

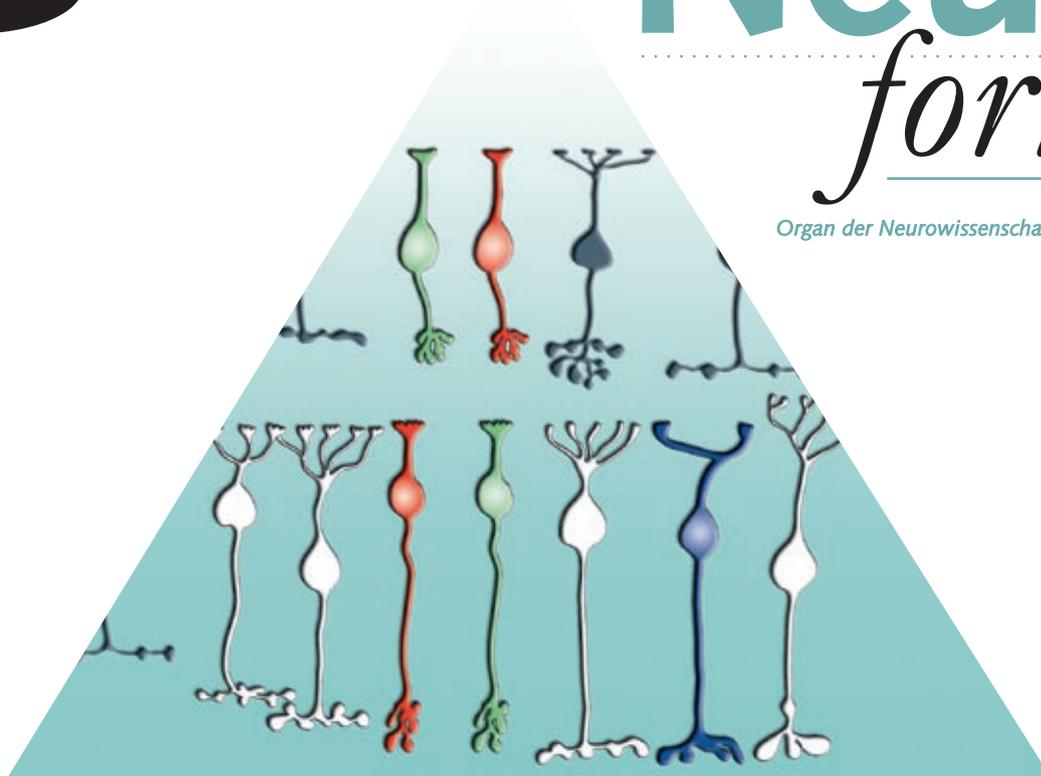
4.09

Perspektiven der Hirnforschung



Neuro forum

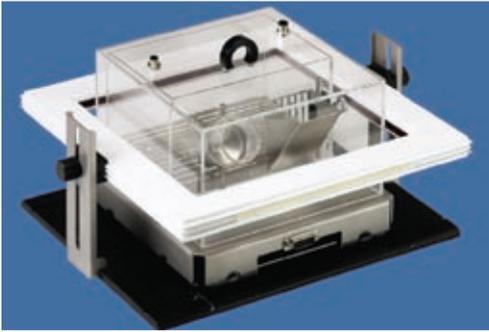
Organ der Neurowissenschaftlichen Gesellschaft



Spreading depolarization, Tsunami im Hirn

Die synaptische Architektur des Zapfen-Endfüßchens

Ereigniskorrelierte Potenziale: Ansatz, Parametrisierung und Analyseverfahren



Panlab | HARVARD APPARATUS



Physiocage

Kombiniertes System zur Messung von:

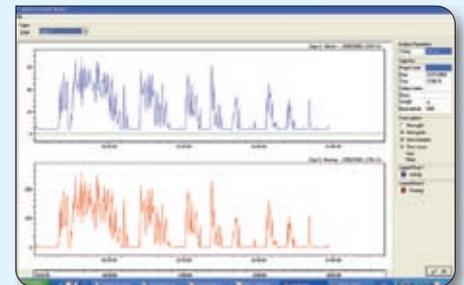
- Atem-Stoffwechsel
- Nahrungs- und Flüssigkeitsaufnahme
- Aktivität und Rearing

Panlab Physiocage ist ein modulares System, das die Kombination der Messungen von Atem-Stoffwechsel (O_2 Verbrauch / CO_2 Produktion), Nahrungs- und Flüssigkeitsaufnahme, Aktivität und Rearing in speziell angepassten Käfigen ermöglicht.

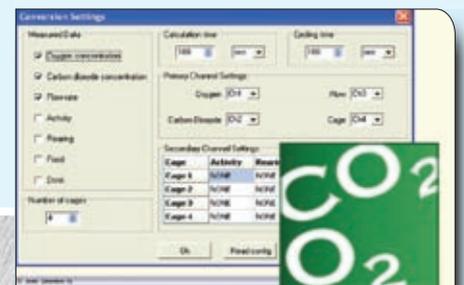
Dank seiner richtungweisenden Technologie kann das System problemlos auf eine Vielzahl von Anwendungen erweitert werden.

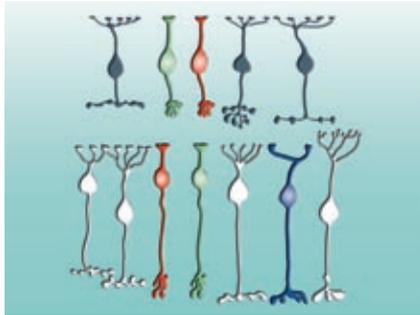
Die wichtigsten Highlights auf einen Blick:

- Problemlos erweiterbares System in verschiedensten Konfigurationen **bis zu 32 Physiocages**
- Hoch empfindliche und stabile Sensoren für O_2 und CO_2
- Die Bestimmung der Nahrungs- und Flüssigkeitsaufnahme sowie der Aktivität erfolgt durch die neuartige Wäge-Technologie. Dies gewährleistet eine besonders hohe Genauigkeit und Stabilität
- Ein externer Nahrungs- und Flüssigkeitsdispenser vermeidet unerwünschte Artefakte und jeden Einfluss auf den Lebensraum des Tieres
- Mit Hilfe von speziell angepassten Systemen werden Aufnahme und Verwertung von Nahrung und Flüssigkeit registriert
- Mit einem zusätzlichen Infrarot-Rahmen kann das Rearing gemessen werden



Date/Time	O2	CO2	Weight
2010-01-01 10:00	21.00000000	21.00000000	21.00000000
2010-01-01 10:05	21.00000000	21.00000000	21.00000000
2010-01-01 10:10	21.00000000	21.00000000	21.00000000
2010-01-01 10:15	21.00000000	21.00000000	21.00000000
2010-01-01 10:20	21.00000000	21.00000000	21.00000000
2010-01-01 10:25	21.00000000	21.00000000	21.00000000
2010-01-01 10:30	21.00000000	21.00000000	21.00000000
2010-01-01 10:35	21.00000000	21.00000000	21.00000000
2010-01-01 10:40	21.00000000	21.00000000	21.00000000
2010-01-01 10:45	21.00000000	21.00000000	21.00000000
2010-01-01 10:50	21.00000000	21.00000000	21.00000000
2010-01-01 10:55	21.00000000	21.00000000	21.00000000
2010-01-01 11:00	21.00000000	21.00000000	21.00000000
2010-01-01 11:05	21.00000000	21.00000000	21.00000000
2010-01-01 11:10	21.00000000	21.00000000	21.00000000
2010-01-01 11:15	21.00000000	21.00000000	21.00000000
2010-01-01 11:20	21.00000000	21.00000000	21.00000000
2010-01-01 11:25	21.00000000	21.00000000	21.00000000
2010-01-01 11:30	21.00000000	21.00000000	21.00000000
2010-01-01 11:35	21.00000000	21.00000000	21.00000000
2010-01-01 11:40	21.00000000	21.00000000	21.00000000
2010-01-01 11:45	21.00000000	21.00000000	21.00000000
2010-01-01 11:50	21.00000000	21.00000000	21.00000000
2010-01-01 11:55	21.00000000	21.00000000	21.00000000
2010-01-01 12:00	21.00000000	21.00000000	21.00000000





Zum Titelbild: Bipolarzelltypen der Primatenretina (s. Artikel von Christian Puller und Silke Haverkamp, S. 114 ff)



**Vorstand der
Amtsperiode 2009/2011**

Präsident:
Prof. Dr. Sigrun Korsching, Köln

Vizepräsident:
Prof. Dr. Herta Flor, Mannheim

Schatzmeister:
Prof. Dr. Andreas Draguhn, Heidelberg

Generalsekretär:
Prof. Dr. Ulrich Dirnagl, Berlin

*Sektionssprecher
Computational Neuroscience:*
Prof. Dr. Ad Aertsen, Freiburg

Entwicklungsneurobiologie/Neurogenetik:
Prof. Dr. Michael Frotscher, Freiburg

Klinische Neurowissenschaften:
Prof. Dr. Mathias Bähr, Göttingen

Kognitive Neurowissenschaften:
Prof. Dr. Andreas Engel, Hamburg

Molekulare Neurobiologie:
Prof. Dr. Eckart Gundelfinger, Magdeburg

Neuropharmakologie und -toxikologie:
Prof. Dr. Rainer Schwarting, Marburg

Systemneurobiologie:
Prof. Dr. Stefan Treue, Göttingen

Verhaltensneurowissenschaften
Prof. Dr. Monika Stengl, Kassel

Zelluläre Neurobiologie:
Prof. Dr. Hanns Hatt, Bochum

Inhalt 107

HAUPTARTIKEL
Jens P. Dreier 108
Spreading depolarization, Tsunami im Hirn

Christian Puller und Silke Haverkamp 114
Die synaptische Architektur des Zapfen-Endfußchens

**Patrick Darius Gajewski, Nele Wild-Wall, Sven Hoffmann
und Michael Falkenstein** 124
Ereigniskorrelierte Potenziale: Ansatz, Parametrisierung und Analyseverfahren

ARTIKEL DES QUARTALS
Henrik Alle, Arnd Roth, Jörg R. P. Geiger 130
Energy-efficient action potentials in hippocampal mossy fibers

INSTITUTSVORSTELLUNG
Das Centrum für Schlaganfallforschung Berlin (CSB) 132

NACHRICHTEN AUS DER NEUROWISSENSCHAFTLICHEN GESELLSCHAFT
Stipendien für das FENS Forum of European Neuroscience –
Amsterdam 2010 (3. - 7. Juli) 135
Methodenkurs "Analysis and Models in Neurophysiology"
11.-16. Oktober 2009 am Bernstein Center Freiburg 136
Lehrerfortbildung der NWG – Fortschritte in den Neurowissenschaften 137

BÜCHER
Nachtrag zu „Lehrbuch mit Personenkult“ – Neurowissenschaften –
Ein grundlegendes Lehrbuch für Biologie, Medizin und Psychologie Lehrbuch
mit Personenkult 138

AUSBLICK 138

IMPRESSUM 138



Spreading depolarization, Tsunami im Hirn

Jens P. Dreier

Zusammenfassung

Spreading depolarization (SD) beschreibt eine neuronale und astrozytäre Massendepolarisationswelle der grauen Substanz. Normalerweise ist an diese eine Vasodilatation gekoppelt, die zu einem Blutflussanstieg führt (spreading hyperemia). Unter bestimmten Bedingungen kann SD aber auch einen arteriellen Spasmus der Mikrozirkulation mit konsekutiver spreading ischemia (SI) induzieren. Diese inverse neurovaskuläre Kopplung tritt z.B. unter artifizierender zerebrospinaler Flüssigkeit auf, die den Zustand nach Subarachnoidalblutung imitiert. SD mit normaler neurovaskulärer Kopplung induziert in gesundem Hirngewebe keinen Zelltod, während SI bei der Ratte kortikale Nekrosen verursacht. Im menschlichen Hirn sind kortikale Nekrosen typisches Korrelat verzögerter ischämischer Schlaganfälle nach Subarachnoidalblutung. Basierend auf unseren tierexperimentellen Befunden stellten wir 1998 die Hypothese auf, dass SI ein Mechanismus verzögerter ischämischer Schlaganfälle beim Menschen sein könnte. Mithilfe subduraler Opto-/Elektrodenstreifen und serieller Bildgebung konnten wir mittlerweile nicht nur das massive Auftreten von SDs nach Subarachnoidalblutung beim Menschen nachweisen, sondern auch das Auftreten von SI in der Entstehung verzögerter ischämischer Schlaganfälle. SI ist ein vielversprechendes Ziel für die Entwicklung neuer Therapiestrategien.

