms of which remain largely elusive. In the past decade neuropsychologists and linguists have worked together to try to unravel some of the mysteries surrounding every day language processing. It has been shown with the help of neurophysiological measurements that the processing of language is broken down by the brain into linguistically relevant subcomponents (such as processing of grammatical structure or conceptual information). In the first part of this article we report on what neurophysiological research can tell us about how language is processed by the human brain. In the second part of the article we diverge to look at language processing in non-native speakers of a language. Specifically late learners of a second language provide an interesting background for looking at the plasticity of the human brain. Neurophysiological studies on non-native language processing are introduced and the results are discussed in the context of life long learning and development.

Key words: language, fMRI, ERP

Muttersprache, Fremdsprache und Gehirn

Wenn wir über die kennzeichnenden Merkmale menschlicher Kognition gegenüber anderen Spezies nachdenken, gelangt schnell die Einzigartigkeit der Sprache in den Fokus unserer Aufmerksamkeit. Die Entstehung und Aufrechterhaltung menschlicher Kultur ist ohne Kommunikation durch Sprache nicht denkbar. Blicken wir ins Tierreich, so scheint keine Spezies außer dem Menschen über ein Kommunikationssystem zu

verfügen, das dem der natürlichen Sprache gleicht. Nicht einmal unsere nächsten Verwandten, die Menschenaffen, besitzen die Fähigkeit, die Strukturen unserer Sprache zu erlernen. Selbst beim erfolgreichsten Versuch, einem Menschenaffen Sprache zu lehren, kam der Lehrling nicht über ein Stadium relativ einfacher Äußerungen hinaus, die etwa dem Alter 2-jähriger Kinder entsprechen (Savage-Rumbaugh et al. 1993). Der Mensch bringt also scheinbar einzigartige Voraussetzungen mit, die den Erwerb eines solch komplexen, durch Rekursion

charakterisierbaren Regelsystems erlauben (Hauser et al. 2002). Doch während das Verstehen unserer Muttersprache uns nicht einmal bewusste Aufmerksamkeit kostet, haben wir oft große Schwierigkeiten, in einer Sprache zu kommunizieren, die wir nicht von Kindheit an gelernt haben. In manchen Fällen ist der späte Fremdspracherwerb zwar mit Erfolg und nahezu „muttersprachlichen“ Fertigkeiten gekürt, meist jedoch können wir Nicht-Muttersprachler auch noch nach vielen Jahren des Lernens an ausländisch klingendem Akzent und grammatischen Fehlern identifizieren.

In der Zweitspracherwerbsforschung werden die Auswirkungen verschiedener Einflussfaktoren auf den Zweitspracherwerb diskutiert, wie z.B. eine mögliche kritische Periode (Pulvermüller und Schumann 1994) oder der Einfluss nicht-sprachlicher kognitiver Entwicklung (Newport 1988; 1990). Trotz der vielen Debatten über die genauen Ursachen gilt es als unstrittig, dass der Erfolg beim Erlernen einer Zweitsprache mit zunehmendem Erwerbsalter abnimmt.

Sprache ist eine multidimensionale kognitive Funktion, bei der Informationen und Prozesse auf mehreren Ebenen miteinander interagieren müssen. Sie setzt sich aus einer Reihe spezifischer, und vielleicht zum Teil sogar spezifisch menschlicher, Unterfunktionen zusammen. Man unterscheidet zwischen Phonologie, Morphologie, Semantik, Syntax und Prosodie. Phonologie bezieht sich auf die Eigenschaften der einzelnen Laute, Morphologie auf die Zusammensetzung der Wörter, Semantik auf den Bedeutungsgehalt der Sprache, Syntax auf die formalen Regeln des Satzbaus und Prosodie auf die Sprachmelodie, mit der wir unsere Botschaften übermitteln. Nicht nur entwickeln sich im Erstspracherwerb die verschiedenen Unterfunktionen in unterschiedlichen Zeitrahmen, auch im Zweitspracherwerb scheint sich das Erwerbsalter differentiell auf die Lernbarkeit derselben auszuwirken. In diesem Artikel soll der Beitrag der Neurowissenschaften zur funktionalen Charakterisierung einiger wichtiger sprachlicher Funktionen in Muttersprache und Fremdsprache dargestellt und erörtert werden. Es wird gezeigt, dass die neuronalen Substrate und Prozesse der einzelnen Teilfunktionen bei der muttersprachlichen Verarbeitung voneinander abgrenzbar sind, und es wird untersucht, ob die entsprechenden Unterscheidungen für die Zweitsprachverarbeitung ebenso wie für die Muttersprachverarbeitung gelten.

Aufgrund methodischer Fortschritte bei den neurophysiologischen Messmethoden in den letzten Jahrzehnten ist es nun möglich, theoretische Annahmen über Erst- und Zweit-

sprachverarbeitung durch psychobiologische Verfahren zu ergänzen und zu überprüfen.

In den letzten Jahren sind eine Vielzahl neurowissenschaftlicher Studien erschienen, die sich mit der Frage befassen, in welcher Abfolge und an welchem Ort im menschlichen Gehirn linguistische Informationen verarbeitet wird. Die Erkenntnisse, die wir hier berichten, beziehen sich ausschließlich auf den Bereich des Sprachverstehens und nicht auf die Sprachproduktion, die aufgrund der gleichzeitig stattfindenden Artikulationsbewegungen schwieriger in neurophysiologischen Studien zu fassen ist. Der Fokus des Artikels liegt daher auf den Prozessen des Sprachverstehens in der Muttersprache und auf den Abweichungen und Gemeinsamkeiten, die beim Verstehen einer spät erlernten Fremdsprache auftreten können.

Elektrophysiologische und haemodynamische Messverfahren in der Sprachforschung

Durch seine hohe zeitliche Genauigkeit ist das Elektroenzephalogramm (EEG) eine hervorragende Methode, die millisekunden-

schnellen hirnelektrischen Prozesse zu verfolgen, die während des Sprachverstehens ablaufen. Durch eine Mittelungsprozedur über viele gleichartige experimentelle Ereignisse hinweg gewinnt man ereigniskorrelierte Potentiale (EKPs), die mit der neuronalen Aktivität, die während der Verarbeitung der entsprechenden Ereignisse auftritt, in direktem Zusammenhang stehen. EKPs variieren in verschiedenen experimentellen Bedingungen bezüglich ihrer Polarität (negative vs. positive elektrische Spannung), Latenz (Eigenschaften über die Zeit hinweg) und Topographie (Schädelverteilung). Es gibt mittlerweile eine Vielzahl experimenteller Untersuchungen, die zeigen, dass oben erwähnte in der Sprache enthaltenen Informationstypen, wie z.B. Syntax und Semantik, unterschiedliche EKP-Muster, sogenannte EKP-Komponenten, modifizieren können. Der Vorteil von EKPs liegt in der Möglichkeit, verschiedene Prozesse zeitlich und räumlich anhand eines direkten Maßes der neuronalen Aktivität zueinander ins Verhältnis zu setzen. Die genaue räumliche Zuordnung zu bestimmten Hirnarealen ist damit jedoch schwierig.

Funktionelle Magnetresonanztomographie (fMRT) ist ein bildgebendes Verfahren, das in den letzten Jahren ebenso wie EKPs häufig zur Untersuchung der Sprachverarbeitung eingesetzt wurde. fMRT ergibt Daten mit einer viel genaueren räumlichen Auflösung als EKP-Messungen (EKP: grob über der Kopfoberfläche; fMRT: ca. 3 mm innerhalb des Gehirns), aber einer viel schlechteren zeitlichen Auflösung (EKP: einige Millisekunden, fMRT: ca. 1-2 Sekunden). Aus diesem Grund ist die fMRT eine besonders geeignete Methode, um Fragen nach der Lokalisation von Hirnregionen, die spezifische Fähigkeiten unterstützen, nachzugehen. Auf der anderen Seite ist die fMRT kaum geeignet, um den zeitlichen Ablauf sprachlicher Prozesse, die im Millisekundenbereich ablaufen, zu untersuchen.

fMRT basiert auf dem sogenannten BOLD-Signal (BOLD = Blood Oxygenation Level Dependent), und ist somit ein indirektes Maß der neuronalen Aktivität. Das BOLD-Signal ist indirekt, weil es lediglich Änderungen im Sauerstoffgehalt des Blutes abbildet und nicht das eigentliche Feuern von Neuronen. Die Grundannahme

Visit us at FENS and discover...

The leading tools in neuroscience research

At MBF, we are dedicated to providing you with the most comprehensive microscopy image analysis solutions and the best support in the industry. We invite you to view our latest product offerings, including our new multi-channel confocal stereology system.

Neurolucida® > Neuroanatomical Analysis

Stereo Investigator® > Unbiased Stereology

AutoNeuron® > Automated Neuron Tracing

Virtual Slice™ > Full-Slide Imaging



MicroBrightField Europe e.K.

web www.mbfbioscience.com | email info@mbfbioscience.com | phone +49 (0)391 732 6989

Providing solutions to neuroscience researchers for over 18 years



Abb. 1: Zusammenfassende Darstellung einiger wichtiger EKP-Komponenten.

von fMRT ist, dass solche Änderungen des Sauerstoffgehaltes im Blut stark mit dem Feuern von Neuronenpopulationen zusammenhängen (Logothetis et al. 2001; Heeger und Ress 2002). Aus diesem Grunde werden Änderungen im fMRT-Signal als Indikator der Neuronenaktivität interpretiert.

Zunächst werden wir neuere Ergebnisse aus EKP und fMRI Studien zur Muttersprachverarbeitung vorstellen und dann Ergebnissen aus vergleichbaren Paradigmen aus der Zweitsprachverarbeitungs-forschung gegenüberstellen.

Neuronale Aktivität beim Verstehen der Muttersprache / Lautverarbeitung

Am Anfang des Sprachverstehens stehen auf uns einströmende Laute, die sich auf der Ebene physikalisch-akustischer Segmente,

wie auch auf sprachspezifischer Ebene, der Ebene der Phoneme, beschreiben lassen. Phoneme sind Laute, die in einer bestimmten Sprache bedeutungsunterscheidende Funktion haben, wie zum Beispiel die deutschen Phoneme r und l in den Wörtern Greis und Gleis. Sprachen unterscheiden sich in ihren Phoneminventaren, so werden zum Beispiel in vielen asiatischen Sprachen die Laute r und l nicht unterschieden.

Die Unterscheidung akustischer Reize auf unterschiedlichen physikalischen Dimensionen wie Frequenz, Lautstärke und Dauer geht mit einer EKP-Komponente einher, die als Mismatch Negativity (MMN) bekannt wurde und die zwischen 100 und 250 ms nach Stimulusbeginn auftritt (Näätänen 1990). Die MMN wird im sogenannten Standard-Oddball-Paradigma gemessen, in welchem ein seltener Reiz in unregelmä-

Bigen Abständen während der Darbietung eines häufigen Standardreizes auftritt. Jeder Reiz wird in einem Block als Standard- und in einem anderen Block als abweichender Reiz dargeboten. Subtrahiert man das EKP des häufigen Standardreizes vom EKP des gleichen Reizes aus einem Block, in dem er als abweichender Reiz präsentiert wurde, so zeigt sich die MMN. Sie gilt als Indikator für den Zugriff auf durch den Standardreiz gebildete Repräsentationen im akustischen sensorischen Speicher, in dem akustische Reize nach der Darbietung für kurze Zeit gespeichert sind. Es hat sich jedoch gezeigt, dass sich in der MMN nicht nur Prozesse des sensorischen Speichers widerspiegeln, sondern auch Prozesse, die auf überdauernde Repräsentationen zugreifen. So wurde die MMN z.B. auch für die Unterscheidung von Phonemen (Näätänen et al. 1997) oder Wörtern (Pulvermüller et al. 2004) berichtet. Das Auftreten der MMN ist unabhängig von Aufmerksamkeitszuwendung. Das macht sie zu einem interessanten Maß für frühe, automatisch ablaufende, akustische und sprachliche Verarbeitungsprozesse

fMRT Studien weisen darauf hin, dass ein Netzwerk aus frontalen und temporalen Hirnarealen bei der Verarbeitung von akustischen Sprachreizen wichtig ist. Die Beteiligung des Temporallappens an der Lautverarbeitung erstaunt wenig, da die akustische Wahrnehmung (also das Hören) eines jeden Lautes zunächst vom primären auditorischen Kortex, im seitlichen Temporallappen, unterstützt wird. Interessant jedoch ist die Tatsache, dass einige Bereiche innerhalb des auditorischen Kortex speziell auf menschliche Sprachreize, im Gegensatz zu Hundegebell oder Glockenläuten, reagieren (Binder et al. 2000; Scott und Johnsrude 2003). Bei den an der Phonemverarbeitung beteiligten kognitiven Prozessen spielt der Frontallappen eine größere Rolle. Nachdem ein Sprachreiz erkannt wurde, werden weitere Lautanalysen (wie zum Beispiel Segmentierung oder Reim) vom Gyrus frontalis inferior (IFG) unterstützt (Bookheimer 2001; Burton 2001).

Bedeutungsverarbeitung

Erst durch das Zusammenfügen einzelner Laute zu größeren Einheiten – Wörtern – kommen wir der Übermittlung von bedeutungsvollen Inhalten näher. Die Frage nach dem wie und wo der Bedeutungsverarbeitung im Gehirn stellt daher einen zentralen Punkt neurophysiologischer Sprachverarbeitungs-forschung dar.

Im Jahr 1980 wurde von Kutas und Hilaryard die mittlerweile am besten untersuchte

sprachsensitive EKP Komponente, die N400, entdeckt. Sie präsentierten semantisch unpassende Worte im Satzkontext (z.B. „Er bestrich das Brot mit Socken.“) und verglichen deren EKP mit demjenigen semantisch passender Wörter (z.B. „Er bestrich das Brot mit Butter.“). Ein solches experimentelles Vorgehen wurde als „Verletzungsparadigma“ bekannt. Ungefähr 400 ms nach der (visuellen) Wortpräsentation trat eine breit auf dem Kopf verteilte Negativierung für im Satzkontext unpassende Wörter auf. In einer Vielzahl von Studien wurde versucht, die Prozesse, die der N400 zugrunde liegen, genauer zu spezifizieren. Es wurde gezeigt, dass die Komponente nicht modalitätsspezifisch ist und durch ganz verschiedene Arten von Bedeutungskontext beeinflusst werden kann. So wird sie durch absolute Worthäufigkeiten, Beziehungen zwischen Wörtern, Sätzen und sogar durch allgemeines Weltwissen modifiziert. Meist wird davon ausgegangen, dass der kognitive Prozess, der sich in der Komponente zeigt, die Integration eines Wortes in den bisher aufgebauten Bedeutungszusammenhang ist (vgl. Kutas und Federmeier 2000). Das Gehirn ist also schon ca. 400 ms nach Wortbeginn dabei, es in seine semantische Umgebung zu integrieren.

Die Verarbeitung semantischer Information wurde auch mit fMRT untersucht. Die Ergebnisse solcher Studien weisen darauf hin, dass temporale Areale sowohl an der Langzeitspeicherung konzeptueller Information als auch an der akustischen Repräsentation von Wörtern beteiligt sind, während frontale Areale mit dem strategischen Abruf konzeptueller Information aus dem mentalen Lexikon in Verbindung gebracht werden.

In einer kürzlich erschienenen fMRT Studie untersuchten wir die Verarbeitung semantischer Information in Sätzen bei Versuchspersonen mit zwei unterschiedlichen Muttersprachen, nämlich Russisch und Deutsch (Rüschmeyer et al. 2005). Dabei verwendeten wir ein Verletzungsparadigma, bei dem Versuchspersonen sinnvolle Sätze (z.B.: „Das Brot wurde gegessen.“) und unsinnige Sätze (z.B.: „Der Vulkan wurde gegessen.“) hörten. Das Rationale des Paradigmas liegt in der Annahme, dass diejenigen Areale, die bei unsinnigen Sätzen im Vergleich zu sinnvollen Sätzen stärker aktiviert sind, auch unter normalen Bedingungen für die Bedeutungsintegration wichtig sind. Deutsche und russische Muttersprachler zeigten vergleichbare neuronale Antworten bei der Verarbeitung semantisch inkorrektter Sätze in ihrer jeweiligen Muttersprache. Das entsprechende Aktivierungsmuster war vor allem durch eine Zunahme neuronaler Aktivität im linken IFG charakterisiert. Dieser Befund steht im Einklang mit Ergebnissen aus verschiedenen früheren Untersuchungen zur Verarbeitung semantischer Information (für einen Überblick siehe Bookheimer 2002). Er zeigt darüber hinaus, dass Muttersprachler typologisch unterschiedlicher Sprachen vergleichbare Gehirnamareale zur Verarbeitung semantischer Information verwenden.

Verarbeitung syntaktischer Regeln

Um aus Einzelworten größere und komplexere Einheiten werden zu lassen, sind syntaktische Regeln notwendig, die die funktionalen Beziehungen zwischen den Elementen regeln. Wie baut das Gehirn aus Wörtern Sätze? Ähnlich wie bei der Bedeutungsverarbeitung wurden syntax-sensitive EKP-Muster erstmalig in einem Verletzungsparadigma berichtet, in welchem EKPs syntaktisch korrekter mit EKPs syntaktisch inkorrektter Sätze miteinander verglichen wurden. Mittlerweile ist bekannt, dass unterschiedliche Prozesse der syntaktischen Verarbeitung mit einer Reihe verschiedener EKP-Muster einhergehen.

Präsentiert man Versuchspersonen Sätze, die Wortkategorieverletzungen enthalten (z.B. Verb anstelle eines Nomens in „Der König wurde im ermordet.“ statt „Der König wurde im Palast ermordet.“) führt das im direkten Vergleich der EKPs ab Beginn der Verben für inkorrekte Wörter zu einer sehr frühen, automatischen Antwort zwischen 100 und 300 ms nach Stimulusbeginn der frühen links-antieren Negativierung (ELAN: Friederici et al. 1993). Andere syntaktische Manipulationen, wie z.B. inkorrekte Numerus- oder Genusinformation können mit einer etwas späteren, ebenfalls links-antieren Negativierung (LAN) einhergehen (Gunter et al. 2001; Coulson et al. 1998). Sehr oft findet sich, zusätzlich zu einer antieren Negativierung eine spätere Positivierung (P600: Osterhout et al. 1992; 1994). Die früheren, negativen Komponenten werden oft als Indikatoren für relativ automatische Prozesse der Regelverarbeitung betrachtet, während die spätere P600 als Indikator für Reparatur- und Integrationsprozesse auf einer kontrollierteren, eher aufmerksamkeits- und aufgabengesteuerten Ebene gesehen wird. Da die frühe syntaxbezogene ELAN-Komponente früher als die für die Verarbeitung semantischer Information auftaucht, wurde vorgeschlagen, dass das Gehirn mit der syntaktischen Analyse anfängt, bevor es mit der semantischen Analyse beginnt (vgl. Friederici 2002).

Zur Untersuchung syntaktischer Verarbeitungsprozesse mittels fMRT wurden bisher hauptsächlich zwei Paradigmen verwendet: (1) Manipulation von syntaktischer Komplexität, und (2) Verletzungsparadigmen (Überblick siehe Kaan und Swaab 2002; Friederici 2004). Bei der Komplexitätsmanipulation werden Gehirnaktivierungen



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

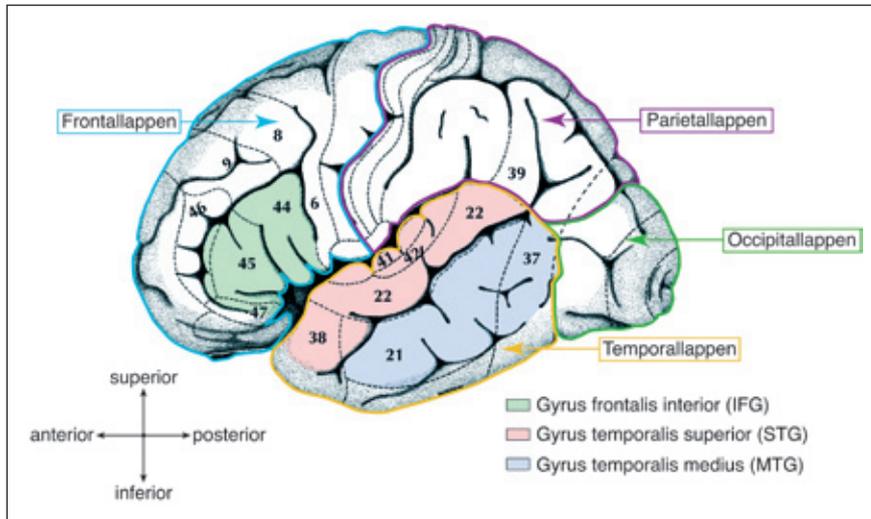


Abb. 2: Die Abbildung zeigt eine schematische Darstellung der linken Hemisphäre eines menschlichen Gehirns. Die wichtigsten sprachrelevanten kortikalen Hirnareale sind farblich kodiert. Die großen Lappen sind farblich eingerahmt. Die Nummern beziehen sich auf die zytoarchitektonische Kartierung des Gehirns, die von Korbinian Brodmann im Jahre 1909 veröffentlicht wurde. Der posteriore Anteil vom IFG ist also das gleiche wie BA (Brodmann-Area) 44.

als Reaktion auf verschiedene Stufen syntaktischer Komplexität parametrisch analysiert. Die zugrundeliegende Logik ist folgende: Mit zunehmender Schwierigkeit der syntaktischen Struktur wird verstärkte Aktivierung in Arealen erwartet, die im Allgemeinen für die Verarbeitung syntaktischer Informationen verantwortlich sind. In solchen Untersuchungen wurde dem oberen hinteren Anteil des IFGs (BA44) eine besondere Rolle in Zusammenhang mit der Verarbeitung syntaktischer Struktur zugeschrieben (z.B. Caplan 2001). In Verletzungsparadigmen dagegen (wie schon für Untersuchungen zur Verarbeitung semantischer Information beschrieben) werden Gehirnaktivierungen als Reaktion auf syntaktische Verletzungen mit Aktivierungen verglichen, die mit der Verarbeitung korrekter Sätze assoziiert sind. Die Logik hier ist, dass die Identifizierung einer syntaktischen Verletzung mit Aktivierung in Hirnarealen assoziiert sein sollte, die unter normalen Bedingungen mit syntaktischen Verarbeitungsprozessen in Verbindung gebracht werden. Solche Untersuchungen weisen nicht auf eine besondere Rolle des posterioren BA44 als neuronales Korrelat syntaktischer Verarbeitungsprozesse hin, sondern zeigen in frontalen Regionen Aktivierungen im frontalen operculum (Friederici et al. 2003; 2006). Zusätzlich werden vor allem auch Aktivierungen in temporalen und parietalen Regionen sowie in subkortikalen Strukturen (Basalganglien) beschrieben.

Das Bild ist also differenziert. Viel Diskrepanz in den Studien, die die neuronalen Korrelate der Syntaxverarbeitung untersuchen, entsteht dadurch, dass es an einheitlichen Paradigmen in diesem Bereich mangelt. Das Muster bleibt aber erhalten, dass die Einzelbausteine der Sprache (Phonetik, Semantik, Syntax) alle von fronto-temporalen Netzwerken abhängig sind.

Verstehen in einer Zweitsprache

Es gibt eine Reihe theoretischer Annahmen und Modelle, die bestimmte Abweichungen aber auch Gemeinsamkeiten von Erst- und Zweitsprachverarbeitung vorhersagen lassen. Die Vorstellungen darüber können grob eingeteilt werden in solche, die eine mit dem Übungsstand fortschreitende Ähnlichkeit von Erst- und Zweitsprachverarbeitung annehmen (z.B. Epstein et al. 1996; Ullman 2004) und solche, die fundamentale und praktisch unüberwindbare Defizite in der Zweitsprachverarbeitung annehmen (z.B. Bley-Vroman 1989; Pulvermüller und Schumann 1994). Die Gründe für die nachlassende Plastizität im Bereich der Sprachverarbeitung können vielfältig sein, was sich in der Vielzahl vorgeschlagener Ursachen niederschlägt. Grob kann man die Ursachen in biologische und psychologische Wirkmechanismen gliedern. Forscher, die biologische Veränderungen für Schwierigkeiten in der Verarbeitung einer Zweitsprache verantwortlich machen, gehen davon aus, dass neurophysiologische

Entwicklungsprozesse zu mangelnder Plastizität in bestimmten Hirnbereichen führt, was wiederum besagte Schwierigkeiten zur Folge hat (z.B. Pulvermüller und Schumann 1994). Forscher, die die Erklärung im Bereich der Psychologie suchen, glauben, dass Veränderungen in allgemeinen kognitiven Prozessen, wie zum Beispiel dem Arbeitsgedächtnis oder der Einfluss von bereits Gelerntem (der Muttersprache, anderer Fremdsprachen), sekundär zu Schwierigkeiten im Zweitspracherwerb führen (z.B. Newport 1988; 1990). Die Mehrzahl der Forscher geht jedoch davon aus, dass sowohl biologische als auch psychologische Faktoren eine Rolle spielen. Können die Neurowissenschaften zur Klärung der Ursachenfrage beitragen? Experimente mit bilingualen Populationen sind immer Quasi-Experimente, d.h. Versuchspersonen können nicht zufällig den experimentellen Bedingungen zugeordnet werden. Obwohl dadurch vielleicht die Frage nach der Ursache bestimmter Zweitspracheffekte nicht zweifelsfrei geklärt werden kann, so können die Neurowissenschaften doch einen erheblichen Beitrag zur genaueren „Diagnose“ von neurophysiologischen Gemeinsamkeiten und Unterschieden von Erst- und Zweitsprachverarbeitung leisten. Bringt man solche Ergebnisse in Zusammenhang mit gut kontrollierten Probandenvariablen wie z.B. Erwerbsalter, Übungsstand oder Arbeitsgedächtnisspanne, so können gezielt bestimmte Zusammenhangsvermutungen getestet werden.

In einigen Verhaltensstudien wurde gezeigt, dass manche Nicht-Muttersprachler ebenso gute sprachliche Fertigkeiten aufweisen wie Muttersprachler (z.B. Birdsong 1992; White und Genesee 1996). Trotz solcher Befunde ist es jedoch möglich, dass auch diese sehr fortgeschrittenen Nicht-Muttersprachler andere neuronale Prozesse als Muttersprachler zum Sprachverstehen nutzen. Diejenigen Sprachfunktionen, die aus Verhaltensstudien im Allgemeinen am anfälligsten erscheinen, sind die Bereiche der Phonologie und der Syntax (Johnson und Newport 1989; Flege et al. 1995). Zeigen sich diese Schwierigkeiten auch in quantitativen oder qualitativen Unterschieden in der neuronalen Verarbeitung syntaktischer und phonologischer Information?

Im Folgenden sollen, in Analogie zu den berichteten Studien zur Erstsprachverarbeitung, Ergebnisse zu den verschiedenen linguistischen Teilbereichen aus der neurophysiologischen Zweitsprachverarbeitungs-forschung dargestellt und daraus einige allgemeine Schlussfolgerungen abgeleitet werden.

