

JUNI 2007
XIII. JAHRGANG

D 13882 F
ISSN 0947-0875

2.07

Perspektiven der Hirnforschung



Neuro forum

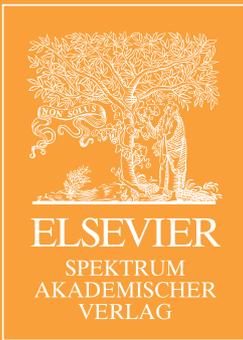
Organ der Neurowissenschaftlichen Gesellschaft



Dissoziative („psychogene“) Gedächtnisstörungen

Demenzen: pathogenetische Grundlagen, biochemische Diagnostik

Visuelle Aufmerksamkeit: Von Orten, Eigenschaften und Kontrasten



Spektrum Sachbücher

Bildungsfutter und Lesespaß in einem!

Spektrum
AKADEMISCHER VERLAG

Sachbuch

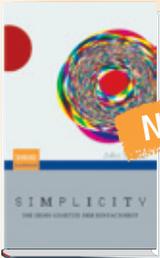
► Neue Sachbücher ► Preiswerte Taschenbücher

Bestellen können Sie

- telefonisch:
+49 (0) 70 71 93 53 14
- per Fax:
+49 (0) 62 21 912 63 38
- per mail:
bestellung@elsevier.de

www.elsevier.de

- **Simplicity ...**
oder: Die zehn Gesetze
der Einfachheit



Neu!

1. Aufl. 2007, 120 S., geb. mit SU
€ (D) 16,- / € (A) 16,50 / sFr 25,-
ISBN 978-3-8274-1869-2

**Weniger ist einfach mehr. Aber
einfach ist verdammt schwer!**

John Maeda
Simplicity

Ob DVD-Recorder und Digitalkamera mit verwirrend vielfältigen Funktionen oder Software mit 75-Megabyte-„Read me“-Anleitung: Zunehmend mehr Menschen rebellieren gegen eine Technologie, die ihnen zu kompliziert geworden ist. In diesem frischen kleinen Buch präsentiert uns John Maeda, Vordenker der Simplicity-Bewegung, die zehn Gesetze der Einfachheit für Wirtschaft, Technologie, Design und Alltag, mit denen sich Einfachheit und Komplexität in Einklang bringen lassen – Leitlinien, wie wir aus Weniger Mehr machen können. Maedas kompakter Führer zur Simplicity im digitalen Zeitalter verdeutlicht, wie dieses Konzept zum Eckpfeiler von Organisationen und ihren Produkten werden kann – und warum es sich als treibende Kraft für Wirtschaft und Technologie erweisen wird.

- **Können Sie Ihrem Gehirn trauen?**



Neu!

1. Aufl. 2007,
241 S., geb. m. SU
€ (D) 19,95 /
€ (A) 20,60 / sFr 31,-
ISBN 978-3-8274-1832-6

Cordelia Fine
Wissen Sie, was Ihr Gehirn denkt?

Ein unterhaltsames Buch über die oft ungeahnten „Machenschaften“ unseres Gehirns. Cordelia Fine fasst mit leichter Feder neuere psychologische und neurobiologische Forschungen zusammen und zeigt, wie sich unser so leistungsfähiges Denkgorgan die Welt zurechtbiegt und uns bei zahlreichen Gelegenheiten austrickt und in die Irre führt. Selbsttäuschungen, verzerrte Erinnerungen, Wunschdenken, unrealistischer Optimismus, moralische Entschuldigungen und hartnäckige Vorurteile – wer will (und könnte) sich davon freimachen?

- **Sind wir Menschen zum
Töten veranlagt?**



Neu!

1. Aufl. 2007, 285 S.,
geb. m. SU
€ (D) 24,95 /
€ (A) 25,70 / sFr 39,-
ISBN 978-3-8274-1808-1

David M. Buss
Der Mörder in uns

Viele von uns sehen in Mördern krankhafte Außenseiter oder abgebrühte Kriminelle. Doch die meisten Morde werden von ganz normalen Menschen begangen. Und der Impuls zu töten stellt keineswegs eine Abnormalität dar – er ist vielmehr evolutionär im menschlichen Gehirn verankert und wartet nur auf Auslöser, die uns erstaunlich vertraut sind. Dieses fesselnde Buch ist gespickt mit fesselnden, oft erschütternden Berichten über typische Mordfälle und gewährt schockierende und erhellende Einsichten in die Untiefen der menschlichen Seele.



Neu!

1. Aufl. 2007, 280 S., 180 Abb., geb. m. SU
€ (D) 24,95 / € (A) 25,70 / sFr 39,-
ISBN 978-3-8274-1845-6

- **Phänomen Honigbiene**
**Bienen – so, wie man sie
noch nie gesehen hat ...**

Jürgen Tautz
Phänomen Honigbiene
Mit Fotografien von Helga R. Heilmann

Ob als Lieferanten von Honig und Wachs, als Meister der sozialen Organisation in einem hoch geordneten Staatswesen oder als Architekten beeindruckend regelmäßiger Wabenkonstruktionen – Honigbienen faszinieren den Menschen seit jeher. Und dank ihrer enormen Bestäubungsleistung bei Kulturpflanzen sind sie für uns schlicht unverzichtbar. Wissenschaftler, die den Geheimnissen dieser Insekten auf der Spur sind, entschlüsseln Schritt für Schritt das „Phänomen Honigbiene“ – und stoßen dabei immer wieder auf neue Überraschungen. Das vorliegende Buch lässt den Leser teilhaben am aktuellen Stand des Wissens und an den oft bahnbrechenden Erkenntnissen, die in den vergangenen Jahren – nicht zuletzt von der BEE-group um Jürgen Tautz in Würzburg – gewonnen worden sind. Zugleich vermitteln die zahlreichen bislang weitgehend unveröffentlichten Aufnahmen der Fotografin Helga R. Heilmann dem Betrachter ein neues visuelles Bild dieser evolutionär so erfolgreichen Organismen.

„Gibt es etwas Spannenderes als die Honigbiene? Vielleicht fällt Ihnen sogar etwas ein, jedoch sollten Sie auch dann gerade einmal dieses neue Buch in die Hand nehmen und das Blättern anfangen – Sie werden nicht mehr loslassen!“
biologen heute (1/2007)

Wissen was dahinter steckt. Elsevier.

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



Zum Titelbild: Visualisierung des räumlichen Aufmerksamkeitseffektes (s. Artikel von Stefan Treue et al., S. 55)



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	39
HAUPTARTIKEL	
Matthias Brand und Hans J. Markowitsch	40
Dissoziative („psychogene“) Gedächtnisstörungen – Neuropsychologie und funktionelle Hirnbildgebung	
Uta Heinemann und Inga Zerr	47
Demenzen: pathogenetische Grundlagen, biochemische Diagnostik sowie reversible Demenzsyndrome	
Stefan Treue, Thilo Womelsdorf und Julio C. Martinez-Trujillo	55
Visuelle Aufmerksamkeit: Von Orten, Eigenschaften und Kontrasten	
ARTIKEL DES QUARTALS	
Stanley Heinze und Uwe Homberg	62
Maplike representation of celestial E-vector orientations in the brain of an insect	
NACHRUF	
Uli Schwarz (1934 – 2006)	64
Werner J. Schmidt (1950 – 2007)	65
FORSCHUNGSFÖRDERUNG	
Gründung des Interdisciplinary Center for Neuroscience (ICN) in Frankfurt am Main	66
SFB 654: Plastizität und Schlaf	67
Berlin School of Mind and Brain	70
NACHRICHTEN AUS DER NEUROWISSENSCHAFTLICHEN GESELLSCHAFT	
Protokoll der Mitgliederversammlung	72
Who is who im Vorstand der Neurowissenschaftlichen Gesellschaft – die neuen Vorstandsmitglieder stellen sich vor	74
Preise der Neurowissenschaftlichen Gesellschaft auf Göttinger Jahrestagung verliehen	77
BÜCHER	
Vom Sinn des Lebens – Wege statt Werke	77
AUSBLICK/IMPRESSUM	78



Dissoziative („psychogene“) Gedächtnisstörungen – Neuropsychologie und funktionelle Hirnbildgebung

Matthias Brand und Hans J. Markowitsch

Zusammenfassung

Gedächtnisstörungen gehören zu den häufigsten Folgen von Hirnschäden. Sie können jedoch auch infolge von Stress und traumatischen Erfahrungen entstehen. Bei Patienten mit dissoziativer bzw. psychogener retrograder Amnesie, d.h. bei Personen, die sich aufgrund von Stress oder Trauma teilweise oder überhaupt nicht mehr an ihre Lebensgeschichte erinnern können, lassen sich trotz fehlenden Hirnschadens funktionelle Hirnveränderungen demonstrieren. Diese Veränderungen sind vorrangig in Bereichen des Stirnhirns und des Schläfenlappens zu finden, die im gesunden Hirn maßgeblich am Erinnern emotionaler Ereignisse mit Bezug zum eigenen Selbst beteiligt sind. Funktionelle Hirnveränderungen sind dynamisch, d.h. sie können sich bei Erholung von der Gedächtnisstörung wieder normalisieren. In diesem Beitrag wird einführend ein kurzer Überblick über Gedächtnissysteme und den Zusammenhang zwischen Stress und Gedächtnis gegeben. Anschließend werden exemplarisch Fälle von Patienten mit psychogener Amnesie vorgestellt sowie über neuropsychologische und Hirnbildgebungsbefunde berichtet.

Abstract

Dissociative („psychogenic“) amnesia – neuropsychological and functional brain imaging findings.

Memory disorders are one of the most common consequences of brain damage. In addition, memory deficits can be caused by severe stress and traumatic experiences. In patients with dissociative or psychogenic amnesia, i.e. individuals who are unable to remember their autobiography or parts of their biography following stressful or traumatic events, functional brain changes can be demonstrated in the absence of structural brain damage. These functional brain changes mainly comprise regions within the frontal and temporal lobes, which are – in healthy individuals – involved in remembering emotional events related to the self. Functional alterations are dynamic, meaning that they can recede in the course of recovering from amnesia. In this paper, we give a brief introduction on memory systems and the association between stress and memory. Thereafter, we describe examples of patients with psychogenic amnesia and summarise neuropsychological results and brain imaging findings.

Key words: Autobiographical memory; stress; trauma; memory disorder; self

Einleitung

In Filmen kommen gelegentlich Personen mit plötzlichem Gedächtnisverlust bei ansonsten normalen Verhaltensweisen vor. Nicht mehr zu wissen, wer man ist, was man im Leben gemacht hat, wer der Lebenspartner ist, ob man Kinder hat und welchen Hobbys man frönte, gehört sicher zu den einschneidendsten Persönlichkeitsänderungen, die man sich vorstellen kann. Tatsächlich finden sich aber derartige Patienten nicht nur in der Fiktion, sondern auch in der Realität und zwar häufiger als man vermuten könnte.

Wir haben uns seit mehreren Jahren zum Ziel gesetzt, bei Patienten mit solch psychisch bedingten Amnesien – also massiven und anhaltenden Störungen beim Erinnern zurückliegender persönlicher Ereignisse (retrograde Amnesie im autobiographischen Bereich) – mittels neuropsychologischer und neuroradiologischer Methoden die dahinter stehenden Mechanismen aufzudecken. Basis hierfür sind die gegenwärtig in der Gedächtnispsychologie üblichen Unterteilungen des Langzeitgedächtnisses in unterschiedliche Systeme, von denen das autobiographische, das hierarchisch höchststehende und komplexeste, bei Patienten, die Stress- und

psychischen Traumasituationen ausgesetzt sind, gestört ist (vgl. Markowitsch und Welzer 2005; Tulving 2002 zu gegenwärtigen Gedächtnisunterteilungen). Das autobiographisch (-episodische) Gedächtnis ermöglicht eine Zeitreise in die eigene Vergangenheit. Ereignisse der eigenen Biographie mit klarem Zeit-, Raum- und Situationsbezug sind in diesem System gespeichert. Die Inhalte des autobiographisch-episodischen Gedächtnisses sind darüber hinaus zumeist emotional gefärbt und an das Gefühl für das eigene Selbst gebunden. Es ist deswegen nicht erstaunlich, dass dieses komplexe System besonders anfällig für Störungen ist. Das semantische Gedächtnis („Wissenssystem“), in dem Fakten (sowohl Fakten der eigenen Autobiographie als auch Fakten des allgemeinen Weltgeschehens) kontextfrei abgelegt sind, ist zumeist weniger gravierend und in der Regel nur kurzfristig betroffen.

Einbußen bei den autobiographisch-episodischen Gedächtnisleistungen sind schon deswegen eine der häufigsten Folgen von Hirnschäden, weil sie sowohl auf Funktions- als auch auf Hirnebene sehr komplex verarbeitet werden. Episoden der eigenen Biographie haben in der Regel – wie oben zusammengefasst – eine emotionale Konnotation, beziehen Erfahrungen in verschiedenen Sinnesmodalitäten ein und produzieren beim Erinnern ein Gefühl des eigenen Selbst zum Zeitpunkt der Einspeicherung (Bsp.: „Ich weiß noch genau, wie ich mich damals gefühlt habe, als ich von meiner Klassenlehrerin beim Abschreiben erwischt wurde und sie mich vor der ganzen Klasse bloß stellte“). Auf Hirnebene ist bei der Einspeicherung und beim Abruf autobiographisch-episodischer Gedächtnisinhalte ein Netzwerk aus Strukturen und Faserverbindungen aus weiten Teilen des Gehirns beteiligt. Dabei sind es vorrangig Strukturen des so genannten limbischen Systems (d.h. die Hippokampusformation, die Amygdala und Teile des Thalamus) und des Stirnhirns (vorrangig der orbitofrontale und ventromediale präfrontale Kortex), die eine Schlüsselrolle bei der Verarbeitung autobiographisch-episodischer Gedächtnisinhalte haben. Deswegen werden diese Hirnregionen in Bezug auf Gedächtnisprozesse auch häufig als „Flaschenhalsstrukturen“ bezeichnet (vgl. Brand und Markowitsch 2003, 2006).

Wie bereits eingangs geschrieben, können Gedächtnisleistungen durch diverse Faktoren beeinflusst werden. Dazu zählen idiopathische Prozesse („von sich heraus entstehende Krankheiten“; Pathologien ohne externe Ursachen), wie beispielsweise einige neurodegenerative Entwicklungen

und andere neurologisch bedingte Erkrankungen (z.B. Schlaganfall, Epilepsie). Hinzu kommen Umwelteinflüsse, die ebenfalls Hirnfunktionen mindern können. Teilweise können externe Einflüsse (z.B. bestimmte Gifte und Drogen) auch neurodegenerative Prozesse in Gang setzen oder vorhandene Neuropathologien verstärken. Einer der am besten untersuchten Umweltfaktoren, die das Gedächtnis nachhaltig stören können, ist anhaltender oder massiv auftretender Stress. Insbesondere subjektiv unkontrollierbare Stresssituationen können zu einer gesteigerten Freisetzung von Stresshormonen (Glukokortikoiden) führen, die sich in der Folge unter Umständen auch schädigend auf Nervenzellen auswirken bzw. deren Alterungsprozess beschleunigen können. Abbildung 1 veranschaulicht den Zusammenhang zwischen Stress, der Stressdauer und -intensität und möglichen krankhaften Änderungen von Nervenzellen.

Eine gesteigerte Ausschüttung von Stresshormonen kann auch kurzfristige Effekte

(sowohl positive als auch negative) auf Lern- und Gedächtnisleistungen haben. Dies zeigten beispielsweise eindrucksvoll McGaugh und Kollegen in tierexperimentellen Studien (z.B. McGaugh 2004; Roozendaal et al. 2006a, 2006b). Für den Humanbereich konnten einige Studien die sowohl positiven als auch negativen Effekte von Stresshormonen auf Gedächtnisleistungen bestätigen und konkretisieren: Während bei der Einspeicherung eine stärkere Erregung mit besseren Leistungen assoziiert zu sein scheint (z.B. Buchanan und Lovallo 2001), zeigen sich beim Abruf zuvor gelernter Inhalte negative Effekte durch eine erhöhte Konzentration an Stresshormonen (induziert durch eine Gabe von Kortisol oder durch eine psychologische Stressintervention) (Kuhlmann et al. 2005a, b). Demnach könnte vor allem der Abruf, also das Erinnern von autobiographischen Inhalten sensitiv für Stress sein. Bestätigt wird diese Annahme auch durch Studien, die veränderte Kortisolspiegel (als Index für eine längere Zeit anhaltende Stressbelastung) bei

Patienten mit organisch bedingter Gedächtnisstörung finden (Wolf et al. 2005). Weitere Hinweise für einen deutlichen Zusammenhang zwischen Stress und (geminderten) Gedächtnisleistungen geben Studien, die autobiographisches Erinnern bei Patienten mit posttraumatischer Belastungsstörung untersucht haben (Bremner et al. 2003; Elzinga und Bremner 2002).

Zusammenhang zwischen Stress, Trauma und Gedächtnis am Beispiel psychogener Amnesien

Dass anhaltender psychischer Stress und Traumata das Gedächtnis gravierend beeinträchtigen können, zeigt sich am deutlichsten bei Patienten, die nach einem traumatischen Ereignis Teile ihrer Biographie vergessen oder sich sogar an sämtliche Ereignisse und Fakten der Lebensgeschichte nicht mehr erinnern können. Dieses Phänomen, das man früher auch als Hysterie oder Konversionsneurose bezeichnete (vgl.

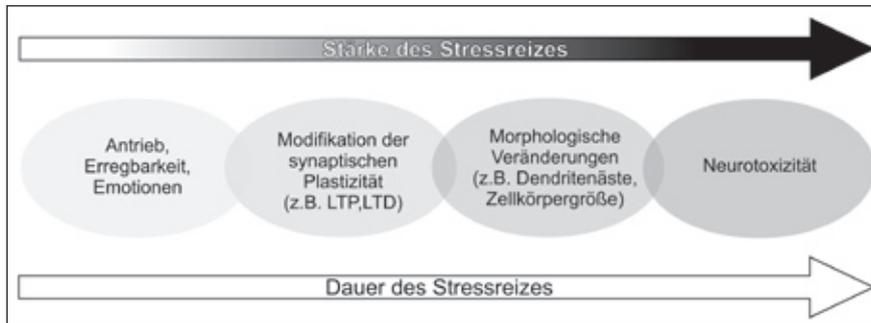


Abb. 1: Zusammenhang zwischen Stärke und Dauer von Stressreizen und zellulären Änderungen. Kurzfristiger und leichter Stress kann motivierend und anregend für ein Individuum sein. Mit zunehmender Intensität und Dauer von Stress können sich jedoch auch neurophysiologische Änderungen einstellen. Diese betreffen zunächst die elektrophysiologischen Eigenschaften von Nervenzellen und die Möglichkeiten der Kommunikation zwischen Neuronen (synaptische Verbindungen). Schließlich kann anhaltender und/oder sehr starker Stress auch den Alterungsprozess von Nervenzellen beschleunigen bzw. zu deren Absterben führen. (LTP = Langzeitpotenzierung; LTD = Langzeitdepression).

Breuer und Freud 1895), wird heutzutage als dissoziative oder psychogene Amnesie bezeichnet (Markowitsch 2003). Charakteristisches Merkmal psychogener Amnesien ist, dass für die vorliegende autobiographische Gedächtnisstörung keine strukturellen Hirnschäden verantwortlich sind; das Hirn also von seinem Aufbau her intakt erscheint. Dennoch lassen sich durch den Einsatz moderner Bildgebungsmethoden auch bei solchen Fällen funktionelle Hirnkorrelate demonstrieren. Einige solcher Fälle wurden von Markowitsch und Kollegen beschrieben. Ein Beispiel ist eine Frau, die während ihrer Jugendzeit – im Alter von ca. zehn bis 16 Jahren – mehrfach missbraucht wurde, sich aber im Erwachsenenalter an diese Zeit in keiner Weise erinnern konnte (Markowitsch et al. 1997), d.h. weder an die traumatischen Erlebnisse noch an alle weiteren Erfahrungen aus dieser Zeit. Im Alter von 59 Jahren wurde bei der Patientin eine Untersuchung des Hirns mittels Positronenemissionstomographie (PET) durchgeführt. Dabei wurden ihr Bilder gezeigt, die sie – durch Therapiesitzungen motiviert – über diese Zeit gemalt hatte. Die Bilder zeigten meist recht abstrakte Szenen, die offensichtlich im Zusammenhang mit ihrer Missbrauchssituation standen; die Inhalte der Bilder und deren Bedeutung waren ihr im Einzelnen nicht bewusst zugänglich, sie verband aber generell sehr negative Emotionen mit ihnen. Als Kontrollbedingung während der PET-Untersuchung zeigte man ihr Bilder, die sie ebenfalls selbst gemalt hatte, allerdings über Inhalte aus ihrem Leben, an die sie sich erinnern konnte. Obwohl sie sich an die Inhalte der Bilder, die die traumatischen Erfahrungen repräsentierten, nicht bewusst erinnern konnte, reagierten Hirnstrukturen

wie die Amygdala, die für die Verarbeitung emotionaler Reize zentral sind, mit starker Aktivität. Das bedeutet, dass die traumatischen Erfahrungen, die weder bewusst erinnerbar noch verbalisierbar waren, auf unbewusster Ebene dennoch präsent und verhaltenswirksam waren.

In der Arbeit von Reinhold et al. (2006) wird eine weitere Patientin (KL) beschrieben: Sie konnte sich nach einem Treppensturz bei der Arbeit (im Alter von 41 Jahren) nicht mehr an ihre Biographie erinnern. Auch ihren Ehemann, ihren Sohn und ihre Mutter sowie ihren eigenen Namen kannte sie nicht. Durch intensive Gespräche mit den Angehörigen wurde eruiert, dass es in der Vorgeschichte von KL diverse Unfälle gegeben hatte und sie mit einem gewalttätigen Vater aufwachsen musste. Als Achtjährige wurde sie von ihrer Mutter eine Treppe herunter gestoßen und musste im Krankenhaus behandelt werden. Hinzu kommen weitere Unfälle (z.B. Mopedunfall mit 17 Jahren). All dies war für KL nach ihrem Treppensturz im Erwachsenenalter ebenfalls nicht mehr erinnerbar. Ungefähr zwei Jahre nach dem kritischen Ereignis haben wir bei KL eine PET-Untersuchung durchgeführt. Dabei haben wir ihr Fotos gezeigt, die drei verschiedenen Bedingungen zugeordnet wurden: (1) Bilder von sich selbst aus der Zeit vor dem Treppensturz, d.h. aus der Zeit, an die sie sich nicht erinnern konnte, (2) Bilder aus der Zeit nach dem Treppensturz, d.h. Bilder von erinnerbaren Ereignissen aus der Zeit zwischen dem Beginn der Amnesie und der Untersuchung und (3) Bilder von fremden Frauen als Kontrollbedingung. Das Ergebnis der PET-Untersuchung zeigte eindrucksvoll, dass ihr Hirn auf die Bilder aus der erinnerbaren Zeit in sehr typischer

Weise reagierte, d.h., dass die Strukturen, die für den Abruf von autobiographischen Ereignissen als bedeutsam angesehen werden (z.B. medialer Schläfenlappen, Stirnhirn und Gyrus zinguli) aktiv waren. Bei der Betrachtung der Bilder ihrer Person aus der Zeit, für die sie amnestisch war, reagierten die Gedächtnis verarbeitenden Strukturen nicht. Die Untersuchung zeigte, dass sich auch bei fehlendem Hirnschaden durchaus funktionelle Hirnkorrelate einer Amnesie demonstrieren lassen.

Dies sind nur Beispiele für kognitive und emotive Störungen von Patienten mit psychogener Amnesie. Da dieses Krankheitsbild recht selten ist, fehlen bislang Studien mit größeren Patientengruppen, die es erlauben, eindeutige Charakteristika dieses Syndroms zu eruieren. Man hat erst unlängst mit der Untersuchung noch relativ kleiner Patientengruppen begonnen, um Gemeinsamkeiten über verschiedene Patienten hinweg zu finden. Hinsichtlich möglicher neuropsychologischer „Begleitsymptome“, d.h. weiterer Hirnleistungsminderungen zusätzlich zu den prominenten Störungen des Erinnerns der Autobiographie, ist vor allem die Studie von Kritchevsky et al. (2004) typisch. Von neun Patienten mit retrograder Amnesie wiesen fünf auch ausgeprägte Lern- und Merkfähigkeitsstörungen auf; ihr anterogrades Gedächtnis war also ebenfalls betroffen. Weitere kognitive Funktionen wurden in dieser Arbeit leider nicht erfasst. In diesem Zusammenhang sei auch auf den Fall einer Patientin hingewiesen, die nur anterograd gestört war, dies aber über inzwischen 12 Jahren geblieben ist (Markowitsch et al., 1999).

Orientiert man sich an dem Modell von Kopelman (2000), das mögliche Entstehungsgefüge und Mechanismen der Aufrechterhaltung von psychogenen Amnesien zusammenfasst, so kommt insbesondere dem Bereich der sogenannten Exekutivfunktionen eine wichtige Rolle zu. Exekutive Funktionen umfassen komplexe Steuerungs- und Handlungsprozesse, wie etwa kognitive Flexibilität, Problemlösefertigkeiten, die Fähigkeit zu Kategorisieren und Regeln anzuwenden und viele weitere Funktionen „höherer“ Ordnung. Den Ansichten von Kopelman zufolge erfordert das „aktive“ Fernhalten von autobiographischen Erinnerungen aus dem Selbst ein erhöhtes Maß exekutiver Funktionen, was dazu führt, dass weniger Kapazitäten an exekutiven Prozessen für andere Aufgaben vorhanden sind. Demzufolge müssten Patienten mit psychogener Amnesie auch in Tests zur Erfassung exekutiver Teilleistungen unterdurchschnittliche Werte zeigen. Da



andererseits der Abruf autobiographischer Inhalte des Langzeitgedächtnisses durch exekutive Funktionen gestützt wird (indem z.B. verschiedene Suchstrategien angewendet werden können), könnten Minderungen exekutiver Leistungen maßgeblich zu den Abrufschwierigkeiten beitragen. Die Frage, ob bei Patienten mit psychogener Amnesie der Bereich der Exekutivfunktionen gestört ist, untersuchten unlängst Fujiwara et al. (im Druck) bei einer Gruppe von fünf Patienten, die alle eine Amnesie aufgrund von Stress

genannten exemplarischen Patientenbeschreibungen gezeigt. Jedoch kann man nicht nur direkte, d.h. symptomkorrelierte Änderungen der neuralen Aktivität – z.B. während des Versuchs sich an autobiographische Episoden zu erinnern – demonstrieren. Es lässt sich auch – und dies noch regelhafter – im Ruhezustand des Patienten zeigen, dass bestimmte Hirnregionen im Rahmen einer psychogenen Amnesie Dysfunktionen (hypometabole Areale) aufweisen können, die unabhängig vom Lösen bestimmter

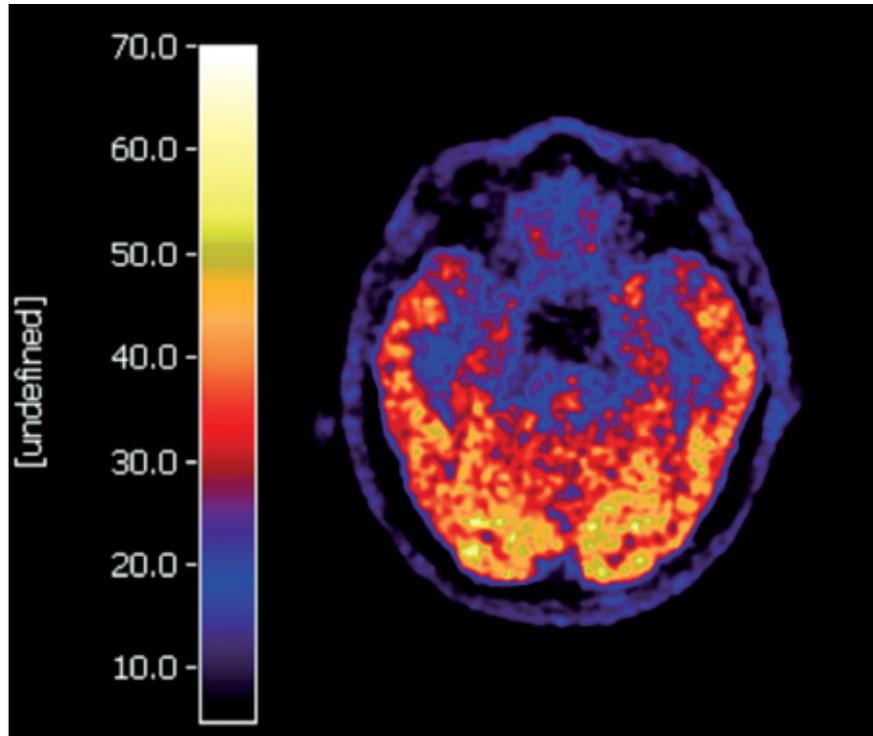


Abb. 2: Stoffwechseländerungen eines Patienten mit psychogener retrograder Amnesie. Die mittels PET dargestellten hypometabolen Bereiche (d.h., Regionen, die einen reduzierten Zuckerstoffwechsel aufweisen) umfassen hier vorrangig den mittleren Schläfenlappen. Das Bild zeigt einen Horizontalschnitt. Die blauen Areale weisen einen reduzierten Metabolismus auf im Vergleich zu den weiter posterior gelegenen Regionen (orange-rot) mit normalen Stoffwechselraten. Wir danken Herrn Prof. Dr. Josef Kessler, Klinik für Neurologie, Universität zu Köln, für die Überlassung der Abbildung.

und Traumaerfahrungen aufwiesen. Alle fünf Patienten hatten Defizite in einzelnen Testverfahren zur Prüfung von Aufmerksamkeits- und Exekutivleistungen. Dieses Ergebnis bestätigt die Annahme, dass exekutive Dysfunktionen eine wichtige Rolle im Kontext psychogener Amnesien spielen könnten. Bestätigt werden diese Ergebnisse auch durch Einzelfallbeschreibungen, wie etwa durch die von Glisky et al. (2004).

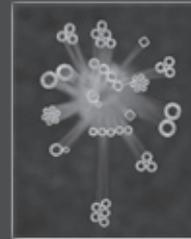
Dass sich für die Gedächtnisstörungen bei Patienten mit psychogener Amnesie trotz fehlenden Hirnschadens funktionelle Hirnkorrelate finden lassen, haben die oben

Aufgaben während der Messung der Hirnaktivität oder Stoffwechselrate manifest werden. Solche Änderungen umfassen häufig Regionen des Schläfenlappens und Teile des medialen Zwischenhirns sowie das Übergangsgebiet vom Schläfen- zum Frontallappen. In Abbildungen 2 und 3 sind Beispiele für die genannten Stoffwechseländerungen bei Patienten mit psychogener retrograder Amnesie dargestellt.