Abstract

Spreading depolarization, Tsunami in the brain.

The term spreading depolarization (SD) describes a wave of mass neuronal/astroglial depolarization in grey matter. Under normal conditions, spreading vasodilation is coupled to SD leading to spreading hyperemia. In contrast, under pathological conditions, SD induces severe microvascular spasm leading to spreading ischemia (SI). This inverse neurovascular coupling occurs, e.g., under artificial cerebrospinal fluid of composition designed to replicate that present following subarachnoid hemorrhage. Whereas SD with normal coupling does not induce neuronal death in healthy tissue in rats, SI leads to widespread cortical necrosis. In human brain, cortical necrosis is typically associated with delayed ischemic stroke, the most important in hospital complication of subarachnoid hemorrhage. In 1998 we hypothesized that SI is a mechanism of delayed ischemic stroke. Using opto-/electrode strips and serial neuroimaging, we have not only shown recently the abundant occurrence of SDs in patients with subarachnoid hemorrhage but also the occurrence of SI during the evolution of delayed ischemic stroke. SI is a promising target for treatment development.

Keywords: subarachnoid hemorrhage; ischemia; spreading depression; spreading ischemia

Einleitung

Der Begriff spreading depolarization (SD) beschreibt eine fast vollständige neuronale Massendepolarisation, die mit einer Nervenzellschwellung assoziiert ist und als Welle mit etwa 3 mm/min in der grauen Substanz wandert. SD entsteht, wenn der positive Kationeneinstrom über die Zellmembran den Ausstrom über ATP-abhängige Natrium- und Kalziumpumpen übersteigt. Der Kationeneinstrom wird von

einem Wassereinstrom und einer Schrumpfung des Extrazellulärvolumens um 70 % gefolgt (Somjen 2004). Wenn die normale Ionenhomöostase nicht durch zusätzliche Rekrutierung von Natrium- und Kalzium-pumpenaktivität wiederhergestellt wird, bleibt die Zellschwellung bestehen. Dieser Prozess wird dann als ‚zytotoxisches Ödem‘ bezeichnet, weil er u.a. durch die verlängerte zelluläre Kalziumüberladung und mitochondriale Depolarisation potenziell zum Zelltod führt.

SD führt zu einem Depolarisationsblock der Aktionspotenzialgenerierung, der eine spreading depression der elektrokortikografischen Aktivität nach sich zieht, wenn die elektrokortikografische Aktivität nicht bereits durch sedierende Medikamente, vorhergehende SDs oder einen schweren Energiemangel aufgehoben ist (Abbildung 1).

Die spreading depression ist somit eine Eigenschaft der SD und stellt nicht ihren Kernprozess dar. Der Kernprozess ist die nahezu vollständige Nervenzelldepolarisation (Somjen 2004).

Die spreading depression der elektrokortikografischen Aktivität wurde durch den brasilianischen Physiologen Aristides Leão im Kaninchenkortex 1944 entdeckt (Leão 1944). Drei Jahre später beschrieb er auch die große negative Gleichstrompotenzialveränderung (engl.: direct current (DC)) des Extrazellulärraums, die die Nervenzelldepolarisation begleitet. Darüber hinaus zeigte Leão, dass eine ähnliche wandernde DC - Negativierung im Kortex auch als Antwort auf einen beidseitigen Verschluss der A. carotis interna auftritt und folgte aus seinen Experimenten, dass „in der spreading depression der [elektrokortikografischen] Aktivität eine Veränderung auftritt, die die gleiche Natur hat wie die, die nach einer länger dauernden Unterbrechung des systemischen Kreislaufs im Kortex beobachtet wird“ (Leão 1947). Vermutlich sind Spannungsinhomogenitäten entlang der neuronalen Zellmembranen für die große negative DC - Änderung während SD verantwortlich (Canals et al. 2005).

Leão und Morison (1945) stellten auch die Hypothese auf, dass SD das pathophysiologische Korrelat der Migräneaura ist. Somit hat Leão bereits in den Vierziger Jahren des letzten Jahrhunderts in den drei genannten bahnbrechenden Arbeiten im Journal of Neurophysiology die gesamte Bandbreite der SD - Erkrankungen erkannt, die von der relativ harmlosen Migräneaura bis zur Nervenzellreaktion bei Sauerstoff- oder Glukosemangel und allen Formen des Schlaganfalls reicht. Bei letzteren ist SD der Prozess, der den Nervenzelltod einleitet.

Obwohl SD mit der bei weitem größten Potenzialänderung assoziiert ist, die im Extrazellulärraum des Hirns auftreten kann und diese mehr als fünfmal größer ist als die Potenzialänderungen während epileptiformer Aktivität, lässt sie sich bisher nicht im Oberflächen-EEG des Menschen nachweisen. Das erklärt sich daraus, dass die Hirnhäute und der Schädel einen sehr großen kapazitiven Widerstand darstellen, der die im Sekundenbereich auftretenden und damit sehr langsamen Potenzialänderungen der SD wegfiltert. Die SD assoziierte Depression der

schnellen Frequenzkomponenten ist ebenfalls nicht auf triviale Weise zu messen, da sich die Aktivität im Oberflächen-EEG aus einem sehr großen Kortexareal mit mehreren Quadratzentimetern Ausdehnung speist. Durch Überlagerung noch vorhandener Aktivität in angrenzenden Kortexarealen wird die lokale Depression elektrokortikografischer Aktivität somit einfach überdeckt.

Die fehlende Messbarkeit der SD im Oberflächen-EEG hat dazu geführt, dass Leães Entdeckung über sechs Jahrzehnte keine Bedeutung für die Neurologie erlangte, obwohl die jetzt vorliegenden invasiven Messergebnisse beim Menschen Leães Vermutungen bestätigen, dass SD das mit weitem Abstand wichtigste pathophysiologische Phänomen des Hirns ist, welches in mehr als 50 % der Fälle für die neurologischen Defizite in der Notfallmedizin verantwortlich ist, d.h. bei allen Patienten mit Störungen des zerebralen Energiestoffwechsels angefangen vom Schlaganfall bis zu den neurologischen Defiziten nach einem Herzstillstand. Ziel der vorliegenden Arbeit ist es, einen Einblick in die fundamentale Rolle von SD beim Schlaganfall zu geben. Ein Schwerpunkt liegt auf der Störung der neurovaskulären Kopplung an SD.

SD bei fokaler Ischämie

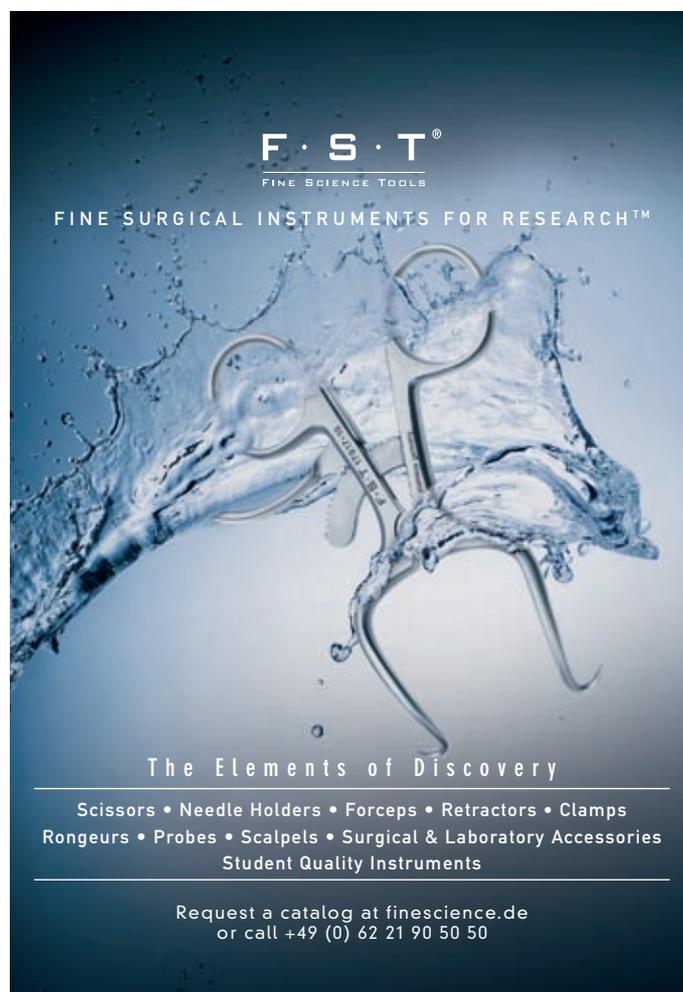
Die fokale zerebrale Ischämie unterscheidet sich von der globalen Ischämie dadurch, dass sie Gradienten von Perfusion, Sauerstoff und Glukose aufweist, die vom Ischämiekern zum gesunden umgebenden Gewebe hin ansteigen. Aus Studien mit Mikroelektroden und optischen Verfahren existiert experimentelle Evidenz, dass eine lang dauernde, pharmakoresistente und den Zelltod initiiierende SD im Zentrum des Niedrig-Perfusionsareals beginnt und sich in ihrer Wanderung durch die Ischämierandzone, die sogenannte Penumbra, und weiter in das gesunde Gewebe hinein in eine kurz dauernde, pharmakosensible und harmlose SD verwandelt (Busch et al. 1996; Petzold et al. 2005; Shin et al. 2006; Strong et al. 2007). Wichtig ist, dass in den verschiedenen Zonen nicht unterschiedliche Wellen entstehen, sondern es sich um jeweils eine Welle handelt, die ihren Charakter während ihrer Wanderung durch die verschiedenen Zonen abhängig vom lokalen Energiestatus verändert. Die Wellen entstehen repetitiv und mit jeder Welle wächst der nekrotische Kernbereich (Mies et al. 1993). Während SD in gesundem Gewebe durch NMDA-Rezeptorantagonisten blockierbar ist, legen Untersuchungen von Müller und Somjen (1998) nahe, dass sich die Pharmakoresistenz der SD gegenüber NMDA - Rezeptorantagonisten im Kernbereich des Energiemangels durch eine zusätzliche Rekrutierung weiterer Kationenkanäle in den SD - Prozess erklärt. Die progressive Pharmakoresistenz von SD unter Energiemangelbedingungen hat vermutlich eine kritische Rolle beim Versagen der klinischen NMDA-Rezeptorantagonisten-Studien beim Schlaganfall gespielt.

Besonders deutlich lässt sich die Rolle von SD im Endothelin-1-Modell der fokalen zerebralen Ischämie bei der Ratte darstellen. Endothelin-1 ist der derzeit potenteste Vasokonstriktor in der zerebralen Zirkulation. Hirntopische Applikation von Endothelin-1 erlaubt es, eine fokale zerebrale Ischämie konzentrationsabhängig und selektiv in einer kleinen kortikalen Zone zu erzeugen, die über ein kraniales Fenster zugänglich ist. Die Messung der SDs erfolgt hierbei mit Oberflächen- oder Tiefenelektroden. Unter Halothan-Anästhesie entwickelten ca. 50 % der Tiere SD bei einer Endothelin-1-Konzentration von 1 μM , während SD in den übrigen 50 % ausblieb. Bei diesen Experimenten zeigte sich, dass stets ein kleines kortikales Areal im Fensterbereich

eine selektive neuronale Nekrose aufwies, wenn Endothelin-1 SD induzierte, nicht aber, wenn keine SD auftrat. Darüber hinaus fand sich ein ähnliches Schadensareal wie nach Endothelin-1-induzierter SD, wenn eine SD außerhalb des Fensters durch Kaliumchlorid induziert wurde und von außen in die Endothelin-1-exponierte Fensterregion hineinwanderte. Wenn keine SD durch Endothelin-1 induziert wurde und auch keine SD von außen durch den Endothelin-1-exponierten Kortex wanderte, entwickelte sich auch kein neuronaler Schaden. Diese Experimente zeigen, dass SD notwendig ist, um die Schadenskaskaden zum Zelltod in einem metabolisch kompromittierten Kortex zu initiieren, wobei es egal ist, ob die SD im metabolisch kompromittierten Bereich selbst entsteht oder von außen einwandert. Dagegen ist SD im gesunden Gewebe ein eher harmloser Prozess (Dreier et al. 2007).