Neuronale Aktivität beim Verstehen einer Zweitsprache / Lautverarbeitung

Aus der MMN für Phonemunterscheidungen leitete sich die Frage ab, ob eine MMN auch für sprachspezifische Laute einer spät erlernten Fremdsprache gemessen werden kann. Aus Verhaltensstudien ist bekannt, dass Zweitsprachler oft Schwierigkeiten mit Phonemunterscheidungen haben, die in der Muttersprache nicht auftreten. Japanische Muttersprachler können zum Beispiel die Laute l und r in einer Fremdsprache nur sehr schwer unterscheiden. Die Fähigkeit dazu ist jedoch trainierbar und kann somit im Prinzip erworben werden. Zeigt sich dieses Lernen auch in einer muttersprachlichen MMN? Eine Studie von Winkler und Kollegen (1999) berichtete dies für ungarische Zweitsprachler des Finnischen. Die fortgeschrittenen Finnisch-Lerner zeigten die gleiche MMN wie Muttersprachler für die Unterscheidung von zwei Vokalen, die in ihrer Erstsprache nicht unterschieden werden. Ungarische Probanden, die kein Finnisch gelernt hatten, zeigten diesen

Effekt nicht. Ob identische EKP Muster für Phonemverarbeitung bei Erst- und Zweitsprachlern gefunden werden können, scheint aber durchaus von der Art des Unterschieds zwischen den untersuchten Lauten abzuhängen. So scheint die Unterscheidung sprachspezifischer Laute auf der Basis von Dauerinformation bei Zweitsprachlern nicht zu einer muttersprachähnlichen MMN zu führen (Nenonen et al. 2003).

Gandour und Kollegen (2002) wollten in einer fMRT-Studie untersuchen, inwiefern die funktionelle Rolle der Laute in der Sprache der Versuchsperson den Verarbeitungsort eines Sprachlautes im Gehirn beeinflusst. Die zentrale Frage dieser Studie ähnelt sehr der vorher eingeführten EKP-Studie von Winkler und Kollegen. Gandour und Kollegen verwendeten Thai als Zielsprache, weil im Thai die Vokallänge ein phonemische Eigenschaft ist. D.h., dass die suprasegmentale Eigenschaft der Vokallänge die Bedeutung eines Wortes im Thai ändern

kann. Obwohl Vokallänge im Englischen keine Phonemunterscheidung bestimmt sind englische Muttersprachler natürlich in der Lage, die Länge eines Vokals zu bestimmen. Englischen und thailändischen Muttersprachlern wurden also thailändisch klingende Sprachlaute vorgespielt, und sie mussten entscheiden, ob die präsentierten Sprachstimuli lange oder kurze Vokale enthielten. Die Ergebnisse zeigten eine deutliche Aktivierung im linken Präfrontalkortex (BA9) bei den thailändischen Versuchspersonen, die nicht bei den englischen Muttersprachlern zu sehen war. Die Autoren interpretieren dieses Muster als Hinweis darauf, dass die Funktion eines Lautes (also, ob ein Laut phonemisch ist oder nicht) beeinflusst, welche Hirnareale bei der Weiterverarbeitung des Lautes involviert sind. Wenn ein Laut in der gesprochenen Sprache von Bedeutung sein kann, geht das Gehirn offensichtlich anders damit um, als wenn er nicht relevant ist.

Würde der gleiche Unterschied auftreten, wenn die englischen Muttersprachler in dieser Studie Thai als Zweitsprache gelernt

MEET US AT THE FENS JULY 8-12, 2006 VIENNA AUSTRIA, BOOTH 913

Neuroscience	Physiology— Cardiovascular	Physiology— Epithelial	Physiology— Miscellaneous	Biosensing	Microdissection, Microsurgery	Laboratory Supplies	Micro- manipulators	Microscopes, Cameras	Pumps, Fluid Handling	Spectroscopy, Fluorometry
--------------	-------------------------------	---------------------------	------------------------------	------------	----------------------------------	------------------------	------------------------	-------------------------	--------------------------	------------------------------

WORLD PRECISION INSTRUMENTS
LABORATORY EQUIPMENT FOR THE LIFE SCIENCES



WWW.WPI-EUROPE.COM



WORLD PRECISION INSTRUMENTS LIEGNITZER STR. 15 D-10999 BERLIN
TEL +49 30 6188845 FAX +49 30 6188670 E-MAIL WPIDE@WPI-EUROPE.COM



hätten? Eine japanische Forschergruppe ging dieser Frage mit Hilfe eines anderen bildgebenden Verfahrens (Nah-Infrarot-Spektroskopie: NIRS) nach, das, ebenso wie fMRT, Änderungen der lokalen haemodynamischen Antwort misst (Minagawa-Kawai et al. 2005). Ähnlich wie Gandour und Kollegen zeigten die Autoren für einen auf der Vokallänge basierenden Phonemkontrast im Japanischen unterschiedliche zerebralen Repräsentationen für Muttersprachler und Nicht-Muttersprachler. Der Unterschied in der Hirnaktivierung trat auf, obwohl die Nicht-Muttersprachler die Phöneme bewusst unterscheiden konnten. Die in der Studie berichteten haemodynamischen Antworten befanden sich allerdings hauptsächlich im primären auditorischen Kortex. Trotzdem gilt die gleiche Aussage: Neuronale Korrelate der Phonemverarbeitung unterscheiden sich in Muttersprache und Fremdsprache.

Verarbeitung der Bedeutung

Wie verhält es sich mit dem Zugang und der Integration der Wortbedeutung in einer Zweitsprache? Erfolgen diese Prozesse genauso schnell und in den gleichen Arealen wie in der Muttersprache? Die N400 Komponente im EEG, die als Indikator für den Zugriff und die Integration der Wortbedeutung gilt, wurde schon in vielen Studien mit Zweitsprachlern berichtet. Direkte Vergleiche der N400 zeigten jedoch des öfteren Latenzverschiebungen der N400, die darauf schließen lassen, dass die auslösenden neuronalen Prozesse etwas langsamer ablaufen als bei Muttersprachlern.

Neuere Ergebnisse zeigen, dass selbst auf einem sehr geringen Fertigniveau, auf dem die Wortbedeutung noch nicht auf einer bewussten Ebene beherrscht wird, eine N400 ausgelöst werden kann. Wortlernen kann also schon zu EKP Effekten führen, bevor Personen wissen, dass sie etwas gelernt haben (McLaughlin et al. 2004). Andererseits gibt es Studien, die zeigen, dass auch fortgeschrittene Nicht-Muttersprachler Schwierigkeiten im Bereich der Bedeutungsverarbeitung haben, und zwar dann, wenn sie auf kategorisch-semantische Informationen zugreifen müssen, d.h. auf die Beziehungen zwischen Wörtern einer bestimmten Kategorie (wie z.B. zwischen „Herz“ und „Leber“). Für solche Verknüpfungen zeigen Muttersprachler eine N400 Komponente, die bis jetzt für Nicht-Muttersprachler noch nicht berichtet wurde (Kotz und Elston-Guettler 2004). Obwohl die N400 eine der ersten EKP-Komponenten zu sein scheint, die im Fremd-

spracherwerb beobachtet werden kann, gilt das nicht für alle sich in ihr abbildenden Teilfunktionen.

Wir haben vorher berichtet, dass deutsche und russische Muttersprachler vergleichbare neuronale Antworten bei der Verarbeitung semantisch inkorrektur Sätze in ihrer jeweiligen Muttersprache zeigten. Es liegt jetzt auf der Hand zu fragen, ob russische Muttersprachler, die Deutsch als Zweitsprache sprechen, auch vergleichbare Aktivierungen im Hinblick auf semantische Verarbeitung zeigen. Dazu haben wir eine Studie durchgeführt, in der genau dieser Versuchspersonengruppe die gleichen deutschen Sätze präsentiert wurden, wie den deutschen Muttersprachlern zuvor (Rüschemeyer et al. 2005). Die russischen Zweitsprachler des Deutschen zeigten tatsächlich eine etwas verringerte, aber anatomisch vergleichbare Aktivierung im linken IFG. Dieses Aktivierungsmuster entsprach demjenigen, das vorher für Muttersprachler berichtet wurde, und zeigt, dass die Verarbeitung semantischer Information bei gesprochenen Sätzen bei Erst- und Zweitsprachlern von vergleichbaren Gehirnarealen durchgeführt wird.

Verarbeitung syntaktischer Regeln

Im Gegensatz zu den ersten Studien zur Bedeutungsverarbeitung zeigten EKP Studien zur Syntaxverarbeitung meist eine ganze Reihe von Unterschieden zwischen Muttersprachlern und Nicht-Muttersprachlern. Einige Studien berichteten über die Abwesenheit oder auch zeitliche Verzögerung der P600 als Antwort auf syntaktische Fehler (Weber-Fox und Neville 1996; Hahne und Friederici 2001). Zum Teil wurde auch eine im Vergleich zu Muttersprachlern erhöhte P600 Komponente bei syntaktisch wohlgeformten Sätzen beobachtet (Hahne und Friederici 2001). Insgesamt scheint eine P600 Komponente aufzutreten, sofern ein hoher Fertigungsgrad in der Zweitsprache erreicht ist (Hahne 2001; Mueller et al. 2005).

Frühe Negativierungen wurden jedoch bisher kaum berichtet für späte Zweitsprachler. Unseres Wissens wird bislang nur in einem Artikel eine LAN Komponente für morphosyntaktische Regelverarbeitungsprozesse bei Nicht-Muttersprachlern berichtet (Hahne et al. 2006). Die noch etwas früher auftretende ELAN Komponente für Wortkategorieverletzungen wurde bisher für späte Zweitsprachler noch nicht berichtet. Bedeutet das, dass automatische Wortkategorieverarbeitung in einer Fremdsprache nicht mehr erworben werden kann?

Aufgrund der bislang noch mangelhaften Datenlage kann das bezweifelt werden. Eine Studie zur Verarbeitung von Wortkategorieverletzungen in einer künstlich konstruierten Sprache, die schon nach kurzer Zeit auf einem hohen Niveau von den Versuchspersonen beherrscht wurde, lässt vermuten, dass frühe Negativierungen für Wortkategorieverletzungen auch bei erwachsenen Lernern auftreten, sofern die entsprechende Sprache auf einem sehr hohen Niveau beherrscht wird (Friederici et al. 2002).

Ähnlich wie die EKP-Studien zeigen fMRT-Studien, dass die neuronale Verarbeitung syntaktischer Information in einer Fremdsprache stärker vom Erwerbalters beeinflusst wird als die neuronale Verarbeitung semantischer Information. So untersuchten Wartenburger und Kollegen (2003) italienische Zweitsprachler des Deutschen, die ihre Zweitsprache Deutsch zwar auf einem einheitlich hohen Niveau beherrschten, jedoch in unterschiedlichem Alter gelernt hatten (entweder vor oder nach dem Alter von sechs Jahren). Beim Lösen syntaktischer Aufgaben zeigten die Spätlerner der L2 eine höhere Aktivierung als Frühlerner im bilateralen IFG, während sich die aktiven Areale beim Lösen einer semantischen Aufgabe zwischen den Gruppen kaum unterschieden. Die Autoren sehen in diesem Ergebnis einen Hinweis auf eine geringere Effizienz der neuronalen Verarbeitung syntaktischer Regeln in einer spät erworbenen Fremdsprache. In einer in unserem Labor durchgeführten Studie fanden wir, dass russische Zweitsprachler des Deutschen eine unterschiedliche neuronale Antwort auf syntaktische Verletzungen zeigen als deutsche Muttersprachler (Rüschemeyer et al. 2005). Unsere Ergebnisse deuten darauf hin, dass das Gehirn syntaktisch korrekte und syntaktisch inkorrekte Sätze in der Zweitsprache nicht konsistent unterschiedlich behandelt, da ähnliche hohe Aktivierungen für beide Satztypen beobachtet wurden – auch wenn sie auf der Verhaltensebene voneinander unterschieden werden können. Deutsche Muttersprachler demgegenüber zeigen erhöhte Aktivierungen im oberen Anteil des linken und rechten Temporallappens für syntaktisch inkorrekte Sätze im Vergleich zu syntaktisch korrekten Sätzen. Das bedeutet nicht, dass syntaktisch inkorrekte Sätze bei Zweitsprachlern zu weniger Aktivierung führen, sondern vielmehr, dass korrekte von inkorrekten Sätzen in der Zweitsprache nicht ebenso automatisch voneinander unterschieden werden wie in der Muttersprache.



Fazit und Ausblick

Die geschilderten Ergebnisse lassen eine Reihe vorsichtig verallgemeinerbarer Schlüsse zu.

Parallel zu Ergebnissen aus der Verhaltensforschung zeigt sich in neurophysiologischen Studien, dass Korrelate syntaktischer Verarbeitung in einer Zweitsprache mehr von der Muttersprache abweichen als Korrelate semantischer Verarbeitung (Weber-Fox und Neville 1996; Hahne und Friederici 2001; Wartenburger et al. 2003; Rüschemeyer et al. 2005). Dabei scheint es zum Teil zuzutreffen, dass Nicht-Muttersprachler auch für syntaktische Prozesse die gleichen Prozesse und Areale wie Muttersprachler nutzen, jedoch in einer ineffizienteren Art und Weise. Die Plastizität des Gehirns ist also nicht soweit eingeschränkt, dass gänzlich andere Areale für Zweitsprachverarbeitung herangezogen werden müssten. Theorien, die Zweitsprachverarbeitung als etwas grundverschiedenes als Erstsprachverarbeitung betrachten, werden von diesen Ergebnissen nicht gestützt. Obwohl bislang die meisten Unterschiede im Bereich der syntaktischen Verarbeitungsprozesse gefunden wurden, scheinen Unterschiede zwischen Muttersprachlern und Nicht-Muttersprachlern im Bereich der Phonologie und der Semantik nicht ausschließlich quantitativer Natur zu sein. In beiden Domänen berichten Studien unterschiedliche neurophysiologische Aktivierungen für Muttersprache und Zweitsprache, z.B. für die Verarbeitung kategorisch-semantischer Information oder die Verarbeitung von Dauerunterschieden zwischen Phonemen. Auch wenn die Neurophysiologie der Zweitsprachverarbeitung derjenigen der Muttersprachverarbeitung in allen Domänen in den grundsätzlichen zeitlichen und räumlichen Parametern gleicht, so ist sie dennoch in keinem Bereich mit ihr identisch.

Neurophysiologische Unterschiede zwischen Muttersprachlern und Nicht-Muttersprachlern zeichnen sich durch ein multifaktorielles Ursachengefüge aus. Es wurde gezeigt, dass sowohl Erwerbsalter wie auch Fertigungsgrad eine Rolle spielen. Es ist zu vermuten, dass der erreichte Fertigungsgrad durch eine Vielzahl von Faktoren beeinflusst wird wie z.B. linguistische Unterschiede zwischen Muttersprache und Fremdsprache, Lerngeschichte, motivationale und soziale Komponenten. Solche Probandenvariablen in zukünftigen Studien gut zu kontrollieren, ist eine wesentliche Voraussetzung für weiteren Erkenntnisfortschritt.

Obwohl das Lernen einer Sprache ein sich zeitlich erstreckender, dynamischer Prozess ist, sind die meisten der bisher durchgeführten Studien Querschnittstudien. Die leichtere Anwendbarkeit und bessere Zugänglichkeit neurophysiologischer Messverfahren wird in Zukunft sicherlich mehr umfangreicher angelegte Längsschnittstudien ermöglichen, die der im Sprachenlernen inhärenten Entwicklungsdynamik besser gerecht werden. So ist es von großem Interesse, in welcher Art und Weise sich nicht nur sprachliche Verarbeitungsmechanismen, sondern auch die Lernprozesse selbst, die das Fremdsprachenlernen erst erlauben, im Laufe des Heranwachsens entwickeln.

Literatur

- Friederici, A.D. (2002): Towards a neural basis of auditory sentence processing. *Trends in Cognitive Sciences* 6, 2: 78-84.
- Mueller, J. L., Hahne, A., Fujii, Y. und Friederici, A. D. (2005): Native and non-native speakers' processing of a miniature version of Japanese as revealed by ERPs. *Journal of Cognitive Neuroscience* 17, 8: 1229-1244.
- Rüschemeyer, S.-A., Fiebach, C.J., Kempe, V. und Friederici, A.D. (2005): Processing lexical semantic and syntactic information in first and second language: fMRI evidence from German and Russian. *Human Brain Mapping* 25: 266-286.
- Weber-Fox, C. und Neville, H. (1996): Maturational constraints on functional specializations for language processing: ERP and behavioral evidence

npi
Electronic Instruments
for the Life Sciences

ELC Series

The "Swiss Army Knife" of Electrophysiology



ELC-03X



ELC-03M

Suitable for extracellular recordings with high gain, juxtosomal filling of dyes and DNA, intracellular recordings in CC or VC mode, single cell stimulation and electroporation, amperometry and voltammetry and iontophoresis

PCS-6000 Series



Extremely precise micromanipulator with motorized 5 μ m coarse and nanometer level, piezoelectric fine positioning

EXFO burleigh
EXPERTISE REACHING OUT Lifesciences

Other npi electronic instruments

Single Electrode voltage clamp amplifiers
Two Electrode voltage clamp amplifiers
Temperature control systems
Bridge-/Intracellular amplifiers
Extracellular amplifiers
Modular system
Low pass Bessel filters
Fast iontophoretic drug application systems
Fast pneumatic drug application systems
Automatic chlorider
ALA Scientific perfusion systems and accessories
EXFO Burleigh micropositioners
Scientifica PatchStar micromanipulator
Scientifica posts and platforms

npi electronic GmbH

Hauptstrasse 96, D-71732 Tamm, Germany
Phone +49 (0)7141-9730230; Fax: +49 (0)7141-9730240
support@npielectronic.com; <http://www.npielectronic.com>



in bilingual speakers. *Journal of Cognitive Neuroscience* 8, 3: 231-256.

Wartenburger, I., Heekeren, H., Abutalebi, J., Cappa, S., Villringer, A. und Perani, D. (2003): Early Setting of Grammatical Processing in the Bilingual Brain. *Neuron* 37: 159-170.

Kurzbiographien

Jutta L. Mueller: 1995-2001 Studium der Psychologie an der Universität Trier. 2002-2005 Doktorandin am Max-Planck-Institut für Kognitions- und Neurowissenschaften in Leipzig. Seit 2006 Forschungsstipendium der Ernst-Rudolf Schloessmann Stiftung am Max-Planck-Institut für Kognitions- und Neurowissenschaften in Leipzig.

Shirley-Ann Rüschemeyer: Studium der Politik und der Allgemeinen Sprachwissenschaft an der Universität von Colorado (Boulder, CO, USA) und Regensburg. 2005 Promotion im Fach Psychologie an der Universität Leipzig mit einer Arbeit zu fMRT und Zweitsprachverarbeitung. Seit 2005 wissenschaftliche Mitarbeiterin am Max-Planck-Institut für Kognitions- und Neurowissenschaften in Leipzig.

Angela D. Friederici: 1970-1976 Studium der Germanistik, 1975-1980 Studium der Psychologie an den Universitäten Bonn und Lausanne. 1976 Promotion (Germanistik). 1978 - 1979 Post-doc am Department of Psychology, Massachusetts Institute of Technology (MIT), USA. 1980 Diplom (Psychologie). 1989-1991 Professorin (C3) für Kognitionswissenschaft an der FU Berlin. 1991-1994 Professorin (C4) für Allgemeine Psychologie an der FU Berlin. Seit 1994 Direktorin des Max-Planck-Instituts für Kognitions- und Neurowissenschaften, ehemals Max-Planck-Institut für Neuropsychologie. Seit 1996 Direktorin des Zentrums für Kognitionswissenschaften, Universität Leipzig. Honorarprofessuren an den Universitäten Leipzig (Psychologie), Potsdam (Linguistik) und Berlin Charité (Medizin). Hauptarbeitsgebiet: Neurokognition der Sprache.

Korrespondenzadresse

Dr. Jutta L. Mueller

Max-Planck-Institut für Kognitions- und Neurowissenschaften

Stephanstr. 1A

D-04103 Leipzig

Tel.: + 49(0)341 9940 127

Fax.: + 49(0)341 9940 260

e-mail: muellerj@cbs.mpg.de

Stimulationsverfahren zur Behandlung von Depressionen

Isabella Heuser, Malek Bajbouj, Alexander Luborzewski

Zusammenfassung

Unipolare Depressionen und bipolare Störungen sind schwere affektive Erkrankungen, an denen jährlich mehrere Millionen Patienten erkranken. Klassische psychopharmakologische und psychotherapeutische Therapiemöglichkeiten sind in der Regel wirksam, allerdings spricht eine relevante Anzahl von Patienten auf diese beiden Therapiegruppen nicht adäquat an. Insbesondere für diese Patienten sind die so genannten antidepressiven Stimulationsverfahren eine interessante Alternative. In der vorliegenden kurzen Übersicht sollen bereits etablierte Stimulationsverfahren wie die Elektrokonvulsionstherapie sowie neuere (transkranielle Magnetstimulation, Vagusnervstimulation) und experimentelle Behandlungsverfahren (Magnetkonvulsionstherapie, tiefe Hirnstimulation) vorgestellt werden.

Abstract

Antidepressant stimulation techniques.

Unipolar depression and bipolar disorder are severe mood disorders that affect the lives of millions each year. Psychopharmacological and psychotherapeutical interventions are classical approaches for treatment of patients with mood disorders. However, these treatments are inadequate for a relevant number of individuals afflicted with these devastating illnesses. For these patient group, antidepressant stimulation techniques are of particular interest. In this report we briefly review the status of established interventions like electroconvulsive therapy, of more recently introduced therapies (transcranial magnetic stimulation, vagus nerve stimulation), and of experimental therapeutics including magnetic seizure therapy and deep brain stimulation.

Key words: antidepressant stimulation techniques, major depression, rTMS, ECT, VNS, DBS, MST

Einleitung

Depressive Erkrankungen zählen zu den häufigsten psychiatrischen Erkrankungen und sind aufgrund ihrer Symptomatik und ihres Verlaufs von hoher medizinischer und gesundheitsökonomischer Relevanz. Weltweit erkrankt etwa jeder siebte Mensch einmal in seinem Leben an einer Depression, wobei Frauen ein doppelt so hohes Risiko aufweisen. Auch nachdem eine Depression einmal erfolgreich behandelt worden ist, kommt es im Durchschnitt nach fünf Jahren bei jedem zweiten Patienten zu einem Rückfall und bei jedem zehnten Patienten zu einem chronischen Verlauf. Depressionen stellen eine hohe psychosoziale Belastung dar und gehen mit einem hohen Suizidrisiko einher. Die ideale antidepressive Therapie sollte daher schnell (und am besten nebenwirkungsfrei und kostengünstig) die ursprüngliche, individuelle Leistungsfähigkeit wiederherstellen und das Auftreten von Rezidiven wirkungsvoll unterbinden.

Neben den klassischen antidepressiven Behandlungsstrategien wie medikamentösen und psychotherapeutischen Verfahren sind in der vergangenen Dekade eine Reihe unterschiedlicher antidepressiver Stimulationsverfahren eingeführt worden. Das rasch wachsende Wissen über neurobiologische Mechanismen, die der Depression zugrunde liegen, wurden in unterschiedlichem Ausmaß in die Entwicklung neuer Behandlungsverfahren (Magnetstimulation, Vagusnervstimulation, Tiefenhirnstimulation) integriert und zur Weiterentwicklung bereits etablierter Verfahren (Elektrokonvulsionstherapie) genutzt. Jedes dieser Therapieverfahren steht in Konkurrenz zu bereits bestehenden antidepressiven Verfahren und muss in den kommenden Jahren genau auf seine Wirksamkeit und Verträglichkeit untersucht und optimiert werden. Antidepressive Stimulationsverfahren stellen eine wünschenswerte und dringend notwendige Behandlungsalternative für depressiven Patienten dar.

Elektrokonvulsionstherapie

Die Geschichte der EKT begann offiziell 1938, als Ugo Cerletti und Lucio Bini die erste Behandlung bei einem Patienten mit einer Schizophrenie durchführten. Das Prinzip der kontrollierten Auslösung eines generalisierten Krampfanfalls basierte auf Beobachtungen aus der „Heilkampftherapie“, deren Anfänge bis ins ausgehende Mittelalter gehen. Die moderne EKT ist jedoch in keiner Weise mit den damaligen Verfahren vergleichbar, da Art der Stimulation und die anästhesiologische Begleitung zu einer insgesamt guten Verträglichkeit dieses Verfahrens geführt haben. Unter kurzer Vollnarkose und Muskelrelaxation wird über zwei externe Elektroden nur die nicht-dominante Hemisphäre direkt stimuliert. Dieses Vorgehen hat sich hinsichtlich der Nebenwirkungen, insbesondere der kognitiven Einschränkungen (s.u.), als günstiger erwiesen als die früher häufig verwendete Stimulation beider Hemisphären.

In ihrer heutigen Form ist die EKT ein für die Behandlung von Depressionen

ausgesprochen gut wirksames Verfahren, welches mit einem relativ geringen Risiko verbunden ist (Stellungnahme der Bundesärztekammer zur Elektrokrampftherapie, 2003). Die EKT wird gegenwärtig als das wirkungsvollste antidepressive Verfahren angesehen: in zahlreiche klinische Studien und Metaanalysen zeigte sich eine deutliche Überlegenheit der EKT gegenüber Placebo, einer „Sham“-EKT (Narkose ohne EKT) und gegenüber allen psychopharmakologischen Interventionen (UK ECT Review Group, 2003). Basierend auf dieser überlegenen Wirksamkeit findet die EKT heute im klinischen Alltag ihren Hauptanwendungsbereich bei der Behandlung so genannter therapieresistenter Depressionen. Nicht therapieresistente Patienten sprechen jedoch möglicherweise noch besser auf die EKT an, so dass gegenwärtig über die Rolle der EKT als „Mittel der letzten Wahl“ diskutiert wird.

Mögliche Nebenwirkungen der EKT umfassen sowohl Akut- als auch Langzeiteffekte. Unmittelbar nach dem Krampfanfall kommt es zunächst zu einer parasympa-

thikotonen Phase, der eine Sympathikusaktivierung mit Anstieg des Blutdruckes sowie der Herzfrequenz folgt. Während der Aufwachphase kann es zum Auftreten eines kurz andauernden, reversiblen postiktalen Delirs sowie bei etwa 20-45 % der Patienten zu Kopfschmerzen und, seltener, zu Muskelschmerzen. Neben diesen akut auftretenden unerwünschten Wirkungen treten mitunter in Abhängigkeit von den verwendeten Stimulationsparametern länger anhaltende kognitive Nebenwirkungen in Form von Gedächtnisstörungen auf, die in der Regel zum größten Teil reversibel sind.

Trotz der umfangreichen Wirksamkeitsnachweise ist der eigentliche Wirkmechanismus der EKT noch nicht abschließend geklärt. Die EKT stößt eine Vielzahl von unterschiedlichen Prozessen auf neurochemischer, neuroendokriner und Transmitter-Ebene an. Einer der am besten untersuchten Mechanismen wird in der so genannten „antikongulsiven Hypothese“ beschrieben. Sie besagt, dass es durch die EKT zu einer globalen Aktivierung inhibitorischer (GABA-erger) Regelkreise

Leadership

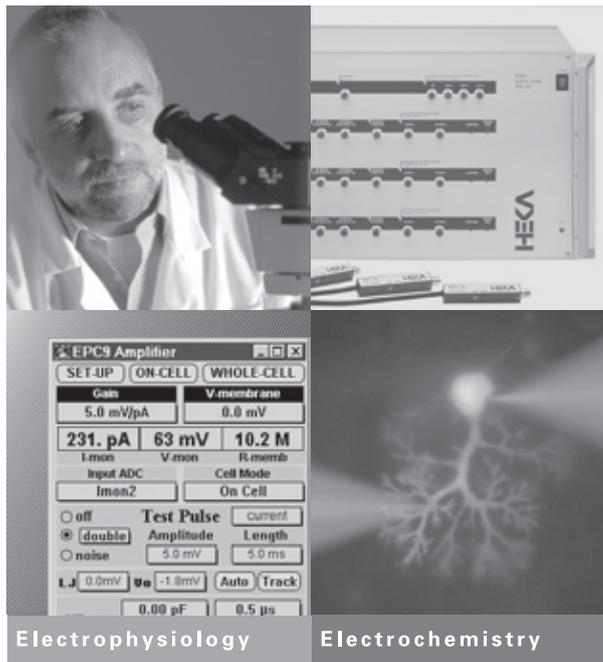
International research and engineering teams guarantee creativity and precision for HEKA instruments and software.

www.heka.com

HEKA Elektronik
Dr. Schulze GmbH
Wiesenstraße 71
D-67466 Lambrecht/Pfalz
Germany
phone +49 (0) 63 25 / 95 53-0
fax +49 (0) 63 25 / 95 53-50
eMail sales@heka.com

HEKA Electronics Inc.
47 Keddy Bridge Road
R.R. #2
Mahone Bay, NS B0J 2E0
Canada
phone +1 902 624 0606
fax +1 902 624 0310
eMail nasales@heka.com

HEKA Instruments Inc.
33 Valley Road
Southboro, MA 01772
USA
phone +1 866 742 0606
fax +1 508 481 8945
eMail nasales@heka.com



HEKA provides the finest instruments today to achieve the needed progress of tomorrow...