Auch werden Änderungen in bestimmten frontalen Arealen beschrieben. Piolino et al. (2005) berichten beispielsweise, dass bei einem Patienten mit psychogener retrogra-

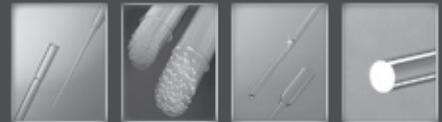
glas für
wissenschaft
labor
industrie
medizin
technik

hilgenberg



Glaskapillaren

in verschiedenen Formen, Längen & Glasarten bestens geeignet zur Herstellung von Mikropipetten und Mikroelektroden



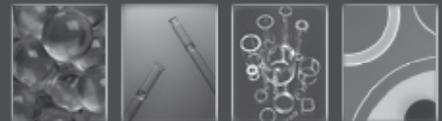
Mikropipetten

vorgezogene Mikropipetten und Mikroelektroden gefertigt nach Ihren Wünschen aus hochwertigem Borosilicatglas oder Sondergläsern



Füllnadeln

Spezialnadeln aus Glas mit Luer-Anschluss. Ideal zum blasenfreien Befüllen von Mikropipetten bis in die Spitze



- Kapillaren & Fasern
- Rohre & Stäbe
- Füllkörper
- Pasteur- & Sonder-Pipetten



- Schaugläser & Plättchen
- Probenbehälter & NMR-Tubes
- und vieles mehr...



www.hilgenberg-gmbh.de

info@hilgenberg-gmbh.de

+49 (0) 5661 7303-0 -11

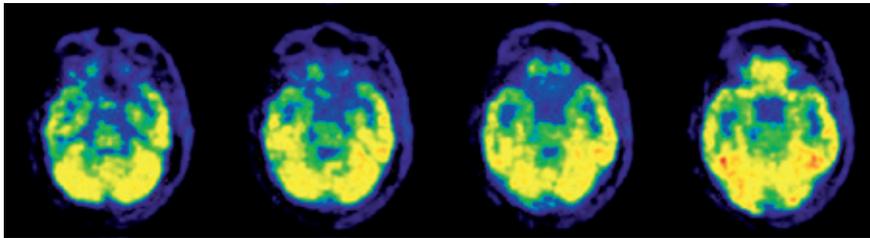


Abb. 3: Reduzierte Stoffwechselraten (blaue Färbung) im Bereich des medialen Schläfenlappens (beidseits). Die anderen Regionen zeigen bei diesem Patienten mit psychogener Amnesie weitgehend normale Werte (gelb-grün). Wir danken Herrn Prof. Dr. Josef Kessler, Klinik für Neurologie, Universität zu Köln, für die Überlassung der Abbildung.

der Amnesie der Bereich des sogenannten inferolateralen präfrontalen Kortex, d.h. ein bestimmter Bereich im vorderen Teil des seitlichen Stirnhirns, geringere Stoffwechselraten aufwies als bei Normalprobanden. Dieser Befund wurde im Zusammenhang mit der Amnesie und dem damit verbun-

denen geminderten Gefühl für das eigene Selbst gesehen. Unlängst haben wir den Hirn-glukosemetabolismus (d.h. den Zuckerstoffwechsel im Hirn, der als Maß für neurale Aktivität interpretiert wird), der mittels Positronenemissionstomographie bei 14 Patienten mit psychogener Amnesie

gemessen wurde, analysiert und mit den Daten von gesunden Personen verglichen (Brand et al. z.V. eingereicht). Es zeigte sich, dass der Stoffwechsel bei den Patienten über weite Bereiche normal war. Wie bei dem Einzelfall von Piolino und Kollegen war aber auch bei unseren 14 Patienten im Durchschnitt der inferolaterale Präfrontalkortex der rechten Hirnhälfte hypometabol, d.h., dass hier eine deutlich geringere Stoffwechselrate gemessen wurde als bei gesunden Probanden. Diese Region des rechten Stirnhirns wird mit diversen Funktionen in Verbindung gebracht, wie beispielsweise mit der Verarbeitung selbstbezogener Inhalte, der Emotionsregulation und dem Abruf emotionaler autobiographischer Ereignisse. Dass eben diese Region bei Patienten mit psychogener Amnesie dysfunktional zu sein scheint, kann dahingehend interpretiert werden, dass Stress und Traumaerfahrungen dazu führen können, dass Signale aus limbischen und neokortikalen Hirnregionen, die für ein erfolgreiches Erinnern der Autobiographie synchronisiert werden müssen (woran der inferolaterale Stirnhirnbereich wahrscheinlich maßgeblich beteiligt ist), deaktiviert werden.

Zusammenfassend weisen einige Einzelfallbeschreibungen sowie erste Gruppenstudien mit Patienten mit psychogener Amnesie darauf hin, dass bei diesem Störungsbild trotz fehlender struktureller Hirnschäden durchaus funktionelle Hirnänderungen vorliegen können. Solche funktionellen Änderungen, etwa ein geminderter Zuckerstoffwechsel, sind jedoch reversibel, d.h., sie können sich im Verlauf einer Erholung von der Amnesie normalisieren.

Eindrucksvoll berichtet wurden solche Korrelate der Erholung bei einem Patienten, der im Alter von 23 Jahren nach einer traumatischen Erfahrung (Feuer im Keller seines Hauses) sich an die letzten sechs Jahre seines Lebens nicht mehr erinnern konnte (Markowitsch et al. 1998, 2000). Zudem hatte der Patient auch eine ausgeprägte Schwierigkeit, neue Gedächtnisinhalte zu bilden und längerfristig abzuspeichern. Sein Hirn war strukturell intakt; es gab keine Anzeichen für einen hypoxischen oder andersartigen Hirnschaden. Auch sämtliche weitere Parameter (etwa Laboruntersuchungen und sein neurologischer Status) waren unauffällig. Markowitsch und Kollegen (Markowitsch et al. 1998) führten dann bei dem Patienten eine Untersuchung seines Glukosemetabolismus mittels PET durch und fanden deutlich reduzierte Stoffwechselraten in Regionen des medialen Schläfenlappens, des medialen Zwischenhirns und des Übergangsgebietes

Exkurs

Fallgeschichte einer Patientin mit psychogener retrograder Amnesie

Reinhold und Markowitsch (2007) berichten von einer 29-jährigen Patientin, die während einer Reise in China retrograd amnestisch wurde. An einem Abend der Reise wurde sie von Mitreisenden der Reisegruppe bewusstlos und unbekleidet in einem öffentlichen Bad des Hotels aufgefunden. Äußerlich hatte sie keine Verletzungsanzeichen (mit Ausnahme eines Blutergusses an der rechten Stirnseite). Seit dem Aufwachen aus ihrer Bewusstlosigkeit konnte sich die Patientin nicht mehr an ihre Lebensgeschichte und an alles, was vor dem Ereignis im Bad passiert war, erinnern. Im Krankenhaus wurden mittels Computertomographie keine Hinweise auf eine strukturelle Hirnschädigung gefunden. Auch sämtliche Laborbefunde und neurologische Untersuchungen waren unauffällig. Obwohl die Patientin sich weder an ihren eigenen Namen noch an irgendwelche anderen Details ihrer Vergangenheit erinnern konnte, reiste sie noch zwei Wochen mit ihrer Touristengruppe durch China. Dabei hatte sie keine Schwierigkeiten, neue Informationen aufzunehmen und abzuspeichern; ihr anterogrades Gedächtnis war also intakt. Nach ihrer Rückkehr nach Deutschland wurden weitere Untersuchungen (z.B. Magnetresonanztomographie) durchgeführt, die ebenfalls unauffällige Ergebnisse erbrachten. Ihre Erinnerungen kamen dennoch nicht zurück. Ihre Eltern,

Freunde und Arbeitskollegen waren für sie Fremde. Einige Monate später wurde sie ausführlich neuropsychologisch untersucht. Die Tests ergaben, dass sie in der Tat intakte Neugedächtnisfunktionen hatte, der Abruf aus dem Algedächtnis, insbesondere der von autobiographisch-episodischen Inhalten, jedoch deutlich gestört war. Diese „Blockade“ blieb auch nach Hypnose und Rückführungsversuchen bestehen. Ungefähr zehn Monate nach dem Auftreten der Amnesie war die Patientin bei einer Schlachtung auf dem Bauernhof ihres Freundes anwesend. Dabei kam sie auch mit dem Blut geschlachteter Tiere in Berührung. Als sie das Blut an ihren Händen spürte, reagierte sie höchst emotional und mit dissoziativen Symptomen. Später – im Verlauf ihrer Psychotherapie – beschrieb die Patientin, dass sie sich durch die Berührung mit Blut während der Schlachtung plötzlich wieder an das Ereignis, das in China ihre Amnesie auslöste, erinnern konnte. Sie gab an, in China Zeugin eines vermutlichen Mordes gewesen zu sein und dass sie dem Opfer helfen wollte (und so wohl auch mit seinem Blut in Berührung kam); bei ihrem Hilfsversuch hörte sie Schritte, bekam es mit der Angst zu tun und lief weg. Weil sie dem Opfer nicht helfen konnte, hatte sie starke Schuldgefühle. Im weiteren Verlauf der Therapie konnte sich die Patientin auch an weitere Ereignisse ihrer Biographie erinnern. Einige Episoden sind aber noch immer nicht zugänglich.

vom Schläfen- zum Stirnhirnlappen. Die Stoffwechsellinderungen waren ähnlich schwerwiegend wie bei Patienten, die aufgrund einer organischen Schädigung des Hirngewebes eine Amnesie ausbilden. Im Laufe eines Jahres, während dessen der Patient psychotherapeutisch und medikamentös behandelt wurde, kehrten seine Erinnerungen aus der Zeit, für die er eine Amnesie hatte, zurück. Eine nochmalige Untersuchung seines Hirnglukosestoffwechsels zeigte, dass sich dieser wieder normalisiert hatte (Markowitsch et al. 2000).

Derartige Fallgeschichten verdeutlichen zwei wesentliche Punkte: Erstens können psychogene Amnesien trotz fehlenden Hirnschadens sehr wohl mit organischen Änderungen (funktionellen Hirnänderungen) einhergehen, weswegen eine klare Trennung in rein organisch vs. rein psychogen verursachten Amnesien nicht aufrecht erhalten werden kann (siehe hierzu auch Markowitsch 1996a, b). Zweitens sind funktionelle Hirnänderungen dynamisch, d.h. dass sie mit Verbesserungen der Symptome auf Verhaltensebene kovariieren. Fraglich ist bislang jedoch, wie es zu einer Verbesserung der Symptome kommen kann. Oder anders formuliert: Wodurch erlangen Patienten mit psychogener Amnesie ihr Gedächtnis zurück? Diese Frage ist bislang leider ungeklärt. Man weiß, dass es bei einem Teil der Patienten zu einer Spontanremission kommt, d.h., dass „plötzlich“ ohne erklärbare oder verbalisierbare Auslöser ihre Erinnerungen wieder zugänglich sind. Dies geschieht am wahrscheinlichsten innerhalb der ersten Tage bis Wochen oder wenige Monate nach dem Amnesie auslösenden Ereignis. Anderen Patienten kann durch stützende psychotherapeutische Interventionen, Verminderungen von Stressreizen, familiäre Unterstützung (gegebenenfalls auch Änderungen des familiären Zusammenlebens) und neuropsychologischer sowie psychopharmakologischer Behandlung geholfen werden. Bei nicht wenigen Patienten ist jedoch auch selbst bei intensiver multiprofessioneller Behandlung über einen Zeitraum von mehreren Jahren kein ersichtlicher Erfolg zu verzeichnen. Dabei ist jedoch auch zu beobachten, dass – vorausgesetzt die Fähigkeit zur Neugedächtnisbildung ist intakt, also dass keine anterograde Amnesie vorliegt – Patienten dazu in der Lage sind, ihre eigene Biographie neu zu lernen. Wenngleich die oben erwähnte emotionale Konnotation sowie Gefühle für das eigene Selbst, die Bestandteil autobiographischer Erinnerungen sind, nicht durch Neulernen der erlebten Situationen gewonnen werden können, kann es dazu kommen, dass mit der Zeit die Unterscheidung zwischen erinnerbaren erlebten Ereignissen und nicht erinnerbaren aber neu gelernten Episoden zunehmend schwieriger wird; neu gelernte Episoden also mit echten Erinnerungen verschmelzen. In einigen Fällen kann auch eine erneute Begegnung mit den Amnesie auslösenden Reizen bzw. mit Merkmalen der traumatischen Situation dazu führen, dass einzelne Erinnerungen wiederkehren. Ein Beispiel dafür ist die im Exkurs zusammengefasste Fallgeschichte.

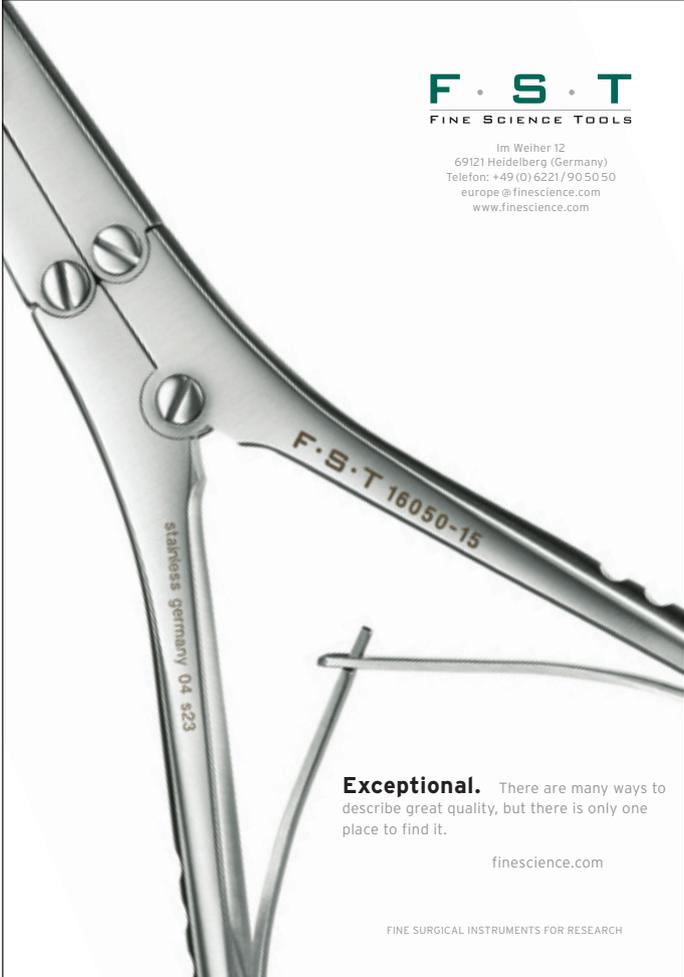
Diese Fallbeschreibung verdeutlicht, dass Amnesien durch stresshafte Situationen ausgelöst werden können, insbesondere dann, wenn die zu verarbeitende Information „gefährlich“ ist für das eigene Selbst, d.h., wenn sie im Widerspruch steht zum eigenen Ich-Ideal. Sie demonstriert auch, dass eine Konfrontation mit Fakten oder Merkmalen der Amnesie auslösenden Situation die Erinnerungsblockade (teilweise) aufheben kann. Hier ist jedoch kritisch anzumerken, dass bislang nicht genau klar ist, welche Prozesse im individuellen Fall zu einer Amnesie führen und welche Bedingungsgefüge zu einer Aufhebung der Blockade beitragen können. Während für einige Patienten eine

häufige Beschäftigung mit der nicht erinnerbaren Vergangenheit (z.B. durch Gespräche mit Angehörigen, Lesen von Tagebüchern, Betrachten von Fotoalben) hilfreich ist und sie sich dadurch Stück für Stück an Teile ihrer Biographie wieder erinnern können, kann ein solches Vorgehen für andere Patienten wenig konstruktiv sein. Eine Reduktion Stress auslösender Reize oder Situationen ist wichtig, da Stress, wie oben beschrieben, negative Effekte auf den Abruf von Inhalten aus dem Langzeitgedächtnis haben kann und außerdem eine depressive Stimmung fördert.

Zukünftige Studien werden zeigen müssen, welche weiteren Gemeinsamkeiten sich zwischen einzelnen Patienten mit psychogener Amnesie finden lassen. Ebenso bleibt zu ergründen, welche Faktoren und Mechanismen eine Erholung begünstigen.

Literatur

- Brand, M., Eggers, C., Reinhold, N., Fujiwara, E., Kessler, J., Heiss, W.-D. und Markowitsch, H.J. (z. V. eingereicht): Functional brain imaging in fourteen patients with psychogenic amnesia reveals right inferolateral prefrontal hypometabolism.
- Brand, M. und Markowitsch, H.J. (2003): The principle of bottleneck structures. In: Kluwe, R.H., Lüer, G. und Rösler, F. (Hrsg.) Principles of learning and memory. Basel: *Birkhäuser*; 171-184.
- Brand, M. und Markowitsch, H.J. (2006): Memory processes and the orbitofrontal cortex. In: Zald, D. und Rauch, S. (Hrsg.) The orbitofrontal cortex. Oxford: *Oxford University Press*; 285-306.



F · S · T
FINE SCIENCE TOOLS

Im Weiher 12
69121 Heidelberg (Germany)
Telefon: +49 (0) 6221/90 50 50
europe@finescience.com
www.finescience.com

Exceptional. There are many ways to describe great quality, but there is only one place to find it.

finescience.com

FINE SURGICAL INSTRUMENTS FOR RESEARCH



- Bremner, J.D., Vythilingam, M., Vermetten, E., Southwick, S.M., McGlashan, T., Staib, L.H., Soufer, R. und Charney, D.S. (2003): Neural correlates of declarative memory for emotionally valenced words in women with posttraumatic stress disorder related to early childhood sexual abuse. *Biological Psychiatry* 53: 879-889.
- Breuer, J. und Freud, S. (1895): Studien über die Hysterie. Wien: Deuticke.
- Buchanan, T.W. und Lovallo, W.R. (2001): Enhanced memory for emotional material following stress-level cortisol treatment in humans. *Psychoneuroendocrinology* 26: 307-317.
- Elzinga, B.M. und Bremner, J.D. (2002): Are the neural substrates of memory the final common pathway in posttraumatic stress disorder (PTSD)? *Journal of Affective Disorders* 70: 1-17.
- Fujiwara, E., Brand, M., Kracht, L., Kessler, J., Diebel, A., Netz, J. und Markowitsch, H.J. (im Druck): Functional retrograde amnesia: a multiple case study. *Cortex*.
- Glisky, E.L., Ryan, L., Reminger, S., Hardt, O., Hayes, S.M. und Hupbach, A. (2004): A case of psychogenic fugue: I understand, aber ich verstehe nichts. *Neuropsychologia* 42: 1132-1147.
- Kopelman, M.D. (2000): Focal retrograde amnesia and the attribution of causality: an exceptionally critical review. *Cognitive Neuropsychology* 17: 585-621.
- Kritchevsky, M., Chang, J. und Squire, L.R. (2004): Functional amnesia: clinical description and neuropsychological profile of 10 cases. *Learning & Memory* 11: 213-226.
- Kuhlmann, S., Kirschbaum, C. und Wolf, O.T. (2005a): Effects of oral cortisol treatment in healthy young women on memory retrieval of negative and neutral words. *Neurobiology of Learning and Memory* 83: 158-162.
- Kuhlmann, S., Piel, M. und Wolf, O.T. (2005b): Impaired memory retrieval after psychosocial stress in healthy young men. *Journal of Neuroscience* 25: 2977-2982.
- Markowitsch, H.J. (1996a): Organic and psychogenic retrograde amnesia: two sides of the same coin? *Neurocase* 2: 357-371.
- Markowitsch, H.J. (1996b): Retrograde amnesia: similarities between organic and psychogenic forms. *Neurology, Psychiatry and Brain Research* 4: 1-8.
- Markowitsch, H.J. (2003): Psychogenic amnesia. *NeuroImage* 20: S132-S138.
- Markowitsch, H.J., Kessler, J., Kalbe, E. und Herholz, K. (1999): Functional amnesia and memory consolidation. A case of persistent anterograde amnesia with rapid forgetting following whiplash injury. *Neurocase* 5: 189-200.
- Markowitsch, H.J., Kessler, J., Van der Ven, C., Weber-Luxemburger, G. und Heiss, W.-D. (1998): Psychic trauma causing grossly reduced brain metabolism and cognitive deterioration. *Neuropsychologia* 36: 77-82.
- Markowitsch, H.J., Kessler, J., Weber-Luxemburger, G., Van der Ven, C., Albers, M. und Heiss, W.D. (2000): Neuroimaging and behavioral correlates of recovery from mnestic block syndrome and other cognitive deteriorations. *Neuropsychiatry, Neuropsychology & Behavioral Neurology* 13: 60-66.
- Markowitsch, H.J., Thiel, A., Kessler, J., von Stockhausen, H.-M. und Heiss, W.-D. (1997): Ecphorizing semi-conscious episodic information via the right temporopolar cortex - a PET study. *Neurocase* 3: 445-449.
- Markowitsch, H.J. und Welzer, H. (2005): Das autobiographische Gedächtnis. Hirnorganische Grundlagen und biosoziale Entwicklung. Stuttgart: Klett.
- McGaugh, J.L. (2004): The amygdala modulates the consolidation of memories of emotionally arousing experiences. *Annual Review of Neuroscience* 27: 1-28.
- Piolino, P., Hannequin, D., Desgranges, B., Girard, C., Beaudouin, H., Giffard, B., Lebreton, K. und Eustache, F. (2005): Right ventral frontal hypometabolism and abnormal sense of self in a case of disproportionate retrograde amnesia. *Cognitive Neuropsychology* 22: 1005-1034.
- Reinhold, N., Kühnel, S., Brand, M. und Markowitsch, H.J. (2006): Functional brain imaging in memory and memory disorders. *Current Medical Imaging Reviews* 2: 35-57.
- Reinhold, N. und Markowitsch, H.J. (2007): Stress und Trauma als Auslöser für Gedächtnisstörungen - das mnestiche Blockadesyndrom. In: Leuzinger-Bohleber, M., Roth, G. und Buchheim, A. (Hrsg.) Trauma im Fokus von Psychoanalyse und Neurowissenschaften (im Druck).
- Roosendaal, B., Okuda, S., de Quervain, D.J. und McGaugh, J.L. (2006a): Glucocorticoids interact with emotion-induced noradrenergic activation in influencing different memory functions. *Neuroscience* 138: 901-910.
- Roosendaal, B., Okuda, S., Van der Zee, E.A. und McGaugh, J.L. (2006b): Glucocorticoid enhancement of memory requires arousal-induced noradrenergic activation in the basolateral amygdala. *Proceedings of the National Academy of Sciences of the USA* 103: 6741-6746.
- Tulving, E. (2002): Episodic memory: from mind to brain. *Annual Reviews of Psychology* 53: 1-25.
- Wolf, O.T., Fujiwara, E., Luwinski, G., Kirschbaum, C. und Markowitsch, H.J. (2005): No morning cortisol response in patients with severe global amnesia. *Psychoneuroendocrinology* 30: 101-105.

Danksagung

Die Arbeit von Hans J. Markowitsch an diesem Beitrag wurde unterstützt durch das Hanse-Wissenschaftskolleg in Delmenhorst.

Kurzbiographien

Privatdozent Dr. **Matthias Brand** ist wissenschaftlicher Assistent in der Arbeitseinheit Physiologische Psychologie an der Universität Bielefeld. Er studierte Psychologie an der Universität Koblenz-Landau und promo-

vierte und habilitierte sich an der Universität Bielefeld. Sein Forschungsinteresse gilt exekutiven Funktionen und Entscheidungsverhalten sowie Emotion, Gedächtnis und Gedächtnisstörungen.

Professor Dr. **Hans Joachim Markowitsch** hat den Lehrstuhl für Physiologische Psychologie an der Universität Bielefeld inne. Er studierte Psychologie und Biologie an der Universität Konstanz und hatte Professuren für Biopsychologie und Physiologische Psychologie an den Universitäten Konstanz, Bochum und Bielefeld inne. Seine Forschungsgebiete liegen in den Bereichen von Gedächtnis und Gedächtnisstörungen, Bewusstsein und Emotion. Im WS 2006/2007 war Hans J. Markowitsch Fellow am Hanse-Wissenschaftskolleg in Delmenhorst.

Korrespondenzadresse

Priv.-Doz. Dr. Matthias Brand
 Physiologische Psychologie
 Universität Bielefeld
 Postfach: 100131
 33501 Bielefeld
 Tel.: + 49 (0) 521 106 44 88
 Fax: + 49 (0) 521 106 60 49
 E-Mail: m.brand@uni-bielefeld.de

Fehlende Mitgliederadressen

Von folgenden Mitgliedern fehlt uns die korrekte Anschrift:

Danos, Dr. Peter (vormals: Giessen)
 Dressel, Diana (vormals: Kaiserslautern)
 Eckhorn, Prof. Dr. Reinhard (vormals: Marburg)
 Giese, Dr. Martin A. (vormals: Tübingen)
 Helmeke, Carina (vormals: Magdeburg)
 Henrich-Noack, Dr. Petra (vormals: Magdeburg)
 Herzog, Dr. Karl-Heinz (vormals: Stuttgart)
 Huster, René (vormals: Münster)
 Köglspurger, Thomas (vormals: Freiburg)
 Mechai, Nadja (vormals: Berlin)
 Peele, Dr. Philipp (vormals: Berlin)
 Vollmer, Grit (vormals: Oldenburg)
 Werner, Sandra Yvonne (vormals: Bonn)
 Wiegand, Prof. Dr. Herbert (vormals: Düsseldorf)
 Zur Nieden, Robin (vormals: Kaiserslautern)

Für Hinweise sind wir dankbar.

Demenzen: pathogenetische Grundlagen, biochemische Diagnostik sowie reversible Demenzsyndrome

Uta Heinemann und Inga Zerr

Zusammenfassung

Demenz ist ein zunehmend häufiges Krankheitsbild, das mit kognitiven Defiziten einhergeht. Die Ursachen einer Demenz können vielfältig sein. Die häufigste zugrunde liegende Erkrankung ist die Alzheimer-Demenz mit einem Anteil von etwa 60%. Ursächlich werden die Ablagerung seniler Plaques (vorwiegend aus β -Amyloid1-42) und die Bildung neurofibrillärer Bündel aus hyperphosphoryliertem Tau-Protein angenommen. Eine weitere häufige Ursache einer Demenz sind vaskuläre Läsionen in Form von strategischen Schlaganfällen oder einer Mikroangiopathie. Weitere neurodegenerative Erkrankungen, die mit einer Demenz einhergehen, sind die Demenz mit Lewy-Körperchen (eosinophile Einschlusskörperchen) und frontotemporale Demenz (Tauopathie). Daneben sind aber auch reversible Erkrankungen in bis zu 30% innerhalb der rasch progredienten Demenzen bekannt, die eine Demenz verursachen können. Dazu zählen neben anderen autoimmune Erkrankungen (cerebrale Vaskulitis, Hashimoto-Encephalopathie) und Liquorzirkulationsstörungen, die in einem Normaldruckhydrozephalus resultieren.

Ein wichtiger Aspekt zum pathogenetischen Verständnis, aber auch der Diagnostik dieser verschiedenen Krankheitsbilder bildet die Liquordiagnostik. Etablierte Demenzmarker sind β -Amyloid, Tau-Protein, 14-3-3, S100B und die neuronenspezifische Enolase. Einige dieser Marker spiegeln pathogenetische Prozesse wider. Trotzdem ist die Wertigkeit dieser Marker in der Diagnostik bislang begrenzt. Die Entwicklung neuer Marker basierend auf dem besseren Verständnis molekularer Vorgänge bei diesen Erkrankungen ist deswegen ein wichtiges Ziel. Potentielle neue Biomarker könnten aus der Gruppe der Transthyretine, Neurofilamente oder Laminine generiert werden. Dieser Artikel fasst das aktuelle Wissen wichtiger dementieller Krankheitsbilder zusammen und gibt einen Ausblick auf neue diagnostische und therapeutische Ansätze.

Abstract

Dementia: pathophysiological basis, biochemical diagnostic and reversible syndromes. Dementia is a clinical syndrome of cognitive decline with an increasing number of patients. There are many varying underlying diseases. The most frequent disorders is dementia of Alzheimer's type with about 60%. Accumulation of senile plaques (mainly composed of β -Amyloid1-42) and formation of neurofibrillary tangles of hyperphosphorylated tau protein are assumed to be the causative features. Another frequent reason for dementia is vascular lesion as strategic ischemia or microangiopathy. Further neurodegenerative disorders associated with dementia are dementia with Lewy bodies (eosinophilic inclusion bodies) and frontotemporal dementia (taupathy). Additionally, reversible syndromes can cause dementia in up to 30% within the rapidly progressive dementia group. These include beside others autoimmune disorders (such as cerebral vasculitis, Hashimoto encephalopathy) and disturbances of CSF circulation (normal pressure hydrocephalus).

CSF parameters are important features to understand pathophysiology of these disorders, but also for their diagnosis. Already established diagnostic dementia markers are β -Amyloid, Tau-Protein, 14-3-3, S100B and neuron specific enolase. Some of these markers reflect pathological procedures. Nevertheless, their value for diagnosis is limited. Therefore, evaluation of new markers based on molecular pathophysiology is an important aim. Potentially new biomarkers may be developed from the groups of transthyretin, neurofilaments and laminins. The article summarizes current knowledge of molecular processes of dementia disorders and discusses perspectives for new diagnostic and therapeutic aspects.

Key words: dementia, Alzheimer's dementia, CSF, tau, β -Amyloid, reversible dementia

Einleitung

Der Begriff der Demenz umfasst eine während des Lebens infolge von Hirnerkrankungen entstandene Minderung der Intelligenz, des Gedächtnisses, der Urteilskraft und der Auffassungsgabe. Dabei sind folgende Parameter betroffen: Urteilsschwäche (Reduktion von Auffassungs- und Kritikvermögen), Störung des logischen Denkens und der Fähigkeit zur Kombination, Unfähigkeit, Sinnzusammenhänge zu erfassen, Ausfälle von Merkfähigkeit und Gedächtnis- und Orientierungsstörungen bezüglich Zeit, Ort und eigener Person. Bei einigen Demenzformen wie der frontotemporalen Demenz kommt es daneben zu Persönlichkeitsveränderungen, bei nahezu allen treten weitere Störungen höherer kortikaler Funktionen wie z.B. der Objekterkennung (Agnosie), Sprachstörungen (Aphasie) und ein gestörtes Handlungskonzept (Apraxie) auf. Der weitreichende neurologisch-psychiatrische Symptomenkomplex führt zur erheblichen Beeinträchtigung der kognitiven und sozialen Fähigkeiten.

Die häufigste Ursache einer Demenz ist die Demenz vom Alzheimer-Typ (AD; etwa 60% aller Demenzen), gefolgt von vaskulären Demenzen (VD; etwa 15%) und der Demenz mit Lewy-Körperchen (DLB; ebenfalls etwa 15%) (Abbildung 1a). Unter Demenzen mit besonders schnellem Verlauf ist die Heterogenität deutlich größer, und der Anteil potentiell reversibler Erkrankungen nimmt zu (Abbildung 1b).

Das Wissen über Pathogenese neurodegenerativer dementieller Erkrankungen wurde in den letzten Jahren erheblich erweitert. Dennoch stehen für die meisten Demenzerkrankungen keine Tests zur Verfügung, die eine definitive Diagnose zu Lebzeiten ermöglichen. Präklinische Tests, auch solche, die eine prognostische Aussage über die Erkrankung ermöglichen, fehlen. Die Frage der frühen Diagnose der Erkrankung ist jedoch eng mit den potentiellen Therapien verknüpft. Zum einen sind die Erfolgsaussichten auf eine Behandlung umso besser, je früher eine Erkrankung erkannt wird, zum anderen ist eine frühe Abgrenzung zu anderen Demenzformen notwendig, um in Zukunft differenzierte therapeutische Strategien einsetzen zu können. Derzeit beruht die klinische Diagnose auf den klinischen Kriterien. Die Bildgebung schließt bestimmte strukturelle Läsionen des Gehirns oder eine cerebrale Raumforderung aus, wird jedoch mit der Verbesserung der kernspintomographischen Verfahren und der funktionellen Untersuchungen immer wichtiger, um eine klinische Diagnose sowohl bei neurodegenerativen als auch bei



Tab. 1: Liquorwerte der etablierten Demenzmarker bei den häufigsten Demenzerkrankungen

	AD	NPH	LBD	CJK
TTR	□	□	□	□
Tau	□	□	□	□□□
Aβ ₁₋₄₂	□	□	□	□
14-3-3	□	□	□	□□□

reversiblen Demenzen zu ermöglichen. In den letzten Jahren wird zunehmend auch an biochemischen Markern im Liquor und Blut gearbeitet. Bisher sind diese jedoch nur bei der Creutzfeldt-Jakob-Erkrankung fester Bestandteil der diagnostischen Kriterien. Da die modernen Konzepte zur biochemischen Diagnostik davon ausgehen, dass die Liquorproteinzusammensetzung pathologische Prozesse im zentralen Nervensystem widerspiegelt, kommt der Liquoruntersuchung bei neurodegenerativen Demenzen eine besondere Bedeutung zu.

In der Demenzdiagnostik spielt die Untersuchung hirnspezifischer Proteine im Liquor eine zunehmende Rolle. Als etablierte Surrogatmarker gelten β-Amyloid1-42, Tau-Protein

mit den phosphorylierten Unterformen, die γ-Enolase (neuron specific enolase, NSE), S100b und 14-3-3 (Tabelle 1).