Physiologische neurovaskuläre Kopplung an SD

Obwohl SD per se ein passiver Prozess ist, der durch Ladungs- und Ionenkonzentrationsgefälle über die Zellmembran getrieben wird, steigt der Energieverbrauch paradoxerweise an, da es unmittelbar zu einer Aktivierung von Natrium- und Kalziumpumpen kommt, um die intrazelluläre Natrium- und Kalziumüberladung zu beseitigen. So kommt es sogar in gesundem Gewebe zu einem Abfall der ATP - Gewebkonzentration um 50 % (Mies und Paschen 1984). Um die Sauerstoff- und Glukoseverfügbarkeit zu steigern, induziert SD eine Dilatation der Widerstandsgefäße in gesundem Gewebe. Dadurch steigt der regionale



F · S · T[®]
FINE SCIENCE TOOLS

FINE SURGICAL INSTRUMENTS FOR RESEARCH™

The Elements of Discovery

Scissors • Needle Holders • Forceps • Retractors • Clamps
Rongeurs • Probes • Scalpels • Surgical & Laboratory Accessories
Student Quality Instruments

Request a catalog at finescience.de
or call +49 (0) 62 21 90 50 50

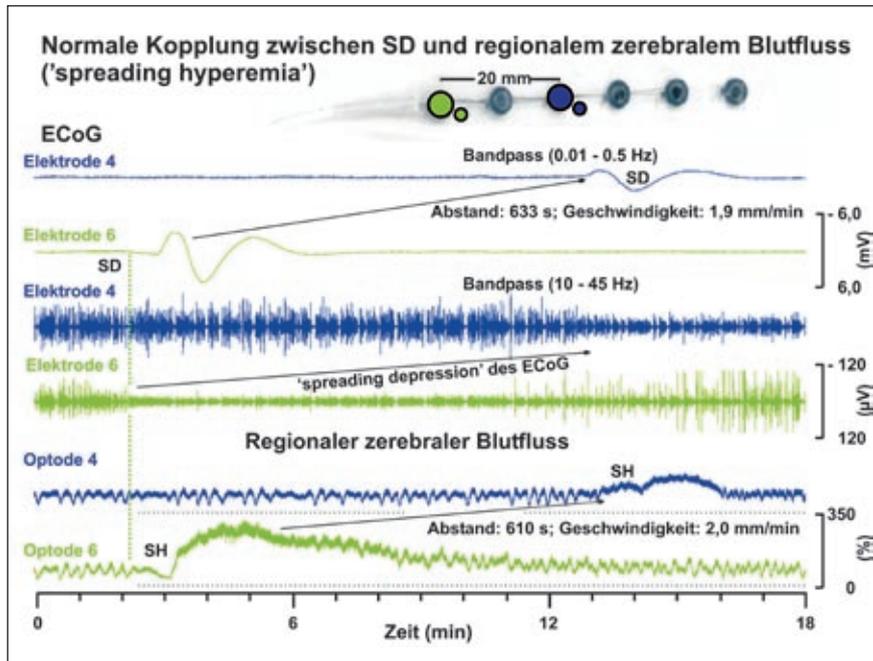


Abb. 1: Normale neurovaskuläre Kopplung an SD im menschlichen Hirn. Oben rechts ist der subdurale Opto-/Elektrodenstreifen gezeigt. Die sechs Spuren repräsentieren simultane Ableitungen einer einzelnen SD, die von Opto-/Elektrode 6 (blau) nach 4 (grün) wandert. Die Kalibrationsbalken gelten auch für die jeweils darüberliegende Spur. Die vier oberen Spuren identifizieren die SD elektrophysiologisch. Spur 1 und 2: bandpassgefiltertes Elektrokortikogramm (engl.: electrocorticogram (ECoG)) (Frequenzbereich: 0.01 - 0.5 Hz), welches typische langsame Frequenzkomponenten einer SD zeigt (nicht zu verwechseln mit dem echten DC-Signal). Die SD breitet sich mit einer Geschwindigkeit von etwa 1,9 mm/min aus, wenn man eine lineare Ausbreitung entlang des Elektrodenstreifens annimmt. Spur 3 und 4: bandpassgefiltertes Elektrokortikogramm (10 - 45 Hz), welches die typische spreading depression der schnellen Frequenzkomponenten zeigt. Spur 5 und 6: Typischer Blutflussanstieg während der Depolarisationsphase der SD (spreading hyperemia (SH)) bei normaler neurovaskulärer Kopplung gemessen mit Laser-Doppler-Flussmessung.

zerebrale Blutfluss während der neuronalen Depolarisationsphase an (Abbildung 1). Erst nach der neuronalen Repolarisation folgt eine milde Vasokonstriktion auf die Phase der Gefäßdilatation, die zur sogenannten spreading oligemia führt (Lauritzen 1994).

Diese physiologische neurovaskuläre Kopplung während SD steht in scheinbarem Widerspruch zur klassischen Definition neurovaskulärer Kopplung, weil ein gesteigerter regionaler zerebraler Blutfluss an eine Abnahme der neuronalen Aktivität gekoppelt ist. Dieses Paradoxon lässt sich durch die Tatsache auflösen, dass SD zu einem Depolarisationsblock der Aktionspotenzialgenerierung führt. Die spreading depression der hochfrequenten elektrokortikografischen Aktivität reflektiert somit eine Form intensiver Exzitation im Gegensatz zu neuronaler Inhibition durch GABA-vermittelte Hyperpolarisation. Tatsächlich teilt SD eine Reihe von Eigenschaften mit physiologischer neuronaler Exzitation im Gegensatz zu neuronaler Inhi-

bition: (i) Glutamat wird ausgeschüttet und in der Folge auch Vasoektoren wie NO, (ii) obwohl sich die Ionenkonzentrationen während SD sehr viel stärker ändern, ist die Richtung der Ionenflüsse ähnlich wie die einer physiologischen Exzitation und ihr Nettoeffekt ist Vasodilatation (Windmüller et al. 2005), (iii) Metabolismus und Energieverbrauch sind sowohl während SD als auch physiologischer Exzitation gesteigert (Mies und Paschen 1984).

Inverse neurovaskuläre Kopplung an SD, spreading ischemia

Das pathologische Pendant zur physiologischen neurovaskulären Kopplung an SD wird als inverse neurovaskuläre Kopplung bezeichnet und tritt auf, wenn eine lokale Dysfunktion der Mikrozirkulation vorliegt. Bei der inversen Antwort ist eine starke Vasokonstriktion statt einer Vasodilatation an die neuronale Depolarisationsphase gekoppelt

(Dreier et al. 1998; Shin et al. 2006). Das daraus resultierende wandernde Perfusionsdefizit (Abbildung 2) verlängert wiederum die neuronale Depolarisation und damit die Dauer der neuronalen Natrium- und Kalziumüberladung, weil der Sauerstoff- und Glukosemangel über eine Reduktion der ATP-Verfügbarkeit zu verminderter Aktivität der zellulären Natrium- und Kalziumpumpen führt (Dreier et al. 1998; Sukhotinsky et al. 2008). Dies zeigt sich extrazellulär in einer verlängerten negativen Verschiebung des kortikalen DC-Potenzials. Die Verlängerung des DC-Potenzials ist somit das elektrophysiologische Kriterium für die inverse neurovaskuläre Kopplung, die anzeigt, dass die SD-induzierte Hypoperfusion signifikant genug ist, um ein Missverhältnis zwischen neuronalem Energiebedarf und der Energieversorgung zu erzeugen. Entsprechend beschreibt der Begriff spreading ischaemia (SI) das mit der SD wandernde, initiale Perfusionsdefizit, wenn es zu einer verlängerten DC-Potenzialnegativierung im Kortex führt (Dreier et al. 1998).

Es konnte gezeigt werden, dass lang dauernde pharmakologisch induzierte SIs ausreichen, um weit ausgedehnte fokale Nekrosen der Hirnrinde bei der Ratte zu erzeugen, ohne dass vorher ein signifikantes Perfusionsdefizit z.B. durch proximalen Verschluss einer Hirnarterie bestanden hätte (Dreier et al. 2000). Diese Befunde legen nahe, dass die inverse neurovaskuläre Kopplung per se (i) ein Prozess ist, der die Wahrscheinlichkeit erhöht, dass SD Zellschaden induziert und sie daher (ii) ein vielversprechendes neues Ziel für therapeutische Interventionen darstellt (Dreier et al. 1998; 2000). Durch die inverse Kopplung wird eine vergleichsweise gutartige SD quasi in eine bösartige SD transformiert.

Das Phänomen der SI wurde in einem Rattenmodell für verzögerte ischämische Infarkte nach aneurysmatischer Subarachnoidalblutung entdeckt (Dreier et al. 1998). Dabei konnte gezeigt werden, dass SI auch rein pharmakologisch durch gleichzeitige Hemmung der NO-Synthese und Erhöhung der normalen Kaliumbasiskonzentration im Gewebe induziert werden kann (Dreier et al. 1998). Vasodilatoren wie NO-Donoren oder L-Typ-Kalziumantagonisten waren in der Lage, die SI wieder in eine fast normale Blutflussantwort auf SD zurückzuverwandeln (Dreier et al. 1998; Windmüller et al. 2005). Später wurde SI auch in Rattenmodellen für systemische Hypotension (Sukhotinsky et al. 2008) und in der ischämischen Penumbra nach Verschluss der mittleren Zerebralarterie in Mäusen und Katzen nachgewiesen (Shin et al. 2006; Strong et al. 2007).

SD beim Menschen während Migräneaura

Erste Messungen von SD beim Menschen wurden Ende der siebziger Jahre mit Tiefenelektroden im Nucleus caudatus und Hippocampus durchgeführt (Sramka et al. 1977/1978). In den achtziger Jahren wurden dann zerebrale Blutflussänderungen beim Menschen nuklearmedizinisch mit der planaren, intracarotidalen ¹³³Xe-Methode sowie single-photon-emission computed tomography (SPECT) während Migräneaura nachgewiesen, die dem für SD aus Tierexperimenten bekannten Muster normaler neurovaskulärer Kopplung entsprachen (Olesen et al. 1981; Lauritzen 1994). Diese Befunde konnten mittels Positronenemissionstomografie bestätigt werden (Woods et al. 1994). 2001 gelang während Migräneaura beim Menschen mithilfe einer Hochfeldstärken-nah-kontinuierlichen MRT der Nachweis von acht SD-charakteristischen Änderungen im blood oxygen level-dependent (BOLD) -Signal einschließlich ähnlicher Dauer, Propagationsgeschwindigkeit und Depression lichtinduzierter neuronaler Aktivität (Hadjikhani et al. 2001). Weiterhin wurde SD zuverlässig in menschlichen Hirnschnitten elektrophysiologisch nachgewiesen, die nach epilepsiechirurgischen Eingriffen zur Verfügung standen (Avoli et al. 1991; Petzold et al. 2005).

Nachweis von SD in Patienten mit akutem neuronalen Schaden

Mayevsky und Mitarbeiter (1996) konnten SDs erstmals mittels einer invasiven Multiparametermessung, die u.a. DC-Potenzial, extrazelluläre Kaliumkonzentration und Blutfluss erfasste, bei einem von fünfzehn Patienten mit Schädel-Hirn-Trauma nachweisen. Strong und Mitarbeiter (2002) stellten dann ein methodisch einfaches Verfahren vor, das für ein Patientenmonitoring praktikabel ist und mit dem SDs in ungefähr 50 % der Fälle bei Schädel-Hirn-Trauma-Patienten gemessen werden konnten. Dieses Verfahren beruht auf dem invasiven Nachweis der spreading depression hochfrequenter elektrokortikografischer Aktivität mittels eines subduralen Elektrodenstreifens. Ein solcher Elektrodenstreifen kann prinzipiell immer dann implantiert werden, wenn eine Indikation für einen neurochirurgischen Eingriff besteht. Nach der Akutphase kann der Streifen wieder herausgezogen werden, ohne dass eine erneute Operation erforderlich wäre. Gleichartige Elektrodenstreifen wurden schon seit Jahrzehnten in der prächirurgischen Epilepsiediagnostik eingesetzt. Lediglich die Verstärkereinstellungen unterscheiden sich hierbei.