- patch clamp amplifiers
- multi-channel stimulation/acquisition patch clamp systems
- potentiostats/galvanostats
- acquisition interfaces
- software for acquisition and analysis
- pipette pullers
- micromanipulators
- complete patch clamp set-ups
- scanning electrochemical microscopes

HEKA

Electrophysiology

Electrochemistry



Abb. 1: Transkranielle Magnetstimulation

kommt und dass diese Aktivierung den antidepressiven Effekt vermittelt. Für die Beteiligung des GABAergen Systems an Symptomen der Depression und Wirkmechanismus antidepressiver Verfahren gibt es eine Vielzahl von profunden klinischen und bildgebenden Evidenzen: so haben Antikonvulsiva (z.B. Lamotrigin) nicht nur eine antikonvulsive, sondern auch eine stimmungsstabilisierende Wirkung. Analog ist die Vagusnervstimulation (s. u.) nicht nur antiepileptisch, sondern auch antidepressiv wirksam. GABA-agonistisch wirksame Benzodiazepine beeinflussen Depressionssymptome wie Angst und Unruhe positiv. Schließlich unterstützen neurophysiologische und bildgebende Befunde eine Beteiligung inhibitorischer Regelkreise an dem Wirkmechanismus der EKT.

Unter allen gegenwärtig verfügbaren antidepressiven Stimulationsverfahren ist die EKT das Verfahren, welches nicht nur am besten untersucht ist, sondern auch am besten antidepressiv wirksam ist. Der Einsatz wird gegenwärtig durch historische Vorbehalte und durch die Sorge vor kognitiven Nebenwirkungen limitiert. Allerdings konnte die Verträglichkeit dieses sicheren Verfahrens in den vergangenen Jahren deutlich verbessert werden. Zukünftige Entwicklungen wie die Verwendung schmaler Impulsbreiten oder der Einsatz der Magnetkonvulsionstherapie (s. u.) sind viel versprechende Ansätze zur weiteren Optimierung eines ohnehin gut wirksamen Verfahrens.

Repetitive transkranielle Magnetstimulation (rTMS)

Das Prinzip der transkraniellen Magnetstimulation (s. Abbildung 1) beruht auf der Induktion eines elektrischen Stromes durch ein mit Hilfe einer Spule erzeugtes elektromagnetisches Feld und wurde in den 80er Jahren durch Barker entwickelt. Das applizierte Magnetfeld durchdringt dabei die Schädeldecke und den Liquorraum fast verlustfrei, so dass erst in der Tiefe des Hirngewebes ein Stromfluss entsteht. Dabei fließen durch die Spule Stromstärken von bis zu 10000 Ampere in kurzen Impulsen von 200 bis 600 μ s Dauer, die ihrerseits ein Magnetfeld von bis zu 2,4 Tesla aufbaut. Initial wurde die TMS hauptsächlich als neurodiagnostisches Instrument zur Untersuchung kortikospinaler Bahnen eingesetzt. Die Einführung der repetitiven TMS 1988 durch die Cadwell Laboratories ermöglichte eine relevante Beeinflussung oberflächlicher Kortexareale. Eine typische therapeutische Sitzung dauert in der Regel 20 bis 30 Minuten und wird in einem Zeitraum von mindestens zwei Wochen ohne Narkose zehnmal wiederholt.

Hinsichtlich der antidepressiven Wirksamkeit einer zweiwöchigen rTMS konnte in einer Reihe von Metaanalysen ein zwar statistisch signifikanter, jedoch klinisch nicht relevanter antidepressiver Effekt gezeigt werden. Die zum jetzigen Zeitpunkt vorliegenden, ausschließlich aus monozentrischen Studien stammenden Daten weisen

eine große Inhomogenität hinsichtlich der verwendeten Stimulationsparameter und Patientenkollektive auf, so dass ein dringender Bedarf an kontrollierten multizentrischen Studien besteht. Drei solcher groß angelegten multizentrischen Studien (zwei in den USA, eine in Deutschland) rekrutieren gegenwärtig Patienten.

Bei Beachtung von bestehenden Kontraindikationen (intrakranielle Metallimplantaten, erhöhtem Hirndruck, bekannter Epilepsie) gilt die rTMS als ausgesprochen verträgliche Behandlungsform. Behandlungsabbrüche aufgrund unerwünschter Wirkungen sind selten. Theoretisch kann die rTMS durch eine Erhöhung der zerebralen Anfallsbereitschaft zum Auftreten von epileptischen Anfällen führen, die in Einzelfällen berichtet wurden. Die Wahrscheinlichkeit muss –bei Beachtung international festgelegter Sicherheitsrichtlinien– als sehr gering angesehen werden. Auch andere Nebenwirkungen wie lokale Schmerzphänomene sind selten. Veränderungen der Hörschwelle konnten bislang nur im Tierversuch nachgewiesen werden.

Bei einer Vielzahl der Patienten mit einer Depression konnte eine Hypoaktivität des linken dorsolateralen, präfrontalen Kortex nachgewiesen werden. Die Stimulation dieser für die Emotionsregulierung wichtigen Region durch hochfrequente rTMS führte zu einer neuroradiologisch nachweisbaren Aktivitätssteigerung und zu einer damit einhergehenden Verbesserung der klinischen Symptomatik. Auf neurochemischer Ebene konnte im Tiermodell eine Erhöhung des serotonergen Tonus durch die wiederholte Stimulation mit rTMS gezeigt werden. Auch eine Beteiligung des dopaminergen Systems konnte auf zellulärer Ebene nachgewiesen werden. Interessant sind auch neuere magnetresonanzspektroskopische Befunde zu einer möglichen Beteiligung des glutamatergen Systems. Demnach weisen Patienten mit depressiven Erkrankungen eine Verminderung der Glutamat-Konzentrationen in den frontalen Hirnregionen auf, während nach Ansprechen auf eine antidepressive Therapie dieses Glutamat-Defizit wieder ausgeglichen wird.

Gegenwärtig ist die rTMS gekennzeichnet durch eine exzellente Verträglichkeit, eine sehr hohe Akzeptanz, aber auch durch eine definitiv nicht ausreichende klinische Wirksamkeit. Ob dieses Verfahren zukünftig überhaupt als antidepressive Intervention eingesetzt werden kann, wird aktuell in drei großen multizentrischen Studien untersucht. Hauptstrategien zur notwendigen Wirksamkeitssteigerung umfassen gegenwärtig die Verlängerung

der Therapiedauer sowie die Erhöhung der Stimulationsintensität (Bajbouj und Heuser, 2005).

Vagusnervstimulation (VNS)

Die Vagusnervstimulation (siehe Abbildung 2) wurde kürzlich basierend auf den Erfahrungen mit einigen Hundert schwer depressiven Patienten von der Food and Drug Administration in den USA für die Behandlung therapieresistenter Depressionen zugelassen. Ursprünglich für die Behandlung von Epilepsien eingesetzt, wurden antidepressive Effekte zunächst als Nebenbefund bei Epilepsiepatienten beschrieben. Bei der VNS handelt es sich um das erste operative Stimulationsverfahren zur Behandlung von Depressionen. Dabei wird über einen Schrittmacher, der wie ein Herzschrittmacher unterhalb des Schlüsselbeins positioniert wird, der linke Vagusnerv in der Halsregion dauerhaft stimuliert.

In der so genannten D-01-Studie, einer offenen Pilotstudie mit 60 depressiven Patienten, zeigten nach zehnwöchiger VNS-Behandlung 35% der Patienten eine mindestens 50%ige Reduktion der depressiven Symptomatik (Rush et al. 2000). Die Ansprechrate erhöhte sich auf 45 respektive 44 % nach 12 resp. 24 Monaten. Allerdings zeigte die folgende, randomisierte, Placebo-kontrollierte (D-02-)Studie bei 235 Patienten keine Überlegenheit gegenüber Placebo. In einer weiteren, offenen Studie, in der 181 VNS-Patienten mit einer depressiven Kontrollgruppe (n=104) über einen Zeit-

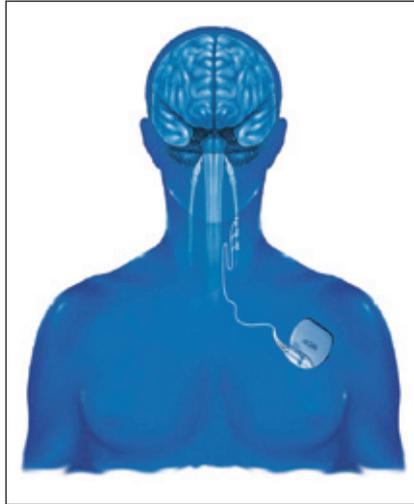


Abb. 2: Schematische Darstellung des Prinzips der Vagusnervstimulation (Bildquelle Cyberonics)

raum von 12 Monaten verglichen wurden, zeigten die VNS-Patienten im Vergleich zu dieser Kontrolle eine signifikant höhere Ansprechrate (29,8 versus 12,5 %).

Kontraindikationen der Vagusnervstimulation sind insbesondere relevante kardiopulmonale Vorerkrankungen. Das Nebenwirkungsprofil unterscheidet sich von allen bislang bekannten antidepressiven Therapien und umfasst Heiserkeit (ca. 60 %) sowie bei ca. 20 % der Patienten Schluckbeschwerden, Husten, Atemnot und Halsschmerzen, die jedoch regelmäßig im Verlauf der Behandlung abnehmen.

Das Prinzip der Vagusnervstimulation beruht auf der direkten elektrischen Stimulation des 10. Hirnnervs, des Nervus vagus mit Hilfe eines implantierten Schrittmachers. Der 10. Hirnnerv besitzt neben seinen zahlreichen parasympatisch-efferenten Bahnen, die an der Kontrolle vegetativer kardiopulmonaler und gastrointestinaler Funktionen beteiligt sind, auch eine Reihe afferenter Bahnen, die über den Hirnstamm in weite Teile des Großhirns projizieren. Durch die Stimulation werden über die afferenten Projektionen des Vagusnervs zentral inhibitorische Prozesse angestoßen, die in der Summe antikonvulsiv wirken. Auf die antidepressiven Eigenschaften einer antikonvulsiv wirksamen Therapie wurde bereits in den vorherigen Abschnitten eingegangen. Unter Vagusnervstimulation wurden auch Änderungen in stimmungsrelevanten Hirnregionen wie z.B. dem limbischen System beobachtet, die sich analog auch bei einem Ansprechen auf andere antidepressive Therapien finden. Neurochemisch konnte im Liquor von Epilepsiepatienten erhöhte Konzentrationen an 5-Hydroxyindolessigsäure, ein Metabolit von Serotonin, nachgewiesen werden.

Lässt man gesundheitsökonomische Aspekte außer acht, dann hat ein ideales Antidepressivum eine gute akute Wirksamkeit, ist gut phasenprophylaktisch wirksam und schlussendlich gut verträglich. Nimmt man die gegenwärtig zur Vagusnervstimulation verfügbaren Daten als Grundlage, so kann man der VNS zwar eine gute Verträglichkeit attestieren, jedoch gibt es keine Evidenz für








Amplifiers
Data Acquisition and Data Analysis Systems
Electrodes, Wires and Glasses
Electrode Holders
Laboratory Animal Research Equipment
Micropipette Pullers, Microforges and Bevelers
Micromanipulators
Microinjection Systems, Solution Changers
Stimulators and Stimulus Isolators
Tables and Faraday Cages
Temperature Controllers ... and more!




SCIENCE PRODUCTS GmbH
 Hofheimer Str. 63 • 65719 Hofheim
 Tel.: 06192/ 901396 • Fax: 06192/901398
 info@science-products.com
 www.science-products.com



eine ausreichende antidepressive Wirksamkeit. Die phasenprophylaktische und/oder antidepressive Langzeitwirkung ist aktuell Gegenstand von Untersuchungen, auf deren Ergebnisse man gespannt sein darf. Analog zur rTMS wird aktuell mit dem Ziel der Therapieoptimierung die Modifikation einer Reihe von unterschiedlichen Stimulationsparametern untersucht. Aufgrund der schmalen Datenbasis ist ein abschließendes Urteil zur antidepressiven Wirksamkeit der VNS noch nicht möglich.

Magnetokonvulsionstherapie

Obwohl technische Modifikationen in den vergangenen Jahren das Nebenwirkungsprofil der EKT deutlich verbessert haben, stehen eine Reihe von Patienten und auch Nervenärzten dieser sehr wirkungsvollen Behandlungsform eher reserviert und kritisch gegenüber. Ein Ansatz, der sowohl dieser mangelnden Akzeptanz als auch der weiteren Reduktion unerwünschter kognitiver Nebenwirkungen Rechnung trägt, war die Entwicklung der so genannten Magnetokonvulsionstherapie (magnetic seizure therapy, MST). Hierbei handelt es sich um die iatrogene Auslösung eines epileptischen Anfalls zu therapeutischen Zwecken mithilfe der repetitiven transkraniellen Magnetstimulation unter Vollnarkose und Muskelrelaxation. Diese sowohl Elemente der Elektrokonvulsionstherapie als auch der rTMS vereinende Behandlungsform befindet sich noch in der Entwicklungsphase und ist gegenwärtig nicht zur Behandlung depressiver Störungen zugelassen. Obwohl sowohl die MST als auch die EKT mithilfe der Induktion elektrischer Ströme ihre therapeutische Wirksamkeit entfalten, geht man bei der MST von einem insgesamt deutlich günstigeren Nebenwirkungsprofil aus. Im Gegensatz zu elektrischen Strömen passieren Magnetwellen Schädelknochen ohne größere Widerstände und erreichen eine Stimulationstiefe von lediglich zwei Zentimetern. Der Ansatz einer fokalen Stimulation unterscheidet das Verfahren deutlich von der EKT, bei der eine Vielzahl von (erwünschten und unerwünschten) Hirnarealen stimuliert wird. Diese angenehme Fokalität soll zu einer Umgehung temporaler Hirnregionen und somit zu einem insgesamt günstigeren Nebenwirkungsprofil führen. Erste, vielversprechende Untersuchungen dieser technisch sehr aufwendigen Behandlungstechnik konnten zeigen, dass die MST sowohl in Tierexperimenten beim Primaten als auch beim Menschen machbar und sicher ist. Die erste Behandlung am Primaten wurde 1998

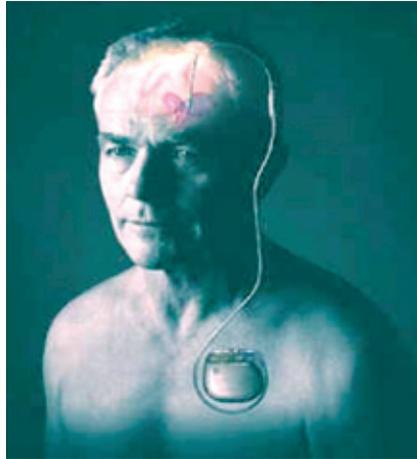


Abb. 3: Schematische Darstellung des Prinzips der Tiefenhirnstimulation (Bildquelle Medtronic)

unter Vollnarkose und Muskelrelaxation durchgeführt. In histologischen Untersuchungen konnten keine relevanten neuropathologischen Veränderungen festgestellt werden. In den letzten Jahren sind seither erst wenige Dutzend Patienten seit 2000 mit der MST behandelt worden. Es gibt erste Hinweise, dass die MST neben einer ausreichenden antidepressiven Wirksamkeit ein im Vergleich zur EKT günstigeres Nebenwirkungsprofil zu haben scheint. Untersuchungen bei einer kleinen Gruppe von Patienten zeigten, dass die Patienten nach MST weniger unerwünschte Wirkungen beklagten, schneller orientiert waren und in den neuropsychologischen Untersuchungen insgesamt schneller und genauer im Vergleich zu EKT-behandelten Patienten waren (Lisanby et al. 2003). Allerdings fehlen noch Erfahrungen bei ausreichend großen Patientenpopulationen.

Die Entwicklung der MST hat gerade begonnen, der verfolgte Ansatz ist plausibel und die ersten Ergebnisse deuten auf eine viel versprechende Strategie hin. Trotzdem steht der empirische Nachweis der Wirksamkeit in zukünftigen Studien aus. Herausforderungen in der Bewertung dieses neuen antidepressiven Stimulationsverfahrens gleichen denen anderer Verfahren: es gilt die wirkungsvollsten und verträglichsten Stimulationsparameter zu erarbeiten.

Die tiefe Hirnstimulation

Die tiefe Hirnstimulation („deep brain stimulation“, DBS, siehe Abbildung 3) ist eine im der Neurologie inzwischen etablierte Behandlungsform für pharmakotherapieresistenten Tremor und Morbus Parkinson. In Analogie zu diesen neuro-

logischen Patientengruppen ist es in den vergangenen Jahren auch bei Patienten mit depressiven Störungen gelungen dysfunktionale Hirnregionen zu detektieren. Dass deren Modifikation durch die tiefe Hirnstimulation antidepressiv wirksam sein kann, ist einer ersten Pilotuntersuchungen gezeigt worden (Mayberg et al. 2005). Die DBS verfolgt dabei einen von den anderen antidepressiven Stimulationsverfahren sich unterscheidenden Ansatz: Während es bei der Elektrokonvulsionstherapie zu einer weit gestreuten Erregung kommt, findet man bei den beiden elektromagnetischen Verfahren (rTMS, MST) zwar eine umschriebene und begrenzte Stimulation, die allerdings auf oberflächlichen Kortexstrukturen beschränkt bleibt. Auch mit der Vagusnervstimulation können stimmungsrelevante Hirnregionen eher global und zudem nur sehr indirekt beeinflusst werden. Im Gegensatz zu all diesen Verfahren, ist die tiefe Hirnstimulation das gegenwärtig einzige Verfahren, bei dem auch tiefer gelegene Hirnregionen gezielt reversibel beeinflusst werden können. Dazu wird eine nur etwa 1 mm durchmessende Elektrode verwendet, die stereotaktisch in spezifische Zielregionen platziert werden und typischerweise mit einem Schrittmacher verbunden sind, der wie ein Herzschrittmacher unterhalb des Schlüsselbeines platziert ist. Wie bei der Vagusnervstimulation ist es möglich über einen externen Computer Stimulationsparameter wie die Frequenz, Intensität und Pulsweite so zu verändern, dass Nebenwirkungen minimiert und Wirksamkeit verbessert werden kann. Inzwischen werden an weltweit sechs Zentren in kleinen Pilotuntersuchungen bei Patienten mit schweren Depressionen die Wirksamkeit der DBS des anterioren Cingulums, des Nucleus accumbens und des Striatums untersucht. Basierend auf der Beobachtung eines überaktiven anterioren Cingulums (Brodmann area 25) bei Patienten mit einer therapieresistenten Depression, konnte in einer ersten Pilotuntersuchung diese Aktivität reduziert werden. Diese verminderte Aktivität ging einher mit einem anhaltenden und deutlichen antidepressiven Effekt bei vier der sechs Patienten (Mayberg et al., 2005). Mehr als 25000 Patienten mit Bewegungsstörungen sind bislang weltweit mit der DBS behandelt worden, sodass man bezüglich des Nebenwirkungsprofils auf eine breite Datenbasis blicken kann. Die Hauptrisiken umfassen Blutungen, Infektionen und Krampfanfälle, die in erfahrenen Zentren zusammen eine Häufigkeit von weniger als einem Prozent haben. Obwohl diese unerwünschten Wirkungen relevant

sein können, ist das Nebenwirkungsprofil – dem massiven Lebensqualitätsverlust und der hohen Rate an Suiziden in diesem Patientenkollektiv gegenübergestellt – günstig. Daher könnte die DBS nicht nur bei Bewegungsstörungen, sondern zukünftig auch bei schweren Depressionen eine Rolle als „last resort“-Therapeutikum zukommen. Trotz dieser offensichtlichen Parallelen mit den Anwendungen in der Neurologie, gibt es auch Unterschiede, die von höchster Relevanz sind. Der wichtigste ist die Geschichte der so genannten „Psychochirurgie“, die zu größter Vorsicht bei der Untersuchung der DBS mahnt. Frühere destruktive Interventionen wie zum Beispiel die frontale Lobotomie aus den 50er Jahren des vergangenen Jahrhunderts wurden mit zum Teil lockerer Indikationsstellung und ohne das Vorhandensein von Langzeitdaten mit zum Teil tragischen Konsequenzen durchgeführt. Diese Fälle sollten eine lebendige Erinnerung an die notwendige Sorgfalt auf diesem Gebiet sein.

Literatur

- Bajbouj M, Heuser I (2005): Vagus nerve stimulation, repetitive transcranial magnetic stimulation, and electroconvulsive therapy in the treatment of depressive disorders]. *Nervenarzt*; 76(1):28-35.
- Lisanby SH, Luber B, Schlaepfer TE, Sackeim HA (2003). Safety and feasibility of magnetic seizure therapy (MST) in major depression: randomized within-subject comparison with electroconvulsive therapy. *Neuropsychopharmacology*; 28(10):1852-65.
- Mayberg HS, Lozano AM, Voon V, McNeely HE, Seminowicz D, Hamani C, Schwab JM, Kennedy SH (2005). Deep brain stimulation for treatment-resistant depression. *Neuron*; 45(5):651-60.
- Rush AJ, George MS, Sackeim HA, Marangell LB, Husain MM, Giller C, Nahas Z, Haines S, Simpson RK, Jr., Goodman R (2000): Vagus nerve stimulation (VNS) for treatment-resistant depressions: a multicenter study. *Biol Psychiatry*; 47(4):276-286.
- UK ECT Review Group (2003): Efficacy and safety of electroconvulsive therapy in depressive disorders: a systematic review and meta-analysis. *Lancet*; 361(9360):799-808.

Eine ausführliche Literaturliste kann bei den Autoren angefordert werden.

Kurzbiographien

Prof. Dr. Malek Bajbouj ist Oberarzt an der Klinik und Hochschulambulanz für Psychiatrie und Psychotherapie, Charité – Universitätsmedizin Berlin, Campus Benjamin Franklin. Prof. Bajbouj studierte

Humanmedizin in Mainz, Frankfurt und Zürich. Seine Dissertation erfolgte an der Neurologischen Universitätsklinik Mainz (Prof. H.C. Hopf) über kortikale Reorganisationsphänomene bei Patienten nach Schlaganfall. Seine Facharztausbildung erfolgte zunächst an der Neurologischen Klinik der Universität Witten/Herdecke und seit 1999 an der Klinik für Psychiatrie an der Charité am Campus Benjamin Franklin. Nach einem Forschungsaufenthalt an der Columbia University in New York erfolgte im Januar 2004 ein Ruf auf eine Juniorprofessur für Stimulationsverfahren und Neurophysiologie. Entsprechende Forschungsschwerpunkte sind die Entwicklung und Optimierung antidepressiver Stimulationsverfahren sowie die Untersuchung zugrunde liegender Mechanismen mit neurophysiologischen und neuroradiologischen Methoden.

Alexander Luborzewski ist Assistenzarzt an der Klinik und Hochschulambulanz für Psychiatrie und Psychotherapie, Charité – Universitätsmedizin Berlin, Campus Benjamin Franklin. Er studierte Humanmedizin in Lübeck, während des Studiums Auslandsaufenthalte in England sowie während des praktischen Jahres in Australien, Neuseeland und der Schweiz. Tätigkeit als Doktorand in der Arbeitsgruppe Neurochemie der neurologischen Klinik bei Prof. Andreas Moser. Arbeitsschwerpunkt war der Einfluss endogener Neurotoxine auf die Katecholamin-Synthese bei der Parkinson-Krankheit. Nach Abschluss des Studiums Beginn der Arbeit als Assistenzarzt an der Klinik und Hochschulambulanz für Psychiatrie und Psychotherapie, Charité – Universitätsmedizin Berlin, Campus Benjamin Franklin. Schwerpunkte der wissenschaftlichen Tätigkeit dort sind die Untersuchung antidepressiver Stimulationsverfahren und die möglichen biologischen Mechanismen antidepressiver Therapie-Response.

Prof. Dr. Isabella Heuser ist Direktorin der Klinik und Hochschulambulanz für Psychiatrie und Psychotherapie, Charité – Universitätsmedizin Berlin, Campus Benjamin Franklin.

Prof. Heuser studierte Psychologie und Humanmedizin in Mainz. Nach ihrer Facharztausbildung und Dissertation an der psychiatrischen Universitätsklinik in Mainz war sie Fogarty-Stipendiatin an der Experimental Therapeutics Branch des Neurologischen Instituts der National Institutes of Health in den USA. Danach war sie als Oberärztin an der Psychiatrischen Universitätsklinik Freiburg, dem Max-Planck-Institut für Psychiatrie in

München und dem Zentralinstitut für seelische Gesundheit in Mainz tätig.

Seit 2001 ist Frau Prof. Heuser Lehrstuhlinhaberin und geschäftsführende Direktorin der Klinik und Hochschulambulanz für Psychiatrie und Psychotherapie der Charité – Universitätsmedizin Berlin, Campus Benjamin Franklin.

Sie ist Mitglied der Editorial Boards renommierter psychiatrischer Zeitschriften und zudem in zahlreichen nationalen und internationalen Arbeitsgemeinschaften und Gesellschaften tätig. Sie wurde 2001 in den Beirat zum Modellprogramm „Altenhilfestrukturen der Zukunft“ durch das Bundesministerium für Familie, Senioren, Frauen und Jugend berufen. 2005 wurde sie zum President-elect der Society of Psychoneuroendocrinology (ISPNE) gewählt

Korrespondenzadresse

Isabella Heuser

Klinik und Hochschulambulanz für Psychiatrie und Psychotherapie Charité – Universitätsmedizin Berlin Campus Benjamin Franklin Eschenallee 3 14050 Berlin
 Tel.: + 49(0)30 84458 702
 Fax: + 49(0)30 84458 726
 e-mail: isabella.heuser@medizin.fu-berlin.de



Neuromelanin, ein Pigment mit unbekannter Funktion

Florian Tribl, Peter Riederer, Kay L. Double und Manfred Gerlach

Zusammenfassung

Neuromelanin ist ein polymeres, nahezu unlösliches Pigment, das nur in bestimmten Regionen des menschlichen Gehirns und des einiger Säugetiere (Primaten, Kühe, Pferde, einige Schafrassen) vorkommt. Es wird hauptsächlich in der Substantia nigra (SN) und im Locus coeruleus (LC) gefunden, in denen die katecholaminergen Neurotransmitter Dopamin (SN) und Noradrenalin (LC) synthetisiert werden. Die verschiedenen Farben der Neuromelanine (SN: braun bis schwarz; LC: bläulich) weisen auf Unterschiede in der Biosynthese und in der chemischen Zusammensetzung hin.