Demenz vom Alzheimer-Typ (AD)

1906 wurde zum ersten Mal von Alois Alzheimer ausführlich die Symptomatik und Pathologie seiner Patientin Auguste D. berichtet (Abbildung 2). 1911 wurde der Begriff „Alzheimer-Demenz“ durch Emil Kraepelin erstmals in einem Lehrbuch angewandt und stand für viele Jahre für die präsenile Demenzform. Erst in den späteren Jahren wurde der Begriff „Alzheimer-Demenz“ auch auf senile Manifestationsformen der primär degenerativen Demenzen mit ähnlichen neu-

ropathologischen Veränderungen ausgedehnt. Die Alzheimer-Demenz ist durch einen mehrjährigen Krankheitsverlauf (im Mittel etwa 7 Jahre) und kontinuierlich fortschreitende kognitive Störungen gekennzeichnet. Der charakteristische Krankheitsverlauf kann in mehrere Stadien unterteilt werden. Es werden im Wesentlichen Störungen des Gedächtnisses, des Denk- und Urteilsvermögens und der Orientierung beobachtet. Durch gute Kompensationsmöglichkeiten der Betroffenen wird die Krankheit oft erst im mittleren Stadium erkannt. Im frühen Krankheitsstadium kann das Erinnerungsvermögen für kurz zurückliegende Ereignisse gestört sein, neue Informationen werden schlecht behalten. Die Meinungsbildung ist wenig differenziert, das Abstraktionsvermögen ist eingeschränkt, Fähigkeiten zum Abwägen von Vor- und Nachteilen sind eingeschränkt. Die Orientierung kann in fremder Umgebung gestört sein, geometrische und dreidimensionale Verhältnisse werden schlechter erfasst. Weiterhin kann der Wortschatz reduziert sein und eine depressive Verstimmung kann auftreten. Im mittleren Krankheitsstadium werden ausgeprägte Störungen des Kurzzeitgedächtnisses beobachtet, auch Erinnerungen an frühe Lebensereignisse sind vermindert. Das Denk- und Urteilsvermögen ist dahingehend gestört, dass auch einfache Zusammenhänge nicht mehr erkannt werden. Die Orientierung kann auch in der eigenen Umgebung aufgehoben sein, die eigene Wohnung und Angehörige werden verkannt. Das Sprachverständnis ist gestört, Unruhezustände treten auf, psychotische Zustände, aggressives Verhalten, Depressionen, z.T. Inkontinenz. Im späten Krankheitsstadium ist das Gedächtnis schwer gestört, Abstraktions- und Urteilsfähigkeit sind komplett aufgehoben, die Betroffenen können unter schweren Unruhezuständen leiden und aggressives Verhalten entwickeln. Im späteren Krankheitsverlauf können auch neurologische Ausfälle mit einer resultierenden Gang- oder Koordinationsstörung sowie eine erhöhter Muskeltonus hinzutreten. Bei rasch progredienten Verlaufsformen der AD dagegen treten diese assoziierten Symptome bereits früher im Krankheitsverlauf auf und erschweren somit die zuverlässige Abgrenzung gegen andere Erkrankungen (Tabelle 2).

Das Gehirn der Erkrankten ist durch eine erhebliche Atrophie der kortikalen Strukturen und der Hippokampusformation gekennzeichnet. Histologisch kommt insbesondere zwei Veränderungen eine Bedeutung zu: senilen (neuritischen) Plaques und neurofibrillären Bündeln. Die senilen oder neuritischen Plaques sind die häufigste Läsion, die man bei AD findet. Diese Strukturen liegen extrazellulär und sind ca. 50-200µm groß. Sie bestehen

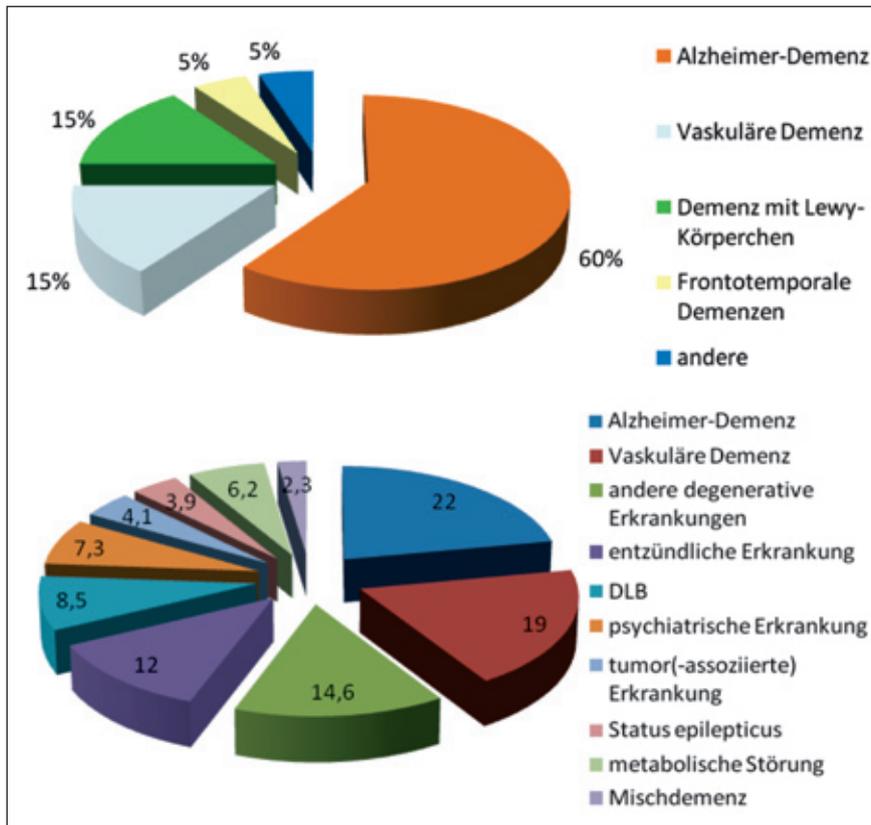


Abb. 1a: Ätiologie degenerativer Demenzen (nach Gearing et al, Neurology 1995). 1b: Ätiologie rasch progredienter Demenzen mit einem höheren Anteil potentiell reversibler Demenzen, und weiterhin am häufigsten Alzheimer-Demenz und vaskuläre Demenz

aus einem Amyloid-Kern, der von einem Kranz aus axonalen und dendritischen Fortsätzen, Amyloidfibrillen und aktivierten Mikrogliazellen umgeben ist (Abbildung 3). Der Kern enthält eine amyloid-ähnliche Substanz, die heute als A β -Protein bezeichnet wird. Es handelt sich hierbei um aggregierte, 40-43 Aminosäure lange Peptide. Diese entstehen durch proteolytische Spaltung des membranständigen Vorläuferproteins (amyloid precursor protein, APP) durch β - und γ -Secretasen. Durch unterschiedliche Schnittstellen entstehen unterschiedlich lange Fragmente, z.B. β -Amyloid 1-40, 1-37 usw. Jedoch weist 1-42 die höchste Neigung zur Aggregation in Plaques auf und scheint damit am wichtigsten für die Pathogenese zu sein.

Daneben kommt es zur Bildung von intrazellulären neurofibrillären Bündeln (NFT), die aus hyperphosphoryliertem Tau-Protein bestehen (Abbildung 4). Bei AD treten sie im gesamten Neokortex, im Nucleus basalis Meynert, Thalamus, Corpora mammillaria auf. Neurofibrilläre Bündel sind neuronale Einschlüsse, die aus abnormen zytoskeletalen Elementen bestehen. Elektronenmikroskopisch konnte demonstriert werden, dass sie gepaarte helikale Filamente enthalten, die ihrerseits aus zwei umeinander gewundenen Elementen bestehen. Das Tau-Protein bindet physiologischerweise an die Mikrotubuli des Cytoskelett und ist somit für die Zellstabilität und den axonalen Transport wichtig. Bei der AD kommt es zur Bildung von hyperphosphoryliertem Tau-Protein, was zu einer gestörten Bindung an Mikrotubuli führt. Tau-Protein ist an etwa 21 Stellen phosphoryliert, was seine physiologischen Funktionen modifiziert. Eingang in die Diagnostik hat die Messung des am Threonin 181 phospho-Tau gefunden.

Biochemisch korrespondieren die Veränderungen bei der Alzheimer-Demenz mit einem schweren Untergang der cholinergen Neurone. Im zentralen Nervensystem sind im Wesentlichen zwei cholinerge Systeme bekannt, das eine entspringt im basalen Vorderhirn, das andere im Hirnstamm. Das aus dem Nucleus basalis Meynert entspringende System trägt Projektionen zu allen kortikalen Regionen, zum Hippocampus und zur Amygdala. Das zweite entspringt im Hirnstamm und innerviert den Thalamus und andere Hirnstammregionen. Acetylcholin ist ein wichtiger Neurotransmitter im Nervensystem und die Degeneration des cholinergen Systems hat schwere Folgen. In therapeutischen Ansätzen wird versucht, dem relativen Acetylcholinmangel durch Acetylcholinesterasehemmer entgegenzuwirken. Jedoch wurde damit bislang nur eine kurzzeitige Stabilisierung und nur geringfügige Verbesserung der Symptomatik erreicht.

Die Rolle der Genetik bei der Entstehung der AD ist nicht abschliessend geklärt. Derzeit sind drei Gene mit pathogenen Mutationen bekannt (APP auf Chromosom 21, Presenilin1 auf Chromosom 14 und Presenilin 2 auf Chromosom 1). APP ist das Vorläuferprotein des β -Amyloids. Presenilin 1 und 2 spielen bei der Funktion der γ -Secretase eine Rolle, die APP (auch zu β -Amyloid) spalten. Somit besagt die heutige Vorstellung zur Entstehungsursache der genetischen AD, dass die Mutationen in allen drei Genen auf verschiedenen Wegen zu einer vermehrten Produktion des pathologischen β -Amyloids und der vermehrten Bildung seniler Plaques führen. Passend dazu besteht bei Patienten mit Trisomie 21, bei denen das Chromosom 21 in dreifacher statt zweifacher Ausfertigung vorliegt, ein erhöhtes Risiko, an einer AD zu erkranken. Daneben wurde der ApoE-Polymorphismus auf Chromosom 19 als Risikofaktor beschrieben. ApoE vermittelt die Bindung und zelluläre Aufnahme von Lipoproteinen. Dieses Gen kann in den Ausprägungen 2, 3 oder 4 vorliegen, wobei etwa 2/3 der Normalbevölkerung den ApoE-Typ3 aufweisen. ApoE4 ist



Abb. 2: Alois Alzheimer und seine Patientin Auguste D.

dagegen ein dosisabhängiger Risikofaktor für AD (beim Vorliegen des ApoE4/4 Genotyps höheres Risiko als beim Vorliegen des ApoE3/4).

Neue bildgebende Verfahren sind in der Lage, β -Amyloid-Ablagerungen in vivo nachzuweisen. Dabei wird eine Positronenemissionstomographie mit Pittsburgh-Compound-B (PIB), einem Thioflavin-Derivat, durchge-

FIND YOUR LAB SUPPLIES & ACCESSORIES @
WWW.WPI-EUROPE.COM

WPI

KWIK-CAST

KWIK-SIL / KWIK-CAST

- LOW TOXICITY 5-MINUTE ADHESIVES FOR LIVE TISSUES
- EXCELLENT MOISTURE RESISTANCE
- CURES AT ROOM TEMPERATURE

SILICONE ADHESIVES

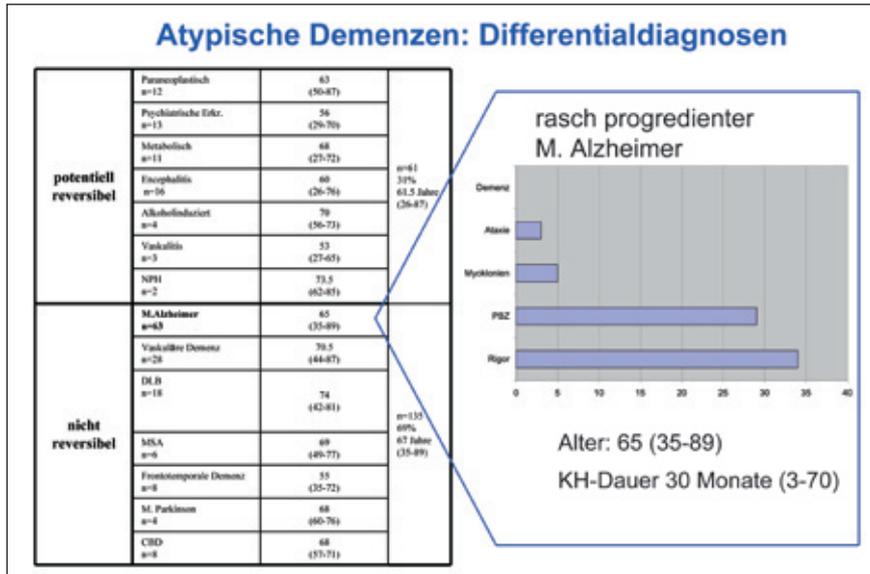
KWIK-SIL

KWIK-SIL MOST POPULAR FOR IMAGING

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



Tab. 2: Ursachen dementieller Syndrome bei rasch progredienten Demenzen; rasch progrediente Verläufe der AD zeigen klinisch bereits früh im Krankheitsverlauf neurologische Symptome



führt. Erste Studien versprechen eine hohe differentialdiagnostische Wertigkeit dieser Methodik (Abbildung 5).

Um potentielle Therapieverfahren auch den Patienten zugänglich zu machen, ist es essentiell, eine zuverlässige und möglichst frühe Diagnose stellen zu können. Verschiedene Untersuchungen haben im Vergleich von Alzheimer-Patienten zu gesunden Kontrollen als typische Konstellation im Liquor eine Erhöhung des Tau-Proteins in Kombination mit einer Erniedrigung von β -Amyloid1-42 gezeigt. Neuere Studien, in denen die Wertigkeit dieser Marker in Abgrenzung zu anderen dementiellen Erkrankungen untersucht wurde, fanden jedoch vergleichbare Resultate auch für andere neurodegenerative Erkrankungen. Damit ist die Wertigkeit für die klinische Diagnostik begrenzt (Tabelle 3). Eine höhere Differenzierbarkeit kann durch die Bildung von Quotienten und Bestimmung von Isoformen erreicht werden. Danach hat der Quotient aus dem pathologischen β -Amyloid1-42 und der weniger aggregierenden Form 1-40 eine hohe Wertigkeit in der Diagnostik der AD, wobei Quotienten unter 1.0 auf eine AD hinweisen. Auch das Protein Tau kann im Liquor von AD-Patienten in erhöhten Konzentrationen gemessen werden. Neben Gesamt-Tau konnte in den letzten Jahren auch phospho(T181)-Tau als Ausdruck der Hyperphosphorylierung und somit vermutlich als krankheitsspezifischer Marker entwickelt werden. Die Bildung eines Quotienten aus phospho- und Gesamt-Tau erhöhte ebenfalls die diagnostische Wertigkeit.

Vaskuläre Demenzen (VD)

Während in der Forschung Einigkeit darüber besteht, dass durch cerebrovaskuläre Erkrankungen eine Demenz entstehen kann, sind die gängigen Konzepte und Klassifikationen derzeit heterogen. Allgemein unterscheidet man zwischen einer Makro- und Mikroangi-

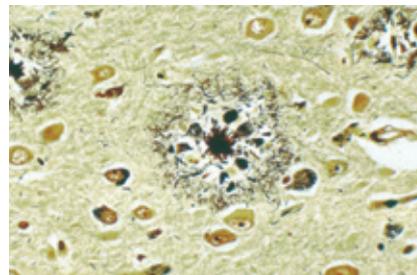


Abb. 3: β -Amyloid Plaques bei Alzheimer-Demenz (mit freundlicher Genehmigung von PD Schulz-Schaeffer, Neuropathologie Göttingen)

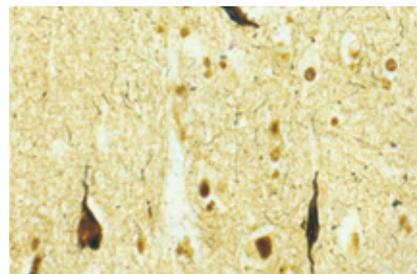


Abb. 4: neurofibrilläre Bündel aus hyperphosphoryliertem Tau-Protein bei Alzheimer-Demenz

opathie, einer kortikalen und subkortikalen Multiinfarktdemenz und einer Demenz infolge von strategischen Infarkten. Eine gängige Klassifikation differenziert zwischen einer Demenz nach Schlaganfall (post-stroke dementia), einer subkortikalen vaskulären Demenz (die cerebrale Mikroangiopathie wäre am ehesten hier anzusiedeln) und einer Demenz mit vaskulärer Pathologie und gleichzeitig bestehenden für die Alzheimer-Erkrankung typischen Veränderungen. Als ursächlich gelten die bekannten kardiovaskulären Risikofaktoren mit erhöhtem Blutdruck, Diabetes mellitus, Nikotinabusus, Fettstoffwechselstörungen und Herzrhythmusstörungen. Das klinische Bild ist so heterogen wie die zugrundeliegenden Ursachen. Bei einer Multiinfarktdemenz kommt es durch mehrere Infarkte zu einem ausgedehnten neuronalen Untergang, dass eine Demenz entsteht. Diese ist vorwiegend mit Wortfindungsstörungen, gestörter Objektwahrnehmung und Störungen von Aufmerksamkeit und Urteilsvermögen verbunden, neben den Infarkt-typischen Symptomen je nach Lokalisation wie z.B. Halbseitenlähmung. Strategische Infarkte dagegen betreffen wichtige Zentren wie Thalamus, Striatum oder Kopf des Ncl. caudatus und können bereits nach einem einmaligen Ereignis zu einer Demenz führen. Hierbei stehen Gedächtnisstörungen, Orientierungsstörungen und Benennstörungen im Vordergrund. Die mikroangiopathische vaskuläre Demenz (M. Binswanger) dagegen zeigt eher Veränderungen im Sinne einer ausgeprägten Apathie und Verlangsamung mit verbundenen Aufmerksamkeits- und Gedächtnisstörungen.

Durch rezidivierende Ischämien kommt es zu einer stufenweisen Verschlechterung der Symptomatik, beim M. Binswanger auch zu einem kontinuierlichen Fortschreiten.

Diagnostische Kriterien (NINDCS-AIREN oder ADDTC) wurden vorgeschlagen, um vaskuläre Demenzen von der AD abgrenzen (Román et al., 1993). In Studien wird denen eine Diskrimination zwischen 70 und 80% zugeschrieben. Derzeitige therapeutische Ansätze beruhen auf der adäquaten Therapie und einer Sekundärprophylaxe vaskulärer Ereignisse, spezifische medikamentöse Therapiekonzepte fehlen.

Demenz mit Lewy-Körperchen (DLB)

Die Lewy-Körperchen-Demenz ist durch die Ablagerung sogenannter Lewy-Körperchen im limbischen System gekennzeichnet. Diese sind eosinophile cytoplasmatische Einschlusskörperchen und bestehen aus Ubiquitin, Neurofilament, α -Synuclein und anderen Proteinen (Abbildung 6). Inwieweit der Untergang dopaminergener Neurone durch diese



2008

GlaxoSmithKline

Neural Stem Cell FENS RESEARCH AWARD

<http://www.fens.org>

This award sponsored by the Neurology & GI Centre of Excellence for Drug Discovery, GlaxoSmithKline, is announced by the Federation of European Neuroscience Societies (FENS) and is given in recognition of outstanding and innovative scientific work in neural stem cell research. The prize money is 25.000,- Euro.

Applications can be submitted by candidates holding a Doctorate Degree at university-affiliated institutions or other non-profit research institutions. The researcher should be based in a European ab and ideally be Head of a stem cell research lab for the last three years or less.

The award will be presented in Geneva during the Forum of European Neuroscience 2008 (July 12–16, 2008). The prize winner will be asked to give a plenary lecture at the meeting.

The deadline for application is June 30, 2007.

The application must be submitted via the FENS website <http://www.fens.org> (see Awards).

Awarding Committee:

Anders Björklund (Sweden)
Chas Bountra (UK)
Oliver Brüstle (Germany)
Elena Cattaneo (Italy)
Tsu Tshen Chuang (UK)
William Gray (UK)
Francois Guillemot (UK)
Jackie Hunter (UK)
Pierre-Marie Lledo (France)
Stephen Minger (UK)
Richard Morris (President, FENS)
Asla Pitkänen (Secretary General, FENS)
Jill Richardson (UK)



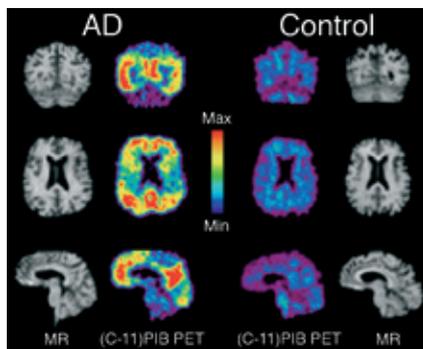


Abb. 5: PET bei Alzheimer mit Pittsburgh compound B (www.radiology.upmc.edu)

Ablagerungen verursacht wird, ist bislang unklar. Klinisch ist die DLB gekennzeichnet durch das gemeinsame Auftreten einer dementiellen Entwicklung mit Parkinson-ähnlichen Symptomen (extrapyramidal-motorische Symptomatik). Daneben gelten ausgeprägte Halluzinationen, rezidivierende Stürze und deutliche Fluktuationen der Symptomatik als unterstützendes Kriterium (McKeith et al., 2005). Das funktionelle Verständnis dieser Erkrankung spiegelt sich inzwischen auch in bildgebenden Methoden wider. Während auf struktureller Ebene keine Veränderungen außer einer unspezifischen Atrophie im MRT beschrieben worden sind, kann die DLB mit hoher Sensitivität und Spezifität von einer AD durch single photon emission computed tomography (SPECT) mit 123Iod (DatScan) abgegrenzt werden. Dabei werden in der präsynaptischen Membran gelegene Dopamintransporter dargestellt. Der Untergang dopaminergischer Zellen spiegelt sich in einer verminderten Anreicherung wider (Abbildung 7). Für die DLB werden Immuntherapien entwickelt mit dem Ansatzpunkt, die Ablagerungen aus Synuclein rückgängig zu machen oder zu verhindern. Erste Antikörper wurden kürzlich beschrieben (Emadi et al., 2007).

Frontotemporale Demenzen

Entsprechend den klinischen Kriterien von (Neary et al., 1998) werden drei klinische Formen unterschieden: frontotemporale

Verlaufsform, primär progressive Aphasie und semantische Demenz. Bei der frontotemporalen Verlaufsform kommt es bereits früh im Krankheitsverlauf zu Persönlichkeitsveränderungen, Störungen der sozialen Kontakte und emotionalen Indifferenz. Erst wenn im späteren Verlauf Gedächtnisstörungen hinzutreten, wird differentialdiagnostisch nicht an eine psychiatrische Ursache, sondern an eine Demenz gedacht. Die primär progressive Aphasie dagegen ist durch Sprachstörungen wie gehemmte Sprechweise, Störungen des Nachsprechens und grammatisch unvollständige Sätze gekennzeichnet. Die semantische Aphasie weist zwar auch eine im Vordergrund stehende Sprachstörung auf, jedoch mit flüssiger, aber inhaltsloser Spontansprache. Bildgebend findet sich bei allen drei Formen ein frontotemporal betonte Atrophie, die jedoch insbesondere in frühen Krankheitsstadien noch nicht wegweisend ausgeprägt sein muss.

Frontotemporale Demenzen treten deutlich früher als andere neurodegenerative Erkrankungen auf, im Mittel im 57. Lebensjahr. Eine Unterform der frontotemporalen Verlaufsform bildet der M. Pick, der durch Mutationen im Tau-Gen auf Chromosom 17 verursacht wird. In etwa 40% findet sich eine familiäre Häufung auch ohne den Nachweis pathogener Mutationen. Neuropathologisch gelingt je nach Entität der Nachweis von Pick-Körperchen (ballonierte Neurone mit Darstellbarkeit von Tau-Ablagerungen durch Silberfärbung). Daneben finden sich Ubiquitin-positive zelluläre Einschlüsse, wie sie für Motoneuron-Erkrankungen typisch sind.

Im Liquor konnten als Ausdruck der neuronalen Destruktion die Marker Tau, S100b und NSE nachgewiesen werden, entsprechend der langsamen Progredienz der Erkrankung jedoch nicht in der Mehrzahl der Fälle.

Potentiell reversible Demenzen

Dementielle Syndrome können neben neurodegenerativen Ursachen auch durch potentiell reversible Erkrankungen bedingt sein. Untersuchungen in Memory Kliniken berichten relativ konstant von einem Anteil von 10%,

unter rasch progredienten Demenzen steigt dieser Anteil sogar auf fast ein Drittel (Heinemann et al., 2007) (Abbildung 1b).

Eine wichtige potentiell reversible Erkrankung ist der Normaldruckhydrocephalus (NPH). Diese Entität ist klinisch durch die Trias aus kognitiven Defiziten, Gangstörung und Inkontinenz gekennzeichnet. Das pathogenetische Korrelat dieser Erkrankung ist bislang noch weitgehend unklar. Vermutet wird eine Störung der liquorresorbierenden Strukturen durch Alterungsprozesse wie Fibrose. Dadurch wird der physiologische Ablauf von Regeneration und Neuproduktion von Liquor gestört. Diagnostisch misst man bei der Liquorpunktion einen normwertigen Eröffnungsdruck. Durch Ablassen von etwa 30ml Liquor im Rahmen einer Punktion kann jedoch eine rasche Besserung des klinischen Bildes erreicht werden. Allerdings ist diese Besserung nur von relativ kurzer Dauer, so dass als Dauertherapie die Implantation eines ventrikulo-peritonealen Shunts notwendig ist. Liquordiagnostisch zeigt sich ein ähnliches Bild wie bei der AD mit erhöhtem Tau und erniedrigtem β -Amyloid (Kapaki et al., 2007). Eine Abgrenzung zur AD ist möglicherweise über phospho-Tau möglich (nur bei AD erhöht).

Autoimmunerkrankungen sind durch eine fehlgeleitete Immunantwort gegen ZNS-Strukturen charakterisiert. Generell sind Autoimmunerkrankungen durch Immunsuppression gut behandelbar. Ein wichtiger Vertreter ist die cerebrale Vaskulitis. Sie kann im Rahmen systemischer Erkrankungen, aber auch als isolierte ZNS-Vaskulitis auftreten. Die Symptomatik wird zum einen durch den entzündlichen Prozess zum anderen durch cerebrale Durchblutungsstörungen (verminderter Blutfluss durch entzündlich geschwollene Gefäße) hervorgerufen. Dadurch erklärt sich die Kombination von neurologischen Störungen wie Halbseitenlähmung in Kombination mit kognitiven Einschränkungen. Im Liquor finden sich in nur etwa der Hälfte der Fälle entzündliche Veränderungen. Systematische Studien zu Veränderungen der Demenzmarker im Liquor liegen noch nicht vor.

Eine andere autoimmune ZNS-Erkrankung ist die Hashimoto-Enzephalopathie, die seit einigen Jahren präziser als steroid-responsive Enzephalopathie bezeichnet wird. Im Blut lassen sich Schilddrüsen-Antikörper nachweisen, unabhängig von einer Beeinträchtigung der Schilddrüsenfunktion. Eine der Vorstellungen zur Pathogenese besagt, eine Kreuzreaktion der Schilddrüsen-Antikörper mit neuronalem Gewebe zur neurologischen Mitbeteiligung führt. Klinisch findet sich ein komplexes Bild mit dementieller Symptomatik, epileptischen Anfällen, Ataxie und

Tab. 3: Meßwerte der etablierten Demenzmarker Tau, β -Amyloid, NSE und S100b bei den häufigsten Demenzformen AD (n=75), VD (n=32) und DLB (n=36)

	Tau (physiologisch <450pg/ml)	β-Amyloid₁₋₄₂ (physiologisch >450pg/ml)	NSE (physiologisch <20ng/ml)	S100B (physiologisch <2ng/ml)
Alzheimer-Demenz	546	280	13	2.7
Vaskuläre Demenz	567	390.5	8	2.85
DLB	463.5	260.5	11.35	3.14

unwillkürlichen Bewegungen. Der Liquor kann entzündlich verändert sein.

Biochemische Demenzdiagnostik

β-Amyloid1-42 und Tau-Protein: Für die Diagnostik der Alzheimer-Demenz wurde entsprechend der pathologischen Veränderungen die Konzentrationen von β-Amyloid1-42 und Tau im Liquor bestimmt. Dabei fanden sich wiederholt eine inzwischen als AD-typisch geltende Konstellation mit erhöhtem Tau und erniedrigtem β-Amyloid1-42. In der hier vorgestellten Untersuchung fand sich jedoch bei allen Entitäten diese Konstellation (Tabelle 3). Auch das Ausmaß der Erhöhung bzw. Erniedrigung stellt kein diskriminierendes Maß dar. Auffällig ist, dass die Liquorveränderungen auch bei Erkrankungen vorkommen, die nicht wie die AD durch senile Plaques oder neurofibrilläre Bündel gekennzeichnet sind. Somit muss die Frage beantwortet werden, ob die Liquorwerte tatsächlich einen pathogenetischen Mechanismus widerspiegeln, ob sie infolge einer neuronalen Schädigung auftreten oder als Ausdruck eines für viele Erkrankungen gemeinsamen Pathomechanismus anzusehen sind.

Neben seiner Bedeutung im Rahmen der AD-Diagnostik gilt der erhöhte Nachweis von Tau im Liquor als Ausdruck einer neuronalen Schädigung. Danach wäre Tau bei zahlreichen neurologischen Erkrankungen nachweisbar, die entweder mit einem akuten (z.B. entzündliche ZNS-Prozesse, cerebrale Infarkte) oder chronischen (z.B. neurodegenerative Erkrankungen) Nervenzellverlust einhergehen. Diese Vermutung wird tatsächlich durch Literaturdaten gestützt. Auch unsere Befunde ergeben erhöhte Tau Proteinkonzentrationen bei allen untersuchten Erkrankungen. Inwieweit das Ausmaß der Erhöhung des Tau-Proteins Ausdruck der Akuität des Prozesses ist, wurde bislang noch nicht untersucht.

14-3-3: Die Proteine 14-3-3 bilden einen Proteinkomplex aus verschiedenen Isoformen, deren Funktion bislang nicht geklärt ist. Daneben finden sich Hinweise auf Isoform-spezifische Interaktionspartner, die eine unterschiedliche Funktion (wie z.B. eine Tumorsuppressorfunktion für 14-3-3sigma, reaktive Synthese von 14-3-3epsilon bei hyperosmotischem Stress) nahelegen. Der Nachweis der Proteine 14-3-3 im Western Blot gilt als hochsensitiver und -spezifischer Marker für die Creutzfeldt-Jakob-Erkrankung, einer rasch progredienten Demenz (Krankheitsdauer im Median 6 Monate) ausgelöst durch Akkumulation des pathologischen Prionoproteins PrPsc. Jedoch lassen sich auch immer wieder positive Befunde bei anderen Erkrankungen

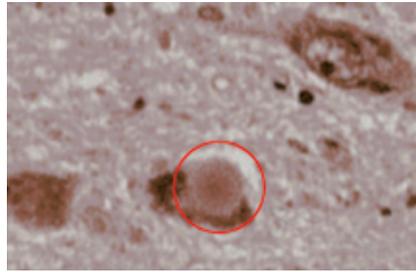


Abb. 6: Lewy-Körperchen (www.ulaval.ca)

nachweisen (z.B. paraneoplastische Prozesse, ZNS-Entzündungen, Hirntumor). Da auch diese Erkrankungen mit einem akuten Prozess und rascher Progredienz einhergehen, wird vermutet, dass der Nachweis der Proteine 14-3-3 Ausdruck einer massiven neuronalen Destruktion ist. Damit ist es erklärbar, dass auch bei rasch verlaufenden anderen neurodegenerativen Erkrankungen der Nachweis der Proteine 14-3-3 gelingen kann. Auf der anderen Seite wurde kürzlich beschrieben, dass 14-3-3 in den neurofibrillären Bündel bei AD nachgewiesen werden kann mit Isoform-spezifischer und lokalisationsabhängiger Expression (Sugimori et al., 2007; Umahara et al., 2004).

In dem von uns untersuchten Kollektiv gelang der Nachweis bei 40% der Patienten mit vaskulärer Demenz, was am ehesten mit frischen ischämischen Ereignissen und somit akuter neuronaler Destruktion erklärbar ist. In diesem Kollektiv konnten auch keine Unterschiede bezüglich der Stammdaten Alter und Krankheitsdauer eruiert werden. Der Nachweis der Proteine 14-3-3 bei der AD

und DLB dagegen ist nicht mit einer kürzeren Krankheitsdauer erklärbar, da diese Patienten eine ähnliche oder sogar deutlich längere Krankheitsdauer aufwiesen. Jedoch sind bei AD und DLB die Patienten mit positivem 14-3-3 Befund älter als Patienten mit negativem Befund. Die Ursache dieser Beobachtung bleibt zunächst unklar, vorstellbar ist z.B. die erhöhte Vulnerabilität des älteren Gehirns auf Noxen (Tabelle 4).

S100B: Das Protein S100b gilt als Gliosemarker. Der leicht erhöhte Nachweis dieses Markers bei allen drei untersuchten Erkrankungen ist möglicherweise durch Entstehen einer reaktiven Gliose als Reaktion auf den progredienten neuronalen Untergang zu verstehen. Neuropathologisch findet sich besonders bei vaskulären Demenzen die Ausbildung einer Gliose, aber auch bei der AD und DLB. Bei allen Erkrankungen konnte S100b im Liquor in erhöhten Konzentrationen nachgewiesen werden. Die deutlichste Erhöhung war jedoch bei Patienten mit DLB festzustellen (Tabelle 3).