Aus der Studie von Strong et al. (2002) entwickelte sich die Co-Operative Study on Brain Injury Depolarizations (COSBID), die zum Ziel hat, die Messung von SD für die Klinik nutzbar zu machen (www.cosbid.org). Fabricius et al. (2006) fanden im weiteren Verlauf auch langsamere Frequenzkomponenten in der subduralen Elektrokortikografie, mit denen SDs in Hirnregionen beim Menschen nachgewiesen werden konnten, die keine hochfrequente elektrokortikografische Aktivität mehr aufwiesen. Eine robuste Methode für eine subdurale echte DC-Potenzialmessung wurde schließlich von Dreier et al. (2009) eingeführt. Damit ist es nunmehr möglich, die Dauer der DC-Potenzialnegativierung als indirektes Maß für den Energiestatus des Gewebes zu bestimmen. Mittlerweile sind SDs nicht nur beim Schädel-Hirn-Trauma sondern auch bei spontanen intrazerebralen Blutungen (Fabricius et al. 2006), aneurysmatischer Subarachnoidalblutung (Dreier et al. 2006), verzögerten ischämischen Schlaganfällen nach Subarachnoidalblutung (Dreier et al. 2006) und malignen

ischämischen Mediainfarkten (Dohmen et al. 2008) in einem hohen Prozentsatz der jeweiligen Patientenpopulationen (~50-100 %) nachgewiesen worden. Insbesondere konnte mithilfe sequenzieller MRTs gezeigt werden, dass das Auftreten verzögerter ischämischer Schlaganfälle nach Subarachnoidalblutung in der Bildgebung mit dem plötzlichen Auftreten von Clustern wiederkehrender SDs mit stark verlängerten elektrokortikografischen Depressionsphasen assoziiert war (Dreier et al. 2006). Durch die Einführung von subduralen Opto-/Elektrodenstreifen zur kombinierten Messung von Elektrokortikogramm und regionalem zerebralem Blutfluss konnte schließlich auch das Auftreten von SIs in der Entstehung verzögerter ischämischer Schlaganfälle nachgewiesen werden (Dreier et al. 2009) (Abbildung 2).

Ausblick

In der modernen Neurobiologie geht es vielfach darum, immer kleinere und spezialisiertere Prozesse, immer besser aufzulösen. Das Problem mit der SD war in den vergangenen sechs Jahrzehnten aber stets ein anderes: Ihre Wellenfront ist zu flach, um trotz ihrer enormen Größe mit einfachen Mitteln im Oberflächen-EEG sichtbar zu sein und sie spielt eine zu vielfältige pathophysiologische Rolle, um in der Komplexität ihres Auftretens sowohl bei relativ harmlosen Zuständen als auch bei schwersten Erkrankungen als ein – wie Leão es ausdrückte – ‚seiner Natur nach gleicher Prozess‘ erkannt zu werden. Für die Medizin der Zukunft ist die SD jedoch nicht nur als Ziel für neue Therapiestrategien hochin-

World Precision Instruments

Anaesthesia
Blood Pressure
Stereotaxics
Behaviour
Biosensing
Electrophysiology

Neuroscience Solutions from
World Precision Instruments

Product Focus

The WPI Stereotaxic Frames are now available with the Neurostar StereoDrive system. The StereoDrive allows for motorized, computer-controlled stereotaxic positioning in all three orthogonal axes for electrophysiology and stereotaxic injections. Now you can toss the reference book and atlas. With StereoDrive, coordinates are at your fingertips.

for more information please visit
www.wpi-europe.com

World Precision Instruments Germany GmbH
Zossener Str. 55-58 D-10961 Berlin, Germany
Tel. +49 (0)30 6188845 Fax +49 (0)30 6188670
E-mail wplde@wpi-europe.com

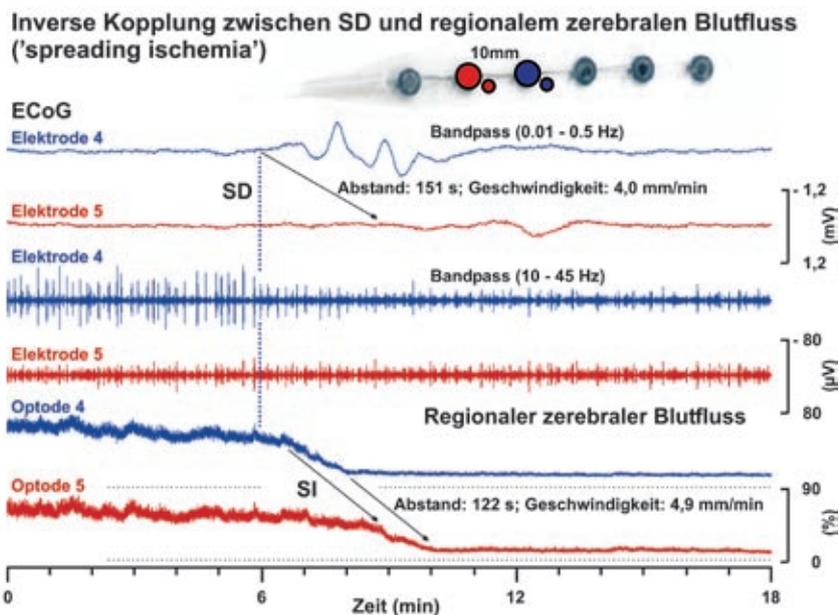


Abb. 2: Inverse neurovaskuläre Kopplung an SD im menschlichen Hirn nach aneurysmatischer Subarachnoidalblutung. Oben rechts ist der subdurale Opto-/Elektrodenstreifen gezeigt. Die sechs Spuren repräsentieren simultane Ableitungen einer einzelnen SD, die von Opto-/Elektrode 4 (blau) nach 5 (rot) wandert. Die Kalibrationsbalken gelten auch für die jeweils darüberliegende Spur. Die vier oberen Spuren identifizieren die SD elektrophysiologisch. Spur 1 und 2: bandpass-gesfiltertes Elektrokortikogramm (engl.: electrocortico-gram (ECoG)) (0.01 – 0.5 Hz) mit den typischen langsamen Frequenzkomponenten einer SD. Die SD breitet sich mit einer Geschwindigkeit von etwa 4,0 mm/min aus. Spur 3 und 4: bandpass-gesfiltertes Elektrokortikogramm (10 – 45 Hz). Während die hochfrequente Aktivität in Elektrode 5 bereits durch eine vorhergehende SD supprimiert ist, kommt es in Elektrode 4 zu einer Depression der elektrokortikografischen Aktivität während der langsamen Potenzialverschiebung in Spur 1. Spur 5 und 6: Für die inverse neurovaskuläre Kopplung typischer Blutflussabfall während der kortikalen Depolarisationsphase (spreading ischemia (SI)). Beachte, dass die elektrophysiologischen Änderungen in Elektrode 4, den Blutflussänderungen in den Optoden vorausgehen und der Blutflussabfall von Optode 4 nach 5 wandert. Im zerebralen Computertomogramm wurde nach dem Ereignis ein Infarkt sichtbar, der das von den Elektroden erfasste Gebiet mitbetrifft.

teressant sondern auch gerade deshalb, weil sie kein spezialisierter Prozess im Kleinen ist, sondern als Summenmaß für den drohenden Zelluntergang eines großen Nervenzellverbandes oder sogar des Gesamthirns gesehen werden kann. Anders als in der Biologie geht es in der Medizin ja in der Regel nicht darum, Einzelprozesse zu beschreiben, sondern aus der Messung komplexer Summenprozesse, wie z.B. der Messung eines EKGs, sinnvolle Entscheidungen für den gesamten kranken Menschen abzuleiten.

Aus Sicht der Medizin wäre es wünschenswert, wenn jeder bei Energiemangel beschriebene Schadens- oder Reparaturmechanismus in der grauen Substanz mittel- und langfristig in seiner Beziehung zum Summenphänomen SD eingeordnet werden würde. Da SD beim Menschen am Krankenbett jetzt messbar ist, wäre dadurch vermutlich eine verbesserte

zeitliche Einschätzung möglich, in welcher klinischen Situation, welche Subprozesse von potenziellem Einfluss sind und welche Therapien entsprechend zukünftig wann zum Einsatz kommen könnten. Damit ist gemeint, dass die Aufzeichnung von SD es vermutlich nicht nur erlaubt, das Auftreten eines Schlaganfalls im Moment seiner Entstehung zu erfassen, sondern auch den Übergang der progressiven Schadensphase zur nachfolgenden Reparaturphase. Dieser findet vermutlich erst nach Tagen statt und dürfte vom Schweregrad des Schlaganfalls und dem Auftreten von Komplikationen abhängig und damit stark variabel sein (Dreier et al. 2009).

Ein solches Vorgehen könnte eine praktische Bedeutung für einen phasenspezifischen, d.h. zeitlich differenzierten Einsatz von Neuroprotektiva erlangen, da sich zunehmend herauskristallisiert, dass Signale

wie z.B. die NMDA-Rezeptoraktivierung, die in der Akutphase zum Zelltod beitragen, in der Regenerationsphase an Prozessen der Reparatur und Plastizität beteiligt sind (Lo 2008). D.h., ob ein Medikament sich positiv oder negativ auf den Verlauf eines Schlaganfalls auswirkt, hängt davon ab, wann es gegeben wird.

Neben einem phasenspezifischen klinischen Einsatz von Medikamenten oder Interventionen zur Unterstützung von Reparatur und Regeneration könnte die Aufzeichnung von SDs auch für die Therapiesteuerung in der Akutphase von großem Wert sein. Dabei könnte es durch die Messung von SD als Summenmaß für den drohenden Zelluntergang in Zukunft möglich werden, eine frühe Therapiestratifikation durchzuführen. D.h. der Patient würde selektiv im Moment der Schadensentstehung einer bestimmten, möglicherweise nebenwirkungsreichen aber wirksamen Therapie zugeführt werden, während diese Therapie bei anderen Patienten, die keinen Schlaganfall entwickeln, vermieden wird. Dies könnte z.B. bei verzögerten ischämischen Schlaganfällen nach Subarachnoidalblutung eine interessante Option darstellen, da diese Form des Schlaganfalls erst Tage nach der eigentlichen Hirnblutung auftritt, während sich der Patient bereits auf der neurologischen Intensivstation befindet, wo das Auftreten von SDs online erfasst werden kann. Der Vorteil einer solchen Therapiestratifikation wäre, dass wirklich nur die Patienten behandelt würden, die von dem Medikament auch profitieren und bei denen man die potenziellen Nebenwirkungen daher in Kauf nehmen kann. Derzeit führen wir eine multizentrische prospektive klinische Studie durch, in der erstmals ein aussagekräftiger cutoff-Wert für die Dauer der SD-induzierten hochfrequenten elektrokortikografischen Depression bestimmt werden soll, der das Auftreten eines verzögerten ischämischen Schlaganfalls beim Patienten anzeigt. Dieser cutoff -Wert soll dann später als Basis für eine Therapiestratifikation genutzt werden (DISCHARGE-1, DFG DR 323/5-1, ISRCTN05667702).

Literatur

- Avoli, M., Drapeau, C., Louvel, J., Pumain, R., Olivier, A. und Villemure, J.G. (1991): Epileptiform activity induced by low extracellular magnesium in the human cortex maintained in vitro. *Ann Neurol* 30: 589-596.
- Busch, E., Gyngell, M.L., Eis, M., Hoehn-Berlage, M. und Hossmann, K.A. (1996): Potassium-induced cortical spreading depressions during focal cerebral ischemia in rats: contribution to lesion growth assessed by diffusion-weighted NMR and biochemical imaging. *J Cereb Blood Flow Metab* 16: 1090-1099.