Bisher sind keine Enzyme bekannt, die an der Biosynthese der Neuromelanine beteiligt sind. Tyrosinase oxidiert L-Tyrosin zu L-DOPA (L-3,4-Dihydroxyphenylalanin, Vorstufe von Dopamin) und Folgeprodukten und ist das wesentliche an der Biosynthese von Melanin beteiligte Enzym; im menschlichen Gehirn konnte es jedoch nicht zweifelsfrei nachgewiesen werden. Deshalb gehen viele Wissenschaftler davon aus, dass Neuromelanine unspezifisch durch Autoxidation von Dopamin und Noradrenalin gebildet werden und nur funktionslose Abfallprodukte katecholaminerger Neurone sind.

Es gibt jedoch verschiedene Hinweise dafür, dass die Synthese der Neuromelanine durch Enzyme kontrolliert wird und die Neuromelanine eine physiologische Funktion als Eisenspeicher haben.

Abstract

Neuromelanin, a pigment with unknown function.

The pigment neuromelanin is an insoluble polymer, which is found in a few brain regions of the human brain and the brains of a few mammals, in particular primates, cows, horses and some sheep. Neuromelanin is generally found in the substantia nigra (SN) and in the locus coeruleus (LC), brain regions that synthesise the catecholaminergic neurotransmitters dopamine and noradrenalin, respectively. The colours covered by neuromelanins range from bluish (LC) to brown or black (SN) and indicate different biosyntheses and different chemical compositions.

Until now an enzyme engaged in the biosynthesis of neuromelanins is unknown and tyrosinase, which oxidises L-tyrosine to L-DOPA (L-3,4-dihydroxyphenylalanine, precursor of dopamine) has not been detected in the brain. Therefore, neuromelanin is usually thought to be unspecifically formed by autoxidation of dopamine or noradrenalin to result in a cellular waste product without any function in the catecholaminergic neurons.

Nevertheless, there is evidence that the synthesis of neuromelanins is controlled by enzymes and that neuromelanins play a physiological role as iron storage systems.

Key words: Parkinson's disease; neuromelanin; structure; genetic program; proteomics

Einleitung

Bei der anatomischen und neuropathologischen Untersuchung eines menschlichen Gehirns zeigt sich in Arealen des Hirnstamms eine auffallend dunkle Färbung der Substantia nigra (SN) und des Locus coeruleus (LC). Ursache für die Färbung dieser Gehirnregionen und namensgebend ist das bläulich bis braun-schwarze Pigment Neuromelanin (NM). Nicht in erster Linie die Pigmentierung der SN an sich, sondern

vor allem der pathologische Befund einer abgeblassten SN bei der Parkinson-Krankheit (Hassler 1938) erklären das Interesse an NM. Nach Hinweisen auf eine mögliche Beteiligung dieses Pigments an der Pathogenese dieser Krankheit (Marsden 1983; Youdim et al. 1994) ist NM vermehrt in den Mittelpunkt klinisch orientierter Forschung gerückt.

Die Bezeichnung Melanin (griech. $\mu\epsilon\lambda\alpha\varsigma$, schwarz) wurde erstmals von dem schwedischen Chemiker Jöns Jacob Berzelius (1779-1848) geprägt und beschreibt seither

Exkurs I

Klassifizierung der Melanine

Auf der Basis der jeweiligen Ausgangssubstanz kann man Melanine in vier Gruppen einteilen:

Eumelanine werden aus L-DOPA (L-3,4-Dihydroxyphenylalanin) gebildet und sind vor allem für die schwarz-braune Farbgebung von Haut und Haaren verantwortlich. Des Weiteren trägt Lichtstreuung an Eumelaninen (Tyndall-Effekt) zu einer grünen oder blauen Farbgebung der Augen bei.

Phäomelanine, die aus 5-S-Cysteinyl-L-DOPA gebildet werden, sind für die gelblich bis rote oder rotbraune Färbung von Haaren und Federn verantwortlich.

Allomelanine entstehen aus stickstofffreien Vorstufen wie Pyrokatechol- und 1,8-Dihydroxynaphthalin-Vorstufen. Allomelanine sind schwarz-braune Farbstoffe, die vor allem von Pflanzen, Pilzen und Bakterien gebildet werden. Auch unter der Bezeichnung „Huminsäure“ geläufig, wird die charakteristische Färbung des Erdbodens Allomelaninen zugeschrieben.

Neuromelanine sind Pigmente, die hauptsächlich in katecholaminergen Neuronen der Gehirne von Primaten zu finden sind. Als Ausgangssubstanzen werden zurzeit Dopamin (Substantia nigra pars compacta) bzw. Noradrenalin (Locus coeruleus) genannt.

eine im Tier- und Pflanzenreich weit verbreitete Klasse endogener Pigmente, die für die Farbgebung von Haut, Fell, Federn und Augen vieler Tiere verantwortlich ist.

Melanine gelten als amorphe, kaum lösliche, anscheinend hochpolymere Pigmente (Exkurs 1). Diese physikalischen Eigenschaften sind Grund dafür, dass Melanine als eine der letzten Gruppen biologischer Makromoleküle gelten, deren Struktur bis heute nicht restlos geklärt ist und deren physiologische Funktion oft nur ansatzweise verstanden wird.

Ziel dieser Übersichtsarbeit ist es, die Unterschiede von Melaninen und Neuromelaninen herauszuarbeiten und Argumente zu diskutieren, die auf eine physiologische Rolle von NM hinweisen.

Die Struktur und Funktion von Neuromelanin

Die Melanine der Haut (Eu- und Phäomelanin) sind aufgrund ihrer guten Zugänglichkeit

und wegen des Interesses an den Ursachen unterschiedlichster Pigmentierungsphänotypen die am besten untersuchten Vertreter dieser Pigmentgruppe. Obwohl inzwischen nicht alle Untersuchungsergebnisse von Melaninen der Haut direkt auf NM übertragen werden können, eignet sich die Betrachtung von Melaninen der Haut, um eine generelle Einführung in den derzeitigen Wissensstand über Melanine zu geben, ehe NM näher beschrieben wird (Exkurs 2).

Strukturvorschläge für Melanine.

Die chemische Zusammensetzung sowie die räumliche Struktur von Melaninen sind trotz jahrzehntelanger Bemühungen bis heute nur ansatzweise geklärt. Generell sind Melanine amorphe, kaum lösliche Verbindungen, so dass diese Naturstoffe bis heute kaum mit konventionellen Analyseverfahren charakterisierbar sind. Die spärliche Datenlage erklärt die Existenz zweier völlig unterschiedlicher Struktur-Modelle: einerseits betrachtet man Melanine als langkettige Polymere (Polymer-Modell), andererseits wird Melanin als Graphit-ähnlich geschichtetes Material beschrieben (Schicht-Modell) (Fedorow et al. 2005). *In vitro* generierte Oligomere

sind bislang nicht *in vivo* nachgewiesen worden, auch bestätigen neuere Daten eine höhere Komplexität der nativen Melanine als deren biomimetische Modelle (Dzierzega-Leczna et al. 2004). Andererseits lassen die Ergebnisse von Rasterelektronen- und Atomkraftfeldmikroskopie Schichten aus quervernetzten „Protomolekülen“ vermuten. Inwiefern diese Strukturmodelle auch für NM relevant sind, ist zurzeit nicht klar.

Zusammensetzung und Strukturvorschläge für Neuromelanin

Obwohl sich in den letzten Jahren einige Arbeitsgruppen sehr intensiv der Struktur-aufklärung von humanem NM gewidmet haben, ist die tatsächliche Struktur auch dieses Biopolymers nach wie vor unbekannt. Als eine Ausgangssubstanz zur Bildung von NM wird seit langem Dopamin (DA) genannt (Abbildung 1).

Aus den gesammelten Daten wurde für die Struktur von NM ein Gerüst aus chinoiden Indolringen vorgeschlagen, an das möglicherweise auch offenkettige 5-S-Cysteinyl-Dopamin-(Cys-DA)-Reste und verschiedene andere Substanzen gebunden sind. Umfassende Untersuchungen ergaben Hinweise auf

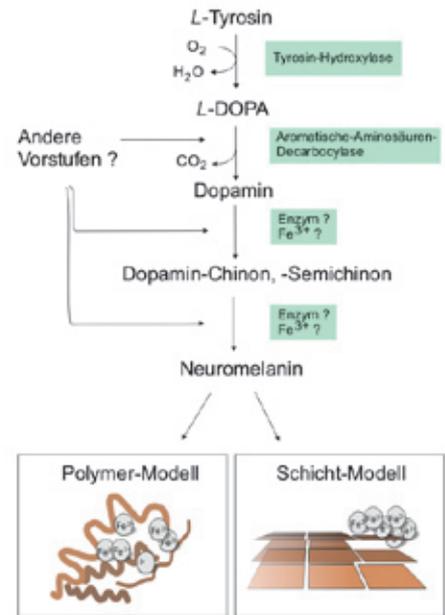


Abb. 1: Bildung und Struktur von Neuromelaninen. Als Vorstufe von Neuromelanin der Substantia nigra pars compacta gilt Dopamin, das ausgehend von L-Tyrosin über L-DOPA gebildet wird. Die Bildung von Neuromelanin über Dopamin-Chinonvorstufen läuft vermutlich enzymatisch ab, während eine ausschließlich autoxidative Bildung kaum wahrscheinlich ist. Als Struktur von Neuromelaninen diskutiert man Polymere oder molekulare Schichten.

C14-C18-Fettsäuren (Dzierzega-Leczna et al. 2004) und Isoprenyl-Verbindungen, z.B. Dolichol (Fedorow et al. 2005), die an das NM-Gerüst gebunden sind, sowie auf Cholesterolester (Zecca et al. 2000), Polysaccharide und Proteine (Tribl et al. 2005).

Des Weiteren wurde ersichtlich, dass NM aus katecholaminergen Neuronen mit Melaninen der Haut nicht vergleichbar ist. Verschiedenste Untersuchungen an isoliertem nativem NM der SN ergaben ein komplexeres Bild von NM, das von den ursprünglichen Annahmen eines reinen DA- oder 5-S-Cys-DA-Polymers abweicht. Man musste erkennen, dass viele Kontroversen um die Struktur von NM auf der Unvereinbarkeit von synthetischen Melaninen mit nativem NM beruhen.

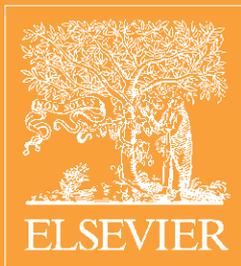
Neuromelanin, ein stabiles Radikal

Anders als unspezifische histochemische Methoden, basierend auf der Reduktion von AgNO₃ durch Melanin, gelingt die derzeit verlässlichste Zuordnung von Pigmenten zur Gruppe der Melanine über ESR-Spek-

Exkurs II

Vergleich von okulokutanem Melanin mit Neuromelaninen

	Okulokutanen Melanin	Neuromelanine
Vorkommen		
Organismus	Vertebraten	vor allem in Primaten
Zelltyp	Melanozyt, retinale Epithelzelle	in manchen katecholaminergen Neuronen (dopaminerge Neurone der <i>Substantia nigra pars compacta</i> , noradrenerge Neurone des <i>Locus coeruleus</i>)
Organelle	Melanosom	Neuromelanin-Granula
Biogenese, Enzym	Tyrosinase, tyrosinase related proteins 1 & 2 (TRP-1,-2)	sehr wahrscheinlich enzymkontrollierte Synthese, potenzielle Kandidaten: Tyrosin-Hydroxylase, Peroxidase und andere Oxidasen
Ausgangssubstanzen	L-DOPA, 5-S-Cysteinyl-L-DOPA	Dopamin, Noradrenalin (s.o.)
Chemische Struktur	unbekannt; langkettige Polymere oder Molekülschichten werden diskutiert	unbekannt; langkettige Polymere oder Molekülschichten werden diskutiert
Funktion	Photoprotektion	Eisenspeicher, weitere?



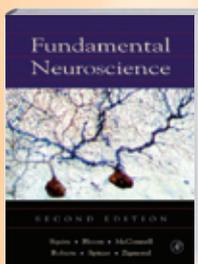
Bestseller & new books in Neuroscience

For orders or queries
please contact:

Elsevier Books
Customer Service

- ▶ Tel.: +44 1865 474110
- ▶ Fax: +44 1865 474111
- ▶ euorbkinfo@elsevier.com
- ▶ <http://books.elsevier.com>

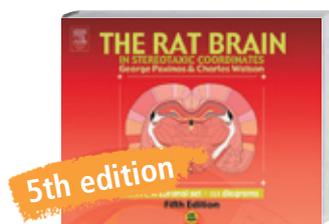
Or your local bookshop



2e 2002, 1,426 Pages, Hardback
€ 89,95 (zzgl. MwSt.); ISBN 0-12-660303-0

Larry R. Squire
**Fundamental
Neuroscience, 2e**

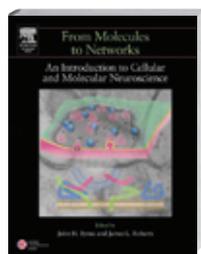
This comprehensive textbook introduces graduate students to the full range of neuroscience, from molecular biology to clinical science, but also assists instructors in offering an in-depth course in neuroscience to advanced undergraduates. The thoroughly revised text features over 25% new material including completely new chapters, illustrations, and a CD-ROM containing all the figures from the text. More concise and manageable than the previous edition, this book has been retooled to better serve its audience in the neuroscience and medical communities.



2004, 209 Pages, spiral bound
€ 69,95 (zzgl. MwSt.); ISBN 0-12-088472-0

George Paxinos
**The Rat Brain in Stereotaxic
Coordinates – The New
Coronal Set**

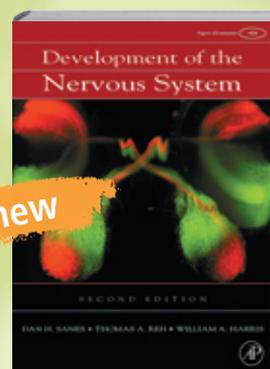
This book is the second most cited book in science! This fifth edition, provides the drawings of the coronal sections in an affordable, compact and convenient book. For the first time since the first edition, delineations have been drawn entirely anew, on the basis of a new set of sections. Now in two colors for easier readability, many delineations have been improved and updated, and eighteen hitherto unknown nuclei are identified. A CD accompanies the book, providing all drawings in easy to use formats.



2003, 583 Pages, Hardback
€ 74,95 (zzgl. MwSt.); ISBN 0-12-148660-5

John Byrne
From Molecules to Networks

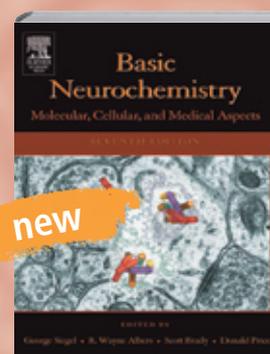
An understanding of the nervous system at virtually any level of analysis requires an understanding of its basic building block, the neuron. This book provides the solid foundation of the morphological, biochemical, and biophysical properties of nerve cells that is needed by advanced undergraduates and graduate students, as well as researchers in need of a thorough reference.



2005, 392 Pages, Hardback
€ 69,95 (zzgl. MwSt.)
ISBN 0-12-618621-9

Dan Sanes
**Development of nervous
system 2e**

This textbook presents a broad outline of neural development principles as exemplified by key experiments and observations from past and recent times. The text is organized along a development pathway from the induction of the neural primordium to the emergence of behavior. It covers all the major topics including the patterning and growth of the nervous system, neuronal determination, axonal navigation and targeting, synapse formation and plasticity, and neuronal survival and death. The original, artist-rendered drawings from the First Edition have all been redone and colored to so that the entire text is in full color. This new edition is an excellent textbook for undergraduate and graduate level students in courses such as Neuroscience, Medicine, Psychology, Biochemistry, Pharmacology, and Developmental Biology.



2005, 1,016 Pages, Hardback
€ 86,95 (zzgl. MwSt.)
ISBN 0-12-088397-X

George Siegel
Basic Neurochemistry

Basic Neurochemistry: Molecular, Cellular and Medical Aspects, the outstanding and comprehensive classic text on neurochemistry, is now newly updated and revised in its Seventh Edition (now in full color). This well-established text has been accepted worldwide as a resource for postgraduate trainees and teachers in neurology, psychiatry, and basic neuro-science, as well as for graduate and postgraduate students and instructors in the neurosciences. It is an excellent source of current information on basic biochemical processes in brain function and disease for qualifying examinations and continuing medical education.

Elsevier. Building Insights. Breaking Boundaries.

troskopie (ESR, Elektronen-Spin-Resonanz) (Enochs et al. 1993). Diese Messmethode erfasst ungepaarte Elektronen, die generell in sog. Radikalen vorkommen. NM ist ein stabiles Radikal, wobei dessen ungepaarte Elektronen von chinoiden (Q) und hydrochinoiden (QH₂) Strukturelementen herrühren (Q + QH₂ ⇌ 2QH[•]). Die Tatsache, dass NM ein Radikal ist, lässt jedoch keine Aussage über eine etwaige schädigende Funktion von NM zu.

Die Funktion von Neuromelanin als Eisen bindender Naturstoff

Nicht nur der hohe Gehalt von Fe³⁺ in SN-Gewebe (Riederer et al. 1985; Dexter et al. 1987; Riederer et al. 1989), sondern auch der Nachweis der Bindung von Eisen an synthetisches DA-Melanin (DAM) (Ben-Shachar et al. 1991) haben Untersuchungen über das Bindungsvermögen von Eisen an NM vorangetrieben. Der Eisengehalt von isoliertem humanem NM je nach Untersuchungsmethode zwischen 2.8 ± 1.4 % (w/w) und 0.92 % (w/w) (Gerlach et al. 1995; Double et al. 2003).

Während im DAM-Modell überwiegend einzelne Eisenionen gebunden sind, die so über *Fenton*-ähnliche Reaktionen eher schädigend wirken (Ben-Shachar et al. 1991), ist Eisen in NM vorwiegend in einem dreidimensionalen Netzwerk organisiert (Gerlach et al. 1995), das Ähnlichkeiten mit den Eisenoxyhydroxy-Partikeln in Ferritin oder Hämosiderin aufweist. Wie in dem Eisen-speichernden Proteinkomplex Ferritin ist Eisen in NM so in unschädlicher Form gespeichert.

Die Bildung von Neuromelanin – Autoxidation oder enzymatische Biosynthese?

Bis heute ist unklar, wie NM im Gehirn entsteht. Sowohl eine autoxidative Polymerisierung von überschüssigem DA zu einem zellulären Abfallprodukt, als auch eine gesteuerte enzymatische Bildung werden diskutiert (Fedorow et al. 2005).

Führt Autoxidation von Dopamin zur Bildung von Neuromelanin?

Da *in vitro* DA spontan oder unter dem Einfluss von Metallionen ein Pigment bilden kann, wurde auch für NM eine nicht-enzymatische Bildung vorgeschlagen. In diesem Erklärungskonzept zur Entstehung von NM wird eine hohe zytosolische DA-Konzentration als entscheidend angesehen (Sulzer et al. 2000). Die Pigmentierung der humanen

SN würde demnach über die Mengenverhältnisse sämtlicher DA-transportierender Proteine - den DA-Transporter (DAT) und den vesikulären Monoamintransporter 2 (VMAT2) - kontrolliert, über die sich die jeweilige zytosolische DA-Konzentration ergäbe (Liang et al. 2004). Überschüssiges zytosolisches DA wird durch Autoxidation in ein unlösliches Pigment transformiert und dadurch unschädlich gemacht (Zecca et al. 2003). Diese Überlegungen lassen allerdings das allgemein akzeptierte biochemische Konzept des 'steady state' gänzlich außer Acht, das „Fließgleichgewicht“, welches die DA-Konzentration im Zytosol durch enzymatische Regulation weitgehend konstant hält.

Argumente für eine enzymatische Biosynthese

Zahlreiche Arbeitsgruppen konnten dagegen Hinweise auf eine enzymatische Biosynthese von NM finden (Hastings 1995; Haavik 1997; Tribl et al. 2005). Die Beteiligung der Tyrosinase (Monophenol-Monooxygenase, EC 1.14.18.1) an der Biosynthese von NM wird seit langer Zeit immer wieder diskutiert; das Enzym konnte jedoch bislang nicht eindeutig in der SN identifiziert werden.

Weitere Kandidaten-Enzyme sind die Tyrosin-Hydroxylase (TH, Tyrosin-3-monooxygenase, EC 1.14.16.2), das Schlüsselenzym in der Biosynthese der Neurotransmitter DA und Noradrenalin und eine mit der Tyrosinase vergleichbare L-DOPA-Oxidase-Aktivität

besitzt (Haavik 1997), die Prostaglandin-H-Synthase (Hastings 1995), der "macrophage migration inhibitory factor" (Matsunaga et al. 1999) und sämtliche Peroxidasen, wie Lactoperoxidase, Myeloperoxidase, die *in vitro* DA oxidieren können.

Diese Kandidaten-Vorschläge basieren überwiegend auf immunhistochemischen Daten und daraus abgeleiteten Hypothesen oder beruhen auf biochemischen *In-vitro*-Tests, die eine funktionelle Überprüfung *in vivo* nicht erlauben. Das Fehlen eines geeigneten Testsystems, an dem die Biogenese von NM studiert werden kann, erschwert die Suche nach melanogenen Enzymen. Labortiere wie die Ratte und die Maus haben keine pigmentierte SN. Auch sind Neurone als post-mitotische Zellen in Primärkultur kaum für diese Zwecke verwendbar.

Obwohl bislang kein Protein eindeutig in einen kausalen Zusammenhang mit der Entstehung von Neuromelaninen gebracht werden konnte, können mit dem Konzept der Autoxidation von DA folgende Beobachtungen nicht erklärt werden:

- I. Gehirne von Nagetieren weisen keine dunkel gefärbten Neuromelanine auf. NM tritt in erster Linie in den Gehirnen von Primaten und mit höchster Ausprägung im Gehirn des Menschen auf (Marsden 1961).
- II. Nicht alle dopaminergen Nervenzellen der SN des Menschen enthalten NM. Die pigmentierten Zellgruppen zeigen teils große Variationen im Gehalt von NM (Kastner et al. 1992).

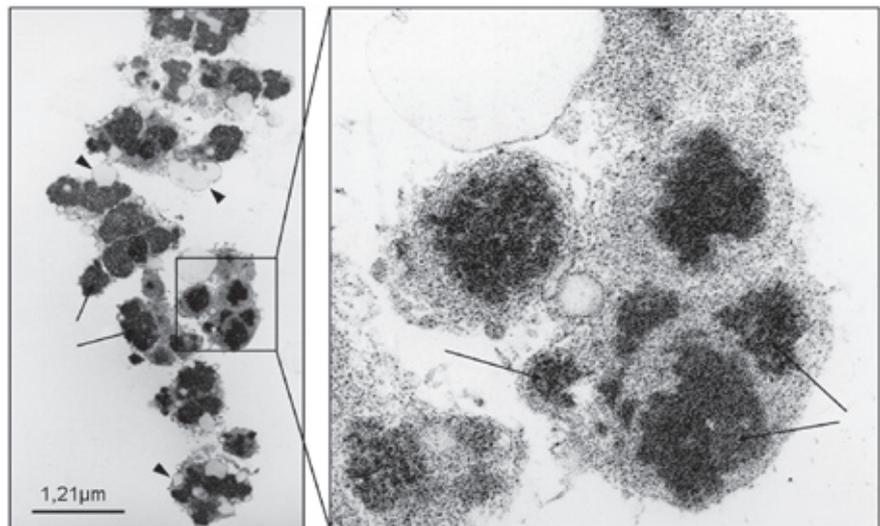


Abb. 2: Morphologie von Neuromelanin-Granula. Transmissionselektronenmikroskopische Aufnahmen von Neuromelanin-Granula zeigen Bereiche hoher Elektronendichte (Pfeile), die das Eisen reiche Pigment Neuromelanin darstellen. Das Pigment ist in eine Proteinmatrix eingebettet. An der Peripherie der Organellen erkennt man Lipid haltige Strukturen (Dreiecke), die typisch für Neuromelanin-Granula sind (aus Tribl et al. 2005; mit freundlicher Genehmigung der American Society for Biochemistry & Molecular Biology, ASBMB).



Exkurs III

Die Parkinson-Krankheit

Die Parkinson-Krankheit ist neben der Alzheimer-Krankheit die häufigste neurologische Erkrankung älterer Menschen. Betroffen sind ca. 1 % der 60jährigen und bereits 3 % der 80jährigen, wobei insgesamt etwa 0,3 % der Gesamtbevölkerung an der Parkinson-Krankheit leiden. Hauptsymptome sind Akinese, Rigor, Tremor, Fallneigung, sowie autonome und psychiatrische Symptome.

Die Parkinson-Krankheit (Idiopathisches Parkinson-Syndrom, IPS) ist eine chronisch fortschreitende neurodegenerative Erkrankung, deren Pathologie zu Beginn vermutlich periphere Systeme, wie das olfaktorische und das autonome Nervensystem, beeinträchtigt und dann über den Hirnstamm das Gehirn befällt (Braak et al. 2003). Dabei wird die Parkinson-Krankheit erstmals in Form schwerer Bewegungssymptome (Rigor, Tremor, Akinese) klinisch manifest. Diese Bewegungsstörungen korrelieren mit dem Absterben der Dopamin (DA)-produzierenden, Neuromelanin (NM)-haltigen Neuronen der Substantia nigra (SN) pars compacta, das zu einer kritischen Verminderung der DA-Konzentration im Putamen und Nucleus caudatus führt.

Die dieser Degeneration zugrunde liegenden Pathomechanismen sind bisher nur unvollständig aufgeklärt. Unklar ist, warum selektiv vor allem NM-haltige dopaminerge Neurone absterben, dagegen die unpigmentierten Neurone nicht (Hirsch et al. 1988).

Genetische und biochemische Untersuchungsergebnisse deuten darauf hin, dass die Parkinson-Krankheit eine Spektrum-Erkrankung ist, und eine Störung des Ubiquitin-Proteasomen-Systems, die Akkumulation unlöslicher Proteine, ein Defekt der mitochondrialen Atmungskette mit einer vermehrten Bildung von freien Radikalen, ein gestörter Eisenstoffwechsel, eine Störung der Ca^{2+} -Homöostase, Exzitotoxizität, Apoptose, inflammatorische Reaktionen und eine Verminderung des neurotrophen Supports wesentliche Faktoren in der Pathogenese sporadischer und familiärer Formen der Parkinson-Krankheit sind (Fahn und Cohen 1992; Gerlach et al. 1996; Youdim und Riederer 1997; Berg und Riederer 2004).

III. Anders als Lipofuszin ist NM kein Alterspigment. Es wird im Kinderhirn ab dem dritten bis fünften Lebensjahr gebildet. Es gibt keine Hinweise darauf, dass die Menge an NM ab dem 20.-25. Lebensjahr zunimmt (Fedorow et al. 2006).

IV. In der zeitlichen Entwicklung von NM-Granula erscheinen diese im Alter von drei Jahren als hellbraune Organellen, die erst in den weiteren Jahren eine Verdunkelung aufweisen. Diesen Befund könnte man als weiteres Indiz für eine kontrollierte Biosynthese von NM in den vom Zytosol abgegrenzten Kompartimenten werten (Tribl et al. 2005; Fedorow et al. 2006).

V. Parkinson-Patienten zeigen selbst nach chronischer symptomatischer Behandlung mit der DA-Vorstufe L-DOPA (Levodopa) keinen erhöhten intrazellulären NM-Gehalt (Kastner et al. 1992).