NSE: Die neuronenspezifische Enolase (NSE) ist ein Enzym des Glucosestoffwechsels. Bei neuronaler Destruktion wird es freigesetzt und gilt als Marker neuronaler Schädigung, dies wurde bereits für ischämische Schlaganfälle und Blutungen beschrieben. Ähnlich wie dem Protein S100b kommt der NSE klinisch eine besondere Bedeutung im Hinblick auf die Prognose schwerer neurologischer Schädigung im Rahmen von cerebralen Hypoxien zu.

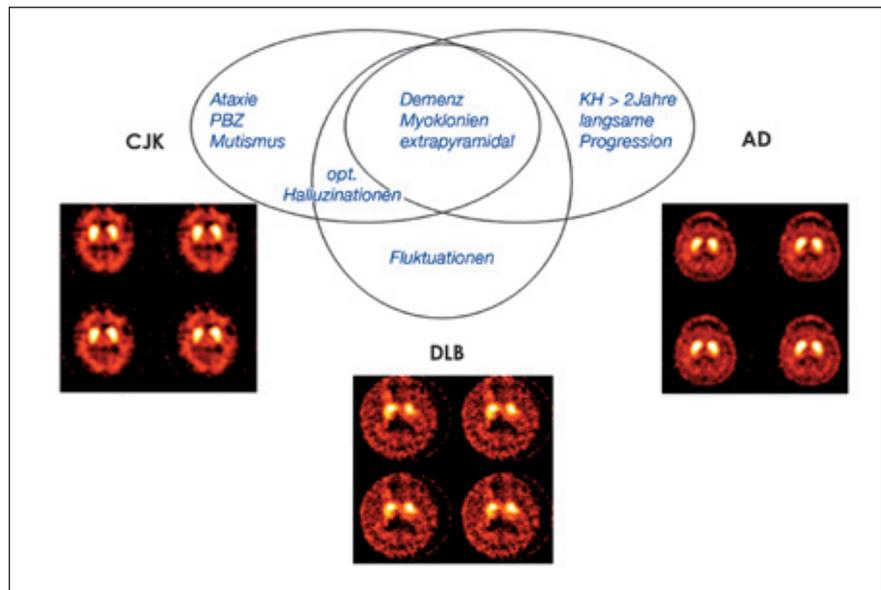


Abb. 7: Differentialdiagnose von AD, DLB und CJK mit klinischer Abgrenzung sowie DaTScan (123I-Spect) mit normaler Belegung bei CJK und AD sowie verminderter Belegung des Striatums bei DLB; n=288, Sensitivität 80%, Spezifität gegen AD 90%



In dem von uns untersuchten Kollektiv wiesen jedoch alle Patientengruppen im Median physiologische NSE-Werte auf. Somit scheint die Wertigkeit der NSE eher im Bereich akut verlaufender Erkrankungen zu liegen. Dementsprechend zeigt die Literatur eine hohe diagnostische Wertigkeit bei der rasch progredienten Creutzfeldt-Jakob-Erkrankung.

Potentielle neue Marker

Basierend auf molekularbiologischen Erkenntnissen, werden in neueren Studien potentielle neue Marker in der Demenzdiagnostik untersucht. Eine Vielzahl von potentiellen Biomarkern ist getestet worden, nur einige sollen hier exemplarisch dargestellt werden. Ein potentieller Biomarker für die AD könnte das Transthyretin werden. Transthyretin (TTR) ist ein Iodthyronin-bindendes Protein, verantwortlich für den Thyroxin-Transport über die Blut-Hirn-Schranke (Chanoine et al., 1992). Es scheint eine Rolle dabei zu spielen, die Aggregation von β -Amyloid zu senilen Plaques zu inhibieren (Serot et al., 1997). Untersuchungen im Liquor fanden erniedrigte Konzentrationen von TTR bei Alzheimer-Patienten. Dabei korreliert die Höhe von TTR negativ mit der Menge der senilen Plaques (Merched et al., 1998). Eigene Studien fanden daneben auch ein diskriminierendes Potential für TTR in der Differentialdiagnostik mit erniedrigten Werten bei AD und Normaldruckhydrocephalus im Gegensatz zu anderen neurodegenerativen Erkrankungen wie DLB und frontotemporalen Demenzen (Gloeckner 2007, submitted).

Daneben zeigen neuere Studien Hinweise auf die Rolle von Neurofilamenten bei neurodegenerativen Erkrankungen. Neurofilamente spielen eine Rolle bei der axonalen Funktionalität. Sie umfassen stark phosphorylierte Cytoskelettproteine mit drei Untergruppen mit NFL und NFHp35. NFL wurde im Liquor erhöht gemessen bei Erkrankungen mit axonaler Beteiligung wie Multipler Sklerose (Lycke, 1973). Im Bereich neurodegenerativer Erkrankungen konnte eine diskriminierende Funktion zwischen M. Parkinson und Multisystematrophien gezeigt werden (Holmberg et al., 2001). Erste Studien über die Rolle der Neurofilamente zeigen erhöhte Werte im Liquor für Patienten mit frontotemporaler Demenz im Vergleich zu Alzheimer-Patienten (de Jong et al., 2007). Weitere Studien müssen die funktionelle und diagnostische Rolle bei neurodegenerativen Erkrankungen klären.

Zusammenfassend spielt die biochemische Diagnostik im Liquor eine große Rolle bei dementiellen Erkrankungen. Die bislang etablierten Marker versprechen jedoch nur

bedingt differentialdiagnostische Bedeutung. Ein besseres Verständnis pathophysiologischer Prozesse und daraus entwickelte Biomarker bieten somit ein großes diagnostisches Potential. Neben den bekannten neurodegenerativen Erkrankungen spielen auch potentiell behandelbare Demenzen eine große Rolle. Weitere Untersuchungen über die Entstehungsmechanismen dieser Krankheitsbilder können das grundsätzliche Verständnis für das Phänomen Demenz verbessern und weitere therapeutische Ansätze bieten.

Literatur

- Chanoine JP, Alex S, Fang SL, Stone S, Leonard JL, Korhle J, et al. Role of transthyretin in the transport of thyroxine from the blood to the choroid plexus, the cerebrospinal fluid, and the brain. *Endocrinology* 1992; 130: 933-8.
- Emadi S, Barkhordarian H, Wang MS, Schulz P, Sierks MR. Isolation of a human single chain antibody fragment against oligomeric alpha-synuclein that inhibits aggregation and prevents alpha-synuclein-induced toxicity. *J Mol Biol* 2007; 368: 1132-44.
- Heinemann U, Krasnianski A, Meissner B, Varges D, Bartl M, Stoeck K, et al. Creutzfeldt-Jakob disease in Germany: a prospective 12-years surveillance. *Brain* 2007; 130: 1350-59.
- Holmberg B, Johnels B, Ingvarsson P, Eriksson B, Rosengren L. CSF-neurofilament and levodopa tests combined with discriminant analysis may contribute to the differential diagnosis of Parkinsonian syndromes. *Parkinsonism Relat Disord*. 2001; 8: 23-31.
- Kapaki EN, Paraskevas GP, Tzerakis NG, Sfagos C, Seretis A, Kararizou E, et al. Cerebrospinal fluid tau, phospho-tau 181 and beta-amyloid 1-42 in idiopathic normal pressure hydrocephalus: a discrimination from Alzheimer's disease. *Eur J Neurol* 2007; 14: 168-73.
- Lycke E. [Viral infections and chronic central nervous system diseases]. *Nord Psykiatr Tidsskr* 1973; 27: 8-13.
- McKeith IG, Dickson DW, Lowe J, Emre M, O'Brien JT, Feldmann H, et al. Diagnosis and management of dementia with Lewy bodies: third report of the DLB Consortium. *Neurology* 2005; 65: 1863-72.
- Merched A, Serot JM, Visvikis S, Aguilon D, Faure G, Siest G. Apolipoprotein E, transthyretin and actin in the CSF of Alzheimer's patients: relation with the senile plaques and cytoskeleton biochemistry. *FEBS Lett* 1998; 425: 225-8.
- Nearly D, Snowden JS, Gustafson L, Passant U, Stuss D, Black S, et al. Frontotemporal lobar degeneration: a consensus on clinical diagnostic criteria. *Neurology* 1998; 51: 1546-54.
- Román GC, Tatemichi TK, Erkinjuntti T, Cummings JL, Masdeu JC, Garcia JH, et al. Vascular dementia: Diagnostic criteria for research studies. Report of the NINDS-AIREN International Workshop. *Neurology* 1993; 43: 250-60.
- Serot JM, Christmann D, Dubost T, Couturier M. Cerebrospinal fluid transthyretin: aging and late

onset Alzheimer's disease. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 1997; 63: 506-8.

Sugimori K, Kobayashi K, Kitamura T, Sudo S, Koshino Y. 14-3-3 protein beta isoform is associated with 3-repeat tau neurofibrillary tangles in Alzheimer's disease. *Psychiatry Clin Neurosci* 2007; 61: 159-67.

Umahara T, Uchiyama T, Tsuchiya K, Nakamura A, Iwamoto T, Ikeda K, et al. 14-3-3 proteins and zeta isoform containing neurofibrillary tangles in patients with Alzheimer's disease. *Acta Neuropathol (Berl)* 2004; 108: 279-86.

Kurzbiographien

Uta Heinemann studierte Medizin am Universitätsklinikum Hamburg-Eppendorf und der Georg-August-Universität Göttingen. Sie promovierte über genetische Veränderungen bei Hirntumoren. Seit 2003 arbeitet sie in der Neurologie der Georg-August-Universität Göttingen und ist Ärztin der Spezialambulanz „Atypische Demenzen“. Weiterhin beschäftigt sie sich als wissenschaftliche Assistentin mit der Epidemiologie und Diagnostik humaner Prionerkrankungen. Daneben liegen ihre Forschungsschwerpunkte in der Diagnostik und Differentialdiagnostik dementieller Erkrankungen mit besonderer Betonung atypischer und reversibler Erkrankungen.

Inga Zerr studierte Medizin an der Georg-August-Universität in Göttingen und promovierte 1995. Seit Januar 2001 ist sie Fachärztin für Neurologie. Im November 2001 schloß sie ihr Habilitationsverfahren ab (Habilitationschrift: „Der Beitrag von Liquoruntersuchungen zur Frühdiagnose der Creutzfeldt-Jakob-Erkrankung“), im Juni 2005 nahm sie den Ruf auf die Professur für Neurodegenerative Erkrankungen an der Universität Göttingen an. Ihre Forschungsschwerpunkte liegen neben der Epidemiologie und Diagnostik menschlicher Prionerkrankungen in der biochemischen Differentialdiagnostik von Demenzen. Sie leitet die Forschungsgruppe „Atypische Demenzen“ und das Nationale Referenzzentrum für TSE in Göttingen. Des Weiteren koordiniert sie eine europäische Studie zur Entwicklung von Biomarkern bei Demenzen.

Korrespondenzadresse

Prof. Dr. Inga Zerr
 Nationales Referenzzentrum für TSE
 Surveillance Klinik für Neurologie
 Universitätsklinikum Göttingen
 Robert-Koch-Str. 40, 37075 Göttingen
 Tel. +49 (0) 551 39 6636
 Fax +49 (0) 551 39 7020
 E-Mail: IngaZerr@med.uni-goettingen.de

Visuelle Aufmerksamkeit: Von Orten, Eigenschaften und Kontrasten

Stefan Treue, Thilo Womelsdorf und Julio C. Martinez-Trujillo

Zusammenfassung

Das visuelle System von Primaten ist enorm leistungsfähig und hat eine Fülle von Mechanismen entwickelt, um der von den Netzhäuten gelieferten Informationsflut Herr zu werden. Dazu gehört die selektive Aufmerksamkeit. Diese fokussiert Verarbeitungskapazitäten auf die relevanten Aspekte des sensorischen Inputs. Der Selektionsprozess kann dabei auf der Grundlage der räumlichen Position eines Reizes, sowie aufgrund seiner sonstigen Eigenschaften (Bewegungsrichtung, Orientierung, Farbe, etc.) erfolgen. Extrazelluläre Einzelzelleitungen aus dem visuellen Kortex von Rhesus-Affen, die gelernt haben, komplexe visuelle Aufmerksamkeitsaufgabe zu lösen, haben das neuronale Korrelat der Aufmerksamkeitsselektion identifiziert. Es ist die spezifische Modulation der Sensitivität von Neuronen aufgrund der ‚feature-similarity‘, der Übereinstimmung von beachteten Stimulusparametern und der Präferenzen des einzelnen Neurons. Diese Modulation erzeugt eine integrierte Salienzkarte, eine interne Repräsentation der visuellen Umwelt, in der die Reize besonders prominent codiert sind, die entweder eine hohe bottom-up Salienz, also einen großen lokalen Eigenschaftskontrast haben und/oder eine hohe Verhaltensrelevanz, also durch kognitive (top-down) Faktoren, wie die Aufmerksamkeit verstärkt wurden. Als Konsequenz dieser Modulation verfügt das visuelle System über eine gesteigerte Verarbeitungsfähigkeit für (potenziell) relevante Reize auf Kosten der Wahrnehmung der verbleibenden visuellen Signale.

Abstract

Visual attention: Of places, features and contrasts

The visual system of primates is highly developed and possesses a number of features to be able to deal with the amount of information that the retinas provide. One of them is selective attention. This system focuses processing resources onto the most relevant aspects of the sensory input. The selection can be based on spatial as well as on non-spatial stimulus features (such as direction of motion, orientation, color, etc.). Extracellular single unit recordings from the visual cortex of rhesus monkeys, which have learned to solve complex visual attention tasks have identified the neuronal correlate of attentional selection. It is the specific modulation of the responsivity of neurons based on ‘feature-similarity’, the correspondence between the attended stimulus features and the preferences of the individual neuron. This modulation creates a integrated saliency map, an internal representation of the visual environment, in which those stimuli are particularly prominently represented that have either a high bottom-up saliency, i.e. a large local feature-contrast and/or a high behavioral relevance, i.e. are enhanced by cognitive (top-down) factors, such as attention. As a consequence of this modulation the visual system has an enhanced processing ability for (potentially) relevant stimuli at the expense of the perception of the remaining visual signals.

Key words: cortex; receptive field; primates; visual perception; saliency

Das visuelle System von Primaten, und damit auch das des Menschen, ist eine evolutionäre Glanzleistung, denn als Allround-System kann es in einer Vielzahl von Situationen und unter sehr unterschiedlichen Nutzungsbedingungen Höchstleistungen erbringen. Diese Fähigkeit spiegelt die zentrale Rolle wider, die dieses sensorische System für die Aufnahme und Analyse von Information aus unserer Umwelt hat.

Das weite Spektrum seiner Leistungen erbringt das visuelle System durch die

Kombination von hoch entwickelten Augen mit einem hoch entwickelten Nervensystem. Das Auge selbst erinnert in seinem Aufbau an eine unser beiden Netzhäute, die visuelle Information mit über 100 Millionen Fotorezeptoren aufnehmen und in Nervensignale umsetzen.

Um die aufgenommene Information auch verarbeiten zu können, ist die Entwicklung von leistungsfähigen Sinnesorganen wie dem menschlichen Auge mit der Weiterentwicklung von Verarbeitungskapazitäten

und -techniken des Gehirns einhergegangen. Dabei kamen zwei Strategien zum Einsatz. Zum einen verfügen vor allem Primaten über eine stark entwickelte Großhirnrinde, in der zudem Areale mit visuellen Funktionen mit Abstand den größten Anteil ausmachen (50% beim Rhesus-Affen und immer noch 20-30% beim Menschen gegenüber 3% und 8% für das auditorische System des Rhesus-Affen bzw. des Menschen (Orban et al. 2004).

Keine vollständige und korrekte interne Repräsentation der Umwelt

Diese Leistungsfähigkeit des visuellen Systems legt die Schlussfolgerung nahe, dass die evolutionäre Entwicklung von dem Vorteil bestimmt wird, den ein Organismus von einem einer Fotografie ähnlichen, möglichst korrekten und kompletten Abbild der Umwelt hat. So einleuchtend diese Hypothese ist, so trifft sie in keinem der beiden Aspekte, also weder für die Korrektheit noch die Vollständigkeit des Abbildungsvorganges, zu. Vielmehr verdeutlichen eine Vielzahl von Illusionen und Fehlwahrnehmungen, dass das visuelle System die aufgenommenen Informationen in vielfältiger Weise abwandelt. Diese Veränderungen dienen dazu, die Wahrnehmung relevanter Informationen zu verbessern. Durch diese Abweichungen von einer fotografischen Abbildung unserer Umwelt erhöhen sich unsere Überlebenschancen, von einer korrekten Wahrnehmung im Sinne einer eins-zu-eins Abbildung kann deshalb aber keinesfalls gesprochen werden. Auch die Annahme, dass es dem visuellen System darum geht, eine möglichst komplette Repräsentation unserer Umwelt darzustellen, muss aufgegeben werden. Vielmehr scheint der allergrößte Teil der von unseren Augen aufgenommenen Informationen nicht verarbeitet zu werden. Dass unsere Wahrnehmung der Umwelt sehr unvollständig ist, entspricht zwar nicht unserem alltäglichen Eindruck, lässt sich aber leicht nachweisen (Abbildung 1a und 1b, Simons und Resnik 2005). Die Lückenhaftigkeit unserer Wahrnehmung wird uns dabei von unserem Gehirn vorenthalten, der Alltagseindruck einer umfassenden Repräsentation der Umwelt erweist sich als Illusion.

Konzentration auf relevante Informationen

Für eine komplette Analyse der visuellen Informationsflut ist selbst ein Gehirn von der Größe des menschlichen nicht ausreichend. Deshalb hat sich ein System der Selektion ausgebildet: die Aufmerksamkeit. Damit können wir die Verarbeitungskapazitäten des Gehirns auf den Bruchteil der aufgenom-



Abb. 1a: Der Eindruck der Vollständigkeit unserer Wahrnehmung ist eine Fehleinschätzung. Der sorgfältige Abgleich, der nötig ist, um die Veränderung zwischen den beiden Fotografien (diese und folgende Seite) zu finden, ist ein Hinweis, dass trotz der hohen Auflösung die unsere Netzhäute liefern, die interne Repräsentation unserer äußeren Umwelt nur eine grobe Skizze ist und wir uns detaillierte Informationen bei Bedarf durch eine entsprechende Ausrichtung unserer Aufmerksamkeit und unserer Blickrichtung holen.

menen Informationen konzentrieren, der zu einem gegebenen Zeitpunkt für den Organismus relevant ist. Denn nicht die vollständige Verarbeitung aller Informationen ist für das Überleben wichtig, sondern die Verarbeitung relevanter Information. Daher definieren wir Aufmerksamkeit im Rahmen dieses Artikels als die selektive Modulation der Verarbeitung sensorischer Signale aufgrund ihrer Verhaltensrelevanz.

Die Leichtigkeit, mit der sich der Einsatz von Aufmerksamkeit im Alltag beschreiben lässt, täuscht über die Tragweite dieses Systems und die Komplexität seiner Umsetzung im Gehirn hinweg. Denn das Gehirn muss imstande sein, die Informationsverarbeitung, abhängig von den jeweiligen Verhaltensbedingungen, so zu selektieren und zu modulieren, dass im Wesentlichen nur die Informationen aus dem Aufmerksamkeitsfokus weiter verarbeitet werden.

Der Selektionsprozess, der den Entscheidungen zugrunde liegt, welche einlaufenden sensorischen Informationen eine interne Weiterverarbeitung erfahren sollen, spielt eine entscheidende Rolle in der Wahrnehmung. Er wirkt als der zentrale Pförtner, der den Zugang zu unserem hoch entwickelten visuellen Informationsverarbeitungssystem kontrolliert. Der Prozess ist dabei von bottom-up Aspekten, also Eigenschaften der einlaufenden sensori-

schen Signale, ebenso geprägt wie von top-down Einflüssen, die den Verhaltenszustand des Organismus widerspiegeln.

Die Forschung der letzten zwei Jahrzehnte hat gezeigt, dass der visuelle Kortex bei Primaten die Implementierung eines mehrstufigen Auswahlprozesses ist, in dem bottom-up Stimulusinformationen mit top-down Aufmerksamkeitsmodulation kombiniert wird, und so relevante Informationen durchgehend bevorzugt, betont und letztendlich auf Kosten von irrelevanten Informationen verarbeitet werden. Dieser Prozess verbindet sensorische Signale und Aufmerksamkeitsmodulation um eine integrierte Salienzkarte¹ zu erzeugen. Diese markiert dann interessante Bereiche innerhalb der internen Repräsentation unserer visuellen Umwelt und kann zur Orientierung bei Aufmerksamkeitssteuerungsprozessen dienen. In der integrierten Salienzkarte werden die statischen Eigenschaften des Systems (mit denen die bottom-up Salienz erfasst wird) mit den dynamischen Einflüssen, allen voran der Aufmerksamkeit kombiniert. Die resultierende Repräsentation der visuellen Umwelt ist eine gewichtete Darstellung der abgeschätzten relativen Bedeutung der Komponenten in dieser Umwelt. Diese Betonung auf die salientesten Aspekte der sensorischen Umwelt ist nicht immer eine richtige Annahme über deren Bedeutung für den Organismus,

aber es ist zumindest eine effiziente Nutzung der limitierten Verarbeitungskapazitäten, da Komponenten geringer Salienz aufgrund ihres schlechten Signal-Rausch-Verhältnisses mehr Verarbeitungskapazitäten binden.

Am Beginn des Systems, also in der Retina, scheint der Selektionsprozess allein durch bottom-up Stimulusaspekte gebildet zu werden. Insbesondere die Punkt-für-Punkt Repräsentation durch die Fotorezeptoren wird in eine Repräsentation konvertiert, die die Kanten betont. Diese Kompression wird durch die konzentrische Organisation der rezeptiven Felder der retinalen Ganglionzellen ermöglicht, da diese Kombination von aktivierenden und inhibierenden Bereichen besonders empfindlich für Ecken ist und neuronale Antworten auf homogene Flächen verhindert. Dieser Prozess setzt sich dann in der Großhirnrinde in Form von Neuronen fort, die eine ähnlich konzentrische Struktur von rezeptiven Feldern haben, aber auf Stimuluseigenschaften wie Orientierung und Bewegungsrichtung spezialisiert sind. Das Ergebnis eines solchen Prozesses eignet sich bereits als Grundlage für die Ausrichtung von räumlicher Aufmerksamkeit in einer visuellen Szene (Itti und Koch 2001).

Aufmerksamkeitseinflüsse

Nachdem die ersten Berichte von Aufmerksamkeitsmodulation sensorischer Verarbeitung in Arealen des visuellen Kortex vor etwa zwei Jahrzehnten erschienen waren, stellte sich die Frage, wie früh in der Verarbeitungskaskade Aufmerksamkeitseinflüsse nachzuweisen sind. In der Zwischenzeit gibt es mehrere elektrophysiologische und eine große Anzahl von funktionellen Bildgebungsstudien, die Aufmerksamkeitseinflüsse bereits im primären visuellen Kortex (V1) nachweisen (Treue 2003; McAdams und Reid 2005; Haynes et al. 2005). Das bedeutet, dass praktisch die gesamte visuelle Informationsverarbeitung durch Aufmerksamkeit beeinflusst ist. Eine rein sensorische Repräsentation der Umwelt scheint im visuellen Kortex von Primaten nicht zu existieren. Allerdings zeigt sich, dass die Stärke der Aufmerksamkeitsmodulation einem klaren Gradienten folgt. Mit zunehmender Verarbeitungshierarchieebene nimmt dieser Einfluss deutlich zu. Während Aufmerksamkeitseinflüsse auf die Aktivität von Zellen im frühen visuellen Kortex üblicherweise wenige Prozent ausmachen, sind neuronale Antworten auf unbeachtete Reize im präfrontalen und parietalen Kortex fast vollständig unterdrückt (Cook und Maunsell 2002; Everling et al. 2002).

Im Folgenden sollen die neuronalen Grundlagen von drei Aspekten der visuellen

¹ Salienz im engeren Sinne (hier als bottom-up Salienz bezeichnet) beschreibt einen Unterschied zwischen einem Reiz und seinem Kontext. Ein Reiz hoher Salienz unterscheidet sich dabei deutlich von seinem Umfeld, wie z.B. ein heller Punkt auf dunklem Hintergrund oder ein horizontaler Balken zwischen vertikalen Balken.

Aufmerksamkeit an aktuellen Ergebnissen vor allem aus dem medio-temporalen Areal MT der Großhirnrinde von Rhesus-Affen vorgestellt werden. MT liegt im sog. dorsalen Verarbeitungspfad des visuellen Kortex. Es ist außerhalb des primären visuellen Kortex das am besten untersuchte visuelle Areal und zeichnet sich durch seine Spezialisierung auf die Verarbeitung von visuellen Bewegungsinformationen aus (Born und Bradley 2005). Für Untersuchungen zur Interaktion sensorischer Signale mit Aufmerksamkeit eignet sich MT besonders, weil hier im Vergleich zu vielen anderen Arealen des visuellen Kortex die sensorische Verarbeitung besonders gut verstanden ist.

Räumliche Aufmerksamkeit

Untersuchungen zu den neuronalen Grundlagen eines solchen Selektionsprozesses haben sich dabei in der Vergangenheit vor allem auf räumliche Aufmerksamkeit konzentriert, d.h. auf die Modulation von Reizen aufgrund ihrer Position im visuellen Feld. Die schon von Jung 1954 geprägte Metapher eines Scheinwerferkegels der Aufmerksamkeit ist nach wie vor die griffigste Zusammenfassung der Essenz räumlicher Aufmerksamkeit. Aufmerksamkeit wirkt dabei als Verstärkung all der Reize, die sich im momentanen Fokus der Aufmerksamkeit befinden, während andere Reize in ihrer perzeptuellen Wirkung abgeschwächt werden. Ableitungen von Einzelzellen in den beiden Verarbeitungspfaden des visuellen Kortex in Rhesus-Affen, die darauf trainiert sind, Aufmerksamkeitsaufgaben durchzuführen, haben die neuronale Grundlage dieses Selektionsprozesses aufgezeigt. Wenn räumliche Aufmerksamkeit in das rezeptive Feld eines solchen Neurons gelenkt wird, kommt es oft zu einer erhöhten Aktivität der Zelle. Diese verstärkte Aktivierung der Zelle erfolgt als konstanter Faktor („gain“) unabhängig von der im rezeptiven Feld präsentierten Bewegungsrichtung und führt damit zu einer multiplikativen Veränderung der Tuningkurve der Zelle. Die in einem solchen Paradigma beobachteten gain-Änderungen liegen im Mittel bei etwa 10-20% in mittleren Arealen (wie V4 und MT) der Verarbeitungshierarchie im visuellen Kortex.

Werden zwei Reize im rezeptiven Feld präsentiert, die aufgrund ihrer sensorischen Eigenschaften von der Zelle unterschiedlich präferiert werden, so steigt die Aktivierung der Zelle, wenn die räumliche Aufmerksamkeit auf den bevorzugten Reiz gelenkt wird und fällt bei Ausrichtung der Aufmerksamkeit auf den anderen Reiz (Treue und Maunsell 1996; Reynolds et al. 1999). Räumliche Aufmerksamkeit ist also in der Lage, die relative

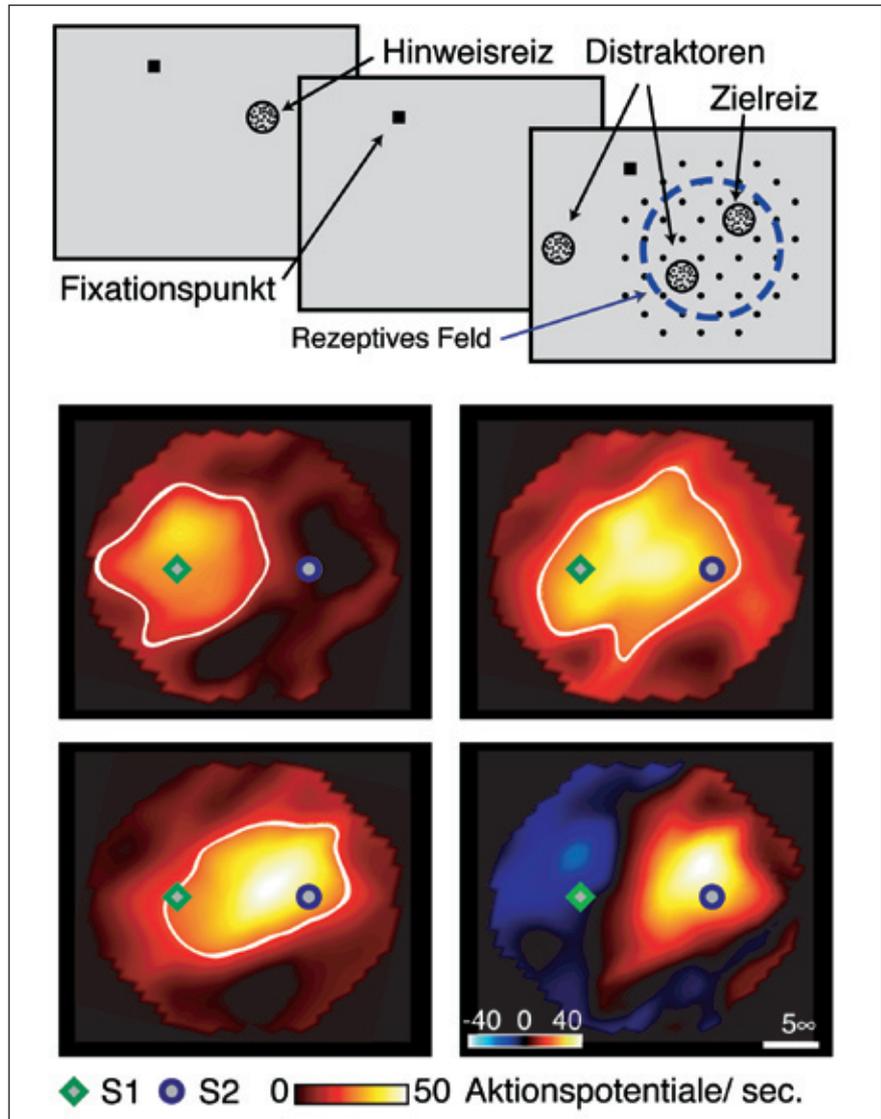


Abb. 2: Oberer Teil: Versuchsparadigma zur Untersuchung der Modulation von rezeptiven Feldern durch räumliche Aufmerksamkeit. Die drei grauen Rechtecke stellen symbolisch die Ereignisse im Zeitverlauf (von links nach rechts) auf einem Computer-Bildschirm vor dem Tier dar. Zunächst richtet der Affe seinen Blick auf den Fixationspunkt auf dem Bildschirm. Sodann wird kurzzeitig ein Hinweisreiz präsentiert. Dieser markiert die Bildschirmposition an der in diesem Versuchsdurchlauf der Zielreiz erscheinen wird. Bei den dann folgenden drei Reizen handelt es sich um Zufallspunktmuster die sich innerhalb einer stationären runden Blende bewegen. Während das Tier auf eine Änderung in der Bewegung des Zielreizes wartet, erscheinen in zufälliger Abfolge an den mit Punkten markierten Positionen jeweils kurz ein bewegtes Muster. Die Reaktion der Zelle auf diese Muster als Funktion ihrer Position beschreibt das rezeptive Feld.

Unterer Teil: Beispiel des rezeptiven Feldes (RF) eine Zelle in Area MT des visuellen Cortex. Die Antwortstärke des Neurons auf die kurzen Muster ist farbkodiert (von rot nach weiss: zunehmende Erregung, blau: Inhibition). Das rechte obere RF wurde während Versuchsdurchläufen ermittelt, in denen der Affe seine Aufmerksamkeit auf einen Zielreiz ausserhalb des RF gerichtet hatte. Das linke obere RF stammt aus Versuchsdurchläufen in denen das Tier seine Aufmerksamkeit auf die mit einem grünen Symbol markierte Position gerichtet hatte. Das linke untere RF stammt aus Versuchsdurchläufen in denen das Tier seine Aufmerksamkeit auf die mit einem blauen Symbol markierte Position gerichtet hatte. Das rechte untere RF ist die Subtraktion der beiden vorgenannten Ergebnisse. Die Daten zeigen eine deutliche Verschiebung des RF hin zu der jeweils innerhalb des RF beachteten Position. (modifiziert nach Womelsdorf et al., 2006)



Abb. 1b: Modifizierte Version der in Abbildung 1a gezeigten Fotografie. Obwohl die Änderung substantiell ist wird sie von den meisten Betrachtern erst nach mehrmaligem Vergleich mit der Originalabbildung entdeckt.