- Canals, S., Makarova, I., López-Aguado, L., Largo, C., Ibarz, J.M. und Herreras, O. (2005): Longitudinal depolarization gradients along the somatodendritic axis of CA1 pyramidal cells: a novel feature of spreading depression. *J Neurophysiol.* Aug 94 (2): 943-51.
- Dohmen, C., Sakowitz, O.W., Fabricius, M., Bosche, B., Reithmeier, T., Ernestus, R.I. et al. (2008): Spreading depolarizations occur in human ischemic stroke with high incidence. *Ann Neurol* 63: 720-8.
- Dreier, J.P., Körner, K., Ebert, N., Görner, A., Rubin, I., Back, T. et al. (1998): Nitric oxide scavenging by hemoglobin or nitric oxide synthase inhibition by N-nitro-L-arginine induces cortical spreading ischemia when K⁺ is increased in the subarachnoid space. *J Cereb Blood Flow Metab* 18: 978-90.
- Dreier, J.P., Ebert, N., Priller, J., Megow, D., Lindauer, U., Klee, R. et al. (2000): Products of hemolysis in the subarachnoid space inducing spreading ischemia in the cortex and focal necrosis in rats: a model for delayed ischemic neurological deficits after subarachnoid hemorrhage? *J. Neurosurg* 93: 658-66.
- Dreier, J.P., Woitzik, J., Fabricius, M., Bhatia, R., Major, S., Drenckhahn, C. et al. (2006): Delayed ischaemic neurological deficits after subarachnoid haemorrhage are associated with clusters of spreading depolarizations. *Brain* 129: 3224-37.
- Dreier, J.P., Kleeberg, J., Alam, M., Major, S., Kohl-Bareis, M., Petzold, G.C., Victorov, I., Dirnagl, U., Obrenovitch, T.P. und Priller, J. (2007): Endothelin-1-induced spreading depression in rats is associated with a micro area of selective neuronal necrosis. *Exp Biol Med* (Maywood) 232: 204-213 (IF 2.851).
- Dreier, J.P., Major, S., Manning, A., Woitzik, J., Drenckhahn, C., Steinbrink, J., Talias, C., Oliveira-Ferreira, A.I., Fabricius, M., Hartings, J.A., Vajkoczy, P., Lauritzen, M., Dirnagl, U., Bohner, G., Strong, A.J.; COSBID study group (2009): Cortical spreading ischaemia is a novel process involved in ischaemic damage in patients with aneurysmal subarachnoid haemorrhage. *Brain*. Jul;132(Pt 7): 1866-81.
- Fabricius, M., Fuhr, S., Bhatia, R., Boutelle, M., Hashemi, P., Strong, A.J. et al. (2006): Cortical spreading depression and peri-infarct depolarization in acutely injured human cerebral cortex. *Brain* 129: 778-90.
- Hadjikhani, N., Sanchez Del Rio, M., Wu, O., Schwartz, D., Bakker, D., Fischl, B., Kwong, K.K., Cutrer, F.M., Rosen, B.R., Tootell, R.B., Sorensen, A.G. und Moskowitz, M.A. (2001): Mechanisms of migraine aura revealed by functional MRI in human visual cortex. *Proc Natl Acad Sci USA* 10 98: 4687-4692.
- Lauritzen, M. (1994): Pathophysiology of the migraine aura. The spreading depression theory. *Brain* 117: 199-210.
- Leão (1944): Spreading depression of activity in the cerebral cortex. *J Neurophysiol* 7, 359-90.
- Leão, A.A.P. (1947): Further observations on the spreading depression of activity in the cerebral cortex. *J. Neurophysiol* 10: 409-14.
- Leão, A.A.P. (1945): Morison RS. Propagation of spreading cortical depression. *J. Neurophysiol* 8: 33-45.
- Lo, E.H.A. (2008): New penumbra: transitioning from injury into repair after stroke. *Nat Med* 14: 497-500.
- Mayevsky, A., Doron, A., Manor, T., Meilin, S., Zarchin, N. und Ouaknine, G.E. (1996): Cortical spreading depression recorded from the human brain using a multiparametric monitoring system. *Brain Res.* Nov 18;740(1-2): 268-74.
- Mies, G. und Paschen, W. (1984): Regional changes of blood flow, glucose, and ATP content determined on brain sections during a single passage of spreading depression in rat brain cortex. *Exp Neurol* 84: 249-58.
- Mies, G., Iijima, T. und Hossmann, K.A. (1993): Correlation between peri-infarct DC shifts and ischaemic neuronal damage in rat. *Neuroreport* 4: 709-711.
- Müller, M. und Somjen, G.G. (1998): Inhibition of major cationic inward currents prevents spreading depression-like hypoxic depolarization in rat hippocampal tissue slices. *Brain Res* 812: 1-13.
- Olesen, J., Larsen, B., Lauritzen, M. (1981): Focal hyperemia followed by spreading oligemia and impaired activation of rCBF in classic migraine. *Ann Neurol.* Apr;9 (4): 344-52.
- Petzold, G.C., Windmüller, O., Haack, S., Major, S., Buchheim, K., Megow, D., Gabriel, S., Lehmann, T.-N., Drenckhahn, C., Peters, O., Meierkord, H., Heinemann, U., Dirnagl, U. und Dreier, J.P. (2005): Increased extracellular K⁺ concentration reduces the efficacy of N-methyl-D-aspartate receptor antagonists to block spreading depression-like depolarizations and spreading ischemia. *Stroke* 36: 1270-1277.
- Shin, H.K., Dunn, A.K., Jones, P.B., Boas, D.A., Moskowitz, M.A. und Ayata, C. (2006): Vasoconstrictive neurovascular coupling during focal ischemic depolarizations. *J Cereb Blood Flow Metab* 26: 1018-30.
- Somjen, G.G. (2004): Ions in the Brain. Normal Function, Seizures and Stroke. New York: Oxford University Press.
- Sramka, M., Brozek, G., Bures, J., Nadvornik, P. (1977-78): Functional ablation by spreading depression: possible use in human stereotactic neurosurgery. *Appl Neurophysiol* 40: 48-61.
- Strong, A.J., Fabricius, M., Boutelle, M.G., Hibbins, S.J., Hopwood, S.E., Jones, R., Parkin, M.C. und Lauritzen, M. (2002): Spreading and synchronous depressions of cortical activity in acutely injured human brain. *Stroke* Dec;33 (12): 2738-43.
- Strong, A.J., Anderson, P.J., Watts, H.R., Virley, D.J., Lloyd, A., Irving, E.A. et al. (2007): Peri-infarct depolarizations lead to loss of perfusion in ischaemic gyrencephalic cerebral cortex. *Brain* 130: 995-1008.
- Sukhotinsky, I., Dilekoz, E., Moskowitz, M.A. und Ayata, C. (2008): Hypoxia and hypotension transform the blood flow response to cortical spreading depression from hyperemia into hypoperfusion in the rat. *J Cereb Blood Flow Metab* 28: 1369-76.
- Windmüller, O., Lindauer, U., Foddiss, M., Einhäupl, K.M., Dirnagl, U., Heinemann, U. et al. (2005): Ion changes in spreading ischaemia induce rat middle cerebral artery constriction in the absence of NO. *Brain* 128: 2042-51.
- Woods, R.P., Iacoboni, M. und Mazziotta, J.C. (1994): Bilateral spreading cerebral hypoperfusion during spontaneous migraine headache. *N Engl J Med* 331: 1689-1692.

Kurzbiografie

Jens Dreier: geboren 1965; Studium der Medizin an der Freien Universität Berlin und der Universität zu Köln. Promotion 1993 in Köln. Habilitation in Neurologie 2003 an der Charité in Berlin. Seit 2006 Oberarzt der Neurologischen Klinik der Charité. Seit 2009 Professor für Translationale Schlaganfallforschung am Zentrum für Schlaganfallforschung (CSB) der Charité.

Danksagung

Die Arbeiten werden durch Mittel der Deutschen Forschungsgemeinschaft (DFG DR 323/3-1, 323/5-1, SFB Tr3 D10) sowie des Bundesministeriums für Bildung und Forschung (Center for Stroke Research Berlin 01 EO 0801), des Kompetenznetzes Schlaganfall und des Bernsteinzentrums II unterstützt.

Korrespondenzadresse

Prof. Dr. med. Jens P. Dreier
Center for Stroke Research Berlin
Charité-Universitätsmedizin Berlin
Charitéplatz 1, 10117 Berlin
Tel.: +49 30 450 660024
E-Mail: jens.dreier@charite.de

Neueintritte

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

Ansorg, Anne (Jena)
Battefeld, Arne (Berlin)
Chaitidis, Dr. rer.nat Pavlos (Berlin)
Chauveau, Dr. Frédéric (Münster)
Gasser, Dr. rer.nat Andreas (West Haven, USA)
Jansen, Sebastian (Berlin)
Jovalekic, Dipl.-Biol. Aleksandar (London, UK)
Kamin, Diplom Biologe Dirk (Göttingen)
Kröcher, Tim (Hannover)
Mutyala, Rithwik (Berlin)
Schanze, Prof. Dr. Thomas (Giessen)
Szukalski, Susann (Leipzig)
ten Bruggencate, Prof. em. Dr. med Gerrit (Berlin)

Der Mitgliedsstand zum 1. November 2009 beträgt 1.980 Mitglieder.



Die synaptische Architektur des Zapfen-Endfüßchens

Christian Puller und Silke Haverkamp

Zusammenfassung

In der Netzhaut des menschlichen Auges gibt es etwa 120 Millionen Stäbchen und 6 Millionen Zapfen. Sie absorbieren das Licht, wandeln es in elektrische Signale um und leiten dann durch Ausschüttung des Neurotransmitters Glutamat die visuelle Information über die Bipolarzellen an die Ganglienzellen weiter. Die Zapfen, verantwortlich für das Sehen bei Tageslicht, die Sehschärfe und für die Farbwahrnehmung, weisen eine hochkomplexe synaptische Architektur auf. Bereits an dieser ersten Synapse des Sehsystems, dem Zapfen-Endfüßchen, wird das Lichtsignal moduliert und in verschiedene parallele Übertragungswege aufgespalten. Entscheidend ist dabei die Expression unterschiedlicher Transmitterrezeptoren an den zahlreichen Kontakten zwischen den Zapfen-Endfüßchen und den nachgeschalteten Bipolar- und Horizontalzellen. Zusätzlich sind die Zellen häufig über elektrische Synapsen gekoppelt.

Mittels konfokaler Laser-Scanning-Lichtmikroskopie sowie elektronenmikroskopischer Methoden sind wir in der Lage, die synaptischen Komponenten und deren Verteilung im Detail zu untersuchen – und somit Einblick in die Funktionsweise dieser außergewöhnlichen Synapse zu erhalten.

Abstract

The synaptic architecture of the cone pedicle

In the human retina exist approximately 120 million rods and 6 million cones. Subsequent to its absorption, the light is transduced by these cells into an electrical signal. This signal is transmitted via glutamate release onto bipolar cells, which then in turn innervate the retinal ganglion cells. The cones are responsible for daylight and colour vision, as well as for visual acuity, and they exhibit a highly complex synaptic architecture. At the cone pedicle – the earliest synapse in the visual system – the light signal is already modulated and split into many parallel pathways. The expression of different neurotransmitter receptors on numerous postsynaptic neurons plays a pivotal role in these mechanisms, not less than the intercellular coupling via electrical synapses.

By the use of confocal laser scanning microscopy and electron microscopy we are able to investigate the synaptic components and their distribution – to gain insight into the function of this extraordinary synapse.

Keywords: primate retina; cone pedicle; glutamate receptors; gap junctions; parallel processing

Einleitung

Die Funktion der Netzhaut (Retina) schenkt uns unseren wichtigsten Sinn zur Orientierung in der Umwelt: das Sehen. Die wissenschaftliche Arbeit an der Retina dient dabei nicht nur der Erforschung der neuronalen Grundlagen des Sehvorganges. Als Teil des zentralen Nervensystems wird die Retina immer wieder gern als ein „einfaches“ Modellsystem zur Untersuchung verschiedener Aspekte neuronaler Funktionen herangezogen, wie z.B. der synaptischen Kommunikation zwischen Neuronen und der Aufgaben einzelner Zelltypen in neuronalen Netzwerken, wie sie auch in anderen Teilen des Gehirns

zu finden sind. Dennoch weist bereits die erste synaptische Verschaltungsschicht eine einzigartige Komplexität auf, die im übrigen Teil des Nervensystems ihresgleichen sucht (Haverkamp et al. 2000).

Die lichtempfindlichen Sinneszellen der Retina (Zapfen und Stäbchen) wandeln den Lichtreiz in ein elektrisches Signal um. Die Stäbchen sind durch ihre hohe Empfindlichkeit für das Sehen bei Dunkelheit spezialisiert. Für sie reichen einzelne Photonen aus, um ihren Erregungszustand zu ändern. Die weniger empfindlichen Zapfen ermöglichen das Sehen bei Dämmerung und Tageslicht. Sie sorgen außerdem für das räumliche

Auflösungsvermögen, die Sehschärfe und die Farbwahrnehmung. Letzteres wird ermöglicht, indem vom Gehirn die Signale von Zapfen miteinander verglichen werden, welche unterschiedlich stark auf Licht verschiedener Wellenlänge reagieren. Bei Primaten (also auch in unserer Retina) gibt es deshalb drei Zapfen-Typen, die jeweils am stärksten auf blaues, grünes oder rotes Licht ansprechen (trichromatisches Sehen). Die meisten anderen Säugetiere sind jedoch Dichromaten, d.h. sie besitzen nur blau- und grün-empfindliche Zapfen und können deshalb weniger gut Farben wahrnehmen und unterscheiden.

Nach Umwandlung des Lichtreizes wird dieses Signal in der äußeren plexiformen Schicht (OPL) auf die nachgeschalteten Horizontal- und Bipolarzellen übertragen (Abbildung 1). Die Bipolarzellen senden ihre Axone in die innere plexiforme Schicht (IPL) und innervieren dort die Amakrin- und Ganglienzellen. Die Axone der Ganglienzellen sammeln sich in der Nervenfaserschicht, münden in den blinden Fleck und bilden dann den optischen Nerv, durch den die Lichtantworten der Ganglienzellen an das Gehirn weitergeleitet werden.