VI. Autoxidativ *in vitro* hergestelltes DAM ist weder mit isoliertem humanem NM der SN, noch mit Melaninen der Haut vergleichbar (Double et al. 2000; Dzierzega-Leczna et al. 2004).

VII. Eine signifikante strukturelle Veränderung von NM im Falle der Parkinson-Krankheit (Bolzoni et al. 2002).

Die Biologie von Neuromelanin – Vorkommen und Morphologie der Neuromelanin-Granula

Interessanterweise ist das Auftreten von Neuromelaninen hauptsächlich auf das menschliche Gehirn und auf das der nicht-menschlichen Primaten beschränkt. Nagetiere, die gängigsten Labortiere, haben zumindest keine dunkel gefärbten Neuromelanine. Phylogenetisch nimmt die Pigmentierung des Hirnstamms bei Primaten zu und erreicht beim Menschen ein Maximum (Marsden 1961). Allerdings ist selbst bei Primaten das Vorkommen von NM lediglich auf wenige Gehirnregionen beschränkt, von denen die SN und der LC hervorzuheben sind; alle anderen DA-produzierenden (Nerven)-Zellen weisen keine Pigmentierung auf, so zum Beispiel auch die Nebennierenrinde. Neugeborene haben eine gänzlich unpigmentierte SN. Die Bildung von NM im menschlichen Kinderhirn setzt erst ab dem dritten bis fünften Lebensjahr ein (Fedorow et al. 2006).

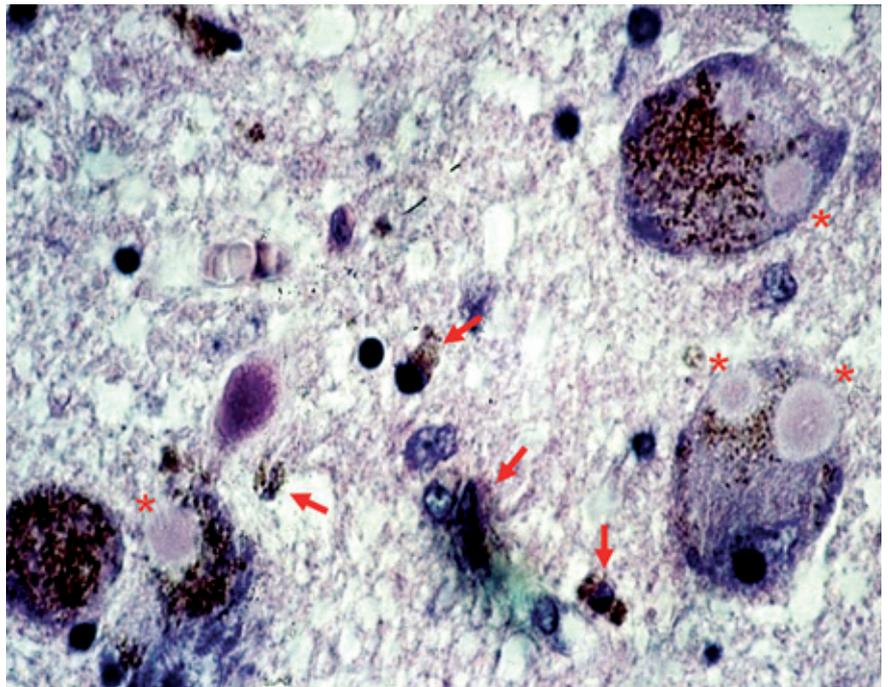


Abb.3: Neuromelanin und die Parkinson-Krankheit. Lichtmikroskopische Aufnahme eines Schnitts aus der Substantia nigra pars compacta eines verstorbenen Parkinson-Kranken, der mit Hämatoxylin-Eosin angefärbt wurde (Diese Aufnahme wurde freundlicherweise von Prof. Dr. W. Paulus, Münster, zur Verfügung gestellt). Beim Absterben der pigmentierten Neuronen der Substantia nigra pars compacta wird Neuromelanin freigesetzt (rote Pfeile). Dieses wird von phagozytierenden Zellen aufgenommen und abtransportiert. In den pigmentierten Nervenzellen sind charakteristische Protein-Aggregate (Lewy-Körperchen) zu erkennen (rote Sterne).

Elektronenmikroskopische Studien zur Morphologie der SN-Neurone am menschlichen Gehirn lokalisierten das Pigment in membranumgebenen granulären Organellen im neuronalen Zellkörper. Abbildung 2 veranschaulicht, dass das eisenhaltige Pigment NM eine hohe Elektronendichte aufweist und an die Peripherie der NM-Granula Lipid-Vakuolen assoziiert sind. In diesen morphologischen Untersuchungen der NM-Granula konnten jedoch bis heute keine Hinweise auf Vorläufer-Organellen gefunden werden. Es gibt jedoch vielfältige Hypothesen über die Entstehung von NM-Granula, sie umfassen die Umwandlung des Alterspigments Lipofuszin in Neuromelanine, die Inaktivierung von Lysosomen, die Beteiligung von Autophagosomen zur Aufnahme der autoxidativ gebildeten Neuromelanine sowie eine Beteiligung von Mitochondrien.

Von unserer Arbeitsgruppe durchgeführte Proteom-Analysen an isolierten humanen NM-Granula weisen dagegen nicht nur auf eine endosomale Vorstufe der NM-Granula hin, sondern auch auf eine direkte Beteiligung des Endoplasmatischen Reticulums (Tribl et al. 2005). Obwohl ein Großteil der Proteine der NM-Granula sog. „lysosomale Proteine“ sind, beispielsweise sämtliche Hydrolasen und Lysosomen-assoziierte Membranproteine, sind NM-Granula der Gruppe der Lysosomen-verwandten Organellen zuzuordnen (Tribl et al. 2006). Zu diesem Organellen-Typ zählen z.B. auch die Melanosomen, die Osteoklasten-Granula, die dichten Granula der Thrombozyten oder MHC (*major histocompatibility complex*)-Klasse-II-Kompartimente. Anders als konventionelle Lysosomen, die den Abbau von Makromolekülen bewerkstelligen, nehmen Lysosomen verwandte Organellen völlig andere Aufgaben in sehr spezialisierten Zelltypen wahr. So spielen sie eine wichtige Rolle in der okulokutanen Pigmentierung, in der Knochenbildung, bei der Blutgerinnung oder im Immunsystem.

Neuromelanin ist kein funktionsloses Abfallprodukt

Ebenso wenig wie sich die Biogenese der NM-Granula aus den elektronenmikroskopischen Studien erschließt, können daraus fundierte Aussagen über die zelluläre Rolle des Pigments abgeleitet werden. Dennoch wurde NM als ein „Abfallprodukt“ des DA-Stoffwechsels angesehen (Bogerts 1981). Da allerdings nicht alle dopaminergen Neurone des humanen Gehirns pigmentiert sind (Bogerts 1981; Kastner et al. 1992), liegt der Grund dafür wahrscheinlich in

einer unterschiedlichen Genexpression in pigmentierten und unpigmentierten dopaminergen Neuronen und regt die Frage an, welche physiologische Bedeutung das Pigment NM für diese Art von Neuronen hat.

Die Rolle von Neuromelanin bei der Parkinson-Krankheit.

Nach derzeitigem Kenntnisstand ist NM in den Neuronen der SN das einzige Speichersystem für große Mengen an Eisen, da Ferritin oder ähnliche Eisen-haltige Proteine in diesen Neuronen nicht nachgewiesen werden konnten (Zecca et al. 2001; Zecca et al. 2004) und Ferritin nur in der Glia vorkommt. Ein wesentliches pathologisches Merkmal der Parkinson-Krankheit (Exkurs 3) ist ein signifikanter, selektiver Anstieg des Eisengehalts in der SN (Riederer et al. 1985; Dexter et al. 1987; Sofic et al. 1988; Riederer et al. 1989; Sofic et al. 1991), wobei die NM-Granula als Ort der selektiven Akkumulation von Fe³⁺ identifiziert

wurden (Sofic et al. 1991; Jellinger et al. 1992; Riederer et al. 1992).

Es ist bis dato unklar, ob NM aufgrund der hohen Affinität zu Fe³⁺ sowie zu anderen toxischen Schwermetallen und zu (organisch)-chemischen Toxinen eine neuroprotektive Rolle spielt, oder ob es gerade aus diesem Grund zur besonderen Vulnerabilität dopaminergen, NM haltiger Neuronen beiträgt. Aufgrund der Anreicherung von redoxaktiven Schwermetallen im NM-Gerüst ist eine schädigende Wirkung durch entstehende freie Radikale in degenerierenden Nervenzellen nicht auszuschließen (Enochs et al. 1993; Berg et al. 2001). Man nimmt an, dass NM primär eine protektive Wirkung auf diese Neurone hat, durch bisher noch nicht ganz verstandene strukturelle und/oder chemische Veränderungen jedoch einen neurotoxischen Effekt ausübt (Youdim et al. 1994). Inzwischen gibt es Hinweise auf Veränderungen des NM-Gerüsts von Parkinson-Patienten, die diese Vermutung unterstützen (Bolzoni et al. 2002). Des Weiteren kann NM den proteasomalen Abbau von Proteinen stören (Shamoto-Nagai et al. 2004) und so zur Bildung von Protein-Aggregaten bei der Parkinson-Krankheit führen (Fasano et al. 2006) (Exkurs 4).

Während des Absterbens der pigmentierten Nervenzellen bei der Parkinson-Krankheit wird NM freigesetzt (Abbildung 3). Dadurch werden eine Mikrogliaaktivierung und eine Immunreaktion ausgelöst. Diese Befunde führten zu einem neuartigen Ansatz, die Parkinson-Krankheit durch einen objektiven, biochemischen Test frühzeitig zu diagnostizieren (Gerlach et al. 2003).

Literatur

- Double, K. L., Gerlach, M., Schunemann, V., Trautwein, A. X., Zecca, L., Gallorini, M., Youdim, M. B., Riederer, P. und Ben-Shachar, D. (2003): Iron-binding characteristics of neuromelanin of the human substantia nigra. *Biochem Pharmacol* 66 (3): 489-94.
- Dzierzega-Leczna, A., Kurkiewicz, S., Stepien, K., Chodurek, E., Wilczok, T., Arzberger, T., Riederer, P. und Gerlach, M. (2004): GC/MS analysis of thermally degraded neuromelanin from the human substantia nigra. *J Am Soc Mass Spectrom* 15 (6): 920-6.
- Fedorow, H., Halliday, G. M., Rickert, C. H., Gerlach, M., Riederer, P. und Double, K. L. (2006): Evidence for specific phases in the development of human neuromelanin. *Neurobiol Aging* 27 (3): 506-12.
- Fedorow, H., Tribl, F., Halliday, G., Gerlach, M., Riederer, P. und Double, K. L. (2005): Neuromelanin in human dopamine neurons: comparison with peripheral melanins and relevance to Parkinson's disease. *Prog Neurobiol* 75 (2): 109-24.

Exkurs IV

Struktur-Funktion-Beziehung: Die wichtigsten Aussagen über Neuromelanine

- Neuromelanine sind strukturell nicht mit dem künstlich hergestellten Dopamin (DA)-Melanin (DAM) vergleichbar
- DAM ist ein DA-Autoxidationsprodukt, Neuromelanine werden dagegen wahrscheinlich enzymatisch gebildet
- DAM ist kein Modell für Neuromelanine
- Experimente mit DAM suggerieren daher falsche, nämlich primär zellschädigende Funktionen von nativen Neuromelaninen
- Das Neuromelanin (NM) der Substantia nigra pars compacta ist ein zellschützender Eisenspeicher
- Die Funktion der Eisenspeicherung von NM ist bei der Parkinson-Krankheit gestört
- α -Synuclein und das geschwindigkeitsbestimmende Enzym des Katecholaminstoffwechsels, Tyrosin-Hydroxylase, lagern sich nicht an physiologische NM-Granula an, sondern nur an die bei der Parkinson-Krankheit veränderten NM-Granula
- NM-Granula sind Lysosomen-verwandte Organellen



Tribl, F., Gerlach, M., Marcus, K., Asan, E., Tatschner, T., Arzberger, T., Meyer, H. E., Bringmann, G. und Riederer, P. (2005): „Subcellular proteomics“ of neuromelanin granules isolated from the human brain. *Mol Cell Proteomics* 4 (7): 945-57.

Eine ausführliche Liste kann bei den Autoren angefordert werden.

Danksagung

Wir danken unseren Kooperationspartnern, insbesondere Prof. Dr. H. E. Meyer und Dr. K. Marcus, Medizinisches Proteom-Center, Ruhr-Universität Bochum, Prof. Dr. G. Bringmann, Institut für Organische Chemie, Julius-Maximilians-Universität Würzburg, Prof. Dr. A. X. Trautwein, Institut für Physik, Universität Lübeck und Dr. T. Arzberger, Zentrum für Neuropathologie und Prionforschung, Ludwig-Maximilians-Universität München für die langjährige Unterstützung.

Wir danken unseren Förderern, insbesondere der Alexander-von-Humboldt-Stiftung (KLD), der Österreichischen Akademie der Wissenschaften (FT) und der National Parkinson Foundation, Miami, FL, USA (PR).

Kurzbiographien

Florian Tribl, PhD: Geboren 1975. Biochemiker am Medizinischen Proteom-Center (Direktor: Prof. H. E. Meyer), Ruhr-Universität Bochum.

1994-2001 Studium der Biochemie in Wien, danach kam er mit dem DOC-Förderstipendium der Österreichischen Akademie der Wissenschaften zur Doktorarbeit bei Prof. Riederer nach Würzburg. 2005 Promotion an der Julius-Maximilians-Universität Würzburg an der Fakultät für Chemie und Pharmazie (summa cum laude). 2004-2005 wissenschaftlicher Mitarbeiter bei Prof. Riederer im Rahmen von BrainNet Europe II. Seit 2006 wissenschaftlicher Mitarbeiter am Medizinischen Proteom-Center.

Als erstem Wissenschaftler gelangen ihm die Isolierung von Neuromelanin-Granula und deren Proteom analytische Charakterisierung als eine Lysosomen-verwandte Organelle.

Kay L. Double, PhD: Geboren 1963. NHMRC R.D. Wright Research Fellow, Prince of Wales Medical Research Institute, Sydney, Australien.

Studium an der Flinders-Universität, 1987 (BSc), 1993 Promotion (PhD). 1996-1999 Alexander-von-Humboldt-Stipendium und Postdoc bei Prof. P. Riederer und Prof. M.

Gerlach, Klinische Neurochemie, Julius-Maximilians-Universität Würzburg. Seit 1999 NHMRC R.D. Wright Research Fellow, Prince of Wales Medical Research Institute, Sydney, Australien. 2005 Habilitation für Klinische Neurochemie bei Prof. P. Riederer an der Julius-Maximilians-Universität Würzburg.

Prof. Peter Riederer: Geboren 1942. Professor für Klinische Neurochemie, Universität Würzburg, und Leiter der NPF Center of Excellence Laboratories, Miami, FL, USA.

1960-1968 Studium der Technischen Chemie an der Technischen Hochschule Wien. 1969-1971 Hochschulassistent an der TU Wien und Dissertation in Zusammenarbeit mit dem Reaktorzentrum Seibersdorf. 1970 Promotion zum Dr. techn. 1971 Laborleiter am Ludwig-Boltzmann-Institut für Neurochemie an der Neurologischen Klinik Lainz (Prof. Dr. W. Birkmayer) und ab 1975 Laborleiter am Nachfolgeinstitut Ludwig-Boltzmann-Institut für Neurobiologie (Prof. Dr. K. Jellinger). 1979 Habilitation, 1983 Titular-Professor (titl. Univ.-Prof.) an der TU Wien. Seit 1986 Professor für Klinische Neurochemie (Univ.-Prof. CIII) an der Universitäts-Nervenambulanz Würzburg.

Peter Riederer begann 1971 mit Prof. W. Birkmayer und ab 1975 mit Prof. K. Jellinger, die Etiologie und Zelltodmechanismen degenerativer Erkrankungen, speziell aber der Parkinson-Krankheit, zu studieren. Er hat die Konzepte zu Neuroprotektion, Eisenakkumulation sowie der Einführung von Selegilin als Antiparkinsonmittel (mit)initiiert.

Prof. Manfred Gerlach: Geboren 1954. Leiter der Abteilung für Klinische Neurobiologie der Universitätsklinik für Kinder- und Jugendpsychiatrie Würzburg.

1973-1979 Chemie-Studium und 1983 Promotion an der Julius-Maximilians-Universität Würzburg. 1984-1988 Studium der Pharmazie an der Universität Würzburg. 1979-1983 wissenschaftlicher Assistent am Institut für Anorganische Chemie der Universität Bielefeld. 1984-1989 Leiter des Klinisch-Biochemischen Labors der Neurologischen Universitätsklinik Würzburg; 1990-1993 Wissenschaftlicher Assistent an der Neurologischen Klinik der Ruhr-Universität Bochum; 1994-2000 wissenschaftlicher Assistent an der Klinik und Poliklinik für Psychiatrie und Psychotherapie der Universität Würzburg; 1991 Habilitation für Klinische Neurochemie; 1998 außerplanmäßiger Professor für Klinische Neurochemie an der Ruhr-Universität

Bochum. Seit 2000 Leiter der Abteilung für Klinische Neurobiologie der Universitätsklinik für Kinder- und Jugendpsychiatrie Würzburg.

Korrespondenzadresse

Dr. Florian Tribl

Medizinisches Proteom-Center
Ruhr-Universität Bochum, MA01/593
Universitätsstraße 150
D-44801 Bochum
Tel.: + 49(0)234 32 28234
Fax: + 49(0)234 32 14554
e-mail: florian.tribl@rub.de

Neueintritte

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

Bethmann, Kerstin (Hannover)
Bledowski, Christoph (Frankfurt/Main)
Bunck, Mirjam (München)
Czapp, Marion (Hannover)
Doehrmann, Oliver (Frankfurt/Main)
Edelmann, Dr. Elke (Kiel)
Froese, Anja (Berlin)
Gruenblatt, Dr. Edna (Würzburg)
Inciute, Akvile (Magdeburg)
Jeromin, Monika (Bochum)
Kandler, Steffen (Freiburg i.Br.)
Klempin, Friederike (Berlin)
Klyueva, Dr. Julia (Magdeburg)
Krueger, Dr. Frank (Bethesda)
Leboulle, Dr. Gerard (Berlin)
Leibold, Dr. Christian (Berlin)
Mayer, Jutta (Frankfurt/Main)
Meier, Silke (Düsseldorf)
Mentel, Dr. Tim (Köln)
Mirshamshiri, Friedrich Ahmad (Wien)
Mueller, Dr. Brigitte (Frankfurt)
Nagel, Frederik (Hannover)
Naumann, Robert (Berlin)
Nissen, Wiebke (Foresterhill)
Patzke, Dr. Holger (Watertown)
Pollmann, Prof. Dr. Stefan (Magdeburg)
Rosenow, Prof. Dr. Felix (Marburg)
Sander, Dr. Svenja Esther (Berlin)
Schöneich, Stefan (Leipzig)
Vonderschen, Katrin (Aachen)
Wanischek, Mario (Ulm)
Wiese, Dr. Stefan (Würzburg)

Der Mitgliedsstand zum 1. Mai 2006 beträgt 1.740 Mitglieder.

Kortikale Mechanismen des Farbensehens

Thorsten Hansen und Karl R. Gegenfurtner

Zusammenfassung

Farbsehen ist ein zentraler Bestandteil der visuellen Wahrnehmung. Farbe ist dabei mehr als eine ästhetische Komponente der visuellen Wahrnehmung: Farbe erleichtert das Erkennen von Objekten und spielt eine wichtige Rolle bei der Segmentierung und dem Wiedererkennen von Szenen. Die Erforschung des menschlichen Farbensehens hat eine lange und erfolgreiche Geschichte, doch die physiologischen Grundlagen des Farbensehens sind noch nicht vollständig verstanden. In jüngster Zeit wurden wichtige Erkenntnisse gewonnen, die zu einer neuen Sicht der Verarbeitung von Farbe im visuellen Kortex führten. Es zeigt sich, entgegen früherer Vermutungen, dass Farbe nicht als eine isolierte visuelle Qualität in eng umgrenzten, spezialisierten Farbarealen verarbeitet wird. Vielmehr werden Farbe, Helligkeit und Form von denselben neuronalen Verbänden verarbeitet.

Abstract

Cortical mechanisms of color vision.

Color vision is a central component of visual perception. Color is more than an aesthetic component of visual experience: Color facilitates object recognition and plays an important role in scene segmentation and visual memory. Despite the long and successful history of studies in color vision, much has still to be learned about the physiological basis of color perception. Recent advances revealed new insights into the cortical processing of color. These studies indicate that color is processed not in isolation in circumscribed, specialized color areas. Instead, color is processed together with information about luminance and visual form by the same neural circuits.

Key words: color vision; striate cortex; extra striate cortex

Einleitung

Farbe wird üblicherweise definiert als diejenige Empfindung, die es uns ermöglicht, zwei strukturlose Oberflächen gleicher Helligkeit zu unterscheiden. Die DIN 5033 von 1979 definiert beispielsweise: „Farbe ist ein durch das Auge vermittelter Sinneseindruck, also eine Gesichtsempfindung. Die Farbe ist diejenige Gesichtsempfindung eines dem Auge strukturlos erscheinenden Teiles des Gesichtsfeldes, durch die sich dieser Teil bei einäugiger Betrachtung mit unbewegtem Auge von einem gleichzeitig gesehenen, ebenfalls strukturlosen angrenzenden Bereich allein unterscheiden kann.“

Obwohl diese Definition inhaltlich korrekt ist, wird sie jedoch nicht der besonderen Rolle von Farbe in der visuellen Verarbeitung gerecht. Zum einen finden sich in der Natur nur wenige vollständig strukturlose Oberflächen ohne jegliche Textur. Zum anderen unterscheiden sich natürliche Oberflächen nicht allein in der Farbe, sondern auch in der Helligkeit. Der komplexe Prozess

der Farbwahrnehmung dient vermutlich nicht vornehmlich zur Unterscheidung von strukturlosen („homogenen“), gleichhellen („isoluminanten“) Oberflächen, die in der Natur nur selten auftreten.

Einen Hinweis auf die mögliche Rolle der Farbinformation bei der visuellen Wahrnehmung gibt Abbildung 1. Die Abbildung zeigt die Farbphotographie einer natürlichen Szene, eine Schwarz-Weiß-Version derselben Szene und eine isoluminante Version, in der jeder Farbpunkt dieselbe Helligkeit hat. Die Schwarz-Weiß-Version enthält nur Hellig-

keitsinformation, die isoluminante Version nur Farbinformation, und das Originalbild ergibt sich aus der Summe beider Bilder. Offensichtlich lassen sich auf dem Schwarz-Weiß-Bild alle feinen Strukturen und die Objektgrenzen gut erkennen. Dennoch ist es sehr schwierig, allein aufgrund dieser Information die Blüten von den Blättern zu unterscheiden. Auf dem isoluminanten Farbbild hingegen gelingt diese Unterscheidung schnell und mühelos. Diese Beobachtung stimmt mit Befunden aus jüngsten psychophysischen Experimenten überein, in denen gezeigt wurde, dass wir Objekte in Farbe schneller erkennen und besser erinnern können (Gegenfurtner und Rieger 2000; Wichmann et al. 2002). Doch wie wird die Farbinformation im Gehirn verarbeitet, um diese Wahrnehmungsleistungen zu ermöglichen?

Im Folgenden stellen wir aktuelle physiologische Studien vor, in denen die neuronale Signalverarbeitung von Farbinformation bei Primaten untersucht wurde. In den letzten beiden Jahrzehnten sind über die chromatische Verarbeitung auf den ersten Stufen des visuellen Pfades, der Retina und dem Corpus geniculatum laterale (CGL) des Thalamus, umfangreiche Erkenntnisse gewonnen worden. Über die kortikale Verarbeitung von Farbe hingegen ist wesentlich weniger bekannt. Zunächst fassen wir im nächsten Abschnitt kurz die retinalen und genikulären Verarbeitungsprozesse zusammen, um dann den aktuellen Wissensstand der kortikalen Verarbeitung von Farbinformation darzustellen. Die dargestellten Studien wurden meist an Makaken durchgeführt, deren trichromatisches System dem menschlichen sehr ähnlich ist (DeValois 1965; Jacobs 1993). Wo immer dies möglich ist, beziehen wir uns darüber hinaus auf Studien mit menschlichen Beobachtern.

Erste Verarbeitungsschritte in der Retina und im CGL

Seit dem 19. Jahrhundert kennt man die erste Verarbeitungsstufe im menschlichen Farbsehen, nämlich die Absorption von Licht durch drei Typen von Photorezeptoren,



Abb. 1: Ein Farbphoto (A) lässt sich zerlegen in ein Schwarz-Weiß-Photo (B), in dem es nur unterschiedliche Helligkeiten gibt, und ein isoluminantes Farbphoto, in dem alle Farben gleich hell sind (C).

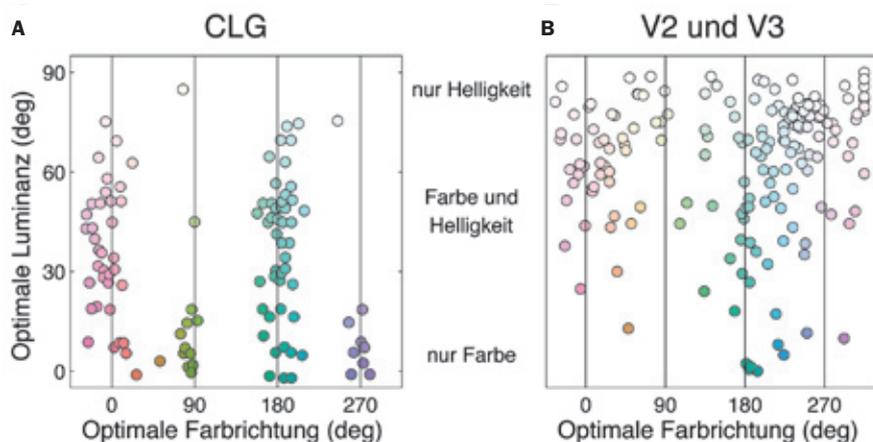


Abb. 2: Verteilung der optimalen Farbrichtungen und Luminanzen für (A) Neurone im CGL und (B) Neurone im Kortex (V2 und V3). Die x-Achse gibt die optimale Farbrichtung im DKL Farbraum als Azimutwinkel in der isoluminanten Farbebene an. Die y-Achse gibt die optimale Luminanz als Elevationswinkel über der isoluminanten Ebene an. Ein rein chromatisches Neuron, das nur auf Helligkeit antwortet, hat eine optimale Luminanz von 90 deg, und ein reines Farbneuron hat eine optimale Luminanz von 0 deg. Während die Neurone in CGL gehäuft Farbrichtungen entlang zweier Hauptachsen bevorzugen (0–180 deg und 90–270 deg), unterscheiden sich kortikale Zellen stark in ihrer optimalen Farbrichtung. Außerdem zeigt die Abbildung, dass es ein Kontinuum gibt zwischen rein farbselektiven und rein helligkeitsselektiven Neuronen. Die Mehrzahl der Neurone im CGL und im Kortex antwortet gleichermaßen auf Farbe und Helligkeit.

den Zapfen in der Retina (Young 1802; von Helmholtz 1852). Die Absorptionsspektren der Zapfen sind seither mit ständig verbesserter Präzision gemessen worden (Stockman und Sharpe 2000) und sogar die molekular-genetischen Grundlagen der evolutionären Entwicklung der drei Photopigmente in den Zapfen ist gut verstanden (Nathans 1990).