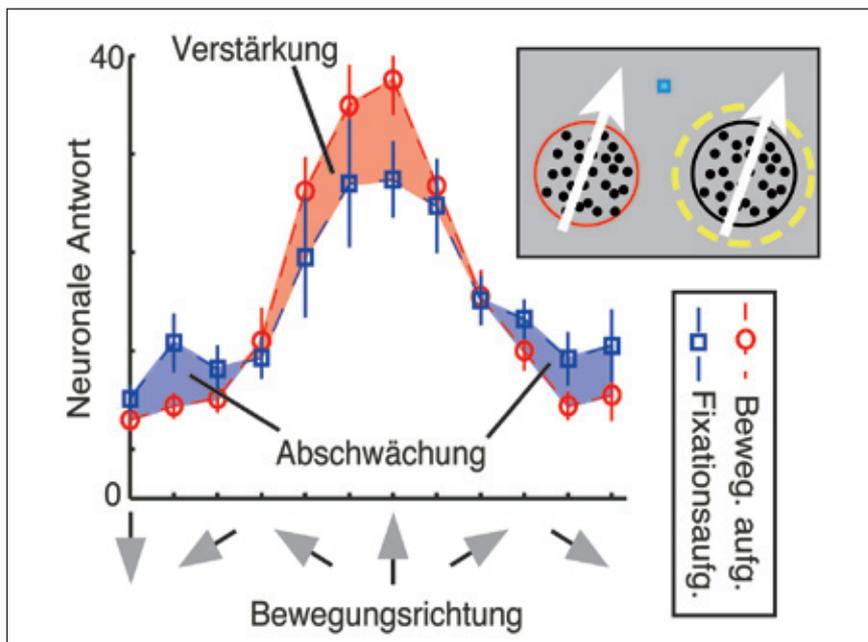


Abb. 3: Wirkung des ‚feature-similarity‘ Effekts. Rechts oben: In einem Stimulusparadigma zur Bestimmung von Eigenschafts-abhängiger Aufmerksamkeit richten Rhesus-Affen Ihre Aufmerksamkeit entweder auf einen Fixationspunkt (kleines blaues Quadrat) oder auf ein sich bewegendes Zufallspunktmuster (hier links) ausserhalb des rezeptiven Feldes (RF, gelber Kreis) eines MT-Neurons. Ein zweites Muster bewegt sich in dieselbe Richtung im RF. In verschiedenen Versuchsdurchläufen wird systematisch die Richtung der Bewegungsreize variiert und die Aktivierung des Neurons als Funktion der Bewegungsrichtung in den beiden Aufmerksamkeitsbedingungen gemessen und verglichen. Die rote Kurve zeigt, dass eine Ausrichtung der Aufmerksamkeit auf die Vorzugsrichtung des Neurons (hier Aufwärtsbewegung) zu einer Verstärkung der Antwort gegenüber der Fixationsbedingung führt, während Aufmerksamkeit auf die nicht präferierte Abwärtsbewegung das Neuron inhibiert. Die Aufmerksamkeitsmodulation des Neurons spiegelt damit die Ähnlichkeit zwischen der beachteten Richtung und der Vorzugsrichtung einer Zelle wieder. (modifiziert nach Martinez-Trujillo & Treue, 2004)

Bedeutung zweier Reize im rezeptiven Feld zu verändern. Aufgrund dieser Kombination von erhöhter (für den Zielreiz) und erniedrigter Effektivität (der Distraktoren) werden für mittlere kortikale Areale in solchen Versuchsparadigmen gain-Modulationen zwischen 50 und 100% beobachtet.

Eine sorgfältige Kartierung des rezeptiven Feldes von MT-Neuronen während der Ausrichtung von Aufmerksamkeit auf einen von zwei Stimuli im rezeptiven Feld hat ergeben, dass räumliche Aufmerksamkeit die Position und in kleinerem Umfang auch die Größe rezeptiver Felder beeinflusst. (Womelsdorf et al. 2006; Abbildung 2). Dadurch verschiebt sich der Mittelpunkt der rezeptiven Felder hin zum beachteten Reiz. Die zusätzlichen Verarbeitungsressourcen sollten einerseits die Qualität der, aus dem Aufmerksamkeitsfokus gelieferten, detaillierten Stimulusinformationen verbessern, sind aber andererseits möglicherweise die Ursache für eine perzeptuelle Überschätzung der Größe beachteter Reize (Anton-Erxleben et al., im Druck).

Nicht-räumliche Aufmerksamkeit

Unser visuelles System ist in der Lage, Aufmerksamkeit nicht nur räumlich auszurichten, d.h. einen bestimmten Bereich unserer visuellen Umwelt zu selektieren, sondern Aufmerksamkeit kann auch auf visuelle Eigenschaften (features) ausgerichtet werden. Dies nutzen wir z.B., um die sprichwörtliche Nadel im Heuhaufen zu suchen, also immer dann, wenn wir in einer vielfältigen visuellen Umwelt all die Stimuli vorselektieren wollen, die mit einem gesuchten Objekt möglichst viele Eigenschaften gemeinsam haben. Es ist diese räumliche Ungebundenheit, also die globale Beeinflussung der Verarbeitung visueller Reize, die eigenschaftsbasierte Aufmerksamkeit auszeichnet. Der erste eindeutige Nachweis eines neuronalen Korrelates gelang in einem Versuch, in dem Rhesus-Affen gelernt hatten, während der Ableitung der Aktivität einzelner MT-Neurone ihre räumliche Aufmerksamkeit auf einen Zielreiz außerhalb des rezeptiven Feldes des jeweiligen Neurons zu lenken (Treue und Martinez-Trujillo 1999). In einer Aufmerksamkeitsbedingung bewegte sich dieser Zielreiz in die Vorzugsrichtung des Neurons, während er in der anderen Bedingung in die Gegenrichtung lief. Gleichzeitig wurde ein verhaltensirrelevanter Reiz im rezeptiven Feld präsentiert. Ein Vergleich der beiden Aufmerksamkeitsbedingungen zeigte, dass die MT-Neurone im Durchschnitt etwa 15% stärker reagierten, wenn das Tier sich auf einen Zielreiz konzentrierte, der in die Vorzugsrichtung lief. Dies bedeutet, dass die Ausrichtung eigenschaftsbasierter

Aufmerksamkeit dazu führt, dass selbst Neurone, deren rezeptives Feld nicht mit dem Aufmerksamkeitsfokus überlappt, moduliert werden, nämlich, wenn sie eine sensorische Präferenz für die beachtete Eigenschaft (also in diesem Fall für die Richtung einer visuellen Bewegung) haben. Die neuronale Aktivität wird dann erhöht, wenn es eine gute Übereinstimmung zwischen der beachteten Eigenschaft (z.B. Aufwärtsbewegung, die Farbe Rot oder eine bestimmte Orientierung eines Balkens etc.) und der sensorischen Präferenz des Neurons gibt. Dieser Zusammenhang ist die Kernaussage des feature-similarity gain Modells. Dieses geht davon aus, dass die Ausrichtung von Aufmerksamkeit die Sensitivität (und damit die neuronale Reaktion auf einen Reiz) all der Neurone erhöht, die verhaltensrelevante Information codieren, also z.B. Neurone, deren Vorzugsrichtung mit der momentan beachteten Bewegungsrichtung übereinstimmt. Gemäß diesem Modell lässt sich das Vorzeichen und die absolute Größe der Aufmerksamkeitsmodulation aufgrund des Verhältnisses von sensorischer Präferenz und der momentanen Aufmerksamkeitsausrichtung vorhersagen (Abbildung 3, Treue und Martinez-Trujillo 1999; Martinez-Trujillo und Treue 2004). Dabei betrachtet das Modell die räumliche Position eines Reizes ebenfalls als eine Eigenschaft, die mehr oder weniger gut mit der räumlichen Präferenz des Neurons (dem rezeptiven Feld) übereinstimmen kann.

Effektiver Kontrast: die Zusammenführung von bottom-up und top-down Salienz

Die oben beschriebenen Aufmerksamkeitsmodulationen neuronaler Aktivität führen alle dazu, dass die Aktivität und die Synchronizität innerhalb derjenigen Nervengruppen zunehmen, die die beachteten Stimulusattribute präferieren (Maunsell und Treue 2006; Womelsdorf und Fries 2007). Gleichzeitig werden die komplementären Zellgruppen, also all diejenigen Neurone, die einen entgegengesetzten Stimulus präferieren, gehemmt. Als Konsequenz wird die neuronale Repräsentation von beachteten Reizen verstärkt und die von unbeachteten Reizen abgesenkt, ein Prozess, der in seiner generellen Wirkung dem entspricht, was mit sensorisch salienten Reizen durch die oben erläuterten bottom-up Codierungsstrategien auch passiert. Die offensichtliche Ähnlichkeit der beiden Systeme (top-down und bottom-up) unterstützt die Hypothese, dass sie beide zu einer gemeinsamen Salienzkarte beitragen, in der die Signale von den einzelnen Objekten unserer Umwelt nicht durch deren absolute

Stärke sondern durch die Salienz, also die Signalstärke relativ zum unmittelbaren Umfeld gewichtet wird. Diese Repräsentation der Signalstärke wird dann durch Aufmerksamkeit moduliert, indem die bottom-up Salienz aufgrund der Verhaltensrelevanz der jeweiligen Reizposition (d.h. der Lage relativ zum Aufmerksamkeitsfokus) bzw. der besonderen Eigenschaften des Stimulus angepasst wird. Eine Reihe von Studien sowohl in V4 als auch in MT, also im ventralen und dorsalen Verarbeitungspfad, finden, dass die Ausrichtung von Aufmerksamkeit auf einen visuellen Reiz eine Veränderung der neuronalen Antwort hervorruft, die der entspricht, die durch einen erhöhten Stimuluskontrast erreicht würde (Reynolds et al. 2000; Marti-

nez-Trujillo und Treue 2002; Williford und Maunsell 2006). Aufmerksamkeit moduliert also den effektiven Kontrast. Aufgrund der charakteristischen S-förmigen Kontrast-Antwort-Funktion visueller Neurone führt eine Veränderung des effektiven Kontrastes, also eine horizontale Verschiebung der Kontrast-Antwort-Funktion dazu, dass Aufmerksamkeit nicht bei allen Reizkontrasten zu gleich starken Veränderungen in den Antworten der Neurone führt, sondern sich bei Reizen mittleren Kontrastes besonders stark auswirkt. Daraus ergibt sich zum einen eine hervorragende Übereinstimmung mit einer psychophysischen Studie (Carrasco et al. 2004), die mit einem eleganten Versuchsdesign nachweisen konnte, dass die Ausrichtung von

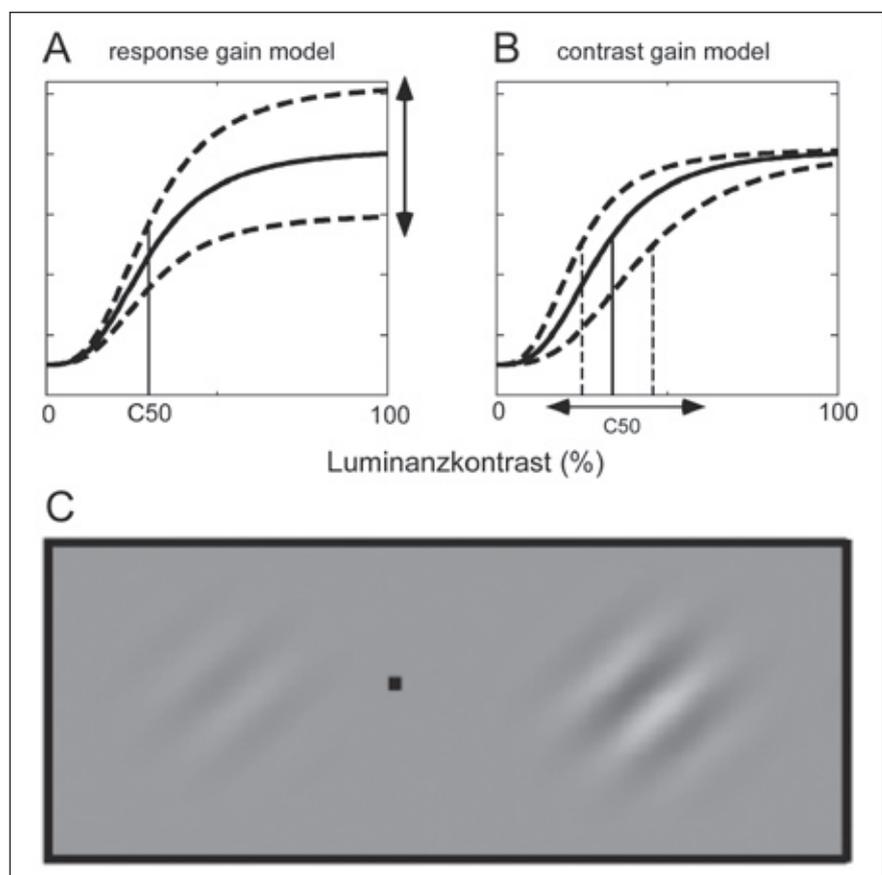


Abb. 4: Die Ähnlichkeit zwischen der Wirkung einer Kontrasterhöhung eines Reizes und der Zuwendung von visueller Aufmerksamkeit. A und B beschreiben zwei Modelle der Wirkung von Aufmerksamkeit auf Kontrast-Antwort-Kurven visueller Neurone. A beschreibt ein Modell in dem Aufmerksamkeit die Antwortstärke eines Neurons moduliert, also die Kurve in der Vertikalen skaliert. B beschreibt ein Modell in dem Aufmerksamkeit den effektiven Kontrast eines Reizes moduliert, also die Kurve horizontal verschiebt. Mehrere Studien favorisieren das Modell B, d.h. ein unbeachteter Reiz eines bestimmten Kontrasts hat die gleiche Wirkung wie ein beachteter Reiz mit geringerem Kontrast. Diese Erhöhung des wahrgenommenen Kontrastes lässt sich perceptuell nachweisen. Sie führt dazu, dass das linke Streifenmuster in C von Humanprobanden dann als gleich mit dem rechten Muster empfunden wird, wenn nur dem linken Muster Aufmerksamkeit geschenkt wird. Der Effekt ist hier nicht direkt sichtbar, weil bei einem direkten Vergleich beiden Mustern Aufmerksamkeit geschenkt wird (Details siehe Carrasco et al., 2004).



Aufmerksamkeit auf einen visuellen Reiz zu einer Erhöhung des wahrgenommenen Kontrasts des Reizes führt. Zum anderen erklärt diese Wirkung von Aufmerksamkeit, warum in vielen psychophysischen Studien (siehe z.B. Nothdurft 2000) hoch saliente Reize wenig Aufmerksamkeitszuwendung brauchen, während dieselben Reize eingebettet zwischen ähnlichen Distraktoren nur wahrgenommen werden, wenn Aufmerksamkeit direkt auf sie gerichtet ist.

Zusammenfassung und Ausblick

Unser Verständnis für die neuronalen Grundlagen von Aufmerksamkeitseinflüssen im visuellen Kortex hat sich seit den frühen Studien, die von einer seriellen Separierbarkeit von sensorischer Verarbeitung und Aufmerksamkeit ausgingen, stark weiterentwickelt. So zeigen Einzelzellableitungen aus Rhesus-Affen und funktionelle Bildgebung beim Menschen, dass Aufmerksamkeit die kortikale Verarbeitung visueller Informationen bereits auf den frühesten Verarbeitungsebenen beeinflusst. Die Art (Verstärkung oder Inhibition) und Stärke der Aufmerksamkeitsmodulation lässt sich dabei mittels des feature-similarity gain Modells vorhersagen. Dieses postuliert, dass die Erregbarkeit (der gain) einer Zelle durch einen visuellen Reiz in dem Maß zunimmt, in dem die Ähnlichkeit zwischen den sensorischen Präferenzen der Zelle (Lage des rezeptiven Feldes, Vorzugsorientierung, -farbe und -bewegungsrichtung etc.) und den für den Organismus zurzeit interessanten visuellen Eigenschaften (features) steigt.

Der Einfluss von Aufmerksamkeit scheint sich in der integrierten Salienzkarte abzubilden, also einer Repräsentation der Umwelt, die jeden Punkt nach dem lokalen Eigenschaftskontrast und seiner momentanen Verhaltensrelevanz gewichtet. Diese Karte erlaubt dem visuellen System die Zusammenführung großer Mengen an Informationen. Die Karte bietet außerdem eine effiziente Codierung für die potenziell interessantesten Informationen. Aber die Integration von bottom-up Salienz und top-down Aufmerksamkeit führt auch dazu, dass die Abwesenheit von Aufmerksamkeit wie ein reduzierter Stimuluskontrast wirkt. Dies bietet eine Erklärung für die Beobachtung, dass hoch saliente Reize auch ohne Aufmerksamkeitszuwendung verarbeitet werden, während Aspekte von komplexen natürlichen Szenen mit niedriger inhärenter Salienz oft nicht wahrgenommen werden.

Trotz dieser Erkenntnisse bleiben viele Fragen noch offen. So gibt es für die (neben räumlicher und eigenschaftsbasierter Aufmerksamkeit) dritte Form der Aufmerksamkeitsselektivität, die objektbasierte

Aufmerksamkeit, zwar eine große Zahl von psychophysischen Untersuchungen, aber bisher nur wenige physiologische Erkenntnisse (Roelfsema et al. 1998; Katzner et al. 2006). In ähnlicher Weise haben Studien mit funktionaler Bildgebung diverse Netzwerke aus Arealen vor allem im parietalen und frontalen Kortex identifiziert, die an der Steuerung von Aufmerksamkeitsprozessen beteiligt sein sollen. Einzelzellableitungen aus diesen Arealen stehen aber gerade erst am Anfang und so bleibt offen, in welcher Weise diese Areale zum Aufmerksamkeitssystem beitragen. Die schnellen Fortschritte der letzten Jahre lassen uns aber optimistisch hoffen, dass die oben skizzierte Grundlagenforschung an Menschen und Rhesus-Affen in zunehmendem Maße Beiträge zur Diagnose und Therapie der vielen klinische Manifestation von Aufmerksamkeitsdefiziten leisten kann.

Literatur

- Anton-Erxleben, K., Henrich, C., & Treue, S. (2007). Attention changes perceived size of moving visual patterns. *J. Vision*, in print
- Born, R.T., & Bradley, D.C. (2005). Structure and function of visual area MT. *Ann. Rev. Neurosci.*, 28, 157-189.
- Boynton, G.M. (2005). Attention and visual perception. *Curr. Opin. Neurobiol.*, 15 (4), 465-469.
- Carrasco, M., Ling, S., & Read, S. (2004). Attention alters appearance. *Nature Neurosci.*, 7 (3), 308-313.
- Everling, S., Tinsley, C., Gaffan, D., & Duncan, J. (2002). Filtering of neural signals by focused attention in the monkey prefrontal cortex. *Nature Neurosci.*, 5, 671-676.
- Itti, L., & Koch, C. (2001). Computational modelling of visual attention. *Nature Reviews Neurosci.*, 2, 194-203.
- Martinez-Trujillo, J.C., & Treue, S. (2002). Attentional modulation strength in cortical area MT depends on stimulus contrast. *Neuron*, 35, 365-370.
- Martinez-Trujillo, J.C., & Treue, S. (2004). Feature-based attention increases the selectivity of population responses in primate visual cortex. *Curr. Biol.*, 14, 744-751.
- Maunsell, J.H.R., & Treue, S. (2006). Feature-based attention in visual cortex. *Trends in Neurosci.*, 29 (6), 317-322.
- McAdams, C.J., & Maunsell, J.H.R. (2000). Attention to both space and feature modulates neuronal responses in macaque area V4. *J. Neurophysiol.*, 83, 1751-1755.
- McAdams, C.J., & Reid, R.C. (2005). Attention modulates the responses of simple cells in monkey primary visual cortex. *J. Neurosci.*, 25 (47), 11023-11033.
- Nothdurft, H.C. (2000). Saliency from feature contrast: Additivity across dimensions. *Vis. Res.*, 40 (10-12), 1183-1201.
- Reynolds, J.H., Chelazzi, L., & Desimone, R. (1999). Competitive mechanisms subserve attention in macaque areas V2 and V4. *J. Neurosci.*,

19 (5), 1736-1753.

- Reynolds, J.H., Pasternak, T., & Desimone, R. (2000). Attention increases sensitivity of V4 neurons. *Neuron*, 26, 703-714.
- Treue, S. (2003). Visual attention: the where, what, how and why of saliency. *Curr. Opin. Neurobiol.*, 13, 428-432.
- Treue, S., & Martinez-Trujillo, J.C. (1999). Feature-based attention influences motion processing gain in macaque visual cortex. *Nature*, 399 (6736), 575-579.
- Treue, S., & Maunsell, J.H.R. (1996). Attentional modulation of visual motion processing in cortical areas MT and MST. *Nature*, 382 (6591), 539-541.
- Williford, T., & Maunsell, J.H.R. (2006). Effects of spatial attention on contrast response functions in macaque area V4. *J. Neurophysiol.*, 96, 40-54.
- Womelsdorf, T., Anton-Erxleben, K., Pieper, F., & Treue, S. (2006). Dynamic shifts of visual receptive fields in cortical area MT by spatial attention. *Nature Neurosci.*, 9 (9), 1156-1160.
- Womelsdorf, T., & Fries, P. (2007). The role of neuronal synchronization in selective attention. *Curr. Opin. Neurobiol.*, 17, 154-160.

Eine vollständige Literaturliste kann bei den Autoren angefordert werden.

Kurzbiographien

Stefan Treue: geb. 1964, Studium der Biologie in Frankfurt und Heidelberg. 1986/87 Graduate student am Dept. of Zoology, Duke Univ., USA. 1987-1992 Doktorand bei Richard A. Andersen, Dept. Brain & Cognitive Sciences, MIT, USA. 1992 Promotion "Encoding surfaces from motion in the primate visual system", 1992/1993 Postdoc am MIT, 1993-1995 Postdoc bei John Maunsell, Baylor College of Medicine, Houston, 1995-2001 Leiter der Nachwuchsgruppe 'Kognitive Neurowissenschaften' Tübingen, 2000 Habilitation Tierphysiologie, 2000/01 Lehrstuhlvertretung Tierphysiologie Tübingen. Seit 2001 Direktor des Deutschen Primatenzentrums (DPZ), Leiter der Abteilung Kognitive Neurowissenschaften am DPZ, C4-Professor für Kognitive Neurowissenschaften und Biopsychologie, Fakultät für Biologie, Universität Göttingen.

Thilo Womelsdorf: geb. 1974, Studium der Psychologie in Bochum. 2001-2004 Doktorand bei Stefan Treue, Abteilung Kognitive Neurowissenschaften des Deutschen Primatenzentrums (DPZ), Göttingen. 2004 Promotion "The influence of spatial attention on neuronal receptive field structure within macaque area MT". Seit 2005 Postdoc bei Pascal Fries, F.C. Donders Center for Cognitive Neuroimaging, Nijmegen, Niederlande.

Julio C. Martinez-Trujillo: geb. 1967,



1985–91 Studium der Medizin in Havana, Kuba. 1992–1994 Fellowship in Klinischer Neurophysiologie bei Pedro Valdes-Sosa, Cuban Neuroscience Center, Havana. 1996–2000 Doktorand bei Stefan Treue, Tübingen. 2000 Promotion “Effects of attention on single cell responses in areas MT and MST in macaque monkey visual cortex”, 2000-2004 Postdoc bei Douglas Crawford und John Tsotsos, York University, Toronto, Kanada, Seit 2004 Assistant Professor of Physiology, Leiter des Labors für Kognitive Physiologie, Fakultät für Medizin, McGill University, Montreal, Kanada.

Korrespondenzadresse

Prof. Dr. Stefan Treue
Deutsches Primatenzentrum GmbH
Kellnerweg 4, 37077 Göttingen
Tel.: + 49 (0) 551 3851 117
Fax: + 49 (0) 551 3851 183
E-Mail: treue@gwdg.de

ARTIKEL DES QUARTALS

Vorgestellt von Roland Strauß, Johannes Gutenberg-Universität Mainz, Institut für Zoologie III – Neurobiologie, Colonell.-Kleinmannweg 2, 55099 Mainz

Maplike representation of celestial E-vector orientations in the brain of an insect

Stanley Heinze und Uwe Homberg

Erschienen in *Science* 2007 February 16, 315:995-997

Uwe Hombergs präzise camera lucida Rekonstruktionen von Neuronen des Zentralkomplexes im Heuschreckengehirn haben mich immer schon fasziniert. Nun tritt zur Schönheit der Neuroanatomie (Abbildung 1A) eine faszinierende Geschichte zur Funktion der polarisationsempfindlichen Neurone im Zentralkomplex für die Orientierung nach dem Sonnenkompass. Die hier aufgezeigte kartenartige Repräsentation wäre bestens geeignet, um die Orientierung des Kopfes relativ zur Sonne zu signalisieren. Unterschiedliche Spezies von Vögeln, Fischen, Kopffüßern, oder eben Gliedertieren können die Polarisationsrichtung von linear polarisiertem Licht wahrnehmen

und damit navigieren. Diese Polarisationsrichtung hat ein festes Muster relativ zur Sonne und wandert mit ihrem Tagesgang. Insekten besitzen spezialisierte dorsale Augenregionen zur Aufnahme der E-Vektor-Orientierung. In der neuen Arbeit wird gezeigt, dass diese Information aus den beiden Augen im Zentralkomplex integriert wird. Mit intrazellulärer Elektrophysiologie in Kombination mit neuroanatomischen Methoden fanden Heinze und Homberg eine topographische Repräsentation der E-Vektor-Orientierung in der in zwei mal acht Spalten organisierten Protocerebralbrücke des Zentralkomplexes, der mit seinem spiegelsymmetrischen Aufbau die

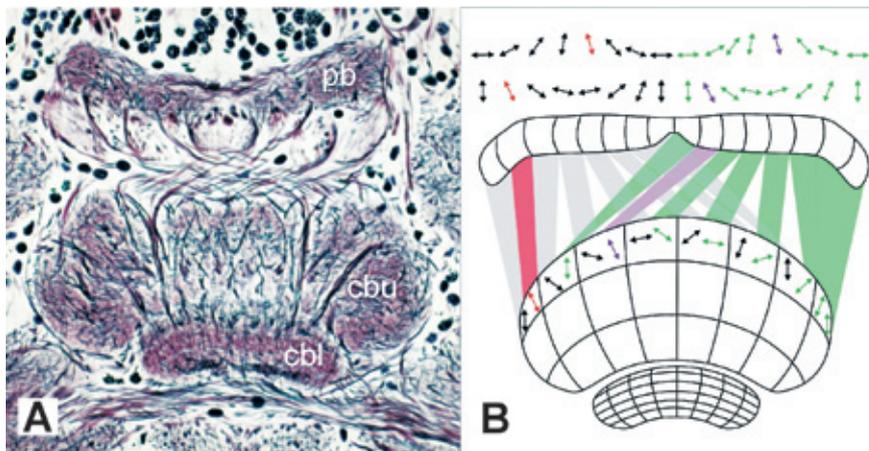


Abb. 1: A) Bodian-Färbung des Zentralkomplexes der Heuschrecke. pb Protocerebralbrücke; cbu / cbl obere / untere Einheit des Zentralkomplexes. B) Zusammenfassung der wichtigsten Ergebnisse. Die Orientierung des E-Vektors, der den Tieren im Zenit präsentiert wird, wird topographisch in den Spalten der Protocerebralbrücke repräsentiert. Die Repräsentationen in tangentialen TB1-Neuronen (obere Pfeilreihe) und kolumnären CP-Neuronen (mittlere Reihe) sind um ca. 90° gegeneinander verschoben. Gezeigt sind die Orientierungen, die zur höchsten Feuerrate führen. CPU1-Neurone projizieren auch in den oberen Teil des Zentralkomplexes.

Mittellinie des Gehirns überspannt. Jede Spalte deckt einen Winkelbereich von etwa 23°-26° ab (Abbildung 1B).

Bei ihren elektrophysiologischen Ableitungen von Zentralkomplex-Neuronen trafen die Marburger Forscher immer wieder zwei wichtige Klassen von polarisationsempfindlichen Neuronen an: einen TB1 genannten Typ von Tangentialneuronen der Protocerebralbrücke und einige Typen von kolumnären Neuronen. Die TB1-Neurone haben ein typisches Verzweigungsmuster: In der Brücke arborisieren sie mit varikosen, also vermutlich präsynaptischen Endigungen in genau einer Spalte auf jeder Seite. Wird auf der einen Seite die äußerste Spalte innerviert, so ist es auf der anderen Seite die innerste, wird die zweit äußerste innerviert, so ist es kontralateral die zweit innerste usw. Es gibt also einen Satz von homologen TB1-Neuronen mit einem Rasterschub von jeweils einer Spalte. Die beiderseits an die varikosen innervierten Spalten angrenzenden Spalten werden von demselben Neuron nicht innerviert, von den übrigen Spalten werden sechs bis acht von feinen, glatten Arborisationen innerviert. Alle TB1-Neurone weisen zudem varikose Arborisationen außerhalb der Brücke im sogenannten posterioren optischen Tuberkel auf, ein Gehirngebiet, das mit der akzessorischen Medulla in den optischen Loben in Verbindung steht.

Das Muster der Innervierung fand seine Entsprechung in physiologischen Eigenschaften der TB1-Neurone. Bei den Ableitungen wurde den fixierten Tieren ein rotierender E-Vektor im Zenit geboten. Alle TB1-Neurone zeigten Gegenpolcharakteristik, das heißt, ein gegebenes Neuron feuert jeweils minimal unter 90° zu der E-Vektor-Orientierung, die die maximale Feuerrate hervorbringt. Die Bestorientierung wiederum korrelierte von Neuron zu Neuron linear mit der Lage der varikosen Verzweigungen in der Brücke. Die acht Spalten einer Brückenseite deckten 182°±71° ab.

Nachdem die vermutlichen Ausgangsgebiete der TB1-Neurone eine E-Vektor-Karte in der Brücke erzeugen, haben Heinze und Homberg nach möglichen postsynaptischen Partnern der TB1-Neurone in der Brücke gefahndet. Bei drei Zelltypen wurden sie fündig. Alle drei sind Gegenpolneurone. Sie innervieren jeweils eine Spalte der Brücke sowie eine Region außerhalb des Zentralkomplexes, welche in der Heuschrecke lateraler akzessorischer Lobus (LAL) genannt wird. Der CPU1 genannte Zelltyp hat glatte Endigungen in je einer Spalte



der Protocerebralbrücke und zusätzlich in zwei benachbarten Kolumnen des oberen Teils des Zentralkörpers, sowie varikose Endigungen im kontralateralen LAL. Der elektrophysiologisch untersuchte Satz von homologen CPU1-Neuronen bildet wiederum eine Karte, die um 101° gegen die Karte der TB1-Neurone verschoben ist. Die Zelltypen CP1 und CP2 unterscheiden sich von CPU1 dadurch, dass sie keine Kontakte im Zentralkörper besitzen und jeweils andere, definierte Unterregionen des LAL innervieren. Die zusammengefassten Daten der CP1- und CP2-Neurone lassen ebenfalls eine kartenartige Repräsentation erkennen, die 111° gegen die Karte der TB1-Neurone verschoben ist. Die einfachste Erklärung für die Verschiebung um ca. 90° wäre eine inhibitorische Verschaltung der TB1 auf die kolumnären Neurone. Entsprechende potenziell inhibitorische Neurotransmitter konnten die Autoren nachweisen.

Unter freiem Himmel gibt es einen direkten Bezug zwischen der hier gezeigten Aktivität polarisationsempfindlicher Neurone und der Orientierung des Kopfes der Heuschrecke, allerdings ist die Information zweideutig (Modulo- 180°). In einer parallelen zweiten Arbeit (Kinoshita et al. 2007, *J. Exp. Biol.* 210: 1350-61) zeigen Homberg und Mitarbeiter aber, dass polarisationsempfindliche Neurone in Eingangsstrukturen zum Zentralkomplex zusätzlich komplexe Farbkodierungseigenschaften haben und hierdurch möglicherweise die Sonnenhemisphäre von der Antisonnenhemisphäre des Himmels unterscheiden können.

Die hier gezeigte räumliche Repräsentation in einem Insektengehirn führt auf ein Niveau der Komplexität sensorischer Verarbeitung, wie man dies eher einem Vertebratengehirn zugetraut hätte. Anders als bei Ratten, in denen Kopfrichtungs-kodierende Neurone relativ zur Umwelt für jede neue Umgebung rekaliert werden, handelt es sich bei dem Heuschreckensystem um einen globalen 180° -Kompass.