Die beiden plexiformen (synaptischen) Schichten der Retina sind keineswegs nur einfache Relaisstationen zur Reizweiterleitung von einer Zelle zur nächsten. Heute wissen wir, dass die Verarbeitung der visuellen Information bereits innerhalb der ersten Verschaltungsebene, der OPL, beginnt. Die Synapse der Zapfen, das Zapfen-Endfüßchen, spielt dabei eine zentrale Rolle. Seit den ersten elektronenmikroskopischen Untersuchungen von Luc Missotten (1965) an der humanen Retina ist die hochkomplexe Ultrastruktur des Zapfen-Endfüßchens bekannt. Durch die stetige Weiterentwicklung licht- und elektronenmikroskopischer Techniken wurden im Laufe der letzten Jahrzehnte immer mehr anatomische Details dieser Synapse erforscht und mit physiologischen Erkenntnissen in Einklang gebracht.

Eine komplexe, chemische Synapse

Zapfen setzen in Dunkelheit den erregend wirkenden Botenstoff Glutamat frei. Als Lichtantwort wird die Ausschüttung dieses Neurotransmitters abhängig von der Reizstärke stufenweise herabgesetzt. Je nach Spezies und Lage in der Retina (zentral oder peripher) besitzt ein einzelnes Zapfen-Endfüßchen bei einem Durchmesser von ca. 5-10 µm etwa 10 bis 50 spezialisierte Bereiche, an denen Glutamat ausgeschüttet wird (Abbildung 2).

Spektrum Sachbücher

Bildungsfutter und Lesespaß in einem!

www.spektrum-verlag.de

Die ZEIT WISSEN Edition: 6 Bände im Schmuckschuber



Neu!
nur
€ 99,95

1. Aufl. 2009,
6 Bde. im Schuber, geb.
Pro Band: ca. 300 S.,
120 Abb.
€ (D) 99,95 /
€ (A) 102,75 /
CHF 155,50
ISBN 978-3-8274-2401-3

Andreas Sentker / Frank Wigger

ZEIT WISSEN Edition (im Schmuckschuber)

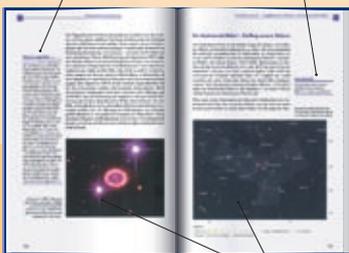
Die großen wissenschaftlichen Fragen unserer Zeit verstehen, Entwicklungen und Auseinandersetzungen bewerten – die *ZEIT WISSEN Edition* eröffnet dem Leser die Welt der Wissenschaft auf ganz neue Art und Weise, macht Forschung zugänglich und verständlich. In jedem Band erläutern prominente Vertreter ihres Fachgebiets den aktuellen Forschungsstand und schildern die faszinierenden Facetten ihrer Disziplinen.

Ihren Beiträgen werden Reportagen, Analysen und Interviews namhafter Autoren von ZEIT und ZEIT WISSEN zur Seite gestellt: Sie ordnen die wissenschaftlichen Positionen in das Gesamtbild ein, lassen Widersprüche und Dispute sichtbar werden, machen Wissenschaft lebendig und erlebbar.

Die ZEIT WISSEN Edition im Schuber umfasst folgende sechs Bände: 1. Rätsel Ich – 2. Planet Erde – 3. Phänomen Mensch – 4. Faszination Kosmos – 5. Triebkraft Evolution – 6. Schaltstelle Gehirn.

Zusatzinformationen
in der Randspalte

weiterführende
Internetlinks



aussagekräftige
Abbildungen

► Wie das Gehirn lesen lernt(e)



Neu!

1. Aufl. 2009, 349 S. 29 Abb.,
geb. m. SU
€ (D) 26,95 /
€ (A) 27,71 / CHF 42,-
ISBN 978-3-8274-2122-7

Maryanne Wolf

Das lesende Gehirn

„Wir sind nicht zum Lesen geboren“, sagt Maryanne Wolf. „Der Mensch erfand das Lesen erst vor wenigen tausend Jahren. Und mit dieser Erfindung veränderten wir unmittelbar die Organisation unseres Gehirn, was uns wiederum zuvor ungekannte Denkweisen eröffnete und damit die geistige Evolution unserer Art in neue Bahnen lenkte.“ *Das lesende Gehirn* beschreibt Magie und Mechanismen des Lesens und erzählt die Geschichte der Entwicklung des Lesens und Schreibens im Rahmen der neurowissenschaftlichen Zusammenhänge. „*Ein Lob des Buches in digitaler Zeit*“ **FAZ**

► Wie unser Gedächtnis funktioniert



Neu!

2. Aufl. 2009, 244 S.,
146 Abb., geb.
€ (D) 29,95 /
€ (A) 30,79 / CHF 46,50
ISBN 978-3-8274-2120-3

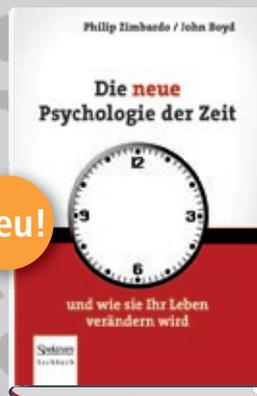
Larry R. Squire / Eric R. Kandel

Gedächtnis

Was eigentlich ist Gedächtnis, und wo im Gehirn sind Erinnerungen lokalisiert? Zwei führende Gedächtnisforscher gehen solchen Fragen in diesem Buch nach, das Erkenntnisse aus Psychologie und Biologie, aus den kognitiven Neurowissenschaften und modernen molekularbiologischen Forschungsansätzen zusammenführt. Das verständlich geschriebene Buch präsentiert viele anschauliche Fallbeispiele und ist mit zahlreichen vierfarbigen Fotos und Grafiken ausgestattet. Es stellt eine ideale Einführung für jeden dar, der erfahren möchte, was wir heute über das Gedächtnis wissen.



Das neue Buch von Philip Zimbardo bei Spektrum



Neu!

1. Aufl. 2009, 464 S.,
20 Abb., geb. m. SU
€ (D) 24,95 /
€ (A) 25,65 / CHF 39,-
ISBN 978-3-8274-2103-6

Philip Zimbardo / John Boyd

Die neue Psychologie der Zeit

„Früher war alles besser.“, „Ich lebe nur für den Tag.“, „Wer vorsorgt, hat mehr vom Leben.“ – Mit welcher Zeitperspektive wird man glücklicher? Dies ist ein bahnbrechendes Buch über die neue Psychologie der Zeit. Das Buch offenbart dem Leser, wie er seine eigene Einschätzung der Zeit erkennen und wie er verschobene Wahrnehmungen überwinden kann, die ihn entweder zu sehr in der Vergangenheit leben, zu stark auf unmittelbare Belohnungen warten oder in ungesunder Weise auf Zukunftsziele fixiert sein lassen. Das neue Buch von Philip Zimbardo, dem meistgelesenen Psychologen weltweit.

► Die zwölf Gebote der Hirnforschung



Neu!

1. Aufl. 2009, 348 S., 12
Abb., geb. m. SU
€ (D) 24,95 /
€ (A) 25,65 / CHF 39,-
ISBN 978-3-8274-2121-0

John J. Medina

Gehirn und Erfolg

Unser Gehirn ist ein erstaunliches Organ. Die meisten von uns haben keine rechte Vorstellung davon, was in unseren Köpfen wirklich vorgeht. *Gehirn und Erfolg* präsentiert die Arbeitsweise des Gehirns in einfacher Sprache und erklärt seine Rolle am Arbeitsplatz und im Klassenzimmer oder Hörsaal. Dabei geht es um spannende und wichtige Fragen: Wie lernen wir? Was geschieht in und mit unserem Gehirn, wenn wir schlafen oder unter Stress stehen? *Gehirn und Erfolg* fasst zusammen, was wir heute zu diesem Fragen wissen und was wir daraus lernen können. **Das Buch präsentiert 12 einfache Regeln für den Erfolg am Arbeitsplatz, in der Schule und zu Hause.**

Erhältlich in jeder Buchhandlung oder direkt beim Verlag:

► unter www.spektrum-verlag.de

► telefonisch: + 49 6221 345-0

► per Post: Springer Verlag Heidelberg

► per E-Mail: SDC-bookorder@springer.com

► per Fax: + 49 6221 345-4229

Kundenservice Bücher • Haberstrasse 7 • D- 69126 Heidelberg

Alle Preise zzgl. Versandkosten (D: € 3,50 / A: € 3,90 / CH: SFR 6,20, jeweils pro Lieferung). Sämtliche Preise inkl. Mehrwertsteuer. Preise unter Vorbehalt.

Der € (A)-Preis ist uns vom dortigen Importeur als Mindestpreis genannt worden. Der sFr-Preis ist eine unverbindliche Preisempfehlung.

Spektrum
AKADEMISCHER VERLAG

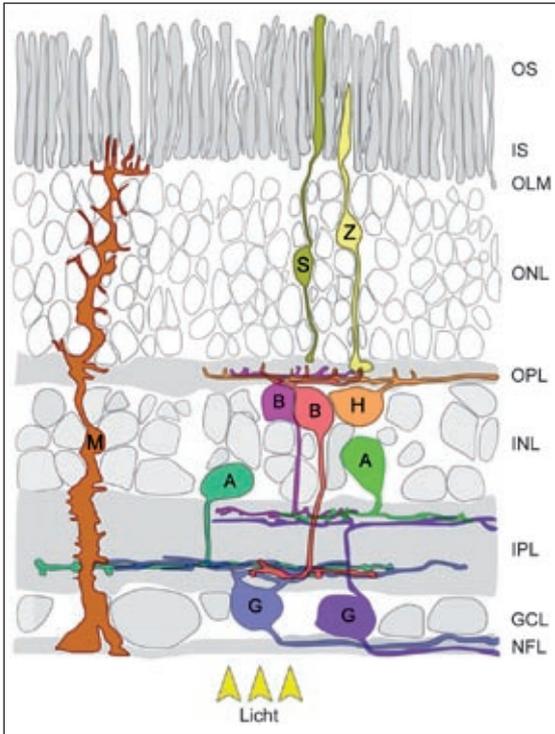


Abb. 1: Schematischer Aufbau der Säugetierretina. OS, äußere Segmente. IS, innere Segmente. OLM, äußere Grenzmembran. ONL, äußere Körnerschicht. OPL, äußere plexiforme Schicht. INL, innere Körnerschicht. IPL, innere plexiforme Schicht. GCL, Ganglienzellschicht. NFL, Nervenfaserschicht. S, Stäbchen-Photorezeptoren. Z, Zapfen-Photorezeptoren. B, Bipolarzelle. H, Horizontalzelle. A, Amakrinzelle. G, Ganglienzelle. M, Müllerzelle. (Modifiziert nach Euler et al. 2008)

nur flache Kontakte aus, welche die gesamte basale Membran des Zapfen-Endfüßchens auskleiden. Die Anzahl der postsynaptischen Kontakte an einem Zapfen-Endfüßchen ist dementsprechend groß. In der peripheren Primatenretina wird z. B. ein einzelnes Zapfen-Endfüßchen von ~ 80 Horizontalzeldendriten kontaktiert sowie von einer in etwa gleichen Anzahl invaginierender Bipolarzeldendriten. Zusammen mit den ~ 200-300 flachen Bipolarzellkontakten findet man auf postsynaptischer Seite des Zapfen-Endfüßchens in der Summe also bis zu 500 Kontakte unterschiedlicher Zelltypen (Missotten 1965; Chun et al. 1996).

Bipolarzell-Kontakte

Trotz dieser beeindruckenden Anzahl postsynaptischer Kontakte sind letztere in höchstem Maße organisiert. Die bereits angesprochene Struktur der Triade beherbergt die invaginierenden Fortsätze der ON-Bipolarzellen. Die basalen, flachen Kontakte am Zapfen-Endfüßchen werden hingegen von OFF-Bipolarzellen gebildet. Die Namensgebung beruht auf dem Antwortverhalten dieser Neurone auf einen Lichtreiz. ON-Bipolarzellen werden durch einen Anstieg in der Intensität des Lichtreizes erregt („Licht AN“), OFF-Bipolarzellen reagieren auf eine Erniedrigung des Lichtreizes („Licht AUS“). Hier geschieht eine erste Auftrennung des Lichtreizes in zwei von vielen, parallelen Übertragungswegen (Wässle 2004, Review) ausgelöst durch ein und denselben Transmitter (Glutamat). Die gegenläufige Reaktion dieser Zellen auf die in Dunkelheit vermehrte bzw. bei Licht verminderte Trans-

Diese Bereiche werden aktive Zonen genannt und sind durch eine entsprechende Anzahl präsynaptischer Proteinbänder gekennzeichnet, an welche die mit Glutamat gefüllten Vesikel andocken und zur Verschmelzung mit der präsynaptischen Membran bereit stehen (s. Exkurs 1). Bislang existieren keine Hinweise darauf, dass eine Glutamatfreisetzung auch über die basale Membran hinweg geschehen könnte.