Die drei Typen von Zapfen absorbieren Photonen über weite Bereiche des Spektrums. Aufgrund der Maxima ihrer Absorptionsspektren unterscheidet man S- (short wavelength), M- (middle-wavelength) und L- (long-wavelength) Zapfen. Die von den Zapfen übermittelten Signale werden noch in der Retina kombiniert, um die Weiterleitung der Signale in den visuellen Kortex zu optimieren: Im achromatischen L+M oder Luminanzkanal werden die Signale der L- und M-Zapfen addiert, im chromatischen L–M Kanal subtrahiert und im chromatischen S–(L+M) Kanal wird die Differenz zwischen den Signalen der S-Zapfen und der Summe aus L- und M-Zapfen gebildet. Es gibt verschiedene Klassen von retinalen Ganglienzellen, die den drei Gegenfarbkanälen L+M, L–M und S–(L+M) entsprechen.

Durch die Differenzbildung im chromatischen L–M Kanal wird die hohe Korrelation der L- und M-Zapfenaktivität reduziert, die sich aus der großen Ähnlichkeit der Absorptionsspektren von M- und L-Zapfen ergibt. Durch die antagonistische Zentrum-Umfeld-

Organisation der rezeptiven Felder wird außerdem die räumliche Redundanz minimiert, die durch die ähnliche Intensität benachbarter Bildpunkte entsteht. Diese Art der vom visuellen System durchgeführten Differenzbildung wird oftmals auch als „laterale Hemmung“ bezeichnet und wurde von Ernst Mach bereits im 19. Jahrhundert beschrieben (Mach 1866). Die Gegenfarbkanäle erinnern an die frühe Farbtheorie von Hering (1920), in der er drei Gegenfarbpaare mit den Urfarben Rot–Grün, Blau–Gelb und Schwarz–Weiß postulierte. Die Heringschen Gegenfarben weichen allerdings erheblich von den retinalen Gegenfarbkanälen ab: Die Aktivierung des L–M-Kanals variiert von rot nach türkis statt grün, und die Modulation entlang des S–(M+L)-Kanals variiert nicht von blau nach gelb, sondern von violett nach gelbgrün.

Die Axone der retinalen Ganglienzellen projizieren zum größten Teil in den Corpus geniculatum laterale (CGL), einem Kern des Thalamus. Neurone im CGL ihrerseits projizieren in den primären visuellen Kortex (V1) und liefern die Eingangssignale für die gesamte visuelle Verarbeitung und damit auch für die kortikale Farbverarbeitung. Die Antworteigenschaften von Neuronen im CGL stimmen im Wesentlichen mit den retinalen Ganglienzellen überein und lassen sich einem der drei Gegenfarbkanäle zuordnen. Basierend auf den Aktivitäten der drei Gegenfarbkanäle wird der DKL Farbraum defi-

niert, dessen Hauptachsen gerade durch diese drei Farbachsen gegeben sind (Derrington et al. 1984). Zur Darstellungen der Antworteigenschaften von Neuronen verwenden wir im Folgenden den DKL Farbraum.

Welche Neurone sind farbselektiv?

In den vergangenen Jahren wurden verschiedene Definitionen von Farbselektivität verwendet. Die frühen Studien im primären visuellen Kortex verwendeten ein strenges, einseitiges Kriterium. Neurone, die nur etwas auf Helligkeitsreize reagierten, wurden als Luminanzneurone klassifiziert, und nur diejenigen Neurone, die ausschließlich auf Farbreize antworteten, wurden als Farbneurone klassifiziert. Auf diese Weise wurde die Häufigkeit von Farbneuronen auf den geringen Wert von 10% geschätzt (Hubel und Wiesel 1968). Einige Autoren verwenden zur Klassifikation von Farbneuronen bis heute dieses Kriterium (Conway et al. 2002).

Eine Antwort auf Luminanz bedeutet, dass die Neurone die Signale von L- und M-Zapfen im Verhältnis 2:1 summieren, was mit der menschlichen Helligkeitseffizienzfunktion (V_λ) übereinstimmt. Viele Neurone in den magnozellularen Schichten des CGL und viele Neurone in allen visuellen kortikalen Arealen verhalten sich in erster Näherung auf diese Weise (Lee et al. 1988; Shapley 1990; Gegenfurtner et al. 1994; Dobkins und Albright 1995). Viele dieser Neurone weichen jedoch leicht von V_λ ab und würden streng genommen eine differentiell kleine Antwort auf Farbreize geben. Beispielsweise würde eine Zelle, die L- und M-Zapfen im Verhältnis 2:1:1 summiert, etwas stärker auf rote als auf grüne Reize gleicher Helligkeit antworten. Entsprechend dieser Definition würden die meisten Neurone im visuellen Kortex wahrscheinlich als Farbneurone klassifiziert werden. Diejenige Definition von Farbneuronen, die sich am häufigsten in der Literatur findet, liegt zwischen diesen beiden Definitionen. Neurone, welche die Eingangssignale von L- und M-Zapfen addieren, heißen Luminanzneurone, und Neurone, welche die Signale von L-, M- oder S-Zapfen subtrahieren, heißen Farbneurone. Nach dieser Definition geben viele Luminanzneurone eine differentiell kleine Antwort auch auf Farbreize, und viele Farbneurone antworten auch auf Helligkeitsvariationen.

Wenn diese Definition verwendet wird, nach der Farbneurone die Signale von L-, M- oder S-Zapfen subtrahieren, so liegt der Anteil von farbselektiven Neuronen in den frühen visuellen Arealen von Makaken bei ungefähr 50%. Dieser Wert variiert kaum

in den kortikalen Arealen V1, V2, V3 und V4 (Dow und Gouras 1973; Gouras 1974; Yates 1974; Thorell et al. 1984; Johnson et al. 2001; Kiper et al. 1997; Shipp und Zeki 2002; Friedman et al. 2003). Diese Ergebnisse stimmen außerdem mit Studien überein, in denen funktionelle Magnetresonanztomographie (fMRI, functional magnetic resonance imaging) verwendet wird und in denen eine starke farbopponente Antwort im primären visuellen Kortex des Menschen nachgewiesen wurde (Kleinschmidt et al. 1996; Engel et al. 1997).

Die Annahme, dass es zwei unterschiedliche Subpopulationen von Neuronen gibt, von denen eine nur auf Luminanz antwortet und die andere nur auf Farbreize, ist nicht länger haltbar. Das Bild, das sich aus vielen neueren Studien ergibt, ist ein anderes. Statt getrennter Populationen gibt es vielmehr ein Kontinuum zwischen reinen Farb- und reinen Luminanzneuronen, wobei die Mehrzahl der Neurone auf Farbe und Helligkeit antwortet (Thorell et al. 1984; Johnson et al. 2001; Kiper et al. 1997; Lennie et al. 1990; Wachtler et al. 2003; Shapley und Hawken 2002). Übereinstimmend zeigen diese Studien, dass es im Kortex eine große Population von Neuronen gibt, die Farbe und Helligkeit gemeinsam verarbeiten.

Was machen die kortikalen Neurone?

Die chromatischen Eigenschaften von kortikalen Neuronen zeigen sowohl Unterschiede als auch Übereinstimmungen mit Neuronen auf früheren Stufen der visuellen Verarbeitung. Ein Unterschied zwischen Neuronen im CGL und kortikalen Neuronen ist die Verteilung der bevorzugten Farbrichtungen (Abbildung 2). Im CGL antworten fast alle farbselektiven Neurone bevorzugt auf Stimuli, die entlang der kardinalen L-M oder der S-(L+M) Achse variieren (Abbildung 2A). Die Neurone im visuellen Kortex hingegen haben keine offensichtliche Präferenz für bestimmte Farbrichtungen (Kiper et al. 1997; Lennie et al. 1990; Wachtler et al. 2003; Yoshioka et al. 1996). Neurone im Kortex zeigen vielmehr Präferenzen für Farbtöne entlang vieler anderer chromatischer Richtungen (Abbildung 2B).

In der weiteren kortikalen Verarbeitung ändern sich nicht nur die Farbrichtungen, auf welche die Neurone am selektivsten reagieren, sondern auch die Tuningbreiten (Abbildung 3). Die Neurone im CGL lassen sich durch eine lineare Transformation der Zapfensignale beschreiben und haben ein breites Tuning (Abbildung 3A). Da viele natürliche Objekte im Wesentlichen einen einzigen Farbton aufweisen, könnten Neuro-

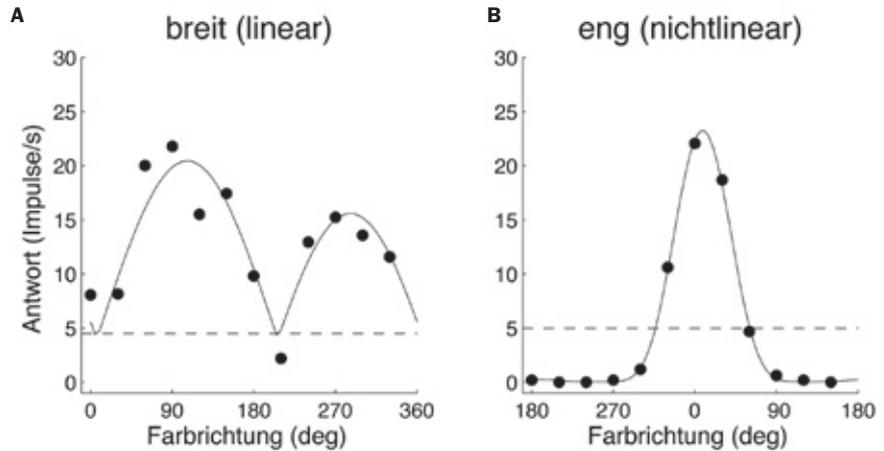


Abb. 3: Tuningbreiten von Neuronen im CGL und im Kortex. (A) Breites Tuning eines linearen Neurons, wie es im CGL und in allen kortikalen Regionen zu finden ist. (B) Enges Tuning eines Neurons in V2. Die x-Achse bezeichnet die Farbrichtung als Azimutwinkel in der isoluminanten Farbebene des DKL Farbraumes. Die y-Achse bezeichnet die Antwort des Neurons in Impulsen pro Sekunde.

ne, die nur auf diese Farbrichtung spezifisch antworten, bei der Segmentierung dieser Objekte eine wichtige Rolle spielen. In V2 (Kiper et al. 1997; Levitt et al. 1994) und in geringerem Grade auch in V1 (Gouras 1974; Yates 1974; Wachtler et al. 2003; Cottaris und De Valois 1998) wurden genau solche Neurone gefunden, die auf eine bestimmte Farbrichtung mit enger Bandbreite bevorzugt antworten. Abbildung 3A zeigt das typische, relativ breite Tuning einer Zelle in V1. Abbildung 3B zeigt eine Zelle mit engem Tuning aus V2. Ungefähr ein Drittel aller Neurone in V2 zeigen dieses enge Tuning.

Die chromatischen Eigenschaften von Neuronen in den kortikalen Arealen V1 und V2 sind in vieler Hinsicht sehr ähnlich. Sowohl in V1 (Dow und Gouras 1973; Gouras 1974; Yates 1974; Thorell et al. 1984; Johnson et al. 2001) als auch in V2 (Baizer et al. 1977; Levitt et al. 1994; Yoshioka et al. 1996; Gegenfurtner et al. 1996) sind ungefähr 50% der Neurone farbselektiv. Die Mehrheit der farbselektiven Neuronen in diesen Arealen summieren ihre Eingaben linear, wie im CGL. In der Tat konnten die Antworten der meisten Neurone in V1 (Lennie et al. 1990) und V2 (Kiper et al. 1997) auf chromatische Modulationen durch ein Modell erklärt werden, das auf einer linearen Kombination der Signale aus den drei Zapfenklassen basiert (Lennie et al. 1990). Dieses Modell ist von Derrington et al. (1984) vorgeschlagen worden, um die Antworten von Neuronen im CGL zu beschreiben. Obwohl es einige Neurone in V1 gibt, die selektiver auf Farbreize reagieren als vorausgesagt (Cottaris und De-Valois 1998), beschreibt das Modell adäquat die Antworten der meisten Neurone in V1.

In V2 ist der Anteil der Neurone signifikant größer, die selektiver sind als vom Modell vorausgesagt. Kiper et al. (1997) haben die chromatische Selektivität von Neuronen in V2 gemessen. Abbildung 3 zeigt repräsentative Ergebnisse der gemessenen Antworten. Die Antworten der meisten Neurone ließen sich gut durch ein lineares Modell beschreiben, in dem die Antwort proportional zu dem Winkel zwischen dem Farbreiz und der bevorzugten Farbe des Neurons ist (Abbildung 3A). Andere Neurone, wie die in Abbildung 3B, antworten auf einen Bereich von Farben (chromatischen Richtungen), der enger ist als durch das lineare Modell vorausgesagt. Um das Antwortverhalten dieser Neurone beschreiben zu können, muss das Modell um eine nichtlineare Stufe erweitert werden. Die Tuningcharakteristika kortikaler Neurone spielen möglicherweise bei der Entstehung von Farbkatégorien eine Rolle, die jeweils nur einen eng begrenzten Bereich im Farbraum umfassen (Komatsu 1997).

Wird Farbe getrennt von anderen visuelle Attributen verarbeitet?

Eine der grundlegenden Fragen in Bezug auf die kortikale Verarbeitung von Farbe ist, ob Farbe getrennt von anderen visuellen Attributen, wie Form, Bewegung oder Tiefe verarbeitet wird, oder ob diese Berechnungen simultan durch dieselbe Gruppe von Neuronen durchgeführt werden. Diese Frage muss für jede Stufe der Verarbeitung getrennt beantwortet werden. Wir werden zunächst die Verarbeitung von Farbe in den frühen visuellen Arealen V1, V2 und V3 untersuchen. In den retinogenikulären Pfaden besteht



ein hoher Grad von Trennung zwischen den magno-, parvo- und koniozellulären Pfaden. Im extrastriären Kortex fanden Ungerleider und Mishkin (1982) Evidenz für zwei Hauptverarbeitungsströme, einen ventralen und einen dorsalen Verarbeitungspfad. Es wurde angenommen, dass im ventralen Pfad, der Teile von V2 sowie V4 und IT umfasst, Objektmerkmale wie Form, Größe und Farbe verarbeitet werden. In diesem Pfad wird also verarbeitet, was Objekte charakterisiert (what path). Die Verarbeitung der Objektfarbe in V4 wurde als ein essentieller Teil des ventralen Pfades angesehen. Komplementär zum was-Pfad wurde ein dorsaler wo-Pfad (where path) postuliert. Es wurde angenommen, dass im wo-Pfad, der die Areale V3, MT (im medialen Temporallappen) und MST (im superioren medialen Temporallappen) umfasst, primär verarbeitet wird, wo sich Objekte in der Umgebung befinden.

Nach dieser Segregationshypothese (Shipp und Zeki 2002; Zeki 1978; Livingstone und Hubel 1984; DeYoe und van Essen 1985; Hubel und Livingstone 1987; Livingstone und Hubel 1988) bleibt die getrennte Verarbeitung von visuellen Attributen, wie sie in den retinogenikulären Pfaden erfolgt, auch im extrastriären Kortex erhalten. Verfechter dieser Hypothese behaupten, dass unterschiedliche visuelle Attribute in den meisten Arealen des visuellen Kortex unabhängig voneinander analysiert werden. Unterstützt wird diese Betrachtung durch anatomische Studien. Sowohl in V1 als auch in V2 gibt es Regionen, die sich durch Cytochromoxidase-Färbung unterschiedlich stark anfärben lassen. Cytochromoxidase (CO) ist ein Enzym in den Mitochondrien, den „Kraftwerken“ jeder

Zelle, und identifiziert Neurone mit besonders hoher Stoffwechselaktivität. Die CO-Färbung von kortikalem Gewebe in V1 zeigte eine Parzellierung in tropfenförmige CO-reiche Regionen, den sogenannten Blobs (englisch für Tropfen), die durch blasse CO-arme Interblob-Regionen voneinander getrennt sind (Livingstone und Hubel 1984; DeYoe und van Essen 1985; Hubel und Livingstone 1987; Shipp und Zeki 1985; Livingstone und Hubel 1987). Neurone in den Blobs der Schichten 2 und 3 in V1 zeigen in einigen Studien ein Vorherrschen von nicht-orientierungsselektiven, farbselektiven Neuronen (Landisman und Ts'o 2002; Livingstone und Hubel 1984; Ts'o und Gilbert 1988; Roe und Ts'o 1999). In V2 bilden die CO-reichen Regionen zwei Typen von dunklen Streifen (dicke und dünne Streifen), die durch blasse Interstreifen-Regionen voneinander getrennt sind. In den dünnen Streifen von V2 wurden in einigen Studien farbselektive, nicht-orientierungsselektive Neurone gefunden (Shipp und Zeki 2002; DeYoe und van Essen 1985; Livingstone und Hubel 1988). Nach diesen Befunden hätte die anatomische Organisation, die sich durch das CO-Anfärben zeigt, eine funktionelle Entsprechung: Farbsignale würden danach vornehmlich durch eine Population von nicht-orientierungsselektiven Neuronen verarbeitet, die sich in den CO-reichen Blobs von V1 und den dünnen Streifen von V2 befinden. Die Segregation von visuellen Attributen wurde in einer großen Anzahl von Studien untersucht. Alle diese Studien stimmen in bemerkenswerter Weise überein und unterscheiden sich vor allem in der Interpretation der Daten und den daraus abgeleiteten Folgerungen.

Abbildung 4 zeigt das Ergebnis von sechs Studien, in denen die Selektivität für Orientierung und Farbe in den drei CO-Regionen von V2 untersucht wurde (Shipp und Zeki 2002; Levitt et al. 1994; Roe und Ts'o 1995; DeYoe und van Essen 1985; Peterhans und von der Heydt 1993; Gegenfurtner et al. 1996). Für jedes Attribut ist der Anteil der Neurone gezeigt, der für dieses Attribut selektiv ist, zusammen mit dem Mittelwert über alle sechs Studien. Gäbe es eine komplette anatomische Trennung, würde man erwarten, dass jedes einzelne Attribut nur in einer einzigen CO-Region verarbeitet wird: Farbe in den dünnen Streifen und Orientierung in den Regionen zwischen den Streifen. Gäbe es überhaupt keine Trennung, sollten die vier dicken schwarzen Linien in Abbildung 4 flach sein, mit einer gleichen Selektivität für alle CO-Regionen. Es ist offensichtlich, dass diese beiden Extreme falsch sind. Wie kann es dann zu den extrem unterschiedlichen Schlussfolgerungen der einzelnen Gruppen kommen? Obwohl es einige Variabilität zwischen den einzelnen Studien gibt, sind die hauptsächlich Trends ähnlich, trotz der unterschiedlichen Methoden, die in den einzelnen Labors benutzt wurden.

Für das Attribut Farbe gibt es eine bemerkenswerte Übereinstimmung: Ungefähr 60% der Neurone in den dünnen Streifen sind farbselektiv und ungefähr 30% der Neurone in den dicken Streifen und den Regionen zwischen den Streifen. Die Studien von Gegenfurtner et al. (1996) und Shipp und Zeki (2002) führten beide zu fast identischen Resultaten nahe dem Durchschnitt aller Studien. Da sich die Resultate jedoch in verschiedene Richtungen interpretieren lassen, hat jeder Forscher seine bevorzugte Schlussfolgerung gewählt. In ähnlicher Weise stimmen die meisten Studien in der Verbreitung von richtungsselektiven Neuronen überein. Im Bereich der Orientierungsselektivität finden sich die größten Unterschiede im Anteil der orientierungsselektiven Neurone in den dünnen Streifen. Hier scheint es eine systematische Differenz zu geben zwischen Studien, die quantitative Methoden verwenden (Levitt et al. 1994; Peterhans und von der Heydt 1993; Gegenfurtner et al. 1996) und solchen, die qualitative Methoden zur Messung der Orientierungsselektivität verwenden (Shipp und Zeki 2002; Roe und Ts'o 1995; DeYoe und van Essen 1985). Dennoch ist klar, dass es einen Unterschied in der Orientierungsselektivität zwischen dünnen Streifen und den anderen CO-Regionen gibt, egal ob dieser nun 5% oder 25% beträgt.

Können wir aus den Resultaten folgern, dass es eine Trennung von Farb- und

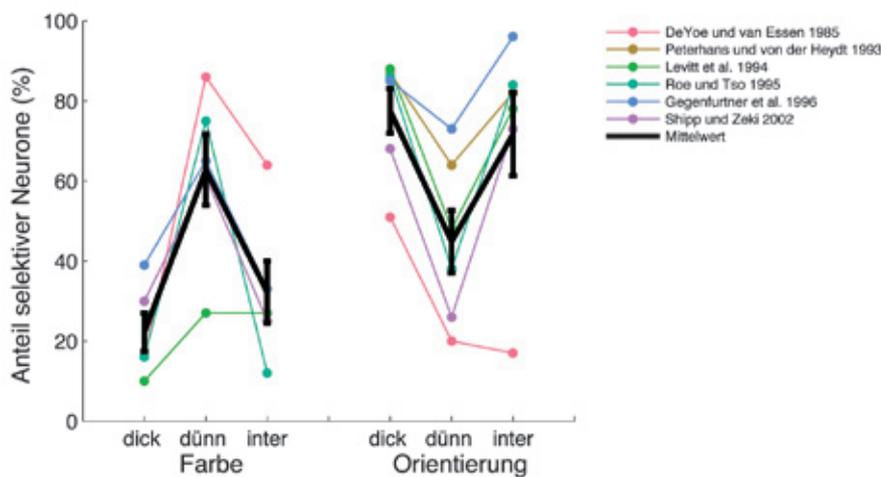


Abb. 4: Segregation und Integration in V2. Die Abbildung stellt Ergebnisse aus sechs Studien dar, in denen Farb- und Orientierungsselektivität von Neuronen in V2 gemessen wurde. Für die unterschiedlichen Cytochromoxidase-Regionen von V2, den dicken und dünnen Streifen und den Interstreifen-Regionen wird jeweils der Anteil selektiver Neurone dargestellt.

Formverarbeitung in den frühen visuellen kortikalen Arealen gibt? Nein, denn die Resultate zeigen nur, dass eine Zelle aus den dünnen Streifen durchschnittlich eine höhere Wahrscheinlichkeit hat, farbselektiv und nicht-orientierungsselektiv zu sein. Aus diesen Daten kann jedoch nicht gefolgert werden, dass die farbselektiven Neurone in den dünnen Streifen nicht orientierungsselektiv wären. Jede Folgerung wird weiterhin dadurch erschwert, dass Farb- und Orientierungsselektivität keine binären Maße sind. Neurone variieren kontinuierlich in ihrem Selektivitätsgrad. Eine bessere Herangehensweise, um beispielsweise die Trennung von Farb- und Orientierungsselektivität zu untersuchen, ist es, zunächst für jede Zelle den Grad ihrer Selektivität zu bestimmen, und dann die Korrelation zwischen diesen Selektivitäten zu berechnen. In Studien, in denen dies gemacht wurde (Friedman et al. 2003) zeigte sich eine kontinuierliche Verteilung von Orientierungs- und Farbselektivität, und die Korrelation zwischen Farb- und Orientierungsselektivität war nicht signifikant von Null verschieden (Abbildung 5). Dieses Fehlen einer Korrelation gilt auch für jede CO-Region in V2 (Gegenfurtner et al. 1996). Dies ist auch der Fall in V1, V2 und V3, sowohl in wachen, sich verhaltenden Affen als auch bei anästhesierten Affen. Auf der funktionalen Ebene gibt es daher keine Evidenz für eine Trennung. Zwar gibt es mehr farbselektive Neurone in den dünnen Streifen von V2, doch diese Neuron sind mit derselben Wahrscheinlichkeit orientierungsselektiv wie die helligkeitsselektiven Neurone in den dünnen Streifen.

Gibt es ein „Farbzentrum“ im Kortex?

Ein Grund für die Annahme einer getrennten Verarbeitung von Farbe und Helligkeit sind Berichte von Patienten, die die Welt nicht mehr in Farbe sehen können. Gerade die populärwissenschaftlichen Berichte von Oliver Sacks (1996, 1998) haben wesentlich zur Verbreitung der Annahme geführt, dass es im menschlichen Gehirn ein Zentrum für das Farbsehen gibt, dessen Zerstörung dazu führt, dass die Welt in schwarz-weiß wahrgenommen wird. Allerdings sind die Schilderungen von Sacks mit Vorsicht zu genießen. In dem Roman „Die Insel der Farbenblinden“ (1998) ist die Stäbchen-monochromasie beschrieben, eine rein retinale Störung der Photorezeptoren. Ein Fall einer zerebralen Achromatopsie wurde von Sacks (1996) geschildert. Der Maler Jonathan I. berichtete nach einem Auto-unfall, die Welt nur noch in schwarz-weiß zu sehen. Bedauerlicherweise gibt es keine

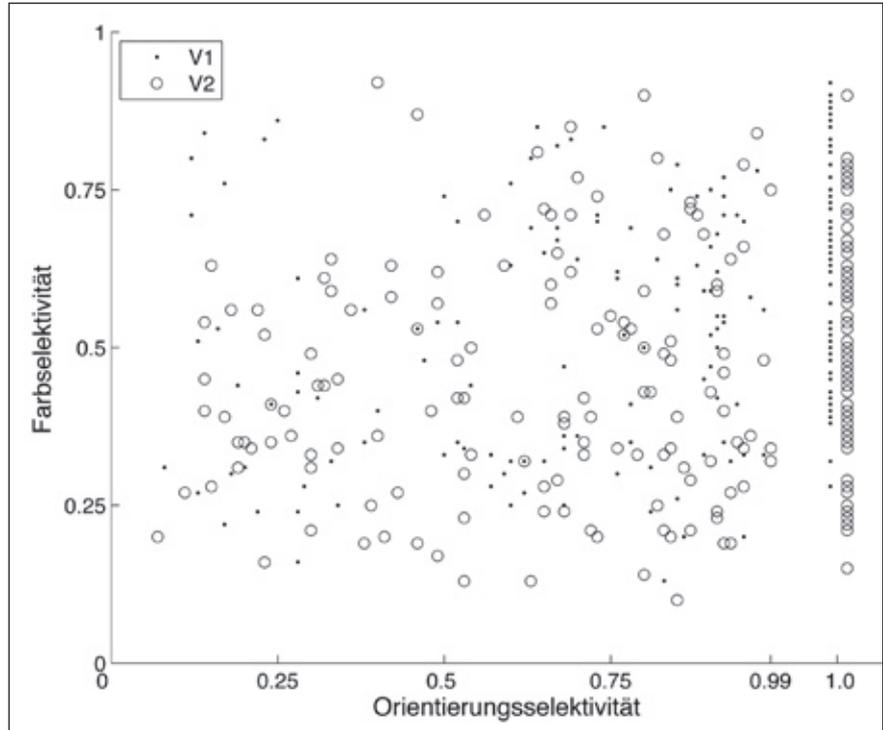


Abb. 5: Neurone in V1 und V2 sind gleichzeitig selektiv für Farbe und Orientierung. Punkte (V1) und Kreise (V2) repräsentieren eine große Zahl von Neuronen im Kortex wacher Affen. Gemessen wurde für jedes Neuron die Orientierungs- und Farbselektivität und in einem Index von 0 bis 1 quantifiziert (Friedman et al. 2003). Die x-Achse zeigt die Orientierungsselektivität. Ein Orientierungsindex von 0 kennzeichnet ein nicht-orientierungsselektives Neuron, das keine Orientierung bevorzugt und auf alle Orientierungen gleich stark antwortet. Ein Orientierungsindex von 1 kennzeichnet ein maximal orientierungsselektives Neuron, das eine Orientierung bevorzugt und keine Antwort auf orthogonale Orientierungen zeigt. (Zur besseren Übersicht sind Neuronen in V1 und V2 mit einer Orientierungsselektivität von 1 leicht versetzt dargestellt.). Farbselektivität ist spezifiziert als der Bereich im Farbraum, auf den ein Neuron nicht antwortet. Die y-Achse zeigt die Farbselektivität. Ein sehr farbselektives Neuron, das nur auf Reize aus einem kleinen Bereich im Farbraum antwortet, hat einen Index von 0.99. Ein nicht-farbselektives Neuron antwortet auf alle Farbreize gleichermaßen und hat einen Index von 0. Farb- und Orientierungsselektivität sind nicht korreliert, sondern unabhängige Dimensionen.

einzig wissenschaftliche Veröffentlichung des Falls, obwohl einige Wissenschaftler Tests mit Jonathan I. durchgeführt haben. Besonders problematisch ist, wenn einige seiner phänomenalen Beschreibungen, z.B. ein verbessertes Nachtsehen, mit objektiven Bewertungen seiner visuellen Funktionen verwechselt werden, insbesondere dann, wenn diese Beschreibungen im krassen Gegensatz zu allen bisherigen wissenschaftlichen Erkenntnissen stehen. In keinem wissenschaftlich dokumentierten Fall zerebraler Achromatopsie ergab sich eine Verbesserung in irgendeinem Aspekt der visuellen Wahrnehmung. Der Fall von Jonathan I. ist sogar noch ungewöhnlicher, da mit bildgebenden Verfahren (Computertomographie und Magnetresonanztomographie) keine Läsionen festgestellt werden konnten.