In der oberen Einheit des Zentralkörpers kommt es durch die Verschaltung der CPU1-Neurone zu einer hochinteressanten Möglichkeit der Verrechnung. Die Autoren weisen darauf hin, dass in Lernversuchen an stationär fliegenden *Drosophila* Liu et al. (2006, *Nature* 439: 551-6) gezeigt hatten, dass dort in verschiedenen Schichten jeweils unterschiedliche Eigenschaften eines bei Anflug durch einen Hitzestrahel bestrafte visuellen Objekts abgelegt werden. Die gelernten Eigenschaften könnten nun mit einer Raumrichtung im globalen System verknüpft werden, so dass

ein bestimmter Winkelbereich mit dem gefährlichen Objekt zukünftig vermieden werden könnte.

Die Neurowissenschaftliche Gesellschaft gratuliert zu diesem hoch spannenden Einblick in das Insektengehirn.

Kurzbiographien

Stanley Heinze: Studium der Biologie an der Philipps-Universität Marburg von 1999-2005 als Stipendiat der Studienstiftung des Deutschen Volkes. 2002 Auslandsstudienjahr an der Charles Darwin University in Darwin, Australien. Diplomarbeit in der Arbeitsgruppe von Uwe Homberg zum Thema: „Charakterisierung polarisations-



Stanley Heinze

sensitiver Interneurone im Gehirn der Wüstenheuschrecke.“ Seit 2005 Arbeit an der Dissertation bei Uwe Homberg zum Thema: „Integration von visueller Information im Zentralkomplex der Wüstenheuschrecke.“ 2006 Teilnahme am Kurs ‚Neural Systems and Behavior‘ am MBL in Woods Hole, USA.

Uwe Homberg: 1972-1978 Studium der Biologie an der Technischen Universität Hannover und Freien Universität Berlin; Diplomarbeit 1978 und Promotion 1982 an der FU Berlin bei Joachim Erber; Dissertation über die physiologische und morphologische Charakterisierung von Interneuronen im Bereich des Zentralkörpers der Honigbiene. 1979 Teilnahme am Kurs „Neural Systems and Behavior“ am MBL in Woods Hole, USA. 1984-1988 Postdoktorand bei John



Uwe Homberg

Hildebrand an der Columbia University in New York und an der University of Arizona, Tucson, USA; dort Arbeiten zur Anatomie und Immunocytochemie des olfaktorischen Systems des Tabakschwärmers. 1988-1991 wissenschaftlicher Mitarbeiter bei Werner Rathmayer, Universität Konstanz; Arbeiten zur funktionellen Charakterisierung des Zentralkomplexes im Heuschreckengehirn. 1991 Habilitation im Fach Zoologie an der Universität Konstanz. 1991-1995 Heisenberg-Stipendiat der Deutschen Forschungsgemeinschaft an der Universität Konstanz und Regensburg; Beginn der Arbeiten zum circadianen System und zum Polarisationssehssystem der Madeiraschabe und Wüstenheuschrecke. 1995-1997 Vertretung des Lehrstuhls für Biologie I an der Fakultät für Biologie und Vorklinische Medizin der Universität Regensburg. Seit 1997 Professor für Neurobiologie und Ethologie an der Universität Marburg und Leiter der gleichnamigen Arbeitsgruppe. Seit 2000 ist Uwe Homberg Adjunct Professor der ARL Division of Neurobiology der University of Arizona.

Korrespondenzadresse

Prof. Dr. Uwe Homberg
Philipps-Universität Marburg
Fachbereich Biologie -
Neurobiologie/Ethologie
Karl-von-Frisch-Str. 8
35032 Marburg
Tel.: + 49 (0) 6421 28 23402
Fax: + 49 (0) 6421 28 28941
E-Mail: homberg@staff.uni-marburg.de



Uli Schwarz (1934 – 2006)

Joachim-Volker Höltje

Im Alter von 72 Jahren ist Prof. Dr. Uli Schwarz am 21. Dezember 2006 gestorben, nachdem er fast zwei Jahre tapfer gegen die Folgen einer komplizierten Herzoperation gekämpft hatte. Wir trauern um einen liebenswerten, einfühlsamen Menschen und einen kreativen, begeisterungsfähigen, außerordentlichen Wissenschaftler, der sein Arbeitsgebiet international geprägt hat.

Uli Schwarz, emeritierter Direktor am Max-Planck-Institut für Entwicklungsbiologie, Direktor des Shanghai Institute for Advanced Studies of the Chinese Academy of Sciences, Honorarprofessor der Universität Tübingen, des Shanghai Institute of Cell Biology und des Peking Institute of Chemistry sowie Träger der silbernen Medaille der Universität Tübingen hat unzählige Wissenschaftler im internationalen Feld inspiriert und gehörte in Tübingen zu den prägenden Persönlichkeiten der Max-Planck-Institute. Er übte darüber hinaus in Tübingen eine Art Brückenfunktion zwischen der Universität und den Max-Planck-Instituten aus und hat auf diese Weise zahlreiche erfolgreiche Forschungsk Kooperationen zwischen biomedizinischen Wissenschaftlern beider Einrichtungen angebahnt. Das Interesse und die daraus erwachsende Leidenschaft, die Komplexität, ja Raffinesse aber auch Schönheit biologischer Systeme zu studieren, hatte er von seinem Doktorvater Prof. Dr. Wolfhard Weidel übernommen, bei dem er nach einem Pharmazie-Studium promovierte. Ihm folgte er auch in seinem wichtigsten Forschungsthema, der Bakterienzellwand, nach. Weidel hatte gezeigt, dass für die Stabilität und Form der Bakterienzelle ein ungewöhnliches, beutelförmiges Makromolekül aus über Peptidbrücken zu einem Maschengeflecht verknüpften Zuckersträngen verantwortlich ist, das er Murein Sacculus genannt hat. Wie Uli Schwarz dann zeigen konnte, erfordern Wachstum und Teilung der Bakterienzelle, dass das Exoskelett, der Murein Sacculus, durch die konzertierte Aktion von Murein aufbauenden und schneidenden Enzymen, den Mureinsynthasen und Hydrolasen, gleichzeitig erweitert und schließlich in der Zellmitte geteilt wird. Die Aufklärung der Feinstruktur des Mureins, die Isolierung und Charakterisierung der beteiligten Enzyme und die Ausarbeitung eines hypothetischen Modells für die bakterielle Morphogenese haben internationale Anerkennung gefunden. Insbesondere trugen die Erkenntnisse auch dazu bei, die Mechanismen der Penicillin

induzierten Bakteriolyse besser zu verstehen. Die Ergebnisse aus seinem Labor konnten von der pharmazeutischen Forschung genutzt werden, um gezielter neue Antibiotika zu entwickeln, die, vergleichbar mit dem Penicillin, hochspezifisch antibakteriell wirken. Tübingen war durch die Arbeiten von Wolfhard Weidel, Ulf Henning, Peter Overath, Volkmar Braun und auch ganz wesentlich von Uli Schwarz zu einem international anerkannten Zentrum der bakteriellen Zellwandforschung geworden. Uli Schwarz hatte ein breites Interesse an Bio-



Uli Schwarz

logie und suchte immer die Herausforderung, sich mit neuen Systemen zu beschäftigen. So fiel es ihm leicht, sein vielleicht für ihn wichtigstes Arbeitsgebiet, die Biochemie der Bakterienzellwand abzugeben (das Glück, die Arbeiten auf diesem Gebiet fortsetzen und übernehmen zu können fiel dem Autor dieser Zeilen Mitte der 70er Jahre zu). Uli Schwarz selber widmete sich zu dieser Zeit der Erforschung der Zell-Zell-Wechselwirkung bei der Entwicklung neuronaler Strukturen. Dies war und ist ein zentrales Thema der Neurobiologie. Er hat auf diesem Gebiet gemeinsam mit Kollegen am Max-Planck-Institut für Entwicklungsbiologie eine neue und erfolgreiche Forschungsrichtung etabliert. Eine der Hauptfragen war die Erklärung regionalspezifischer Verschaltungen von Neuronen, wie sie im Gehirn so häufig anzutreffen sind; im Speziellen war es das Ziel, zu verstehen, wie im Hühnerembryo die topographische Projektion von der Retina auf das optische Tektum zustande kommt. Vielen jüngeren Wissenschaftlern wurde seine Abteilung zum

Sprungbrett für eine breitere internationale Anerkennung: Willi Halfter, Ysander von Boxberg, Chris Redies, Elisabeth Pollerberg und der früh verstorbene Werner Hoch, um nur einige zu nennen. Auch ein ganz anders geartetes Forschungsgebiet hat er mit Begeisterung in seine Abteilung integriert. Er gab Stas Gorb, heute am Max-Planck-Institut für Metallforschung in Stuttgart, die Möglichkeit, eine inzwischen sehr erfolgreiche Arbeitsgruppe zu etablieren, die unter anderem die biomechanischen Eigenschaften von Oberflächen der Insektenbeine, die beim Anheften und Krabbeln der Insekten an ihrer Umgebung eine Rolle spielen, zu untersuchen.

Nicht nur in seinem Institut verstand es Uli Schwarz, verschiedenste Forschungsfelder miteinander zu verbinden, auch außerhalb war er immer bemüht, neue Kooperationen durch Wissenschaftlertausch und die Planung gemeinsamer Forschungsprojekte in die Wege zu leiten. Er knüpfte zahlreiche internationale Kontakte, unter vielen besonders mit Polen, Spanien, Japan und China. Er suchte das Gespräch mit den Kollegen und brachte sich dabei immer wieder mit unorthodoxen Ideen ein, die nicht selten zu neuen, weiterführenden experimentellen Ansätzen Anlass gaben. So schätzten die Kollegen ihn, denn er war nicht nur ein unterhaltsamer Gesprächspartner, seine Kreativität war eine Quelle erfrischender Denkanstöße. In den letzten Jahren konzentrierte sich Uli Schwarz auf den wissenschaftlichen Austausch mit China. Schon in den 80er Jahren wurde auf seine Initiative hin durch Zusammenarbeit der Chinesischen Akademie der Wissenschaften (Academia Sinica) mit der Max-Planck-Gesellschaft eine Gastlabor im Shanghai Institute of Cell Biology eingerichtet. Hier konnten deutsche Wissenschaftler mit allen in China zu der Zeit schwer zu erhaltenden Apparaten und Feinchemikalien ausgestattet vor Ort forschen. Dies gab den chinesischen Wissenschaftlern am Institut die Möglichkeit, mit den Gästen aus dem Ausland engen Gedankenaustausch zu führen, zu einer Zeit, wo dies eigentlich noch fast unmöglich war. Trotz vieler, auch politischer Schwierigkeiten, ließ sich Uli Schwarz nicht entmutigen und erreichte schließlich, dass im März 2002 das Shanghai Institute for Advanced Studies gegründet wurde. Als Gründungsdirektor dieses Institutes organisierte Uli Schwarz zahlreiche internationale Symposien und Workshops zu aktuellen, meist interdisziplinären Forschungsproblemen, zu denen neben hochkarätigen Wissenschaftlern aus dem Ausland immer viele junge chinesische Forscher eingeladen wurden. Wer immer das Glück hatte, einmal an einem solchen Workshop teilnehmen zu dürfen, wird sich gerne an die herzliche und offene Diskussionsatmosphäre

erinnern. Hierzu trug auch die Ausstrahlung des alten Gebäudes aus der französischen Kolonialzeit bei, das Uli Schwarz mit viel Hingabe zu einem Kleinod im Moloch Shanghai umbauen ließ. Der unermüdete Einsatz von Uli Schwarz für die wissenschaftliche Zusammenarbeit der Chinesischen Akademie der Wissenschaften und der Max-Planck-Gesellschaft wurde mit der Verleihung des höchsten Preises für internationale Zusammenarbeit der Chinesischen Regierung gewürdigt.

Uli Schwarz war ein kunstsinniger Mensch. Das prägte auch sein Umgebung, die Labors

aber auch das Gästehaus. Er selbst hat sich eine erlesene, kleine Kunstsammlung aufgebaut mit Arbeiten von Jakob Bräckle (Uli Schwarz ist in Biberach geboren), Fritz Ruoff, Horst Janssen, Alfred Hrdlicka bis zu zeitgenössischen chinesischen Künstlern (Shen Fan). Seine Mitarbeiter hat er, großzügig wie er immer war, daran teilnehmen lassen, durch Einladungen zu Theaterabenden, Konzerten in Bebenhausen oder zu Ausstellungsbesuchen in die Staatsgalerie Stuttgart. Wenn es zu Spannungen oder Zerwürfnissen unter den Mitarbeitern gekommen war, nahm er sich

immer die Zeit, geduldig klärende Gespräche zu führen und zu vermitteln. Drastische Entscheidungen waren nicht seine Art.

Wir werden uns an Uli Schwarz gerne erinnern und ihm dankbar sein, dass er im harten Konkurrenzkampf unter den Wissenschaftlern menschliche Qualitäten hoch gehalten hat, nicht zuletzt durch sein persönliches Beispiel.

Prof. Dr. Joachim-Volker Hölzje
Albert-Schweitzer-Weg 4
72108 Rottenburg

Werner J. Schmidt (1950 – 2007)

Andreas Mayerhofer und Beate Kretschmer

Am 16. April 2007 verstarb in Tübingen plötzlich und völlig unerwartet Prof. Dr. Werner J. Schmidt, Leiter der Abteilung Neuropfarmakologie am Zoologischen Institut der Universität Tübingen, im Alter von 57 Jahren. Mit Werner Schmidt ist ein beherzter Wissenschaftler, ein begeisterter Zoologe und ein wunderbarer Mensch viel zu früh mitten aus dem Leben gerissen worden.

Werner Jürgen Schmidt wurde am 24. März 1950 in Ulm geboren, wo er auch seine Schulzeit verbrachte und sein Abitur ablegte.

Er entschied sich für das Studium der Biologie an den Universitäten Tübingen und Freiburg, welches er mit der Diplomarbeit „Experimentelle Beeinflussung des Verhaltens beim Frettchen (*Putorius furo* L.) durch Neuroleptika (Haloperidol, Clozapin, Chlorpromazin)“ unter Anleitung von Prof. Dr. F.P. Möhres und Dr. R. Apfelbach erfolgreich abschloss. Es folgte die Dissertation mit dem Titel „Über den Einfluß von Neuropfarmaka (D-Amphetamin, Maprotilin, L-DOPA und Haloperidol) auf Auslösbarkeit und Steuerung des Beutefangverhaltens beim Frettchen (*Putorius furo* L.)“ unter der gleichen Betreuung.

Hier zeigte sich bereits der Hang zur Neuropfarmakologie, der er bis zu seinem Tode treu geblieben ist. Nach seiner Habilitation über die „Steuerung des Verhaltens durch Neurotransmitter“ war er zunächst Professor für das Fach Neurobiologie an der Universität Stuttgart. 1988 wurde er nach Tübingen an das Zoologische Institut der Universität berufen und wurde Leiter der Abteilung Neuropfarmakologie am Lehrstuhl Tierphysiologie. Werner Schmidt war einer der Pioniere auf dem Fachgebiet der Neuropfarmakologie und erlangte hier sein internationales Renomee.



Werner J. Schmidt

Die Forschungsrichtung von Werner Schmidt lag insbesondere auf dem Gebiet der Neurotransmitter Dopamin und Glutamat und deren Interaktionen bei der Pathogenese von Abhängigkeitserkrankungen, Parkinsonkrankheit und Schizophrenie.

Im Detail befassten sich seine wichtigsten Arbeiten mit der Suchtforschung und der Entwicklung neuartiger Strategien zur Therapie des unwiderstehlichen Verlangens nach der Suchtdroge („Craving“). Werner Schmidt war hier ebenfalls einer der ersten, die den Paradigmenwechsel von der „negative Reinforcement-Hypothese“ zur „positive Reinforcement-Hypothese“ herbeiführten. In modernen Suchtentstehungshypothesen geht man deshalb nicht mehr davon aus, dass die Drogeneinnahme eine ‚Flucht‘ vor den Entzugssymptomen darstellt, sondern dass sie vielmehr von dem oben erwähnten ‚Craving‘, dem Verlangen nach Belohnung, getrieben

wird. In diesem Zusammenhang wurden in der Abteilung wichtige Arbeiten durchgeführt, wie dieses ‚Craving‘ pharmakologisch behandelt werden könnte. Hier ist beispielsweise die Behandlung mit Acamprosat zu erwähnen oder die Rekonsolidierungsblockade, auf welche sich insbesondere seine neuesten Forschungsstrategien konzentrierten. Die Verhaltenssensitivierung (wo er erst kürzlich eine hervorragende Übersichtsarbeit zusammen mit Richard Beninger veröffentlichte) gehörte als möglicher Schlüsselmechanismus der Suchtentstehung, aber auch der Pathogenese der Schizophrenie, ebenfalls in seinen Fokus.

Ferner galt seine Aufmerksamkeit der Rolle von Dopamin als Lernsignal innerhalb der Basalganglien. Im Fokus stand dabei insbesondere die Progression der Parkinsonsymptomatik (Katalepsiesensitivierung), aber auch die Ausbildung des so genannten Suchtgedächtnisses und der damit verbundenen besonderen Form des impliziten Lernens, des sog. Gewohnheitslernens, unterstreichen die Relevanz dieser sehr speziellen, jedoch im Alltag wichtigen Lernform

Aus seiner Tätigkeit sind mehr als 200 Publikationen hervorgegangen, 2006 wurde er für seine Verdienste für den Max-Planck-Forschungspreis für Neuromodulation und Verhalten nominiert.

Die Neurobiologie und Förderung von Nachwuchswissenschaftlern lagen Werner Schmidt sehr am Herzen: Er war Gründungs- und Vorstandsmitglied des Graduiertenkollegs „Neurobiologie“ und des Graduiertenkollegs „Bioethik“ in Tübingen, und einer der Initiatoren der internationalen Graduiertenschule für Neuro- und Verhaltenswissenschaften, außerdem war er lange Jahre Vertrauensdozent der Reinhold-und-Maria-Teufel-Stiftung zur Vergabe von Preisen und Sachmitteln zur Förderung wissenschaftlichen Nachwuchses.

Insgesamt kannten wir Werner Schmidt als äußerst wissenschaftsbegeisterten Menschen. Von bahnbrechenden Errungenschaften in der Wissenschaft war er stets sehr beeindruckt;



seine Begeisterung fand natürlich auch Eingang in Prüfungsfragen: „Wissen Sie, wer den ‚Vagusstoff‘ entdeckt hat? Es gab sogar einen Nobelpreis dafür!“. Die Nobelpreisvergabe für Physiologie und Medizin 2000 war noch beeindruckender: dass Arvid Carlsson, Paul Greengard und Eric R. Kandel für ihre Arbeiten über die Signaltransduktion im Nervensystem mit der höchsten Auszeichnung belohnt wurden, wurde mit einem Sektumtrunk in der Abteilung gebührend gefeiert.

Werner Schmidt war als international renommierter Wissenschaftler Mitglied in zahlreichen neurowissenschaftlichen, zoologischen und pharmakologischen Gesellschaften. Hier sind insbesondere seine Amtszeit 2001-2007 als Sprecher der Sektion

Neuropharmakologie und –Toxikologie der Neurowissenschaftlichen Gesellschaft und seine aktuelle Präsidentschaft der Europäischen Gesellschaft für Verhaltenspharmakologie (EBPS) zu erwähnen. Als Präsident der EBPS bereitete er deren Jahrestagung vor, welche nun in diesem Herbst in Tübingen in seinem Angedenken stattfinden wird.

Werner Schmidt war mit Leib und Seele Neuropharmakologe, aber ebenso ein passionierter Zoologe: Wir durften dies in einer Vielzahl von Begebenheiten mit ihm teilen, sei es durch einen Kurzvortrag über die Bedeutung der Hirschkäfer bei einer ungewöhnlichen Befreiung aus dem Sekretariatsrechner, oder als Beschützer der im Dachgebälk des alten Instituts lebenden Marderfamilie. Das

Fernglas und das Vogel-Bestimmungsbuch waren stets in greifbarer Nähe (obwohl er letzteres nicht unbedingt brauchte) und eingehende Beobachtungen des Flugverhaltens des Rüttelfalken oder von Singvögeln machten sein Interesse über die Neuropharmakologie hinaus eindrucksvoll deutlich.

Wir verlieren mit Werner Schmidt einen großartigen Mentor und wunderbaren Freund, welcher viel zu früh aus seinem Leben gerissen wurde. Er bleibt uns für immer in Erinnerung.

*Andreas Mayerhofer und Beate Kretschmer
Abteilung Neuropharmakologie
Universität Tübingen
Auf der Morgenstelle 28E, 72076 Tübingen*

Gründung des Interdisciplinary Center for Neuroscience (ICN) in Frankfurt am Main

Herbert Zimmermann und Thomas Deller

Im November 2006 nahm das Frankfurter Zentrum für Interdisziplinäre Neurowissenschaft – Interdisciplinary Center for Neuroscience (ICN) – im Rahmen eines wissenschaftlichen Symposiums offiziell seine Arbeit auf. Das ICN verbindet die in Frankfurt tätigen Neurowissenschaftler und setzt damit die lange und ungebrochene Tradition der Hirnforschung in Frankfurt fort. Diese Tradition geht zurück auf den jüdischen Nervenarzt Ludwig Edinger (1855-1918), der in Frankfurt das Neurologische Institut, das älteste Hirnforschungsinstitut Deutschlands, gründete. Bereits im Jahre 1902 hatte er zunächst in den Räumen der Dr. Senckenbergischen Anatomie, einer Stiftung des Arztes Johann Christian Senckenberg (1707-1772) zur Förderung des öffentlichen Gesundheitswesens, ein eigenes Labor eingerichtet. 1907 finanzierte er die Einrichtung eines Stockwerks in der neu erbauten Dr. Senckenbergischen Pathologie, in der sein „Neurologisches Institut“ Platz fand. Edinger hatte die Vision, eine Brücke zwischen Hirnforschung und Psychologie zu schlagen. Er war mit diesem ehrgeizigen Ziel einer der ersten interdisziplinären Hirnforscher und seiner damaligen Zeit weit voraus. 1912 gehörte er zu den Stiftern der Frankfurter Goethe-Universität und errichtete für den Unterhalt seines Instituts die Ludwig-Edinger-Stiftung. Edinger gilt als Pionier der vergleichenden Neuroanatomie

und war Inhaber des ersten Ordinariats für Neurologie in Deutschland.

Die aktuelle Neuroszene in Frankfurt ist außerordentlich aktiv und vielfältig. Sie umfasst Institutionen aus vier Fachbereichen der Universität, die drei Abteilungen des Max-Planck-Instituts für Hirnforschung, neurowissenschaftliche Gruppierungen des Frankfurt Institute for Advanced Studies (FIAS) und Arbeitsgruppen aus der pharmazeutischen Industrie. Der Neurostandort Frankfurt zeichnet sich durch die traditionell fruchtbare Zusammenarbeit zwischen der Universität und dem Max-Planck-Institut für Hirnforschung aus. Das Frankfurter Max-Planck-Institut für Hirnforschung hat seine Wurzeln in der durch Oskar Vogt 1898 in Berlin gegründeten Neurologischen Zentralstation und dem 1914 in Berlin eingerichteten Kaiser-Wilhelm-Institut für Hirnforschung. Im Jahre 2010 wird das Max-Planck-Institut für Hirnforschung sein neues Gebäude beziehen, das räumlich in unmittelbarer Nähe des Biozentrums und des Biologicums mit der Neurobiologie des Fachbereichs Biowissenschaften angesiedelt sein wird.

Eine wichtige Bereicherung der Frankfurter Forschungslandschaft stellt das 2005 neu ins Leben gerufene und überwiegend durch Spenden finanzierte Frankfurt Institute for Advanced Studies (FIAS) dar. Im Mittelpunkt der wissenschaftlichen Arbeit des FIAS steht



die Erforschung komplexer Systeme in der belebten und unbelebten Natur. Die dort angesiedelten neurowissenschaftlich orientierten Gruppierungen befassen sich insbesondere mit der theoretische Analyse komplexer Hirnfunktionen.

Die Gruppierungen des ICN repräsentieren die Neurowissenschaften in ihrer Breite. Die methodischen und konzeptionellen Ansätze reichen von der Grundlagenforschung auf molekularer und zellulärer Ebene über die Systemanalyse und psychologische Forschung bis hin zur klinischen Forschung. Schwerpunkte der Frankfurter Hirnforschung liegen im Bereich der Neurodegenerations- und -regenerationsforschung, der kognitiven Neurowissenschaft mit dem Einsatz modernster Imaging-Verfahren innerhalb des neu eingerichteten „Brain Imaging Center“, der Altersforschung unter besonderer Berücksichtigung der Pathologie kognitiver Prozesse und der Analyse von Entwicklung und Plastizität des Nervensystems, der zellulären und molekularen Steuerung der zirkadianen Rhythmik, der Therapie von Durchblutungsstörungen des Gehirns, der Schmerzbehandlung, der synaptischen Kommunikationsmechanismen und der theoretische Neurobiologie.

Das ICN bildet eine wichtige Klammer für disziplinübergreifende Forschungsansätze und deren institutionelle Zuordnung. Es fungiert gleichzeitig als Forum und Schrittmacher. Ziel des ICN ist es, Ergebnisse aus den einzelnen Forschungsbereichen gezielt auszutauschen, gemeinsame Forschungsziele zu identifizieren, fachübergreifend Fragestellungen

abzustimmen und das Netzwerk zwischen den beteiligten Frankfurter Einrichtungen zu stärken. Zusätzlich zu regelmäßigen Vortragsveranstaltungen und Seminaren bietet das ICN Mitgliedern und Mitarbeitern eine interne Infrastruktur, die über eine Internet-Plattform (Methoden- und Experten-Datenbanken, Diskussionsforum, Veranstaltungs-Ankündigungen) den Methodenaustausch und die Kommunikation zwischen den neurowissenschaftlichen Arbeitsgruppen fördert. Das ICN pflegt Verbindungen zu europäischen und auch weltweit vergleichbaren Zentren und unterstützt seine Mitglieder bei der Gründung von Konsortien im Rahmen des Europäischen Rahmenprogramms.

Ein weiteres wichtiges Ziel des ICN ist es, das vorhandene Wissen und Know-how an junge Wissenschaftlerinnen und Wissenschaftler weiterzugeben. Neben den bereits angesprochenen Kommunikationsmöglichkeiten sind hier konkrete Trainingsmaßnah-

men (Methodenkurse) und die Einrichtung eines interdisziplinären Masterstudiengangs Neurowissenschaften geplant, an dem sich Dozenten aus allen Fachbereichen beteiligen werden. Eine öffentliche Vorlesungsreihe und ein Newsletter informieren die allgemeine Öffentlichkeit über die neuesten Entwicklungen in der Hirnforschung.

Dem ICN gehören gegenwärtig 40 Professoren/innen und Arbeitsgruppenleiter/innen an, aus der Goethe-Universität, dem Max-Planck-Institut für Hirnforschung, dem FIAS und der Frankfurter Pharmaforschung mit circa 200 wissenschaftliche Mitarbeitern/innen und Doktoranden/innen. Der Vorstand ist entsprechend fachübergreifend ausgerichtet mit Prof. Herbert Zimmermann (Institut für Zellbiologie und Neurowissenschaft) als geschäftsführendem Direktor und Prof. Thomas Deller (Institut für Klinische Neuroanatomie), Prof. Monika Knopf (Institut für Psychologie) und Prof. Helmuth Steinmetz (Klinik für Neurologie)

als stellvertretenden Geschäftsführern. Beraten und regelmäßig evaluiert wird das ICN durch einen hochrangig besetzten wissenschaftlichen Beirat. Die Universität Frankfurt unterstützt die administrativen und konzeptionellen Maßnahmen des ICN finanziell; das ICN wird seine finanzielle Basis aber auch durch die Einwerbung von Spenden verbreitern.

Nähere Einzelheiten und insbesondere eine Darstellung der wissenschaftlichen Arbeiten in den einzelnen Arbeitsgruppen und der unterschiedlichen Aktivitäten des Zentrums finden sich unter <http://www.icn-frankfurt.de/>.

Korrespondenzadresse

Prof. Dr. Herbert Zimmermann
 Universität Frankfurt, Inst. für Zellbiol. & Neurowissenschaften, AK Neurochemie
 Max-von-Laue-Str. 9, 60438 Frankfurt/M.
 Tel./Fax.: + 49 (0) 69 7982-9602 / -9606
 E-Mail: h.zimmermann@cns.uni-frankfurt.de

SFB 654: Plastizität und Schlaf

Jan Born

Wissenschaftliches Konzept

Rund ein Drittel seines Lebens schläft der Mensch. Wozu Schlaf notwendig ist, ist bisher aber völlig ungeklärt. Der gemeinsam durch die Universitäten Lübeck und Kiel getragene Sonderforschungsbereich 654 „Plastizität und Schlaf“ basiert auf der Hypothese: „Schlaf bildet Gedächtnis“. Die bisherige Forschung in diesem Bereich weist auf die fundamentale Bedeutung des Schlafs für die Langzeitgedächtnisbildung hin. Gedächtnisbildung wird dabei als ein elementarer biologischer Prozess verstanden, der in solchen Systemen stattfindet, in denen der Organismus für Reize („Stressoren“) längerfristig Reaktionsstrategien herausbilden muss. Schlaf bietet grundsätzlich optimale Bedingungen für Gedächtnis bildende Prozesse, weil hier im Gegensatz zur Wachphase Interaktionen mit Umweltreizen und damit potenzielle Störungen der Gedächtnisbildung und der zugrunde liegenden plastischen Prozesse auf ein Minimum reduziert werden.

Biologische Gedächtnisprozesse lassen sich allgemein in drei Phasen gliedern: (i) in die Lernphase (Enkodierung), in der akute Verarbeitungsprozesse zu einer ersten labilen Gedächtnisrepräsentation des Stimulus führen, (ii) in die Konsolidierungsphase, die zu einer Verfestigung und damit zum Überdauern der Gedächtnisrepräsentation führt, und (iii) in die

Abrufphase, in der das gespeicherte Material bei entsprechendem Kontext erinnert wird. Während im Wachzustand für die möglichst effiziente Gestaltung der Interaktion des Organismus mit seiner Umwelt Lern- und Abruffunktionen optimiert werden, optimiert Schlaf speziell die Konsolidierung von Gedächtnis. Es wird angenommen, dass im Schlaf stattfindende Konsolidierungsprozesse einen aktiven Modus der Verarbeitung repräsentieren, der mitunter zu einer substanzialen Reorganisation der Gedächtnisrepräsentation führt. Die Verlegung der Konsolidierung in die Schlafphase hat ihre Ursache in der Inkompatibilität zwischen Prozessen akuter Stimulusverarbeitung (im Rahmen von Lernen und Abruf) und Konsolidierungsprozessen, da beide Prozesse auf dieselben zellulären Systeme bzw. Netzwerke rekurren. Die akute Verarbeitung von Stimuli wird im Schlaf weitestgehend unterdrückt.

Gedächtnisbildung ist ein allgemeiner biologischer Prozess, der nicht nur im Nerven- bzw. neurobehavioralen System stattfindet, sondern auch in anderen organismischen Systemen, in denen sich langfristig adaptive „Strategien“ der Regulation herausbilden. Gedächtnisbildung findet daher nicht nur im Gehirn - für Dinge, die im Wachzustand erlebt wurden - statt, sondern z.B. auch im Immunsystem, in welchem ein Langzeitgedächtnis für bestimmte

Antigene gebildet wird, oder im metabolischen System. Im Rahmen der homöostatischen Regulation metabolischer Prozesse wird das Gedächtnis durch die Sollwerte (Setpoints) dieser Regelsysteme repräsentiert, die sich langfristig destabilisieren können - wie es sich z.B. in der Gewichtszunahme bei der Adipositas ausdrückt - und die dementsprechend auch konsolidierenden Einflüssen unterworfen sind. In dem SFB werden auf drei Ebenen die die Bedeutung des Schlafs für Gedächtnis konsolidierende Prozesse und die zugrunde liegenden plastischen Mechanismen untersucht. Dies sind die neurobehaviorale Ebene, die metabolische und die immunologische Ebene. Die weiterführende Hypothese ist, dass die Regulation Gedächtnis bildender plastischer Prozesse auf diesen drei Ebenen zumindest teilweise (a) durch vergleichbare systemische Mechanismen und (b) durch ähnliche Signalmoleküle vermittelt wird. Beispielsweise hemmt das Stresshormon Cortisol nicht nur die Konsolidierung expliziter Erlebnisse im neurobehavioralen System. Es hemmt auch die Ausbildung einer adaptiven Immunantwort einschließlich der Differenzierung von Memory-Zellen und führt zu Gewichtszunahme. Die Hemmung der Freisetzung von Cortisol durch Schlaf und insbesondere durch den Tiefschlaf ist daher eine Ursache für die verbesserte Gedächtnisbildung im Schlaf.