Auf der postsynaptischen Seite trifft das Glutamat auf die in das Zapfen-Endfüßchen invaginierenden Fortsätze (Dendriten) der Horizontalzellen sowie auf ein bis zwei dendritische Spitzen invaginierender Bipolarzellen. Diese postsynaptische Anordnung wird Triade genannt. Die lateralen Elemente einer solchen Triade werden stets von den Horizontalzellen gebildet, die zentralen Elemente bestehen aus Bipolarzeldendriten. Eine andere Klasse von Bipolarzellen bildet

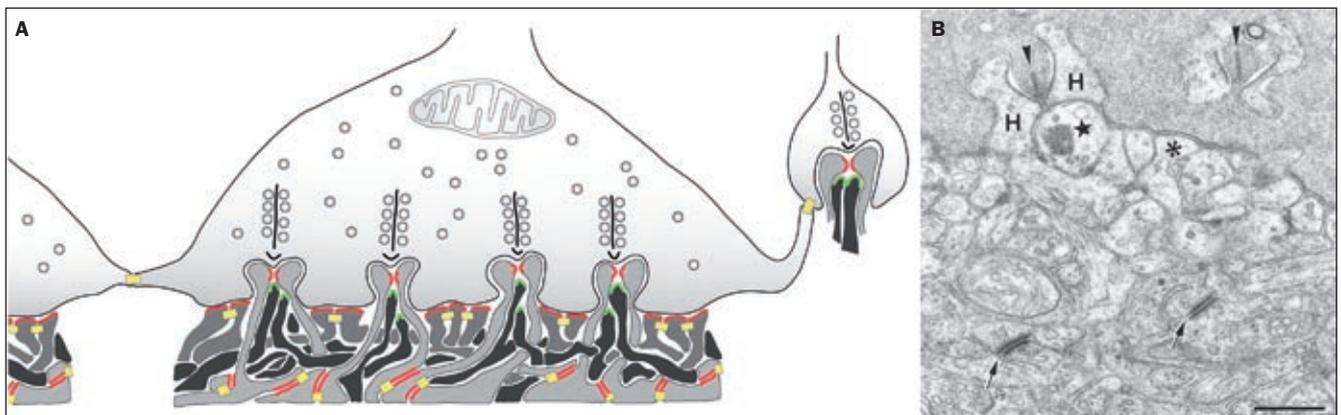


Abb. 2: Synaptische Architektur des Zapfen-Endfüßchens. A) Schema eines Zapfen-Endfüßchens und der Verschaltung postsynaptischer Neurone in der OPL. Man erkennt die Proteinbänder mit den daran gebundenen Vesikeln oberhalb der Triaden. Hellgrau: Horizontalzellfortsätze. Dunkelgrau: ON-Bipolarzellfortsätze. Mittelgrau: basale Kontakte der OFF-Bipolarzellen. Rot: ionotrope GluRs. Grün: metabotrope GluRs. Gelb: gap junctions zwischen Photorezeptorterminalien, zwischen OFF-Bipolarzeldendriten und zwischen Horizontalzeldendriten. (Modifiziert nach Puller et al. 2009) B) Elektronenmikroskopische Aufnahme vom synaptischen Bereich des Zapfen-Endfüßchens (oberer Bildrand). Die Pfeilspitzen weisen auf die präsynaptischen Proteinbänder. Postsynaptisch dazu befinden sich die Horizontalzeldendriten (H) und ON-Bipolarzeldendriten (Stern). Der Asterisk markiert einen basalen Kontakt einer OFF-Bipolarzelle. Außerdem sind zwei desmosome-like junctions erkennbar (Pfeile). Maßstabsbalken in B: 0,5 µm. (Aus Haverkamp et al. 2000)

Exkurs 1

Der präsynaptische Komplex

Bandsynapsen findet man dort, wo eine anhaltende aber stufenweise regulierte Transmitterfreisetzung erforderlich ist. An so einem Proteinband können bis zu 150 Vesikel angedockt sein, welche für die Verschmelzung mit der präsynaptischen Membran laufend bereitgestellt werden.

Neben den Photorezeptoren findet man auch bei den retinalen Bipolarzellen sowie bei den Haarsinneszellen des Hörorgans solche Bandsynapsen. Die Photorezeptor-Bandsynapse lässt sich in zwei Kompartimente unterteilen: dem eigentlichen Proteinband (engl.: ribbon) und einer bogenförmigen Aggregation aus weiteren Proteinen (engl.: arciform density) zwischen dem Proteinband und der Zellmembran. Die Interaktion der Proteine RIBEYE und Bassoon sorgen

dabei höchstwahrscheinlich für die Verknüpfung dieser beiden Kompartimente.

Neben den in Abbildung 3 gezeigten Kalzium-Kanälen beherbergt die präsynaptische Membran weitere Proteine, wie z.B. Ionentransporter sowie Cannabinoidrezeptoren oder metabotrope Glutamatrezeptoren, die zur Modulation der Transmitterfreisetzung beitragen.

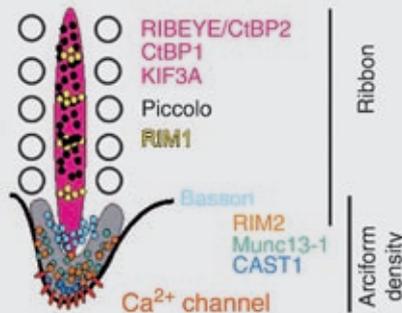


Abb. 3: Molekulare Organisation der Photorezeptor-Bandsynapse. (Aus tom Dieck et al. 2005)

mitterfreisetzung wird durch die Expression unterschiedlicher Glutamatrezeptoren vermittelt. ON-Bipolarzellen tragen metabotrope (G-Protein-gekoppelte) Glutamatrezeptoren des Typs mGluR6 auf ihren invaginierenden, dendritischen Spitzen. Im Gegensatz dazu exprimieren OFF-Bipolarzellen ionotrope (kanalbildende) Glutamatrezeptoren (GluR), welche aus verschiedenen Untereinheiten zusammengesetzt sein können. Ionotrope Glutamatrezeptoren können entsprechend ihrer Bindungsaffinitäten als α -Amino-3-hydroxy-5-methyl-4-isoxazol-Propionsäure (AMPA) und Kainat-Rezeptoren unterschieden werden. Die vorherrschenden Untereinheiten auf den OFF-Bipolarzellen am Zapfen-Endfüßchen sind AMPA-Rezeptoren des Typs GluR1 sowie Kainat-Rezeptoren der Typen GluR5-7.

In der Säugetierretina existieren ca. 10-12 Bipolarzelltypen. Etwa die Hälfte davon sind ON-Zellen, die andere Hälfte OFF-Bipolarzellen (Abbildung 4B). Mit Ausnahme der Stäbchen-Bipolarzelle kontaktieren alle übrigen das Zapfen-Endfüßchen. Wie bereits erwähnt, exprimieren alle ON-Bipolarzellen

Leadership

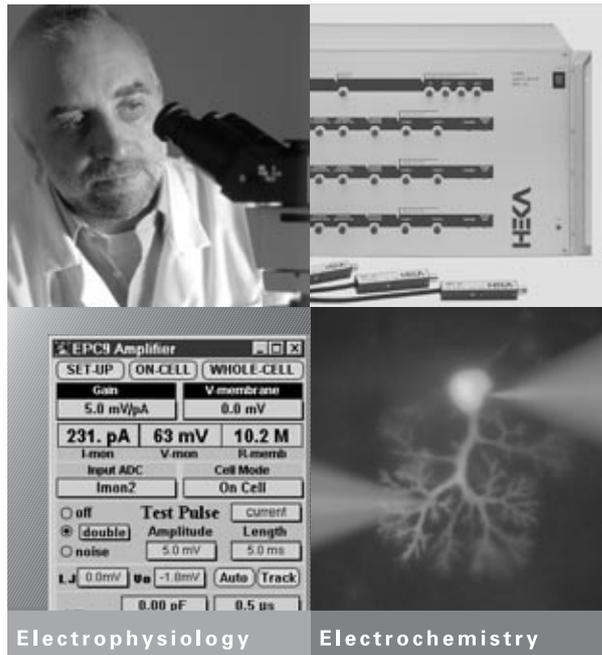
International research and engineering teams guarantee creativity and precision for HEKA instruments and software.

www.heka.com

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

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

HEKA Instruments Inc.
2128 Bellmore Avenue
Bellmore, New York 11710-5606
USA
phone +1 516 882 1155
fax +1 516 467 3125
eMail ussales@heka.com



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

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

HEKA

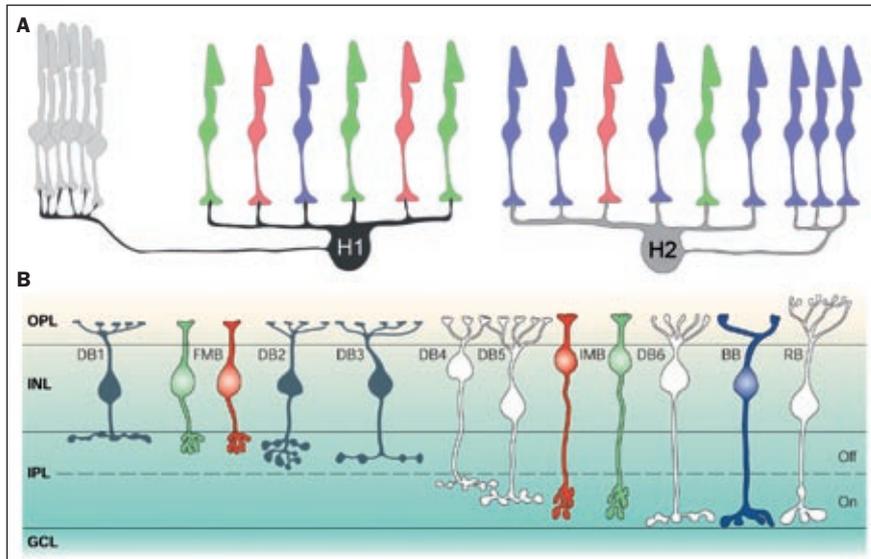


Abb. 4: Neurone der OPL. A) Schema der Horizontalzelltypen und ihrer Verschaltung mit den Photorezeptoren in der Primatenretina. Die H1-Horizontalzelle ist mit allen grün- und rot-empfindlichen Zapfen im dendritischen Feld verschaltet. Kontakte mit blau-empfindlichen Zapfen werden jedoch weitgehend vermieden. Das Axonterminal dieser Zelle wird von den Stäbchen innerviert. Die H2-Zelle hat hingegen eine starke Präferenz für Blau-Zapfen und kontaktiert diese sowohl mit ihren Dendriten als auch mit dem Axonterminal. B) Bipolarzelltypen der Primatenretina. OFF-Bipolarzellen senden ihre Axone in die äußere IPL, die Axone der ON-Bipolarzellen enden tiefer in der inneren IPL. Außerdem lassen sich hier die diffus (unselektiv) verschalteten Bipolarzelltypen (DB) von den midget-Bipolarzellen unterscheiden (OFF flat midget: FMB, ON invaginating midget: IMB). Diese midget-Zellen sind in der zentralen Retina jeweils nur mit einem einzigen Zapfen verschaltet (s. Abb. 5C) und innervieren ihrerseits nur eine midget-Ganglienzelle. Sie tragen damit zum Farbsehen bei. Letzteres gilt auch für die „blaue Bipolarzelle“ (BB), die ausschließlich mit blau-empfindlichen Zapfen verschaltet ist. RB: Stäbchen-Bipolarzelle. (Aus Wässle 2004, Review)

mGluR6. Im Falle der OFF-Bipolarzellen ist jedoch bekannt, dass die Zusammensetzung exprimierter GluR-Untereinheiten vom Zelltyp abhängt. Durch immunhistochemische Studien an der Primatenretina konnten wir zeigen, dass die Untereinheiten GluR1 und GluR5 sowie GluR6/7 und GluR5 an der Basis des Zapfen-Endfüßchens nicht in denselben synaptischen hot spots lokalisiert waren (Abbildung 5A) (Haverkamp et al. 2001b; Puller et al. 2007).