Es gibt aber auch einige fundierte Berichte zerebraler Achromatopsie. Die meisten dieser Patienten haben Läsionen in einem Teil des extrastriären visuellen Kortex im lateralen Okzipitallappen, der wahrscheinlich homolog zum Areal V4 beim Affen ist (Zeki 1990). Dies ist auch ungefähr das Hirnareal, das bei Experimenten mit funktionalen bildgebenden Verfahren stark auf chromatische Stimulation antwortet (Engel et al. 1997; Lueck et al. 1989; McKeefry und Zeki 1997; Engel und Furfanski 2001; Hadjikhani et al. 1998; Wade et al. 2002). Auf den ersten Blick ergibt sich ein klares Bild. Das homologe Areal zu V4 beim Menschen (hV4, human V4) ist das Farbzentrum des menschlichen Gehirns, und Läsionen in V4 führen zu zerebraler Achromatopsie. Die Situation ist jedoch wesentlich komplexer.



Fast alle Patienten mit Achromatopsie haben ein Skotom – eine Region, in welcher der Patient komplett blind ist. Diese Region liegt meist bilateral und in dem oberen Teil des visuellen Feldes (Meadows 1974; Zeki 1990; Zihl und von Cramon 1986). Dies liegt wahrscheinlich an der Nähe von hV4 zum striären Kortex und der Sehstrahlung (radiatio optica). Da hV4 genau unterhalb von V1 ist, schließen Schädigungen von hV4 oft auch den unteren Teil von V1 ein, in dem das obere visuelle Feld repräsentiert ist. Die meisten berichteten Fälle haben bilaterale Läsionen. Einseitige Läsionen können zu Achromatopsie in einem Halbfeld führen, aber dies wird oft nicht bemerkt, da das foveale Farbsehen intakt bleibt. Am wichtigsten ist die Feststellung, dass der Verlust des Farbsehens zusammen mit anderen visuellen Defiziten einhergeht, wie z.B. Defizite bei der Kontrastunterscheidung von Grautönen oder Prosopagnosie, bei der bekannte Gesichter nicht mehr erkannt werden können.

Bei Affen führen Läsionen des extrastriären Areals V4 zu schwachen Störungen des Farbsehens (Heywood und Cowey 1987; Walsh et al. 1992; Schiller 1993), aber auch zu anderen Defiziten bei Wahrnehmung, Aufmerksamkeit und Kognition (Chelazzi et al. 2001). Läsionen auf der nächsten Verarbeitungsstufe, dem inferior-temporalen Kortex (IT), scheinen den Bedingungen der zerebralen Achromatopsie beim Menschen eher zu entsprechen. Ein Defizit in der Farbwahrnehmung entsteht allerdings nur, wenn der IT vollkommen entfernt wird, was dann auch zu anderen Störungen der höheren visuellen Wahrnehmung führt (Cowey et al. 2001). Es gibt kein perfektes Tiermodell der Achromatopsie, da es entweder keine einfache Homologie zwischen V4 beim Affen und hV4 gibt (Merigan 1993), oder weil einige der bei der Achromatopsie auftretenden Defizite nur auf einer phänomenalen Ebene zugänglich sind, und Affen uns nicht berichten können, was sie sehen (Heywood et al. 1998).

Im Prinzip gibt es eine gute Übereinstimmung zwischen den Arbeiten über Patienten und bildgebenden Verfahren beim Menschen. Übereinstimmend zeigen Neuroimaging-Experimente ein extrastriäres Areal, das stärker durch Farbstimulation als durch Luminanzstimulation erregt werden kann. Die Koordinaten dieser Region, des sogenannten „Farbzentrums des Gehirns“, liegen nahe bei der Region, die üblicherweise bei Läsionen betroffen ist, die zu zerebraler Achromatopsie führen. Die Debatte kreist dabei in den letzten Jahren um die Frage, ob es sich dabei um hV4 handelt, oder um

ein neues Areal, in dem nur ein Quadrant repräsentiert ist und das von Tootell und Kollegen „V8“ genannt wurde (Hadjikhani et al. 1998). Detaillierte Untersuchungen der topographischen Repräsentation des visuellen Feldes entlang des ventralen Pfades beim Menschen (Wade et al. 2002) fanden allerdings deutliche Belege dafür, dass es sich bei „V8“ um dasselbe Areal handelt, das von anderen Autoren V4 genannt wird, und das basierend auf Läsionen bei Achromatopsie-Patienten als Farbzentrum bezeichnet wurde (Heywood und Cowey 1998; Zeki et al. 1998; Tootell et al. 2001; Zeki 2003).

Die Debatte geht allerdings an der Tatsache vorbei, dass sowohl beim Affen als auch beim Menschen in vielen extrastriären Arealen eine hohe Farbselektivität auftritt (Engel et al. 1997; Engel und Furmanski 2001; Hadjikhani et al. 1998). Kürzlich haben Conway und Tsao (2005) berichtet, dass in den retinotop organisierten Arealen V1, V2, V4, PITd und TEO die Antwort auf farbige Reize höher ausfiel als die Antwort auf äquivalente schwarz-weiße Reize. Die Ausnahme bildete lediglich das Areal MT (oder V5). Dies deutet darauf hin, dass ein breites Netzwerk von Arealen an der Verarbeitung von Farbinformation beteiligt ist. Die Dissoziation von Farbunterscheidung, Farbkonstanz und Farbgedächtnis bei Patienten mit Läsionen im extrastriären Kortex (Clarke et al. 1998; Rüttiger et al. 1999; Schoppig et al. 1999) untermauert das noch weiter. Wie bei den meisten anderen visuellen Attributen beruht auch unsere Farbwahrnehmung wahrscheinlich auf der Aktivität von Neuronen in vielen kortikalen Arealen.

Zusammenfassung

Das Farbsehen beginnt in der Retina mit der Absorption von Lichtenergie durch drei Klassen von Photorezeptoren, den Zapfen, die unterschiedliche Absorptionsspektren aufweisen. Zur Weiterleitung der Farbsignale in den Kortex werden die Signale der Zapfen noch in der Retina in drei Gegenfarbmechanismen umkodiert. Neben einem achromatischen Mechanismus gibt es zwei Farbmechanismen, die am besten auf rötlich-türkis oder grüngelb-violett modulierte Farbreize antworten. Jeder dieser Gegenfarbmechanismen antwortet dabei jeweils auf ein breites Spektrum von Farben. Darüber hinaus antworten alle Gegenfarbmechanismen auch auf achromatische Reize.

In Kortex gibt es dann zwei Veränderungen im Antwortverhalten der Neurone. Zum einen gibt es jetzt in der bevorzugten Farbe keine Beschränkung mehr auf die

vier Farbrichtungen rötlich, türkis, gelbgrün und violett wie in der Retina und im CGL. Vielmehr gibt es für viele anderen Farbrichtungen Neurone, die auf diese Farben bevorzugt reagieren. Zum anderen gibt es im Kortex auch Neurone, die nur auf einen eng begrenzten Bereich von Farbrichtungen antworten. Dies ist nur durch eine nichtlineare Verarbeitung der Signale aus dem CGL möglich. Der Anteil der Neurone mit nichtlinearer Bandbreite steigt von V1 über V2 und V3. Das kortikale Areal V4 spielt eine wichtige Rolle bei der Farbverarbeitung, ist aber auch noch an der Verarbeitung anderer visueller Attribute beteiligt.

In den visuellen Arealen V1 und V2 gibt es einen gewissen Grad der Spezialisierung in bestimmten histologisch definierten Unterbereichen, aber keine strikte funktionelle Trennung der Verarbeitung von Farbe und anderen Attributen. Dies gilt nach heutigem Kenntnisstand generell für alle visuellen Areale. Farbe wird von Neuronen verarbeitet, die zu einem unterschiedlichen Grad auch an der Verarbeitung anderer visueller Attribute beteiligt sind. Die Notwendigkeit der Bindung tritt bei einer solchen integrierten Verarbeitung nicht auf. Vielmehr wirft die integrierte Verarbeitung der visuellen Attribute die Frage auf, wie die getrennten Attribute in unserer Vorstellungswelt entstehen. Physiologische Untersuchungen zeigen lediglich, dass die Attribute nicht in den frühen kortikalen Arealen getrennt werden. Nötig scheint die bessere Integration der Ergebnisse von Einzelzelleitungen beim Affen mit bildgebenden Verfahren und psychophysischen Experimenten beim Menschen, um weitere Erkenntnisse zu gewinnen. Dabei müssen nicht nur die Regionen lokalisiert werden, die für die visuelle Verarbeitung von Farbe wichtig sind, sondern vor allem müssen die verschiedenen Berechnungen und Transformationen der Farbinformation dargelegt werden. Die auf empirischen Daten fußende neuronale Modellierung bietet den dazu nötigen integrativen Rahmen (Hansen und Gegenfurtner 2006).

Literatur

- Derrington, A. M., Krauskopf, J. und Lennie, P. (1984): Chromatic mechanisms in lateral geniculate nucleus of macaque. *J. Physiol.* 357: 241-265.
- Gegenfurtner, K. R. und Kiper, D. C. (2003): Color vision. *Ann. Rev. Neurosci.* 26: 181-206.
- Gegenfurtner, K. R. und Sharpe, L. T. (1999): *Color vision. From genes to perception.* New York: Cambridge University Press.
- Johnson, E. N., Hawken, M. J. und Shapley, R. (2001): The spatial transformation of color



in the primary visual cortex of the macaque monkey. *Nature Neurosci.* 4: 409-416.
 Zeki, S. (1990): A century of cerebral achromatopsia. *Brain* 113: 1721-1777.

Die vollständige Literaturliste kann bei den Autoren angefordert werden.

Danksagung

Wir danken Doris Braun, Knut Drewing und Miriam Spering für die kritische Durchsicht des Manuskriptes und für konstruktive Vorschläge.

Kurzbiographien

Thorsten Hansen: 1989-1997 Informatikstudium an der Technischen Universität Carolo-Wilhelmina zu Braunschweig, 1997 Diplom in Informatik. 1997-2002 Promotion zum Dr. rer. nat bei Prof. Dr. Heiko Neumann in der Abteilung Neuroninformatik der Universität Ulm. Seit 2002 wissenschaftlicher Mitarbeiter bei Prof. Gegenfurtner, Ph. D., in der Abteilung Allgemeine Psychologie der Justus-Liebig-Universität Gießen. Forschungsgebiete: Farbwahrnehmung, frühe visuelle Wahrnehmung.

Karl R. Gegenfurtner: 1986 Diplom der Psychologie an der Universität Regensburg, 1990 Ph. D. in Experimenteller Psychologie an der New York University. Von 1990-1993 Postdoktorand am Department of Psychology am Center for Neural Science und am Howard Hughes Medical Institute bei Prof. John Krauskopf und Prof. J. Anthony Movshon. 1993-2000 wissenschaftlicher Assistent am MPI für biologische Kybernetik in der Abteilung von Prof. Heinrich Bülthoff. 1995-1998 Habilitationsstipendiat der Deutschen Forschungsgemeinschaft. 1998-2000 Heisenberg-Stipendiat der Deutschen Forschungsgemeinschaft. 1998 Habilitation für Medizinische Psychologie und Verhaltensneurobiologie. 2000 Berufung auf die Professur der Allgemeinen Psychologie an der Universität Magdeburg. 2001 Ernennung zum Universitätsprofessur (C4) der Allgemeinen Psychologie an der Justus-Liebig-Universität Gießen.

Korrespondenzadresse

Dr. Thorsten Hansen
 Justus-Liebig-Universität Gießen
 Abteilung Allgemeine Psychologie
 Otto-Behaghel-Str. 10F, D-35394 Gießen
 Tel.: + 49(0)641 99 26107
 e-mail: Thorsten.Hansen@psychol.uni-giessen.de

ARTIKEL DES QUARTALS

Vorgestellt von *Andreas Draguhn, Medizinische Fakultät Heidelberg, Institut für Physiologie und Pathophysiologie, Im Neuenheimer Feld 326, 69120 Heidelberg*

Rapid developmental switch in the mechanisms driving early cortical columnar networks

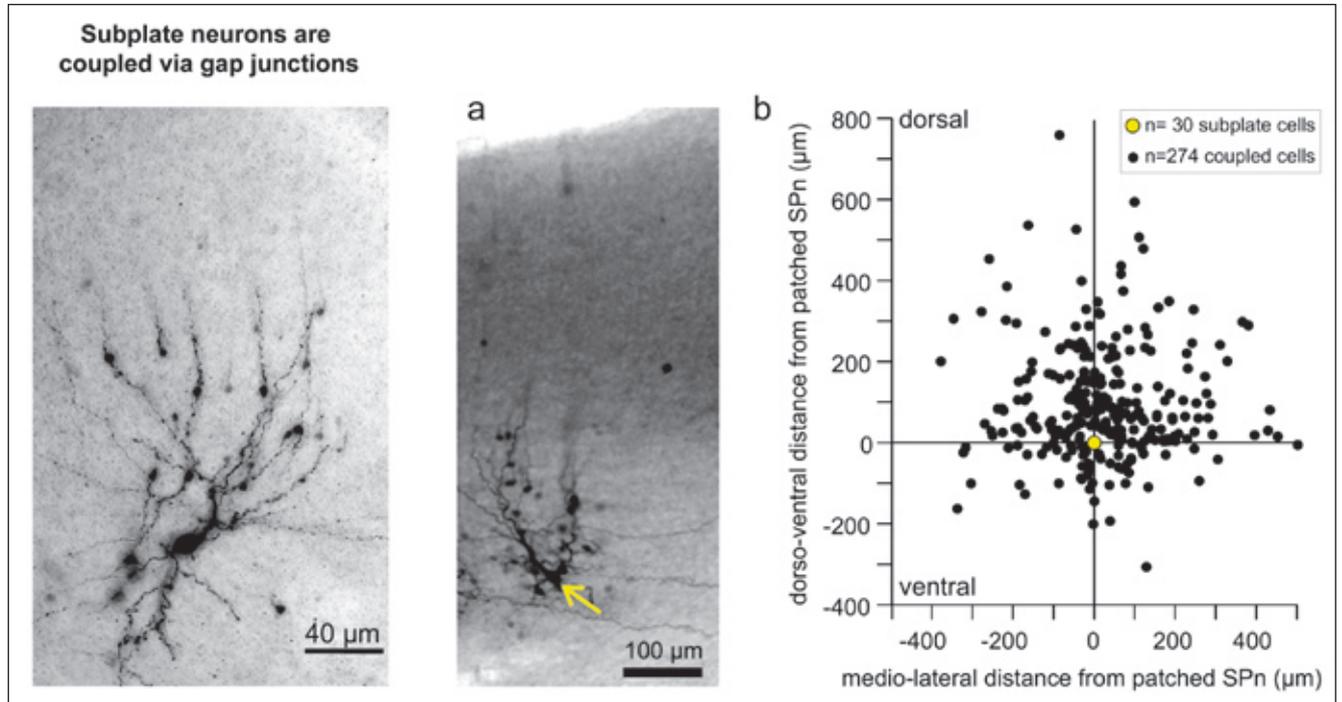
Erwan Dupont E., Ileana L. Hanganu I.L., Werner Kilb W., Silke Hirsch S. und Heiko J. Luhmann HJ

Erschienen in Nature 2006 January 5; 439 (7072):79-83

Das Gehirn oszilliert. Seit der Entdeckung des EEG durch Hans Berger in den zwanziger Jahren des letzten Jahrhunderts wissen wir, dass synchrone Potentialschwankungen von Neuronenverbänden ein vorherrschendes Aktivitätsmuster im Neokortex sind. Ebenfalls wurde durch diese frühen Arbeiten gezeigt, dass verschiedenen kognitiven Zuständen verschiedene EEG-Muster entsprechen. Wir können dies in einem einfachen Praktikumsversuch nachvollziehen, indem wir bei einem wachen, ruhenden Probanden EEG-Potentiale vom okzipitalen Kortex ableiten. Bei geschlossenen Augen zeigen sich α -Wellen von 8-13 Hz. Sobald die Augen geöffnet werden, kommt es stattdessen zu hochfrequenten Oszillationen kleinerer Amplitude, die allerdings im Standard-EEG nicht aufgelöst werden. Diese „ α -Blockade“ kann als ein früher Beweis dafür gelten, dass kognitive Zustände (hier: visuelle Wahrnehmung) mit spezifischen Netzwerk-Oszillationen einhergehen. In den letzten Jahren hat es eine regelrechte Explosion von Forschungen zum Thema neuronaler Netzwerk-Oszillationen gegeben. Kohärente Schwankungen des Membranpotentials, der Entladungswahrscheinlichkeit oder der intrazellulären Kalzium-Konzentration finden sich in fast allen Hirnkerngebieten und in verschiedensten Frequenzbereichen, von Schwingungsdauern von mehreren Sekunden bis zu ultraschnellen Oszillationen bei 600 Hz. Verhaltenskorrelierte Ableitungen von Menschen und Tieren legen nahe, dass Netzwerk-Oszillationen wesentlich an kognitiven Funktionen wie Wahrnehmung, Aufmerksamkeit und Gedächtnisbildung beteiligt sind.

Eine zweite interessante Beobachtung ist, dass unreife neuronale Netzwerke der frühen postnatalen Periode spontan ebenfalls synchrone, teils oszillierende Aktivitätsmuster ausbilden. Hierzu gehören Kalzium-Wellen der Retina ebenso wie massenhafte Entladungen von Pyramidenzellen im Hippocampus. Es wird postuliert, dass diese spontane Aktivität wesentlich zur Ausreifung der Neurone und ihrer Vernetzung beiträgt. Bekanntlich werden nicht genutzte Synapsen und Neurone in der postnatalen Entwicklung abgebaut, während starke Aktivierung sie stabilisiert. Später können diese intrinsisch generierten Muster zunehmend durch Aktivität ersetzt werden, die sich aus Sinnesreizen oder motorischen Handlungen ergibt. Die Phänomenologie dieser „early network events“, ihre zellulären Mechanismen und ihre ontogenetische Funktion werden von mehreren prominenten Arbeitsgruppen intensiv untersucht.

Diese beiden wichtigen Gebiete – Netzwerk-Oszillationen und früh ontogenetische Aktivität – werden in der neuen Arbeit aus der Mainzer Gruppe um Heiko J. Luhmann elegant verbunden und um ein überraschendes Resultat bereichert. Sie nutzten *in vitro*-Präparate aus intakten kortikalen Hemisphären neu geborener Mäuse (P0-3), in denen sie durch Einwaschen des muskarinischen Agonisten Carbachol elektrische Netzwerk-Oszillationen im β -Frequenzbereich auslösen konnten. Lokal (etwa im Umfang sich entwickelnder Kolumnen) war die Aktivität hochsynchron und breitete sich mit abnehmender Kohärenz über die gesamte Hemisphäre aus. Die Arbeitsgruppe konnte für ihre Experimente wesentliche



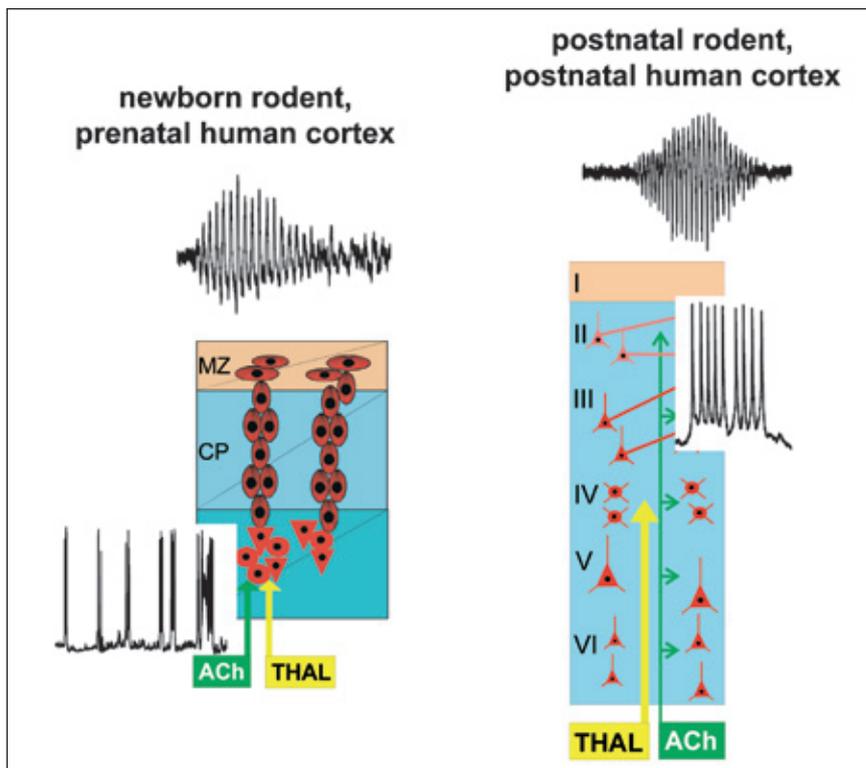
Vorteile dieser neuen, komplexen Präparate nutzen: sie erlauben die Beobachtung der zeitlich-räumlichen Ausbreitung von Aktivität in größeren Netzwerken als dies in den verbreiteten „slice“-Präparaten der Fall ist; sie erleichtern gegenüber der Situation in vivo Ableitungen von identifizierten einzelnen Zellen; schließlich können Ef-

ekte von Pharmaka ohne problematische systemische Nebenwirkungen studiert werden. So konnten Dupont und Kollegen zeigen, dass der muskarinische Agonist Carbachol Oszillationen in so genannten „subplate neurons“ induziert, die über gap junctions gekoppelt sind und so für die Synchronisierung und Ausbreitung

der Netzwerk-Oszillationen sorgen. Diese Zellen sind nur transient während der ersten postnatalen Tage der Maus vorhanden und erliegen dann dem programmierten Zelltod. Um so überraschender war es, dass in Tieren der postnatalen Tage 5-7 ebenfalls (etwas schnellere) Oszillationen auslösbar waren, die jedoch wesentlich durch Aktivierung von NMDA-Rezeptoren und weniger durch gap junctions vermittelt wurden.

Diese Arbeit zeigt, dass Netzwerk-Oszillationen im β -Bereich ein früh einsetzendes, stabiles Aktivitätsmuster darstellen, welches trotz wechselnder Zellpopulationen und Kopplungsmechanismen während der frühen Reifung des Kortex im Wesentlichen stabil bleibt. Man kann also vermuten, dass dieses Muster eine wesentliche biologische Funktion hat, die auch im sich ändernden Netzwerk aufrecht erhalten bleiben muss. Besonders interessant ist in diesem Zusammenhang, dass solche Oszillationen über die zeitliche Integration prä- und postsynaptischer Aktivierungen synaptische Plastizitätsprozesse unterstützen. So integriert die Arbeit von Dupont, Hanganu, Kilb, Hirsch und Luhmann Aspekte der funktionsabhängigen Ontogenese neuronaler Netzwerke, der neuronalen Plastizität, der chemischen und elektrischen neuronalen Kopplung und von Netzwerk-Oszillationen.

Das Verständnis komplexer Aktivitätsmuster in neuronalen Netzwerken entwickelt sich zu einem wichtigen Kristallisationspunkt zwischen den zellulären und den systemisch-kognitiven Neuro-



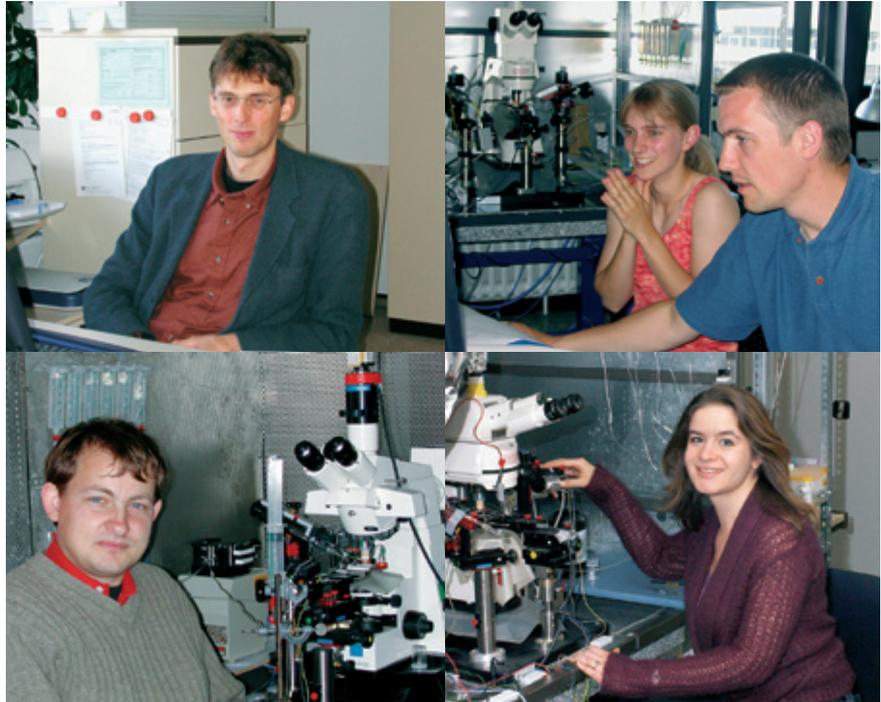
wissenschaften. Es besteht die Hoffnung, auf diesem Weg „höhere“ Funktionen des ZNS zunehmend mechanistisch erklären zu können. Die Arbeit aus der Gruppe um Heiko Luhmann hat in eleganter Weise eine neue komplexe Präparation genutzt und einen wichtigen Beitrag zum Verständnis der funktionellen (und damit auch strukturellen) Reifung des Neokortex geleistet. Sie zeigt uns außerdem, dass die störende Lücke zwischen den „künstlichen“ Objekten der zellulären Neurowissenschaftler und dem immer noch schwer zugänglichen funktionierenden Gehirn des lebenden Tieres durch intelligente neue Ansätze effektiv verkleinert werden kann!