Ziele

Im Rahmen des skizzierten Konzeptes verfolgt der SFB 654 drei langfristige Forschungsziele:



1. Es soll für alle drei interessierenden Ebenen gezeigt werden, dass Schlaf-Gedächtniskonsolidierung verstärkt.
2. Es soll gezeigt werden, welche Mechanismen der Gedächtnisfunktion des Schlafs und der damit verbundenen Plastizität zugrunde liegen.
3. Es soll schließlich durch Studien an ausgewählten Patientengruppen ein direkter Transfer der Forschung in den klinisch-medizinischen Bereich ermöglicht werden.

Wir erwarten langfristig, dass die Forschung im Rahmen des SFB die Haupthypothese einer Gedächtnisfunktion des Schlafes fundiert und dass es gelingt, diese Funktion des Schlafes auch von Einflüssen zirkadianer Rhythmen zu trennen. Wir erwarten weiterhin, dass einige der Kernmechanismen, die der Gedächtnisbildung im Schlaf zugrunde liegen, identifiziert werden. Von besonderer Bedeutung ist die Frage, ob im Organismus vergleichbare oder, je nach Typ des Stressors, gänzlich unterschiedliche Mechanismen der Gedächtnisbildung wirksam sind.

Ein übergeordnetes Anliegen des SFB besteht zudem darin, den direkten Transfer der Forschungsergebnisse in den Anwendungsbereich zu unterstützen. Erkenntnisse aus Grundlagenstudien sollen gezielt genutzt werden, um in klinisch orientierten Folgestudien daraus ableitbare schlafmedizinische Interventionen zu evaluieren. Dieser aktive Transfer bezieht sich dabei nicht nur auf Erkrankungen, bei denen Schlafstörungen direkt im Vordergrund stehen (z.B. primäre Insomnie), sondern auch auf solche Erkrankungen wie etwa die Schizophrenie, die Hypertonie oder die Adipositas, bei denen Defizite konsolidierender bzw. plastischer Mechanismen in den interessierenden Systemen vermutlich einen zentralen Bestandteil der Pathologie bilden. Beispielsweise zeigen die im Rahmen des SFB laufenden Forschungsarbeiten, dass Cholinesterasehemmer (wie Physostigmin), die die Verfügbarkeit des Neurotransmitters Acetylcholin im synaptischen Spalt erhöhen, die im Tiefschlaf stattfindende Konsolidierung von Gedächtnisinhalten im hippocampusabhängigen deklarativen Gedächtnissystem unterdrücken. Die Stoffe verbessern aber die bei Wachheit stattfindende Aufnahme (Enkodierung) deklarativer Gedächtnisinhalte. Acetylcholinesterasehemmer stellen eine Substanzklasse dar, die bevorzugt für die Behandlung von deklarativen Gedächtnisdefiziten bei Patienten mit M. Alzheimer eingesetzt werden und wegen ihrer Nebenwirkungen in der Praxis gerne vor der Schlafphase eingenommen werden. Die vorliegenden Ergebnisse legen nahe, dass diese Praxis in der Tat kontraindiziert ist und sogar zu einer Verschlechterung deklarativer Ge-

dächtnisleistungen bei diesen Patienten führt. Denn eine effiziente Behandlung müsste sich auf die Wachphase konzentrieren.

Andere Forschungsprojekte des SFB zielen auf den Einsatz schlafinterventioneller Methoden bei der Behandlung der posttraumatischen Belastungsstörung oder zur Verbesserung des Impferfolges ab. Weitere Arbeiten gehen über das medizinische Setting hinaus und untersuchen Möglichkeiten des Einsatzes von Schlaf zur Verbesserung der Lernleistungen im schulischen Bereich. Bereits durch geringe Veränderungen des Schlafverhaltens lassen sich bei Kindern und Jugendlichen beträchtliche, bildungsrelevante Steigerungen des Gedächtnisses erzielen.

Entstehung und Profil

Der SFB 654 wurde im Jahr 2005 an den Universitäten Kiel und Lübeck eingerichtet. Er ist im Kern aus der im Jahr 2002 gegründeten DFG-Forscherguppe FOR 457 „Gedächtnisbildung im Schlaf“ hervorgegangen. Während das Rahmenkonzept der Forschergruppe übernommen wurde, hat die Forschung mit der Einrichtung des SFB deutliche Akzentuierungen hinsichtlich bestimmter inhaltlicher und methodischer Aspekte erfahren. Konzentrierten sich die Arbeiten der Forschergruppe – vor allem im neurobehavioralen Bereich – weitgehend auf die Frage, ob Schlaf überhaupt Gedächtniskonsolidierung verstärkt, so steht nun zusätzlich die Untersuchung der plastischen neuronalen Prozesse im Vordergrund, die diese Konsolidierungsfunktion des Schlafes vermitteln. Dazu wird die zuvor ausschließlich humanexperimentelle Forschung nun durch die gezielte Integration von tier- und *in-vitro*-experimentellen Ansätzen ergänzt.

Mit dem SFB 654 wurde erstmals eine Forschungsstruktur geschaffen, die die biomedizinische Forschungskompetenz der Universitätscampi Kiel und Lübeck in einem breiten, interdisziplinären Forschungsfeld in synergistischer Weise zusammenführt. Außerdem beteiligen sich an dem SFB Wissenschaftler des Forschungszentrums Borstel. In dem SFB wird thematisch ein weltweit einmaliger, interdisziplinär und klinisch orientierter Forschungsansatz verfolgt. Es werden im Rahmen des SFB derzeit 16 Projekte gefördert – acht auf der neurobehavioralen Ebene, von denen vier Projekte neuropsychologisch und vier neurophysiologisch orientiert sind, vier Projekte auf der immunologischen Ebene, drei Projekte auf der metabolischen Ebene sowie ein Zentralprojekt. Die Projekte der neurobehavioralen Ebene stützen sich auf eine Vielfalt unterschiedlichster neurowissenschaftlicher

Methoden. Klinisch-bildgebende Verfahren wie fMRT und EEG werden eingesetzt, um Einflüsse von Schlaf und Schlafstadien auf die Reorganisation von Gedächtnisrepräsentationen von explizitem Wissen, gelernten sensomotorischen Assoziationen sowie motorischen Fertigkeiten zu beschreiben. Weitere Projekte nutzen die Tiefenhirnstimulation und intracraniale EEG-Ableitungen bei Patienten, um neuronale gedächtnisbildende Prozesse im Schlaf zu identifizieren. Über das Zentralprojekt steht dem SFB zudem ein tierexperimentelles elektrophysiologisches Labor zur Verfügung, mit dem neuronale Mechanismen der interessierenden Gedächtniskonsolidierungsprozesse bei Ratten und Mäusen, einschließlich transgener Mäuse, durchgeführt werden.

Unter den Projektleitern sind Neurologen, Psychiater, Psychologen, Biologen, Biochemiker, Internisten, Physiker und Ingenieure. Viele der Projekte sind bereits intern interdisziplinär strukturiert, indem sie Wissenschaftler und Projektleiter unterschiedlicher Provenienz zusammenführen. Dem SFB gehören weiterhin rund 70 Doktoranden, wissenschaftliche und technisch-wissenschaftliche Mitarbeiter aus dem biomedizinischen bzw. neurowissenschaftlichen Bereich an. Im Aufbau befindet sich ein Begleitstudienprogramm „Interdisciplinary Approaches to the Biology of Sleep“, welches den Doktoranden des SFB die Möglichkeit bieten soll, im Rotationsverfahren die in den verschiedenen Projekten verwendeten Methoden praktizierend kennen zu lernen.

Prof. Dr. Jan Born (Universität Lübeck, Neuroendokrinologie) und Prof. Dr. Joseph Aldenhoff (Universität Kiel, Psychiatrie) sind die derzeitigen Sprecher des SFB. Dem Vorstand gehören außerdem an: Prof. Dr. J. Westermann (Universität Lübeck, Anatomie), Prof. Dr. H.L. Fehm (Universität Lübeck, Medizinische Klinik I) und Prof. G. Deuschl (Universität Kiel, Neurologie).

Korrespondenzadressen

Prof. Dr. Jan Born
 Institut für Neuroendokrinologie
 Universität Lübeck
 Ratzeburger Allee 160, Haus 23a
 23538 Lübeck
 Tel./Fax: + 49 (0) 451 500 3639 /-3640
 E-Mail: born@kfg.mu-luebeck.de

Prof. Dr. Josef Aldenhoff
 Klinik für Psychiatrie und Psychotherapie
 Universitätsklinikum Schleswig-Holstein
 – Campus Kiel
 Niemansweg 147, 24105 Kiel
 Tel./Fax: + 49 (0) 431 597 2551 /-2568

2008

In collaboration with EJM,
the European Journal of Neuroscience
(<http://www.blackwellpublishing.com/ejn>)
we are launching a Young Researchers
Prize in 2008: the "FENS EJM Young
Investigators Prize".

This biennial prize donated by Blackwell,
publishers of EJM, will be given in
recognition of outstanding scientific
work in all areas of neuroscience.
This is a personal prize of 12.000 Euro.

FENS EJM | Young Investigator Prize

The deadline for application is 30 June 2007.

<http://www.fens.org>

Candidates should be either nominated by
a FENS member or may apply themselves.
They must be either working in a European
institute or be of European origin working
abroad. The age limit is 40 years.

The Award will be presented at the FENS
Forum in Geneva (12–16 July 2008).
The prize winner will be required to give
a Special Lecture at the Forum and to sub-
mit a review article for publication in EJM
(these are conditions of the Prize).

The nomination should be accompanied by
the following documents:

- Short CV
- A one page statement of their research
interests and achievements to date
(Use 10 pt Verdana font).
- A list of no more than 10 relevant
publications, and the pdfs of what the
applicant judges to be their best 2 papers.
- A short half-page summary of their current
research work emphasising both conceptual
and technical aspects
- Two letters of recommendation from
two key scientists in the field

The candidate will be evaluated by a
Committee formed by members of the
FENS Executive Committee and three
Editors of EJM.

Applications should be submitted
through the FENS website:
<http://www.fens.org> (see Awards)

 **Blackwell
Publishing**





Berlin School of Mind and Brain

Arno Villringer

Obwohl die Vorsilbe „neuro“- mittlerweile in vielen und ganz unterschiedlichen Wissenschaftsbereichen auftaucht, ist in den meisten Fällen nicht klar, was die Forschungsansätze dieser Disziplinen miteinander verbindet. Die Berlin School of Mind and Brain setzt hier an und markiert neue Schnittstellen zwischen den Geistes- und Naturwissenschaften, an denen sie junge Forscher aus der ganzen Welt ausbilden will. Die von der Exzellenzinitiative des Bundes und der Länder geförderte Graduiertenschule ist eine gemeinsame Initiative der „mind sciences“ (Geistes- und Sozialwissenschaften, z.B. Philosophie, Psychologie, Kognitionswissenschaft, Linguistik) sowie der „brain sciences“ (Lebens- bzw. Neurowissenschaften wie Neurophysiologie und –anatomie, Biologie, Neurologie, Psychiatrie, Physik, Computationale Neurowissenschaften). Die Mind & Brain School wird eine transdisziplinäre Plattform etablieren für die vielschichtigen Beziehungen zwischen den verschiedenen Wissenschaftskulturen und deren Zusammenwachsen fördern. Eingebunden in das bestehende Netzwerk von mehreren Graduiertenkollegs und Sonderforschungsbereichen in Berlin und Umgebung und in enger Kooperation mit universitären und außeruniversitären Forschungseinrichtungen ist die Schule prädestiniert dafür, auf dem Mind & Brain-Gebiet zu den international führenden Zentren zu werden.

Am 26. April 2007 wird die Berlin School of Mind and Brain unter dem Dach der Humboldt Graduate School feierlich eröffnet.

Hintergrund

Wie „funktioniert Denken“, wie entscheiden wir, wie entsteht Bewusstsein, inwiefern ist Denken an das menschliche Gehirn gebunden? Solche und ähnliche Fragen gehören zu den großen unbewältigten Herausforderungen der Wissenschaft. In den letzten Jahren verzeichnete sich eine grundlegende Wende in der Bearbeitung solcher Fragen, vornehmlich durch dramatische Fortschritte innerhalb der Lebens- und insbesondere der Neurowissenschaften. Die Wende besteht darin, dass Fragen, z.B. nach den Entstehungsbedingungen von Bewusstsein, der empirischen neurobiologischen Forschung zugänglich werden. In immer detaillierter durchgeführten Untersuchungen wurde es möglich, spezifische Leistungen innerhalb

des menschlichen Gehirns zu erforschen wie z.B. das Zusammenwirken verschiedener Hirnareale bei bestimmten geistigen Tätigkeiten oder den Zusammenhang zwischen genetischen Faktoren der Hirnfunktion und der Qualität bestimmter Leistungen des Gehirns. Entscheidend vorangetrieben wurde dies durch Techniken, die in der zweiten Hälfte des 20. Jahrhunderts entwickelt wurden und die es ermöglichten, das Gehirn des Menschen selbst nicht invasiv zu untersuchen. Insbesondere die funktionelle Kernspintomographie (functional magnetic resonance imaging: fMRI) ist heute zu einem grundlegenden Pfeiler moderner Neurowissenschaften geworden.

Aus diesem Fortschritt heraus erklären sich auch die zunehmenden Bestrebungen, Forschungsthemen außerhalb der Naturwissenschaften in neurowissenschaftlichen Untersuchungen zu bearbeiten. Ein Beispiel gibt die Sprachwissenschaft, die ihre neurobiologischen Grundlagen erforscht ebenso wie Psychologie, Philosophie, Wirtschaftswissenschaft und Rechtswissenschaft. So entstanden und entstehen die zahlreichen neuen Wissenschaftsdisziplinen „Neuro-X“ wie Neuro-Philosophie, Neuro-Ökonomie, Neuro-Ethologie etc. Diese Disziplinen entwickeln sich äußerst dynamisch, die hieraus resultierenden Befunde und Interpretationen finden ihren Niederschlag in zahlreichen neuen Zeitschriften und einer wachsenden Zahl von Publikationen. Jedoch stellt es gerade für diese jungen Disziplinen eine besondere Herausforderung dar, ihre Gegenstände klar zu definieren, sich einig zu werden über die Aussagekraft bestimmter Befunde zu bestimmten Fragestellungen und nicht zuletzt in Bezug auf eine dem untersuchten Gegenstand angemessene „Wissenschaftskultur“. Diese Schwierigkeiten sind u.a. darauf zurückzuführen, dass es bis dato keine Wissenschaftler gibt, die speziell in einem dieser neuen Fächer „ausgebildet“ werden, die betreffenden Forscher können allenfalls durch Doppel- oder Mehrfachqualifikationen verschiedene, für das neue Fach wichtige Elemente beitragen. An diesem Punkt möchte die Berlin School of Mind and Brain ansetzen. Sie möchte eine neue Generation von Wissenschaftlern „heranziehen“, die direkt am „Neuro-X-Interface“ arbeiten und sich auf dieses Interface spezialisieren. Anstelle der Institutionalisierung von Mehrfachqualifikationen ist es das Ziel der neuen Graduiertenschule, die

dichotome Trennung zwischen Geistes- und Naturwissenschaft zu überwinden und damit einen neuen Fokus für die wissenschaftliche Ausbildung zu setzen.

Gründungsgeschichte der Berlin School of Mind and Brain

Aus dem Motiv, die Entwicklung einer neuen Generation von Wissenschaftlern der Mind & Brain Forschung voranzutreiben, entstand die Idee, eine Mind & Brain Graduiertenschule in Berlin zu gründen. Im Kontext der Exzellenz-Ausschreibung des Bundes und der Länder im Jahre 2005 wurde eine „Faculty“ zusammengestellt mit dem Ziel, möglichst alle exzellente Expertise in Berlin und Umgebung in diese neue Institution einzubinden – ohne Rücksicht auf deren Zuordnung zu Institutionen. So konnte eine Gruppe von etwa 60 hochrangigen Wissenschaftlern gewonnen werden, die sich aus den drei großen Berliner Universitäten sowie den Universitäten Potsdam und Magdeburg zusammensetzte und darüber hinaus führende Forscher an den Max-Planck-Instituten in Berlin und Leipzig, der Physikalisch-Technischen Bundesanstalt und am Max-Delbrück-Center in Berlin umfasste. Die Humboldt-Universität hatte zwar bei der Antragstellung eine leitende Funktion, bei der Auswahl der Dozenten spielte aber einzig die Qualität, nicht aber die „affiliation“ eine Rolle. Nach einem einjährigen Antragsprozess erfolgte die Bewilligung im Oktober 2006, bereits im November 2006 wurden die ersten einschneidenden infrastrukturellen Maßnahmen (Bauplanung etc.) für die Schule getätigt, im März 2007 wurde den ersten 11 Studenten der Schule die Aufnahme bestätigt.

Wissenschaftlicher Fokus der Graduiertenschule

Die Berlin School of Mind and Brain hat einen engen wissenschaftlichen Fokus, der mit fünf Themenbereichen die Stärken der „Mind & Brain Faculty“ repräsentiert. In allen fünf Bereichen verfügt die Faculty über international führende Forscher, womit den Doktoranden ermöglicht wird, ihre Forschungsprojekte einem internationalen Maßstab gerecht durchzuführen. Im Zentrum des englisch-sprachigen Mind & Brain Forschungsprogramms stehen drei paradigmatische Funktionen des menschlichen Geistes, die bewusste und unbewusste Wahrnehmung (“conscious and unconscious perception”), das Entscheidungsverhalten (“decision-making”) und die Sprache (“language”). Diese mentalen Funktionen werden beeinflusst von der ontogenetischen

Entwicklung des Gehirns ("brain plasticity and life-span ontogeny"), aber auch von krankhaften Veränderungen ("brain disorders and mental dysfunction"). Aus der engen Verzahnung dieser fünf Bereiche entstehen Projekte, die sich mit der Sprachentwicklung über die Lebensspanne beschäftigen oder mit Veränderungen der Perzeption bei neurologischen Erkrankungen. Zentral für die Mind & Brain Forschung der Schule ist es, dass bei allen Projekten Wissenschaftler, die aus den traditionellen „Mind“-Disziplinen kommen mit solchen aus den traditionellen „Brain“-Disziplinen zusammenarbeiten. Jede empirische wissenschaftliche Arbeit wird begleitet von einer eingehenden konzeptuellen (philosophischen) Untersuchung der wichtigsten verwendeten Begriffe, wie z.B. „Entscheidung“, „freier Wille“ oder „Bewusstsein“, aber auch von einer systematischen Betrachtung der ethischen und anthropologischen Konsequenzen der Forschung.

Struktur der Schule/Ausbildung

In die Berlin School of Mind and Brain werden pro Jahr ca. 20 Doktoranden aufgenommen, die ihre Promotion im Zeitraum von drei Jahren abschließen, wodurch die Schule zu jedem Zeitpunkt insgesamt etwa 60 Studierende betreut. Die Doktoranden erwartet ein strukturiertes Ausbildungsprogramm, in dem sie von zwei Supervisoren, jeweils einem Vertreter der Mind-Sciences und einem der Brain-Sciences sowie einem zusätzlichen Mentor begleitet werden. Gemeinsam mit ihren Betreuern und Mentoren stellen die Promovenden ein Curriculum zusammen, das sich an den spezifischen Anforderungen ihres interdisziplinären Forschungsprojekts und ihren individuellen Interessen orientiert. Ziel der Ausbildung ist eine umfassende Schulung in den relevanten Grundlagen und Methoden des Mind & Brain Forschungsparadigmas: Die Studierenden erwerben Kenntnisse in Neuroanatomie, Kognitionswissenschaften, Linguistik und Ethik ebenso wie in den verschiedenen Methoden klinischer und experimenteller Forschung. Das Ausbildungsprogramm wird erweitert durch ein intensives Coaching im Präsentieren von Forschungsergebnissen und im Schreiben wissenschaftlicher Arbeiten. Grundlage der interdisziplinären Forschungsperspektive von Mind & Brain bildet ein intensiver Austausch zwischen den Doktoranden, der durch Arbeitsgruppen und regelmäßige Präsentationen im Team gefördert wird. Die Studenten entwickeln so die entscheidenden sozialen Fähigkeiten, mit denen sie sich im internationalen Wettbewerb erfolgreich durchsetzen





www.mind-and-brain.de
info@mind-and-brain.de

Die Berlin School of Mind & Brain ist eine durch die Exzellenzinitiative des Bundes und der Länder geförderte Graduiertenschule in der Verbindung von Geistes- und Sozialwissenschaften wie der Philosophie, Psychologie und Kognitionswissenschaften mit Naturwissenschaften wie der Neurophysiologie, Neuroanatomie, Neurobiologie, Informatik und Neurowissenschaften. Unter der Leitung der Humboldt-Universität zu Berlin kooperieren Wissenschaftler verschiedener universitärer und außeruniversitärer Institutionen, u.a. der Freien Universität Berlin, der Technischen Universität Berlin, der Charité-Universitätsmedizin Berlin, der Universität Magdeburg, der Universität Potsdam, des Berlin NeuroImaging Centers (BNIC), der Max-Planck-Institute in Berlin und Leipzig und des Bernstein Centers for Computational Neuroscience Berlin (BCCN). Ziel der Schule ist es, eine breite, interdisziplinäre Plattform zu etablieren, die dem vielschichtigen und stetig wachsenden Kontakt zwischen den verschiedenen wissenschaftlichen Kulturen ein Forum bietet. Insbesondere hat sich die Schule zum Ziel gesetzt, eine neue Generation von Wissenschaftlern auszubilden, die jenseits traditioneller disziplinärer Grenzen forschen und lehren. Die Berlin School of Mind & Brain wird von zwei leitenden Wissenschaftlern und einem eigenen Management koordiniert. Die Schule ist Teil der Humboldt Graduate School (HGS) und wird von den Dienstleistungen dieser neuen Einrichtung unterstützt.

Sprecherhochschule: Humboldt-Universität zu Berlin mit Charité-Universitätsmedizin Berlin

Partneruniversitäten: Freie Universität Berlin, Technische Universität Berlin Otto-von-Guericke-Universität Magdeburg, Universität Potsdam

Partnerinstitute/ einrichtungen: Berlin-Brandenburgische Akademie der Wissenschaften (BBAW), Berlin NeuroImaging Center (BNIC), Bernstein Center for Computational Neuroscience Berlin (BCCN Berlin), Interdisziplinäres Zentrum für sprachliche Bedeutung (IZS), Fraunhofer Institut für Rechnerarchitektur und Softwaretechnik (FIRST), Berlin; Max Delbrück Centrum für Molekulare Medizin (MDC), Berlin; Max-Planck-Institut für Bildungsforschung, Berlin; Max-Planck-Institut für Kognitions- und Neurowissenschaften, Leipzig; Physikalisch-Technische Bundesanstalt (PTB), Berlin; Wissenschaftskolleg zu Berlin, Zentrum für Allgemeine Sprachwissenschaft, Typologie und Universalienforschung Berlin (ZAS)

Kontakt
Prof. Dr. Arno Villringer (Sprecher), Berlin NeuroImaging Center, Dept. of Neurology, Charité Universitätsmedizin Berlin, Charitéplatz 1, 10117 Berlin
Prof. Dr. Dominik Perler (Sprecher), Philosophisches Institut, Humboldt-Universität zu Berlin, Unter den Linden 6, 10099 Berlin

können. Ziel des Mentorenprogramms der Graduiertenschule ist es, die Doktoranden gezielt beim Aufbau ihrer wissenschaftlichen Karriere zu unterstützen. Das Mind & Brain Forschungsprogramm unterscheidet sich noch in einem weiteren Punkt bedeutend von der traditionellen Doktorandenausbildung in Deutschland: Im Mind & Brain PhD-Programm verankert ist ein systematisches Progress Monitoring, mit dem Stand und Entwicklung des einzelnen Forschungspro-

jekts kontinuierlich evaluiert werden und das die Leistung des Doktoranden ebenso wie die seiner Betreuer einbezieht.

Kontaktadresse

Prof. Dr. Arno Villringer
 Charité - Universitätsmedizin Berlin
 Neurologische Klinik
 Schumannstr. 20 - 21, 10117 Berlin
 Tel./Fax: + 49 (0) 30 4505 60 089 /-952
 E-Mail: arno.villringer@charite.de



Neurowissenschaftlichen Gesellschaft e.V.

Protokoll der Mitgliederversammlung

am Samstag 31. März 2007, 12.00 – 13.00 Uhr, während der Göttinger Jahrestagung der Neurowissenschaftlichen Gesellschaft e.V.

Versammlungsleiter ist der Präsident der Neurowissenschaftlichen Gesellschaft, Prof. Dr. Klaus-Peter Hoffmann.

Protokollführer ist der Generalsekretär der Neurowissenschaftlichen Gesellschaft, Prof. Dr. Helmut Kettenmann.

Die Zahl der erschienenen Mitglieder beträgt 101.

Die Versammlung wurde satzungsgemäß einberufen, die Tagesordnung war den Mitgliedern bei der Einberufung mitgeteilt worden.

Beginn: 12.00 Uhr **Ende:** 13.30 Uhr

Tagesordnung:

1. Begrüßung durch den Präsidenten
2. Bestätigung des Protokolls der letzten Mitgliederversammlung
3. Mitteilungen
4. Bericht des Schatzmeisters
5. Bericht zur Göttinger Tagung
6. Aktivitäten der Gesellschaft
7. Wahl des neuen Vorstands
8. Verschiedenes

1. Begrüßung durch den Präsidenten

K.-P. Hoffmann begrüßt die Anwesenden und eröffnet die Sitzung.

2. Bestätigung des Protokolls der letzten Mitgliederversammlung

Das Protokoll der letzten Mitgliederversammlung vom 9. Juli 2006 ist in Ausgabe 3/2006 in Neuroforum erschienen. Es wird mit 101 Ja-Stimmen, 0 Nein-Stimmen und 0 Enthaltungen angenommen.

3. Mitteilungen

Mitgliederzahlen

Die Entwicklung der Mitgliederzahlen geht langsam, aber konstant voran. Nach wie vor ist die Zahl der studentischen Mitglieder gering (unter 400). Der Präsident bittet die Anwesenden, vor allem Doktoranden zur Mitgliedschaft aufzufordern. Es soll per E-Mail eine Umfrage gestartet werden nach der Sektionszugehörigkeit der Mitglieder, um die Stärke der geteilten Sektionen „Kognitive Neurowissenschaften“ und „Verhaltensneurowissenschaften“ festzustellen.

Bericht FENS Forum

Das FENS Forum war ein großer Erfolg mit starker Beteiligung der deutschen Teilnehmer. Eckart Gundelfinger hat den

Vorsitz des Programm-Komitees für das nächste FENS Forum in Genf 2008 inne. Die deutschen Mitglieder sind aufgefordert, sich ebenso rege wie am Wiener Forum am Genfer Forum beteiligen.

Bericht FENS

FENS entwickelt sich rasch. Neue Programme wie NENS (Network of European Neuroscience Schools), das von Denise Mahan-Vaughan koordiniert wird, und PENS (Programme of European Neuroscience Schools) wurden aufgelegt. H. – J. Pflüger wird die nächste Winter School in Obergurgel organisieren und berichtet kurz darüber.

Zwei deutsche Brain Awareness Week (BAW) Projekte wurden von der DANA Alliance gefördert (Magdeburg und Berlin). K. P. Hoffmann stellt fest, dass generell in Deutschland zu wenige Aktivitäten während der BAW stattfinden.

H. Kettenmann wurde beim FENS Forum in Wien zum President Elect von FENS gewählt.

DFG-Fachgutachter-Wahl

Die NWG hat Anfang des Jahres eine Vorschlagsliste für alle 12 Fachgebiete in den Neurowissenschaften eingereicht. Inzwischen

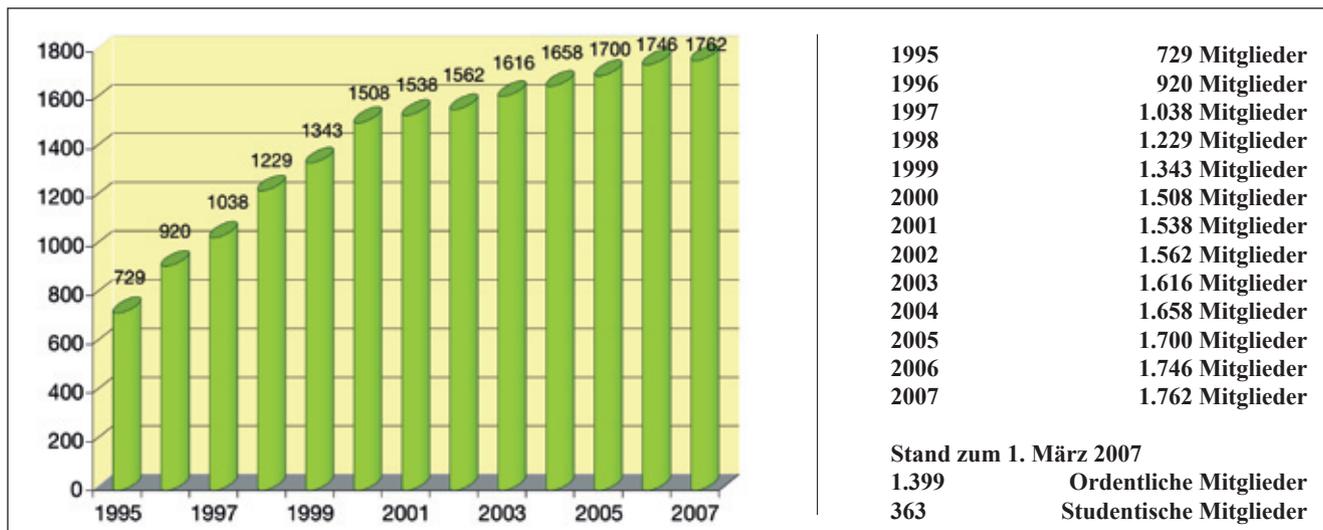


Abb. 1: Entwicklung der Mitgliederzahlen

hat die DFG der NWG mitgeteilt, dass sie auch für das Fachgebiet „Bioinformatik“ vorschlagsberechtigt ist. Die Wahl der Fachgutachter wird als online-Wahl zwischen dem 5. November und dem 3. Dezember 2007 stattfinden.

Der neue Fachreferent, Dr. Jan Kunze, der seit der Pensionierung von Herrn Bode bei der DFG für Neurowissenschaften zuständig ist, stellt sich kurz vor. Er berichtet, dass die Förderrate für Neurowissenschaften bei der DFG im Moment bei einer Bewilligungsrate der Anträge von 50% und einer Bewilligungssumme von 30% der Antragssumme liegt. Verglichen mit anderen Fachgebieten sind diese Raten gering, was aber an einer überproportionalen Anzahl von Anträgen liegt. Er hofft in Zukunft auf eine bessere Bewilligungsrate von über 30% (zum Vergleich: die allgemeine Förderrate für Sachanträge liegt bei ca. 35%), da für die Neurowissenschaften für 2007 ein Zuwachs von 12,5% geplant ist. Die Bearbeitungszeit für Anträge bei der DFG liegt konstant bei sechs Monaten.

4. Bericht des Schatzmeisters

A. Draguhn erläutert die Jahresabrechnung 2006. Das positive Resultat von 134.000 € darf allerdings nicht zu optimistisch interpretiert werden, da im Jahr 2006 ein Großteil der Tagungsbeiträge für die Göttinger Tagung eingegangen sind, die Zahlungen für die Tagung aber erst 2007 anfallen. Rechnet man die Tagungsbeiträge ab, ebenso die Zuwendung der Austrian Neuroscience Association als Ergebnis des FENS Forum, was als einmalige Zahlung zu betrachten ist, ergibt sich, dass die NWG, sollte sie gezwungen sein, sich nur aus Mitgliederbeiträgen zu finanzieren, ein jährliches Defizit von ca. 6.000 bis 8.000 Euro zu verzeichnen hat. Dies kann allerdings durch die Rücklagen der Gesellschaft aufgefangen werden.

Die Mitgliederversammlung entlastet den Schatzmeister auf der Grundlage des Berichts der Kassenprüfer mit 100 Ja-Stimmen, 1 Enthaltung und 0 Nein-Stimmen.

K.-P. Hoffmann schlägt der Mitgliederversammlung die neuen Kassenprüfer für die Prüfung der Jahresabrechnung 2007 vor: Prof. Dr. Rüdiger Veh, Berlin, und Prof. Dr. Hans-Joachim Pflüger, Berlin. Die Mitgliederversammlung stimmt dem Vorschlag mit 101 Ja-Stimmen, 0 Enthaltung und 0 Nein-Stimmen zu.