Kurzbiographien

Dr. Erwan Dupont: 1999 Master Degree in Cellular Biology and Physiology an der Université des Sciences et Technologies de Lille. 2000 Master Thesis in Life and Health Sciences in Lille. 2003 Doktorarbeit in Life and Health Sciences in Lille; 2003-2005 Postdoktorand am Institut für Physiologie und Pathophysiologie der Universität Mainz bei Prof. Dr. Luhmann; seit 2005 Senior Lecturer an der Université des Sciences et Technologies de Lille.

Dr. Ileana L. Hanganu: 1994-1998 Biologie-Studium an der Universität Bukarest. 1997 Stipendiatin des TEMPUS Programms der EU für Osteuropa; 1997 Diplomarbeit am Universitäts-Krankenhaus Eppendorf bei Prof. Dr. J.R. Schwarz. 1999-2002 Doktorarbeit am Institut für Neurophysiologie bei Prof. Dr. H. Luhmann und Stipendiatin im Graduiertenkolleg „Pathologische Prozesse des Nervensystems: Vom Gen zum Verhalten“ an der Universität Düsseldorf; seit 2002 wissenschaftliche Angestellte am Institut für Physiologie und Pathophysiologie der Universität Mainz. 2003 Gewinnerin des Dagmar-Eißner-Preises für Nachwuchswissenschaftlerinnen, Fachbereich Medizin der Universität Mainz; 2005/06 12-monatiges Postdoc-DFG-Stipendium am INMED/INSERM (Marseille) bei Prof. Dr. Y. Ben-Ari.

Dr. Werner Kilb: 1987-1994 Biologie-Studium an der Universität Düsseldorf; 1994-1998 Doktorarbeit am Institut für Neurobiologie der Universität Düsseldorf bei Prof. Dr. W.-R. Schlue. 1999-2002 Postdoktorand am Institut für Neuro- und Sinnesphysiologie der Universität Düsseldorf bei Prof. Dr. H.J. Luhmann; seit 2002 wissenschaftlicher Angestellter am Institut für Physiologie und Pathophysiologie der



obere Reihe: Heiko Luhmann, Silke Hirsch, Erwan Dupont, untere Reihe: Werner Kilb, Ileana Hanganu

Universität Mainz. 2005 Habilitation für das Fach Physiologie an der Medizinischen Fakultät der Universität Mainz; seit 2000 mehrwöchige Laboraufenthalte am Institut für Physiologie der Hamamatsu University School of Medicine in Hamamatsu/Japan bei Prof. Atsuo Fukuda.

Dipl.-Biol. Silke Hirsch: 1998-2004 Biologie-Studium an der Universität Mainz; 2004 Diplomarbeit „Elektrophysiologische Charakterisierung der GABAA Rezeptoren akut dissoziierter hippocampaler Neurone“ im Fachbereich Biologie der Universität Mainz; seit 2004 Doktorandin am Institut für Physiologie und Pathophysiologie bei Prof. Dr. Luhmann und Kollegiatin im Graduiertenkolleg „Entwicklungsabhängige und krankheitsinduzierte Modifikationen des Nervensystems“ an der Universität Mainz; ab Aug. 2006 einjähriger Forschungsaufenthalt am University of Texas Southwestern Medical Center in Dallas bei Prof. Dr. R. Greene.

Prof. Dr. Heiko J. Luhmann: 1977 - 1983 Biologie-Studium an der Universität Bremen; 1985 - 1987 Doktorarbeit am Max-Planck-Institut für Hirnforschung in Frankfurt/M. bei Prof. Dr. W. Singer. 1987 - 1990 Postdoktorand am Department of Neurology der Stanford University bei Prof. Dr. David Prince. 1990 - 1994 wis-

senschaftlicher Mitarbeiter am Institut für Neurophysiologie der Universität zu Köln bei Prof. Dr. U. Heinemann; 1994 Habilitation für das Fach Physiologie an der Medizinischen Fakultät der Universität zu Köln. 1994 - 1995 Assistent am Institut für Physiologie der Charité bei Prof. Dr. U. Heinemann, Humboldt-Universität Berlin. 1995 - 2002 C3-Professor für Systemische Neurophysiologie am Institut für Neurophysiologie der Universität Düsseldorf. 1997 - 2002 Initiator und Sprecher des Graduiertenkollegs „Pathologische Prozesse des Nervensystems: Vom Gen zum Verhalten“ an der Universität Düsseldorf; seit 2002 C4-Professor für Physiologie an der Universität Mainz; seit 7/2004 Initiator und Sprecher des Graduiertenkollegs „Entwicklungsabhängige und krankheitsinduzierte Modifikationen des Nervensystems“ an der Universität Mainz.

Korrespondenzadresse

Prof. Dr. Heiko Luhmann
Johannes Gutenberg-Universität Mainz
Institut für Physiologie und
Pathophysiologie
Duesbergweg 6
D-55099 Mainz
Tel.: + 49 (0) 6131 39 260 70
Fax: + 49 (0) 6131 39 260 71
e-mail: luhmann@uni-mainz.de



BCCN-NWG Methoden-Kurs “Analysis and Models in Neurophysiology”

Sonja Grün, Ad Aertsen, Ulrich Egert und Stefan Rotter

Die stetig zunehmende Komplexität neurophysiologischer Experimente, etwa im Zusammenhang mit Multielektroden-Ableitungen, hat auch dramatische Auswirkungen auf die Komplexität der Datenauswertung. Neuerdings werden experimentelle Setups bereits mit vergleichsweise mächtigen Analyseprogrammen geliefert, die auf Knopfdruck komplizierteste Auswertungen vornehmen. Die Verantwortung für die Angemessenheit und Anwendbarkeit der Methoden bleibt jedoch gänzlich dem Nutzer überlassen. Aus dieser Situation heraus entstand die Idee zu diesem Kurs; er hatte das Ziel, Neurophysiologen die mathematischen Hintergründe der jeweiligen Auswertemethode, aber auch die dabei explizit oder implizit angenommenen Modellvorstellungen zu vermitteln. Da oft Situationen auftreten, in denen die in Standard-Software verfügbaren Werkzeuge nicht ausreichen, war ein weiteres Ziel des Kurses, Verständnis und Selbstvertrauen für das eigenständige Programmieren zu fördern und somit die explorative und kreative Auseinandersetzung mit experimentellen Daten zu ermöglichen.

Am ersten Kurstag gaben die Teilnehmer einen Einblick in ihre eigenen Forschungsprojekte. In den folgenden vier Kurstagen wurde der Inhalt des Kurses in vier Einheiten vermittelt, wobei sich jeder Tag in Vorlesungen und praktische Übungen am

Computer gliederte. Die Übungen fanden mittels vorgefertigter Tutorials (in Matlab oder Mathematica) statt und wurden von den Lehrkräften und Tutoren begleitet. PD Dr. Stefan Rotter, IGPP & BCCN Freiburg, legte die Grundlagen zu spikenden Neuronenmodellen und behandelte die Beschreibung von Spikeaktivität mit Hilfe stochastischer



Teilnehmer, Tutoren und Dozenten des Kurses ‘Analysis and Models in Neurophysiology’ 2005.

Punktprozesse. Prof. Ad Aertsen, BCCN Freiburg, führte in die mathematischen Grundlagen zur Beschreibung von Signaltypen und deren Modifikationen in Input-Output Systemen (Systemtheorie) ein. Die statistische Analyse von Einzelspiketrains, wie auch Korrelationsmethoden zur Analyse paralleler Spiketrains wurden durch PD Dr. Sonja Grün, BCCN & FU Berlin, behandelt. Als weiterer Themenbereich wurde von

PD Dr. Ulrich Egert, BCCN Freiburg, die Analyse lokaler Feldpotentiale aus Multielektroden-Ableitungen am Beispiel synaptischer Plastizität bearbeitet. Somit konnte ein weiter Bogen durch das Arbeitsgebiet und Methodenspektrum der “Computational Neuroscience”, mit Schwerpunkt auf dem Teilgebiet ‘Neuroinformatics’, gespannt werden.

Unter den zahlreichen Anmeldungen zum Kurs konnten 16 Interessenten aus mehreren europäischen Ländern berücksichtigt werden. Der Kurs fand an der Albert-Ludwigs-Universität Freiburg statt und wurde von den ausführenden Lehrkräften unter Leitung von Dr. Sonja Grün organisiert. Der Kurs ist eine Initiative der Bernstein Zentren für Computational Neuroscience (BCCN) Berlin und Freiburg.

Wir möchten an dieser Stelle auch den aktiven Tutoren (Denise Berger, Michael Denker, Ute Häussler, Arvind Kumar, Antonio Pazienti, Sven Schrader, Benjamin Staude) für ihre tatkräftige Hilfe und vor allem auch der Neurowissenschaftlichen Gesellschaft für die finanzielle Unterstützung danken. Aufgrund der positiven Aufnahme und der regen Nachfrage wird der Kurs auch in diesem Jahr wieder stattfinden (4. - 8. Oktober 2006). Weitere Informationen sind unter www.brainworks.uni-freiburg.de/teaching/nwg-course zu finden (mail: nwg-course@biologie.uni-freiburg.de).

Kontakt

PD Dr. Sonja Grün

Neuroinformatik, Institut für Biologie, AG Neurobiologie, Freie Universität Berlin
Königin-Luise-Str. 28/30, 14195 Berlin
Tel./Fax: + 49 (0) 30 838 566 35/86
e-mail: gruen@neurobiologie.fu-berlin.de

Neues Förderangebot für exzellente Nachwuchswissenschaftler

Die „European Platform for Life Sciences, Mind Sciences, and the Humanities“ fördert die Vernetzung im Grenzbereich von kognitiven Neurowissenschaften, Geistes- und Gesellschaftswissenschaften.

Im Rahmen eines Workshops sollen im Herbst 2006 Themen identifiziert und Arbeitsgruppen etabliert werden. Die maximal 40 Teilnehmer des Workshops können sich



über einen Wettbewerb qualifizieren, der ab sofort und bis zum 1. Juni 2006 läuft.

Die Bewerber sollen das eigene Forschungsthema darstellen, in einem Abstract ein kleines Projekt formulieren und die

Motivation der Bewerbung erläutern. Die ausführlichen Bedingungen für diesen Wettbewerb sind im Call for Proposals (http://www.volkswagenstiftung.de/fileadmin/downloads/merkblaetter/European_Platform_Call_for_Proposals.pdf) zu finden.

Weitere Informationen

Dr. Henrike Hartmann

VolkswagenStiftung
Kastanienallee 35
30519 Hannover
Tel./Fax: +49 (0)511 8381-0/-344
hartmann@volkswagenstiftung.de

STELLENMARKT



An der Klinik für Psychiatrie und Psychotherapie im Zentrum für Integrative Psychiatrie (ZIP gGmbH) ist in der Arbeitsgruppe Neurophysiologie & Ethologie im Rahmen des Sonderforschungsbereiches 654 „Schlaf und Plastizität“ der DFG zum 01. Mai 2006 oder später die Stelle einer/eines

Biologisch Technischen Assistentin/ Assistenten (BTA)

zunächst befristet bis zum 30. April 2008 (mit Aussicht auf Verlängerung) zu besetzen. Die wöchentliche Arbeitszeit beträgt die Hälfte der einer/eines Vollbeschäftigten (z.Zt. 20 Stunden). Die Vergütung erfolgt nach den Allgemeinen Vergütungsbedingungen der ZIP gGmbH.

Aufgabenfeld:

Das Aufgabenfeld umfasst die intensive, teilweise auch operative Vorbereitung, Durchführung und Auswertung von Verhaltensexperimenten so wie Herstellung und histologische Untersuchungen von Gewebeschnittpräparaten.

Einstellungsvoraussetzungen:

Voraussetzung ist eine Ausbildung als BTA, ein gewissenhafter Umgang mit Tieren und fundierte Grundkenntnisse im Umgang mit dem PC (Word, Excel, PowerPoint). Erfahrungen in der Durchführung von Verhaltensexperimenten, histologischen Untersuchungen sowie handwerkliches Geschick sind wünschenswert.

Die ZIP gGmbH setzt sich für die Beschäftigung schwerbehinderter Menschen ein. Daher werden schwerbehinderte Bewerberinnen oder Bewerber bei entsprechender Eignung bevorzugt berücksichtigt.

Bewerbungen mit den üblichen Unterlagen richten Sie bitte innerhalb von 14 Tagen nach dem Erscheinen der Anzeige an das:

Zentrum für Integrative Psychiatrie gGmbH
Klinik für Psychiatrie & Psychotherapie | Dr. rer. nat. Thomas Schiffelholz
Niemannsweg 147 | 24105 Kiel
oder per e-mail an: t.schiffelholz@zip-kiel.de



Breuer-Stiftung engagiert sich in der Alzheimer-Forschung

Die Hans und Ilse Breuer Stiftung wurde im Jahr 2000 von dem Unternehmer Hans Breuer gegründet. Zweck der gemeinnützigen Stiftung ist es, exzellente wissenschaftliche Forschung im Kampf gegen die Alzheimer-Krankheit und andere Demenzerkrankungen zu fördern und ein wissenschaftliches Netzwerk auf dem Gebiet der Alzheimer-Forschung zu unterstützen. Darüber hinaus setzt sich die Stiftung für die Verbesserung der Lebenssituation von betroffenen Demenzerkrankten und ihren Angehörigen ein

Alzheimer-Forschungspreis. Der „Alzheimer-Forschungspreis“ der Hans und Ilse Breuer Stiftung wird ab 2006 jährlich an Wissenschaftler für ihre exzellente Arbeit auf dem Gebiet der Alzheimer-Forschung verliehen. Der mit 100.000 Euro dotierte ist in seiner Kategorie der höchste Preis in Deutschland. Die Mittel stehen dem Preisträger innerhalb seiner Forschungsarbeiten zur freien Verfügung. Sollten mehrere Wissenschaftler gemeinsam an einem Forschungsprojekt gearbeitet haben, kann der Preis auch anteilig verliehen werden. Begutachtet werden die eingehenden Anträge

von neutralen und international renommierten Wissenschaftlern.

Einsendeschluss ist der 31. Juli eines jeden Jahres.

Alzheimer-Promotionsstipendien. Um den wissenschaftlichen Nachwuchs auf dem Gebiet der Alzheimer-Forschung in Deutschland zu fördern, vergibt die Hans und Ilse Breuer Stiftung für junge, herausragende Nachwuchswissenschaftler ab 2006 bis zu drei Promotionsstipendien pro Jahr. Das Stipendium ist auf 3 Jahre beschränkt und beinhaltet eine dem BATa1/2-Gehalt entsprechende Bezahlung, zzgl. Reisemittel für ein internationales Meeting und Büchergeld. Begutachtet werden die eingehenden Anträge vom Kuratorium der Hans und Ilse Breuer Stiftung.

Bewerbungsschluss ist 31. Oktober eines jeden Jahres.

Finanzierung einer internationalen Alzheimer-Konferenz Ab 2006 wird die Hans und

Ilse Breuer Stiftung die Finanzierung einer jährlich stattfindenden Alzheimer-Konferenz, des so genannten Eibsee-Meetings übernehmen. Diese Konferenzen wurden seit 1999 durch den Forschungsschwerpunkt Zelluläre Mechanismen der Alzheimer-Erkrankung der Deutschen Forschungsgemeinschaft gefördert. Mittlerweile hat sich aus der Veranstaltung eine wissenschaftlich hochkarätige Konferenz entwickelt, die jährlich deutsche Alzheimer-Forscher mit Kollegen aus allen Ländern der Welt zusammenbringt. Die Hans und Ilse Breuer Stiftung betrachtet den Austausch wissenschaftlicher Ergebnisse und den Aufbau und Erhalt eines kooperierenden Netzwerkes zur Erforschung der Alzheimer-Erkrankung als einen weiteren wichtigen Eckpfeiler ihrer Aktivitäten. Daher wird sie ab 2006, wenn der Forschungsschwerpunkt der DFG ausläuft, die Ausrichtung der Eibsee-Konferenz übernehmen.

Kontaktadresse

Hans und Ilse Breuer Stiftung

Postfach 10 20 42

60020 Frankfurt am Main

Tel. +49 (0) 69-21 79 69 90

Fax: +49 (0) 69-21 79 69 91

e-mail: info@breuerstiftung.de

www.breuerstiftung.de/breuerstiftung.html

BMBF schreibt Bernstein Preis 2006 aus

Nachwuchs-Forschungspreis auf dem Gebiet „Computational Neuroscience“

Der „Bernstein Preis“ ist mit einem Stipendium ausgestattet, über das im Rahmen der Gesamtlaufzeit bis zu 1,250 Mio Euro beantragt werden können. Die Höchstdauer der Förderung ist für jedes Einzelvorhaben auf fünf Jahre beschränkt. Erwartet werden ausgewiesene, außergewöhnliche wissenschaftliche Leistungen auf dem Gebiet der Computational Neuroscience und ein wissenschaftliches Konzept für eine zukünftige Forschungsgruppe. Junge Nachwuchswissenschaftlerinnen und -wissenschaftler können sich für sich selbst und ihre Forschungsgruppe bewerben. Die im Rahmen des „Bernstein Preises“ geförderten Projekte sollen zu einem integrativen Bestandteil des „Nationalen Netzwerkes Computational Neuroscience“ werden. Das BMBF plant weitere Ausschreibungen des „Bernstein Preises“.

Gefördert werden Forschungsprojekte, die von jungen, promovierten Nachwuchswissenschaftlerinnen und -wissenschaftlern (Postdoktoranden), unabhängig ihrer Nationalität, konzipiert und von ihnen an einer deutschen Forschungseinrichtung, inner- oder außerhalb der Bernstein Zentren, durchgeführt werden. Bedingung für eine Förderung ist die Einstellung der/des Nachwuchswissenschaftlerin/Nachwuchswissenschaftlers durch die beteiligte Forschungseinrichtung während der Förderungsdauer. Weiterhin stellt die Forschungseinrichtung die Grundausrüstung, Räume und andere Infrastruktur, zur Verfügung. Eine Bescheinigung der beteiligten Forschungseinrichtung muss dem Konzept des Projektvorhabens beigelegt werden.

Bewerbungsschluss ist der 30. Juni 2006.

Weitere Information: <http://www.bernstein-centers.de/de/278.php>

NWG-Stipendien für das FENS Forum

Die NWG vergibt für das FENS Forum in Wien (8.-12. Juli 2006) 20 Stipendien à 500,- Euro. Wir gratulieren den folgenden Bewerbern, die für ein Stipendium ausgewählt wurden:

Attardo, Alessio (Germany); Bader, Verian (Germany); Bunck, Miriam (Germany); Byrne, Ursula T.E. (New Zealand); Chagnaud, Boris (Germany); Dudanova, Irina (Germany); Haupt, Corinna (Germany); Heil, Jan Erik (Germany); Hirsch, Silke (Germany); Kessler, Melanie (Germany); Letzkus, Johannes J. (Australia); Nagel, Florian (Germany); Oliveira de, Antônio Carlos Pinheiro (Germany); Philipp, Roland (Germany); Schipke, Carola (Canada); Slezia, Andrea (Hungary); Seifert, Stefanie (Germany); Shein, Na'ama A. (Israel); Welshhans, Kristy, (USA); Zube, Christina, (Germany)

Das Stipendium wird in bar gegen Vorlage eines Ausweises auf dem FENS-Stand während der Tagung ausgezahlt.

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

Ort: Austria Center Wien, Raum N, Green Level (erster Stock rechts)

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.

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

Fehlende Mitgliederadressen

Von folgenden Mitgliedern fehlt uns die korrekte Anschrift:

- Beyer, Prof. Dr. Cordian
(vormals: Tübingen)
Boller, Dr. Mathias (vormals: Bochum)
Eckert, Dr. Anne (vormals: Frankfurt)
Eippert, Falk (vormals: Tübingen)
Hess, Andreas (vormals: Magdeburg)
Jaeger, Dr. Gunther (vormals: Köln)
Jaeger, Philipp (vormals: Berlin)
Klix, Prof. em. Dr. Friedhart
(vormals: Berlin)
Kunz, PD Dr. Dieter (vormals: Basel)
Mueller, Prof. Dr. Ulrike
(vormals: Frankfurt)
Schlack, Anja (vormals: Bochum)
Schmitz, Dr. Frank (vormals: Homburg)

Für Hinweise an die Geschäftsstelle sind wir dankbar.

Was macht ein Neurochirurg am Samstag?

Besprochen von Kajetan von Eckardstein,
HELIOS Klinikum Berlin-Buch, Wiltbergstraße 50, 13125 Berlin

Henry Perowne lebt ein zufriedenes Leben im Kreise seiner kultivierten Familie. Die Ehefrau ist Juristin, der Sohn Jazzmusiker, die Tochter Lyrikerin. Früh am Morgen des 15. Februar 2003 erwacht Perowne und stellt sich an das offene Fenster. Er beobachtet ein brennendes Flugzeug über der Stadt. So beginnt Saturday, der jüngste Roman des englischen Schriftstellers Ian McEwan, die Geschichte der Verstörung eines 48jährigen Londoner Neurochirurgen.

Selbstverständlich denkt bei dem Anblick brennender Flugzeuge nicht nur Perowne an die Anschläge des 11. September 2001. Später erfährt er, dass es sich um eine brennende russische Frachtmaschine gehandelt hat. Weltpolitik bildet auch den zweiten roten Faden des Buches. An diesem Morgen wirft die größte Friedensdemonstration, die die Stadt je erlebte, ihre Schatten voraus. Die Invasion in den Irak steht bevor, der UN-Waffeninspektor Hans Blix bestätigt, keine Massenvernichtungswaffen gefunden zu haben, und Perowne, der bislang an die

„überlegene Vernunft“ der Welt glaubte, muss sich positionieren: im Gespräch mit seinem amerikanischen Kollegen, im Streit mit seiner pazifistisch gesinnten Tochter, in seiner Verärgerung über die Straßensperrungen, die die Demonstration nach sich zieht. Und dieses sind großartige Seiten des Buches. Die Erschütterung, die Perowne binnen der 24 Stunden der Romanhandlung erfährt, ist die Erschütterung unserer Gesellschaft über die Zerbrechlichkeit unseres Friedens, des Wohlstandes und der Zuversicht.

Auch privat tut sich einiges in Perownes Leben an diesem Samstag. Auf dem Weg zu seinem Squash-Spiel fährt er Baxter, einem unter Chorea Huntington leidenden Kleinverbrecher, den Spiegel ab und entgeht daraufhin knapp einer Schlägerei. Am Abend dringt Baxter mit seinem Schlägertrupp in Perownes Haus ein und bedroht ihn und seine Familie. In einem Krimi-Showdown wird die Ehefrau mit einem Messer bedroht und die Tochter gezwungen, nackt eines ihre Gedichte zu rezitieren. Baxter entdeckt sein

Faible für Lyrik und lässt von der Tochter ab. Vater und Sohn stoßen Baxter die Treppe herunter, der Rest der Bande flieht. Die durch den Sturz verursachte Hirnblutung wird von Perowne selbst operiert.

In seinem Nachwort weist McEwan darauf hin, zwei Jahre bei Neil Kitchen, dem leitenden Neurochirurgen des National Hospital for Neurology and Neurosurgery in London, hospitiert zu haben. Ist dieses Buch somit ein Buch über Neurochirurgie, über die Komplexität des Gehirns, über die wunderbare Anatomie der Schädelbasis? Mitnichten. In drei Episoden nimmt Perowne Eingriffe am offenen Hirn vor, die ihn fast übermenschlich erscheinen lassen. Seine Augen sind „noch schärfer als sonst“, er „beaufsichtigt mit dem distanzierten Besitzdenken eines Gottes“. Selbstverständlich kennt Perowne neben der für Chorea Huntington typischen Aberration auf DNA-Ebene auch die aktuelle Literatur zur Gesichtsmimik des Lügners. Sogar die Forschung zur Menge der „polymodalen Nociceptoren in Kopf und Nacken“ der Regenbogenforelle ist ihm „natürlich“ nicht unbekannt. Ein ziemlicher Überflieger, ein belesener Tausendsassa also, dessen umfassendes Wissen der Autor in seiner Charakterstudie etwas übertrieben hat.

Auch operativ trägt der Mann Siebenmeilenstiefel. Zwischen Operationsälen wechselnd verschorft er das Ganglion Gasseri bei einer Trigeminalneuralgie, klippt eine



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

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
 Uwe Homberg, 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
 Slovotstr. 3-5, 69126 Heidelberg
 Tel./Fax: 06221/9126-300/-370
<http://www.elsevier.de>

Geschäftsführer:

Angelika Lex, Peter Backx

Anzeigen:

top-ad Bernd Beutel
 Hammelbacherstr. 30, 69469 Weinheim
 Tel.: 06201/29092-0, Fax: 06201/29092-20
 e-mail: 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

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 Nichtlieferung aus Gründen,
 die nicht vom Verlag zu vertreten sind,
 besteht kein Anspruch auf Nachlieferung o.
 Erstattung vorausbezahlter Bezugsgelder.
 Gerichtsstand, Erfüllungs- u. Zahlungsort
 ist Heidelberg.

Gefäßaussackung der Arteria cerebri media, führt eine Biopsie eines Thalamustumors durch, reseziert einen Hirnhauttumor in der heiklen Zentralregion, entlastet den Rückenmarkskanal über mehrere Höhen, öffnet für die Kollegen der HNO einen Schädel für eine Hörnervtumentfernung und platziert einen Rückenmarksstimulator um - ein Streifzug durch das neurochirurgische Operationsspektrum vor dem Mittagessen mit nur zwei Assistenten. Seinen medizinischen Elfenbeinturm musste Perowne nicht mal für die Brautschau verlassen, seine Ehefrau lernte er als Patientin kennen. Perowne hat sich eingerichtet in der medizinischen Welt der Rationalität, der Erkenntnis sowie der Therapiemöglichkeiten und -erfolge. An diesem Samstag wird das System in Frage gestellt und sein Weltbild erschüttert. Perowne und seine Familie werden bedroht von nicht steuerbaren Ereignissen, vom Gefühl des Terrors und des Krieges, von der Aggressivität und den plötzlichen Stimmungsschwankungen des Veitstanzes des Baxter.

Enttäuschend ist die Übertragung der medizinischen Wendungen. Ein als well defined beschriebener Tumor ist nicht etwa „ausgeprägt“, sondern „gut abgegrenzt“. Für den Zugang zur Hirnanhangdrüse sollte ein Weg durch das obere Zahnfleisch und weniger durch den „oberen Gaumen“ (upper gum) gewählt werden. Auch ist man als naturwissenschaftlich gebildeter Leser erstaunt über bisweilen schlicht falsche Übersetzungen: Als Wahrscheinlichkeitsangabe ist Something just short of infinity to one kaum zutreffend übersetzt mit „Irgendwas von nahezu unendlich klein bis eins“, und das anthropic principle ist mitnichten ein „anthroposophisches Prinzip“. All dieses mindert den Genuss des Buches erheblich.

Was macht ein Neurochirurg am Samstag? „Dieser Tag ist vorüber“, der Roman auch. Was bleibt, sind bisweilen grandiose Reflektionen über die erforderliche Auseinandersetzung und Änderung eines jeden Einzelnen und der Gesellschaft in der Zeit nach 9/11, die Erkenntnis, dass unsere zivilisierte Gesellschaft endlich und verletzlich sein kann, zu lange Episoden über Squash und Sex, überflüssiger Ballast einer bemüht ereignisreichen Geschichte, und Verärgerung über eine nachlässige Übertragung.

Ian McEwan

Saturday. Roman. Aus dem Englischen von Bernhard Robben Diogenes, Zürich, 2005

*1. Aufl., geb., 387 S.
 ISBN 3-257-06494-2,
 EUR 19,90*

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)

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

Ich bin Student

(Bescheinigung anbei)

ja nein

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:

Kartenummer _____

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



- 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