5. Bericht zur Göttinger Tagung

K.-P. Hoffmann kommentiert die Teilnehmerstatistiken sowie eine Gegenüberstellung der Sektionen der NWG und

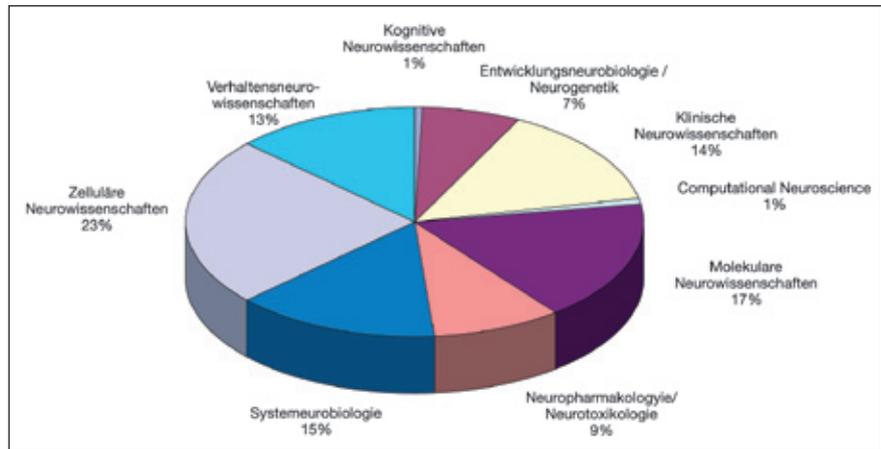


Abb. 2: Sektionszugehörigkeit

der Zuordnung, die die Tagungsteilnehmer für sich vorgenommen haben. Vergleicht man die Sektionen der NWG mit den von den Teilnehmern der Göttinger Tagung angegebenen Interessensgebieten, zeigt sich, dass Computational Neuroscience überproportional stark vertreten ist, während die Sektionen Neuropharmakologie/-toxikologie und Klinische Neurowissenschaften unterrepräsentiert sind.

Er dankt K. Kriegelstein und der Göttinger Arbeitsgruppe für die hervorragende Organisation der Tagung.

K.-P. Hoffmann verweist auf den Antrag von Joachim Schachtner, in dem angeregt wird, die Beiträge für Studenten zu reduzieren. Er stellt der Diskussion voran, dass nichts unternommen werden sollte, was den Charakter der Tagung verändert. Außerdem kann die Tagung nicht auf Einnahmen verzichten, Defizite, die aus ermäßigten Gebühren resultieren, müssen durch Einsparungen oder Preiserhöhungen an anderer Stelle kompensiert werden. Es ist auch zu erwarten, dass die Universität Göttingen in Zukunft eine Raummiete erheben wird.

Die Differenz zwischen der Gebühr für Mitglieder und für Nicht-Mitglieder sollte ausgeprägt werden, zudem sollten Seniors deutlich mehr bezahlen als Studenten. Es wird vorgeschlagen, die Gebühr für die Seniors um jeweils 30 € anzuheben, die Studenten-Gebühr soll hingegen um diesen Betrag billiger werden. Zudem wird gefordert, dass die Tageskarten billiger werden sollen. Allerdings kann im Moment nur darüber abgestimmt werden, wie sich die Gebühren generell entwickeln sollen. Eine endgültige Festlegung kann erst dann erfolgen, wenn klar ist, ob für die Räumlichkeiten an die Universität Göttingen eine Miete bezahlt werden muss. Es wird vorgeschlagen, auf jeden Fall eine Abstract-Gebühr nach dem

Vorbild der SfN zu erheben, da diese ohnehin von den Instituten getragen werden wird und den Teilnehmer nicht persönlich finanziell belastet.

6. Aktivitäten der Gesellschaft

Lehrerfortbildung

Für die Lehrerfortbildung ist keine Finanzierung seitens der Hertie-Stiftung mehr zu erwarten. Die Resonanz ist aber so gut, dass dieses Programm in jedem Fall weitergeführt werden sollte.

Methodenkurse

Die Methodenkurse werden in Zukunft von A. Reichenbach/Leipzig koordiniert werden, der diese Aufgabe von G. Reifenberger übernimmt.

7. Wahl des neuen Vorstands

K.-P. Hoffmann stellt den neuen Vorstand der NWG vor. Er verabschiedet den Generalsekretär Helmut Kettenmann, der seit deren Gründung die NWG maßgeblich gestaltet und mitgeleitet hat. Der neue Präsident der Gesellschaft; M. Bähr, verabschiedet den alten Präsidenten K. – P. Hoffmann.

8. Verschiedenes

Entfällt.

K.-P. Hoffmann

Prof. Dr. Klaus-Peter Hoffmann
(Präsident)

H. Kettenmann

Protokollführer
Prof. Dr. Helmut Kettenmann
(Generalsekretär)



Who is who im Vorstand der Neurowissenschaftlichen Gesellschaft – die neuen Vorstandsmitglieder stellen sich vor:

Prof. Dr. Ad Aertsen

*Sektionssprecher
„Computational
Neuroscience“*



1966-1973: Studium der Physik und Angewandten Mathematik, Universität Utrecht (NL)

1973: MSc in Physik

1973-1981: Doktorarbeit in der Abteilung Medical Physics & Biophysics (P. Johannesma), Universität Nijmegen (NL)

1981: PhD in Physik, Thema: Spectro-Temporal Characterization of Auditory Neurons

1981-1982: Postdoc in Biophysik, Abteilung Medical Physics & Biophysics (P. Johannesma, J. Eggermont), Universität Nijmegen (NL)

1983-1984: Postdoc in Physiologie, Abteilung Physiology (G. Gerstein), Universität Pennsylvania, Philadelphia (USA)

1984-1990: wissenschaftlicher Assistent am MPI für Biologische Kybernetik (V. Braitenberg), Tübingen

1990-1994: wissenschaftlicher Mitarbeiter und Gruppenleiter am Institut für Neuroinformatik (W. von Seelen) und in der Abteilung Allgemeine Zoologie und Neurobiologie (K.-P. Hoffmann), Ruhr-Universität Bochum

1994-1996: Associate Professor, Abteilung Neurobiologie, The Weizmann Institute of Science, Rehovot (Israel)

Seit 1996: Professor für Neurobiologie und Biophysik, Institut für Biology III, Albert-Ludwigs-Universität, Freiburg

Forschungsschwerpunkte

Messung, Analyse und Modellierung von neuronaler Aktivität in kortikalen Netzwerken, Kodierung neuraler Verbindungen, kortikale Dynamik, theoretische Hirnforschung, computational neuroscience.

Techniken

Einzel- und Mehrfach-Messungen in Schnitten und *in vivo*, Design und Anwendung von hochentwickelten Techniken für neuronale und verhaltensneurowissenschaftlichen Daten, neuronale Netzwerke, Modellierung mit mathematischen und großen Netzwerk-Simulationen.

Adresse

Prof. Dr. Ad Aertsen

*Albert-Ludwigs-Universität
Institut für Biologie III
Neurobiologie und Biophysik
Schaenzlestraße 1, 79098 Freiburg
Tel./Fax: + 49 (0) 761 203 2718 / 2786
E-Mail: ad.aertsen@biologie.uni-freiburg.de*

Prof. Dr. med. Ulrich Dirnagl

Generalsekretär



Geburtsjahr: 1960

1980-1987: Medizinstudium, Ludwig-Maximilians-Universität München (unterbrochen durch Zivildienst im Rot-Kreuz-Krankenhaus, München), Promotion: „Ätiologie und Signifikanz der 0.5-2 / Minute Oszillationen des Hirndruckes“ (Summa cum laude)

1987-1988: wissenschaftlicher Assistent, Neurologische Klinik, Universität München (Direktor: Prof. Dr. Th. Brandt)

1988-1989: Research fellow am Dept. of Neuroscience, Cornell University Medical Center, New York (Chairman: Fred Plum, MD). Gefördert durch den DAAD.

1990-1993: wissenschaftlicher Assistent, Neurologische Klinik, Universität München (Direktor: Prof. Dr. Th. Brandt), Habilitation für Experimentelle Neu-

rologie an der Ludwig-Maximilians-Universität München

1993-1995: Oberarzt an der Neurologischen Klinik der Charité, Humboldt-Universität Berlin

Seit 1996: Deputy Chief Editor Journal of Cerebral Blood Flow and Metabolism

1995-1999: Heisenberg-Stipendiat der DFG

Seit 1999: stellvertr. Vorsitzender des Neurowissenschaftlichen Zentrums der Charité, Lehrstuhlinhaber für Klinische Neurowissenschaften (C4), Leiter der neugegründeten Abteilung Experimentelle Neurologie an der Charité Berlin

Seit 2000: Vorsitzender des Studienkoordinationsausschusses, International Master-MD/PhD Program „Medical Neurosciences“

Seit 2004: Sprecher Sonderforschungsbereich SFB 507

Seit 2005: Coordinator EU - Marie Curie EST 'CORTEX' (Cooperation in Research and Training for European Excellence in the Neurosciences)

Seit 2006: Mitglied des Senats- und Bewilligungsausschuss der DFG für die Graduiertenkollegs, Mitglied der Auswahlkommission des DAAD für Helmholtz- und Leibniz-Stipendien

Wissenschaftliche Schwerpunkte

Regulation von zerebralem Blutfluss und Metabolismus; Schlaganfall: Schadensmechanismen und endogene Neuroprotektion; akute Hirninfektion; funktionelle Bildgebung des Gehirns; optische Methoden zur Untersuchung des Gehirns.

Adresse

Prof. Dr. Ulrich Dirnagl

*Charité Universitätsmedizin Berlin,
Campus Mitte Abteilung für
Experimentelle Neurologie
Charitéplatz 1
10117 Berlin
Tel.: + 49 (0) 30 4505 60134
E-Mail: ulrich.dirnagl@charite.de*

Prof. Dr. Ulf Eysel

Sektionssprecher
„Systemneurobiologie“



Geburtsdatum:
3. November 1944

1965-1971: Medizinstudium FU Berlin
1966: Stipendiat der Studienstiftung des deutschen Volkes
1968-69: University of Miami, Florida, USA, Bascom Palmer Eye Institute
1971: Promotion zum Doktor der Medizin, summa cum laude
1972: Approbation als Arzt
1976: Habilitation für das Fach „Physiologie“
1976: wissenschaftlicher Rat und Professor für Physiologie, Universität Essen
1981-82: Gastprofessur University of Chicago, USA
1987: Professor für Neurophysiologie, Medizinische Fakultät, Ruhr-Universität Bochum
1991-1995: Senatsausschuss und Bewilligungsausschuss für die Sonderforschungsbereiche der DFG
1994-1995: Chairman Review Committee for Research Grants (Brain Functions) HFSP
Seit 1996: Sprecher SFB 509 „Neuronale Mechanismen des Sehens“, Ruhr-Universität Bochum
1997-1998: Präsident der Deutschen Neurowissenschaftlichen Gesellschaft
1997-1999: Dekan der Medizinischen Fakultät der Ruhr-Universität Bochum
Seit 2001: Forschungsdekan der Medizinischen Fakultät der Ruhr-Universität Bochum
2002: Visiting Professor, Institute of Ophthalmology, University College London, UK
2003: Visiting Professor, University of Melbourne, Australien und Visiting Professor, Osaka University, Japan
Seit 2003: Auswärtiges Mitglied der Russischen Akademie der Wissenschaften, Moskau

Forschungsschwerpunkte

Sehsystem, Struktur und Funktion, Neuronale Plastizität, Pathophysiologie, Neuropharmakologie

Adresse

Prof. Dr. Ulf Eysel
Ruhr-Universität Bochum
Neurophysiologie, 44780 Bochum
Tel.: + 49 (0) 234 322 3849
Fax: + 49 (0) 234 321 4192
E-Mail: eyssel@rub.de

Prof. Dr. med. Michael Frotscher

Sektionssprecher
„Entwicklungsneurobiologie/Neurogenetik“
Geburtsdatum:
03.07.1947 in
Dresden



1967-1973: Studium der Humanmedizin an der Humboldt-Universität Berlin (Charité)
1973: Approbation als Arzt
1974: Promotion: „Zur Entwicklung und Regeneration zentraler Neurone im Cortex cerebri bei Rattus norvegicus B. Eine Golgi- und elektronenmikroskopische Untersuchung“ (Dr. med.)
1978: Facharzt für Anatomie
1973-1979: wissenschaftlicher Assistent am Anatomischen Institut der Humboldt-Universität Berlin (Charité) Arbeitsaufenthalte am 1. Anatomischen Institut Budapest
1979: Flucht aus der DDR
1979-1982: Forschungsstipendium der Max-Planck-Gesellschaft (Max-Planck-Institut für Hirnforschung, Frankfurt am Main)
1982: Habilitation für das Fach Anatomie: „Experimentelle Untersuchungen zur Struktur- und Differenzierung hippocampaler Neurone“, Professur (C2) für Anatomie am Anatomischen Institut der Universität Heidelberg
1983-1989: Professur (C3) am Anatomischen Institut der Universität Frankfurt am Main
1984-1986: Arbeitsaufenthalte an der Yale University, New Haven
Seit 1989: Professur (C4) am Institut für Anatomie und Zellbiologie der Albert-Ludwigs-Universität Freiburg

Adresse

Prof. Dr. med. Michael Frotscher
Institut für Anatomie und Zellbiologie
Albert-Ludwigs-Universität Freiburg
Albertstr. 17, 79104 Freiburg
Tel./Fax: + 49 (0) 761 203 5056/5054
E-Mail: michael.frotscher@anat.uni-freiburg.de

Prof. Dr. rer. nat. Eckart D. Gundelfinger

Sektionssprecher
„Molekulare Neurobiologie“



Geburtsdatum:
27. 12. 1953

Eckart Gundelfinger in Bonfeld bei Heilbronn geboren, verheiratet, 2 Kinder, hat an der Universität Stuttgart Biologie studiert.

Von 1980-82 fertigte er am Max-Planck-Institut für Biologie in Tübingen seine Dissertation über „DNA-abhängige RNA-Polymerasen der Taufleie Drosophila“ an.

Seine Postdoc-Zeit verbrachte er von 1982-84 als EMBO-Stipendiat am Europäischen Molekularbiologie-Laboratorium (EMBL) in Heidelberg, wo er zusammen mit Maria Luisa Melli und Bernhard Dobberstein über Struktur und Funktion des Signalerkennungskomplexes forschte.

Von 1984-88 war er Mitarbeiter von Heinrich Betz am Zentrum für Molekularbiologie der Universität Heidelberg (ZMBH). Hier war er an der Klonierung und Charakterisierung des inhibitorischen Glycinrezeptors und des ersten Invertebraten-Acetylcholinrezeptors beteiligt.

1988 wechselte er an das neu gegründete Zentrum für Molekulare Neurobiologie in Hamburg (ZMNH), wo er eine vom BMFT/BMBF geförderte Forschergruppe leitete. Zusammen mit seinem Freund und Kollegen Craig Garner begann er hier die molekular-funktionelle Organisation synaptischer Verbindungen zu erforschen.

1992 wurde er als Abteilungsleiter für Neurochemie und Molekularbiologie an das Leibniz-Institut für Neurobiologie (IfN) in Magdeburg und 1994 auch als Universitätsprofessor an die neu gegründete Otto-von-Guericke-Universität berufen. Als stellvertretender Wissenschaftlicher Direktor war er wesentlich am Aufbau des IfN zu einem weltweit beachteten Zentrum für Lern- und Gedächtnisforschung beteiligt. Die Forschungsaktivitäten seiner Abteilung beschäftigen sich im Wesentlichen mit der molekularen Organisation, dem ontogenetischen Zusammenbau und der Plastizität von zentralnervösen Synapsen.

Forschungsschwerpunkte

Im Zentrum von Eckart Gundelfingers Forschungsinteressen stehen chemische Synapsen. Dabei werden verschiedene Aspekte von molekularer Organisation und Plastizität



dieser komplexen neuronalen Kommunikationsstrukturen untersucht:

Molekulare Struktur und Funktion der präsynaptischen aktiven Zone der Neurotransmitterfreisetzung sowie deren Zusammenbau während der Synaptogenese. Insbesondere stehen Fragen der Rolle der präsynaptischen Cytomatrix bei der Organisation der aktiven Zone im Vordergrund.

Molekulare Organisation und Dynamik der postsynaptischen Membranverdickung (PSD); Rolle der PSD für die Integration synaptischer Membranproteine und deren Verknüpfung mit Signalkomponenten und subsynaptischem Cytoskelett. Die Studien schließen sowohl zentralnervöse excitatorische Synapsen als auch die glutamaterge neuromuskuläre Synapse der Taufliedenlarve ein.

Bestimmung des Proteoms zentralnervöser Synapsen und dessen Dynamik bei Prozessen synaptischer Plastizität.

Struktur und Funktion der perisynaptischen extrazellulären Matrix (ECM). Bereits Cajal und Kollegen beschrieben vor mehr als einem Jahrhundert solche ECM-Strukturen als perineuronale Netze. Über ihre Funktion ist aber bisher wenig bekannt.

Auswirkungen von Polymorphismen in synaptischen Genen/Proteinen auf die Performance des menschlichen Gehirns.

Adresse

Prof. Dr. rer. nat. Eckart D. Gundelfinger
*Leibniz-Institut für Neurobiologie
 Abteilung Neurochemie und
 Molekularbiologie
 Brenneckerstr. 6, 39118 Magdeburg
 Tel.: + 49 (0) 391 6263 228
 Fax: + 49 (0) 391 6263 229
 E-Mail: gundelfinger@ifn-magdeburg.de*

Prof. Dr. Dr. med. habil. Hanns Hatt
*Sektionsprecher
 „Zelluläre Neurowissenschaften“*



Geburtsdatum:
 8. Juli 1947
 in Illertissen

1967: Immatrikuliert an der Ludwig-Maximilians-Universität München, Studium der Biologie und Chemie
1970-1972: Staatsexamensarbeit in Biologie am MPI für Verhaltensphysiologie in Seewiesen (Prof. D. Schneider)
1972: Staatsexamen in Biologie und Chemie

1975-1981: Studium der Humanmedizin
1981: Staatsexamen
Weiterer wissenschaftl. Werdegang
1972-1976: Biologische Doktorarbeit am Physiologischen Institut der TU München
1976: Promotion in Zoologie zum Dr. rer. nat. (Betreuer: Prof. H.-J. Autrum)
1981: Approbation in Medizin
1983: Promotion in Medizin zum Dr. med. (Betreuer: Prof. J. Dudel)
1984: Habilitation in „Physiologie“ an der Medizinischen Fakultät der TU München (zum Dr. med. habil.)
1984: Weiterbildung als Arzt für Naturheilverfahren
1991: Ord. Univ. Prof. (C3) am Physiologischen Institut der Med. Fakultät der TU München
1992: Ord. Univ. Prof. (C4) Lehrstuhl für Zellphysiologie an der Ruhr-Universität Bochum
1999-2003: Dekan der Fakultät für Biologie der Ruhr-Universität Bochum
Seit 2003: Mitglied des Senats der Ruhr-Universität Bochum
Seit 2005: Sprecher der International Graduate School Bioscience

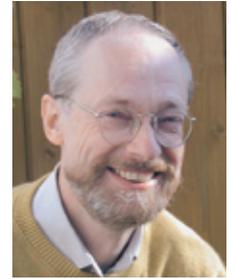
Arbeitsschwerpunkte

Untersuchung der molekularen und zellulären Prozesse der Signalverarbeitung und in chemorezeptiven Systemen (Schmecken, Riechen) bei Vertebraten, aber auch Invertebraten. Funktionale Charakterisierung von Riechrezeptoren in- und außerhalb der Nase. Analyse wichtiger Eigenschaften von Rezeptorkanalproteinen mit Hilfe elektrophysiologischer Methoden (patch-clamp), sowie mit Calcium-Imaging und molekularbiologischen Techniken (Gen-Isolierung, Sequenzierung und funktionale Expression in rekombinanten Systemen). Ziel ist es, Transmitter aktivierte Ionenkanäle in verschiedenen Geweben hinsichtlich ihrer Funktion im System zu studieren. Wahrnehmung chemischer Reize im trigeminalen System. Studium der beteiligten Rezeptoren mit rekombinanter Expression und in nativen Neuronen.

Adresse

Prof. Dr. Dr. Dr. med. habil. Hanns Hatt
*Ruhr-Universität Bochum
 Fakultät für Biologie
 Lehrstuhl für Zellphysiologie
 Universitätsstr. 150
 ND 4/125, 44780 Bochum
 Tel.: + 49 (0) 234 32 24586/26792
 Fax: + 49 (0) 234 32 14129
 E-Mail: hanns.hatt@rub.de*

Prof. Dr. Uwe Homberg
*Sektionsprecher
 „Verhaltensneurowissenschaften“*



Geburtsdatum:
 26.1.1953 in
 Wuppertal

1972-78: Studium der Biologie an der Universität Hannover und Freien Universität Berlin
1978: Diplomarbeit bei Prof. Dr. R. Menzel, FU Berlin
1982: Promotion (Note: sehr gut) über: „Das mediane Protocerebrum der Honigbiene (Apis mellifica) im Bereich des Zentralkörpers: Physiologische und morphologische Charakterisierung“ bei Prof. Dr. J. Erber, FU Berlin
1979: Teilnahme am Kurs „Neural Systems and Behavior“ am MBL Woods Hole, Mass., USA
1982-83: wissenschaftlicher Mitarbeiter am Institut für Biologie der TU Berlin (Prof. Dr. J. Erber)
1984-85: Ausbildungsstipendium der DFG für Arbeiten am Geruchssystem des Tabakschwärmers bei Prof. J.G. Hildebrand, Columbia University, New York
1985-88: Postdoctoral Research Associate bei Prof. J.G. Hildebrand, ARL Division of Neurobiology, University of Arizona, Tucson, USA
1988-91: wissenschaftlicher Mitarbeiter bei Prof. W. Rathmayer, Fakultät für Biologie, Universität Konstanz; Aufbau einer eigenen Arbeitsgruppe zur Analyse des Zentralkomplexes im Heuschreckengehirn
1991: Habilitation und Venia Legendi im Fach Zoologie, Fakultät für Biologie der Universität Konstanz. Thema der Habilitationsschrift: „Anatomische und immunocytochemische Beiträge zur funktionellen Organisation des Insektengehirns.“
1991-92: Heisenberg-Stipendiat bei Prof. W. Rathmayer, Universität Konstanz
1992-95: Heisenberg-Stipendiat bei Prof. J. Boeckh, Universität Regensburg
1995-97: Vertretung des Lehrstuhls für Biologie I (Zoologie; Prof. H. Altner), Fakultät für Biologie und Vorklinische Medizin, Universität Regensburg
1997: C3-Professur für Neurobiologie/Ethologie an der Universität Marburg

Arbeitsschwerpunkte

Ich interessiere mich allgemein für die Frage, wie das Nervensystem komplexes Verhalten steuert. Speziell interessiert uns die neuronale

Grundlage räumlicher Orientierung, insbesondere der Himmelskompass-Orientierung, die einen im Tierreich weit verbreiteten Orientierungsmechanismus darstellt. Modellorganismen sind Insekten, vor allem Heuschrecken, Schaben und Schwärmer. Mit dem Ziel, zentralnervöse Zentren für räumliche Orientierung zu identifizieren, untersuchen wir das Polarisationssehensystem der Tiere, periphere und zentralnervöse Mechanismen der Himmelskompassnavigation, die Organisation der Inneren Uhr und ihre Anbindung an zentrale Navigationssysteme, sowie die generelle funktionelle und chemische Organisation der beteiligten Gehirnstrukturen.

Adresse

Prof. Dr. Uwe Homberg

Universität Marburg/Fachbereich Biologie
Tierphysiologie, 35032 Marburg
Tel.: + 49 (0) 6421 2823 402
Fax: + 49 (0) 6421 2828 941
E-Mail: homberg@staff.uni-marburg.de

Prof. Dr. Rainer K.W. Schwarting
Sektionssprecher
„Neuropharmakologie/toxikologie“



Geburtsdatum:
27.7.1955 in
Berlin

- 1974:** Abitur am Gymnasium Josephinum Hildesheim
- 1976:** Beginn des Studiums der Psychologie an der Universität Hamburg
- 1978:** Vordiplom, danach Wechsel zum FB Psychologie (Math.-Nat. Fakultät) der Heinrich-Heine-Universität Düsseldorf
- 1982:** Diplom im Fach Psychologie, Düsseldorf
- 1983:** Forschungsaufenthalt bei Prof. Dr. R. Carey, Psychological Research Department, VA Medical Center, Syracuse New York, USA
- 1984-88:** wissenschaftlicher Angestellter am Institut für Physiologische Psychologie I
- 1987:** Dissertation zum Dr. rer. nat., Düsseldorf
- 1988-94:** wissenschaftlicher Assistent, Institut für Physiologische Psychologie I
- 1993:** Habilitation; Venia legendi in Psychologie, Düsseldorf
- 1994-98:** Heisenberg-Stipendiat am Institut für Physiologische Psychologie I der Universität Düsseldorf

1996-99: Forschungsgruppenleiter im Biologisch-Medizinischen Forschungszentrum der Universität Düsseldorf

1997-99: Gründungsmitglied und Arbeitsgruppenleiter im Graduiertenkolleg „Pathologische Prozesse des Nervensystems: Vom Gen zum Verhalten“ der Medizinischen und der Math.-Nat. Fakultät der Universität Düsseldorf; Vertretung einer Professur für Physiologische Psychologie (Universität Düsseldorf)

Seit 1999: Professor für Allgemeine und Biologische Psychologie an der Philipps-Universität Marburg

2000-2001: Studiendekan

2001-2003: Dekan

2004: Gründungsmitglied und Arbeitsgruppenleiter im interdisziplinären Marburger und Giessener Graduiertenkolleg „Neuronale Repräsentation und Handlungssteuerung (NeuroAct)“

Seit 2002: Gastprofessor am Laboratory of Psychobiology, University of Sao Paulo, Ribeirao Preto, Brasilien

Forschungsschwerpunkte

Basalganglienfunktionen und -dysfunktionen, Biopsychologie von Lernen, Gedächtnis, Motivation und Emotion, Individualität im Tiermodell, Psychopharmakologie, Neuropsychimmunologie

Adresse

Prof. Dr. Rainer K.W. Schwarting

Philipps-Universität Marburg
Fachbereich Psychologie / Arbeitsgruppe
Basalgangliedysfunktionen und -dysfunktionen
Gutenbergstr. 18, 35032 Marburg
Tel./Fax: + 49 (0) 6421 282 3639 /-3610
E-Mail: schwarti@staff.uni-marburg.de

Preise der Neurowissenschaftlichen Gesellschaft auf Göttinger Jahrestagung verliehen

TILL Photonics Technologie Preis der Neurowissenschaftlichen Gesellschaft

Der mit Euro 2.500 dotierte TILL Photonics Technologie Preis der Neurowissenschaftlichen Gesellschaft 2007 wurde verliehen an Werner Göbel, ETH Zürich, für seine Entwicklung eines Laser Scanning Systems für die Zwei-Photonen-Mikroskopie.

Schilling-Forschungspreis der Neurowissenschaftlichen Gesellschaft

Der mit Euro 20.000 dotierte Schilling-Forschungspreis der Neurowissenschaftlichen Gesellschaft 2007 wurde verliehen an Thomas Misgeld, TU München, für seine Arbeiten über die Entwicklung und Pathologie von Axonen und Synapsen.

Die Preisverleihung erfolgte auf der Göttinger Tagung der Neurowissenschaftlichen Gesellschaft 2007 vom 29. März bis 1. April 2007.



Abb.: Der TILL Photonics-Preisträger Werner Göbel (links) und der Schilling-Preisträger Thomas Misgeld

Vom Sinn des Lebens – Wege statt Werke

Besprochen von Anja Hoffmann, Bayer Schering Pharma AG, Molecular Imaging Research

Worüber sollte man intensiver bei Neuanfassungen nachdenken? Über die neue Wohnung oder die nächste Tube Zahnpasta? Den Einkauf im Möbelgeschäft oder im Supermarkt? Und wie ist das eigentlich mit langfristig wirksamen Entscheidungen für

meinen Beruf oder meinen Lebenspartner? Na klar: Je komplizierter die Entscheidung, desto gründlicher sollte man die Argumente abwägen, um am Ende zu einem zufriedensstellenden Entschluss zu kommen. Nein! Nein! Genau, grundlegend falsch.



Ausblick

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

Riechen, Schmecken, sich Erinnern – Was wir von der Fliegenlarve lernen können

B. Gerber, S. Wegener

Visuelle Aufmerksamkeit: Von Orten, Eigenschaften und Objekten

Stefan Treue

Dissoziative („psychogene“) Gedächtnisstörungen – Neuropsychologie und funktionelle Hirnbildgebung

*Matthias Brand und
Hans J. Markowitsch*

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
Hammelbächerstr. 30, 69469 Weinheim
Tel.: 06201/29092-0, Fax: 06201/29092-20
e-mail: info@top-ad-online.de

Satz und Layout:

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.

Warum an dieser Stelle unsere intuitive Annahme, komplizierte Entscheidungen seien durch langfristiges und gründliches Bedenken besser zu treffen, nicht richtig ist, erklärt Manfred Spitzer in seinem neuesten Buch „Vom Sinn des Lebens – Wege statt Werke“. Hier erfahren wir, warum es manchmal besser ist, Entscheidungen „aus dem Bauch heraus“ zu treffen, und warum bewusstes Nachdenken unser Gehirn mitunter bei seiner eigentlichen Arbeit stört – die es nämlich ohne unser Dazwischenfunken viel besser erledigen kann.

Dieses Buch, das – wie seine Vorgänger – Beiträge vereint, die im zurückliegenden Jahr in der Zeitschrift „Nervenheilkunde“ erschienen sind, enthält wieder eine ganze Reihe interessanter Neuigkeiten aus den Bereichen Neurologie und Psychiatrie, die zum Teil auch verblüffen – wie zum Beispiel die bereits erwähnte Erkenntnis, dass man tatsächlich zu viel nachdenken kann.

Was gibt es darin noch zu entdecken? Es ist insgesamt ein breites Spektrum, das der Autor in seinen Artikeln abdeckt: Spitzer erklärt, was Tanzen mit der Evolution zu tun hat, was passiert, wenn wir in einer Tätigkeit richtig aufgehen, warum kulturelle Märkte so schwer vorherzusagen sind, Geben wirklich seliger ist als Nehmen, und warum man tatsächlich aufhören sollte, wenn es am schönsten ist. Wir lernen, dass es die Beschreibung des Unbewussten schon vor Freud gab und dass unser Wille in der Tat begrenzt und erschöpfbar ist. Und er zeigt auch auf, dass wir uns nicht immer so sinnvoll verhalten, wie wir von uns annehmen, und dass wir genau betrachtet auch nicht wirklich der Herr im Haus sind – zumindest was unser Gehirn betrifft.

Ein besonders gelungener Text ist meiner Meinung nach der titelgebende Artikel geworden, in dem Spitzer über den Sinn des Lebens nachdenkt. In ihm beschreibt er die Rolle von Kultur für unsere Entwicklung, einen Geschichtenerzähler im Gehirn, der unser Selbstbild maßgeblich beeinflusst, statistische Wahrheiten, die sich aus Märchen ableiten lassen, und welche Entscheidungen uns glücklicher machen als andere. Wie sich daraus der Sinn des Lebens ergibt? Nun, die Antwort, die Spitzer darauf findet, soll hier nicht verraten werden.

Aber wer sie herausfinden möchte, wer auf unterhaltsame Art Neues aus der Nervenheilkunde erfahren und dabei zugleich etwas über sich selber lernen möchte, dem sei dieses Büchlein wärmstens empfohlen.

Manfred Spitzer

*Vom Sinn des Lebens – Wege statt Werke
Schattauer Verlag, 2007, 235 S., 69 Abb., 3
Tab., kartoniert, ISBN: 978-3-7945-2563-8
EUR 12,90 / CHF 21,00*

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



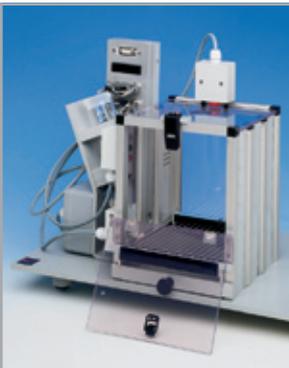
- High-resolution food & liquid consumption data
- For all home cage sizes
- Custom configuration with up to 4 sensors per cage
- Detailed graphical & numerical evaluation

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