Durch elektrophysiologische Arbeiten an der Erdhörnchenretina wurden diese Ergebnisse unterstützt (DeVries 2000). Dort konnte gezeigt werden, dass Bipolarzellen entweder AMPA- oder Kainat-Rezeptoren exprimieren bzw. dass das Antwortverhalten eines jeweiligen Bipolarzelltyps vorwiegend nur von einer der beiden Rezeptorgruppen bestimmt wird. Dabei spielt die Zusammensetzung der ionotropen GluRs auf den Bipolarzeldendriten eine entscheidende Rolle für die zeitlichen Eigenschaften der Lichtantworten dieser Zellen. AMPA-Rezeptoren „erholen“ sich nach Aktivierung schneller als Kainat-

Rezeptoren und stehen dadurch früher wieder für die nächste Aktivierung bereit. Dadurch ist eine Zelle, welche ausschließlich oder vorwiegend AMPA-Rezeptoren exprimiert, innerhalb kürzerer Zeit wieder dazu in der Lage, erneut auf einen Reiz zu reagieren. Hier entstehen also zwei weitere, parallele Übertragungswege am Zapfen-Endfüßchen: die Anpassung von Bipolarzellen an kurze, hochfrequente Reize durch die Expression von AMPA-Rezeptoren sowie die Expression von Kainat-Rezeptoren durch andere OFF-Bipolarzellen, die eine Weiterleitung langsamer, anhaltender Lichtreize erlauben.

Andere Ergebnisse unserer Studien an der Primatenretina führen uns nun zu den Besonderheiten der Architektur des Zapfen-Endfüßchens zurück. Die AMPA-Rezeptoruntereinheit GluR1 liegt zum größten Teil in einer Triaden-assoziierten (TA) Position (Haverkamp et al. 2001a; Puller et al. 2007) (Abbildung 5B und Abbildung 6). Triaden-assoziierte Kontakte stammen zumeist von bestimmten OFF-Bipolarzelltypen, die ihre dendritischen Spitzen vor-

wiegend direkt neben den Invaginationen platzieren – also an der basalen Membran des Zapfen-Endfüßchens in nächster Nähe zu den Triaden. Bereits seit den Arbeiten von Helga Kolb (1970) sowie von Hopkins und Boycott (1997) ist bekannt, dass die so genannte flat-midget-Bipolarzelle ihre Kontakte nahezu ausschließlich in TA-Position am Zapfen-Endfüßchen bildet. Demnach geschieht diese besondere Art des Kontakts keineswegs zufällig und geht im Falle der flat-midget-Bipolarzelle mit der Expression von GluR1 einher (Abbildung 5D-F) (Puller et al. 2007).

Weit mehr als die Hälfte der Kainat-Rezeptoruntereinheiten GluR6/7 befinden sich ebenfalls in TA-Position (Haverkamp et al. 2001b). Die Expression dieser Untereinheiten konnte noch keiner OFF-Bipolarzelle gesichert zugeordnet werden. Genexpressionsstudien von Hanna und Calkins (2007) liefern jedoch Hinweise für die OFF-Bipolarzelle des Typs DB3, welche sehr wahrscheinlich GluR6 auf ihren dendritischen Spitzen trägt. Von dieser Zelle ist wiederum bekannt, dass sie vorwiegend TA-Kontakte am Zapfen-Endfüßchen formt (Hopkins und Boycott 1995). Ein direkter Nachweis der Proteinexpression steht für diesen Zelltyp zwar noch aus – trotzdem kann auch hier auf Grund der bislang vorhandenen Ergebnisse von einer zelltypspezifischen GluR-Expression in TA-Position ausgegangen werden.

Die Kainatrezeptor-Untereinheit GluR5 liegt hingegen in nicht Triaden-assoziiierter (NTA) Position. Sie wird dementsprechend von OFF-Bipolarzellen exprimiert, die ihre Dendriten in verhältnismäßig großer Distanz zur Triade platzieren.

Es waren wiederum DeVries und seine Mitarbeiter (2006), welche die funktionelle Bedeutung des postsynaptischen Kontakts von OFF-Bipolarzellen relativ zur Triade aufdecken konnten. Der Diffusionsweg des Glutamats bis hin zu den Rezeptoren in TA-Position ist verhältnismäßig kurz, wodurch rasche Änderungen in der Transmitterkonzentration wahrgenommen werden können. Dies erlaubt der Bipolarzelle eine schnelle Reaktion auf geänderte Erregungszustände des Photorezeptors. Zwischen der Freisetzung des Glutamats und dem Erreichen von NTA-Synapsen vergeht hingegen viel Zeit, und die Extremwerte der Glutamatkonzentrationen sind bis hierher durch die Diffusion geglättet. Für die Bipolarzellen mit ihren Dendriten in NTA-Position bedeutet dies eine verzögerte aber dafür länger anhaltende Reaktion.

Es wird also deutlich, dass sich sowohl die Art des Rezeptors (AMPA vs. Kainat) als auch die genaue Lage desselben (TA

vs. NTA) entscheidend auf die zeitliche Signalverarbeitung der OFF-Bipolarzellen auswirken. Obwohl ähnlich viele ON- wie OFF-Bipolarzelltypen in der Retina existieren, sind bei den ON-Bipolarzellen keine dieser anatomischen Besonderheiten bezüglich der Kontaktart vorzufinden. Es gibt nur wenige Ausnahmen in der zentralen Primatenretina, bei welchen manche dendritischen Spitzen auf Grund von „Platzmangel“ ihren Anspruch auf eine Invaginierung am Zapfen-Endfüßchen aufgeben müssen. Dazu kommt es, weil dort die Fortsätze der ON-midget-Bipolarzellen die meisten Invaginierungen besetzen. In diesen Ausnahmefällen werden flache Kontakte von den verdrängten, restlichen ON-Bipolarzellen gebildet. Die Physiologie der ON-Bipolarzellen lehrt uns jedoch, dass es auch hier parallele Übertragungswege gibt, die sich hinsichtlich ihrer zeitlichen Eigenschaften unterscheiden und deren Ursprung höchstwahrscheinlich in der OPL liegt (Awatramani und Slaughter 2000). Nach bisherigem Kenntnisstand wird nur eine einzige Rezeptoruntereinheit (mGluR6) von ON-Bipolarzellen exprimiert, und dieser Rezeptor befindet sich bei allen Zelltypen zumeist in der immer gleichen Position am Zapfen-Endfüßchen (im zentralen Bereich der Triaden). Die Wahrscheinlichkeit ist daher groß, dass das Antwortverhalten dieser Zellen durch Unterschiede in der intrazellulären Ausstattung an Proteinen beeinflusst wird. Diese könnten sich verschiedentlich auf Abläufe in der Signalkaskade nach Aktivierung des metabotropen Rezeptors auswirken. Erste Beweise für solch einen Mechanismus wurden kürzlich von Mjumder und Kollegen (2009) publiziert. Sie konnten zeigen, dass unterschiedliche ON-Bipolarzelltypen verschiedene Protein-Subtypen exprimieren, welche Einfluss auf die G-Protein-Kaskade nehmen und somit das Antwortverhalten der Zellen maßgeblich mitbestimmen.

Eine weitere, fundamentale Komponente der Signalkaskade in ON-Bipolarzellen konnte ebenfalls erst in jüngster Zeit identifiziert werden. Es existieren nun gute Hinweise auf einen Ionenkanal aus der Gruppe der transienten Rezeptorpotenzial-ähnlichen (TRP) Kanäle, der den zur Erregung dieser Neurone nötigen Ionenstrom vermittelt (Shen et al. 2009). Es bleibt jedoch noch ungeklärt, ob und inwiefern eine Expression verschiedener Subtypen solcher TRP-Kanäle zu einem unterschiedlichen Antwortverhalten von ON-Bipolarzellen führen kann. Die Erforschung der mGluR6-Signalkaskade in ON-Bipolarzellen und ihrer zugehörigen Komponenten steht noch an ihrem Anfang. Im Laufe der kommenden Jahre darf also

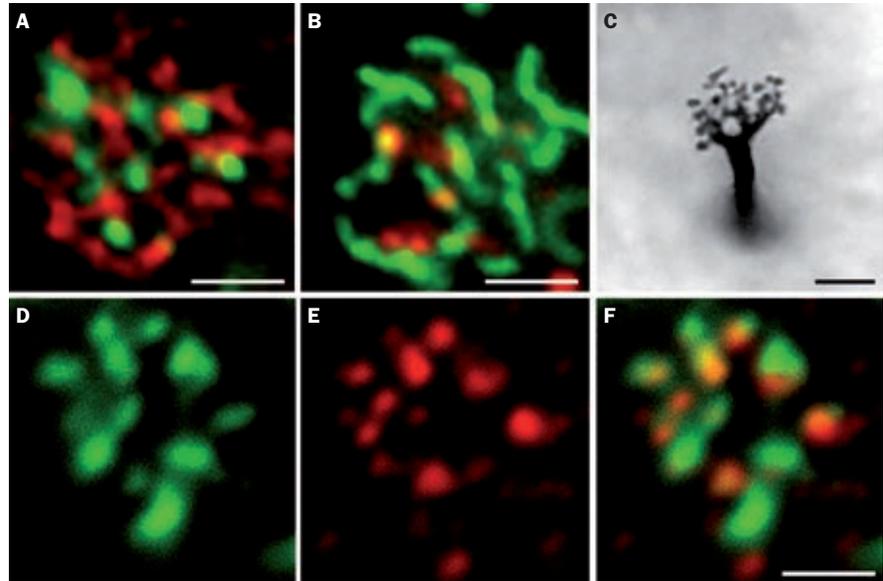


Abb. 5: GluRs der OFF-Bipolarzellen an einzelnen Zapfen-Endfüßchen in der Primatenretina (Horizontalansicht). A) Fluoreszenzmikroskopische Aufnahme einer Doppelfärbung von GluR1 (grün) und GluR5 (rot). Die GluR-Untereinheiten sind nicht in denselben hot spots kolokalisiert. B) Doppelfärbung der präsynaptischen Bänder (grün) und GluR1 (rot). Die GluR1-Punkte befinden sich immer in nächster Nähe (Triaden-assoziiert) zum Proteinband. C) Golgi-Färbung des Dendritenbaums einer einzelnen midget-Bipolarzelle. D-F) Doppelfärbung der dendritischen Spitzen einer flat-midget-Bipolarzelle (grün) und GluR1 (rot). Diese Zellen tragen GluR1 auf ihren Dendriten. Maßstabsbalken in A, B und F: 2 µm; in C: 5 µm. (Aus Puller et al. 2007)

noch mit vielen Überraschungen gerechnet werden, welche diese Zellen für uns bereithalten.

Horizontalzell-Kontakte

Horizontalzellen senden ihre Fortsätze im Gegensatz zu den Bipolarzellen nicht in die IPL, sondern sind ausschließlich in der OPL mit den Photorezeptoren verschaltet. Außerdem sorgen sie dabei nicht für eine erregende

Reizweiterleitung, sondern für eine Hemmung der mit ihnen verschalteten Photorezeptoren. Diese Funktion gewährleistet eine verbesserte Kontrastwahrnehmung und die Anpassung der Lichtantworten einzelner Photorezeptoren an die Umgebungslichtstärke.

Der Mechanismus der so genannten lateralen Inhibition ist jedoch noch nicht vollständig geklärt. In der Vergangenheit wurde angenommen, dass die Horizontalzellen den hemmend wirkenden Neurotransmitter

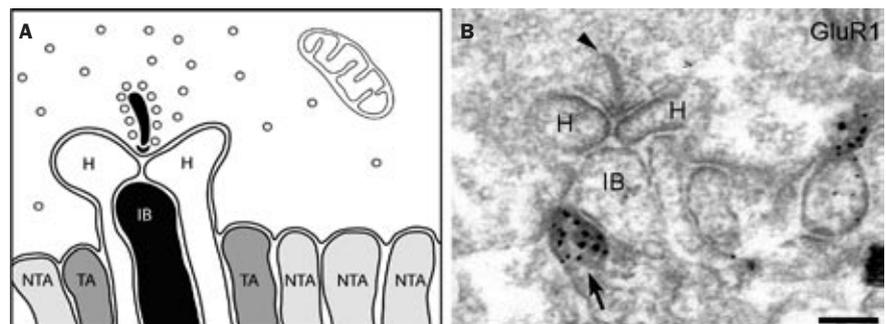


Abb. 6: OFF-Bipolarzellkontakte am Zapfenendfüßchen. A) Schematische Darstellung einer Triade des Zapfenendfüßchens. H, Horizontalzelle; IB, invaginierende Bipolarzelle; TA, Triaden-assoziierte OFF-Bipolarzelle; NTA, nicht Triaden-assoziierte OFF-Bipolarzelle. B) Elektronenmikroskopische Aufnahme einer Triade eines Zapfen-Endfüßchens der Makenetina. Die Pfeilspitze weist auf das präsynaptische Proteinband. An einem OFF-Bipolarzellfortsatz in TA-Position ist eine GluR1-immunreaktive Markierung erkennbar (Pfeil). Maßstabsbalken: 0,2 µm. (Aus Puller et al. 2007)

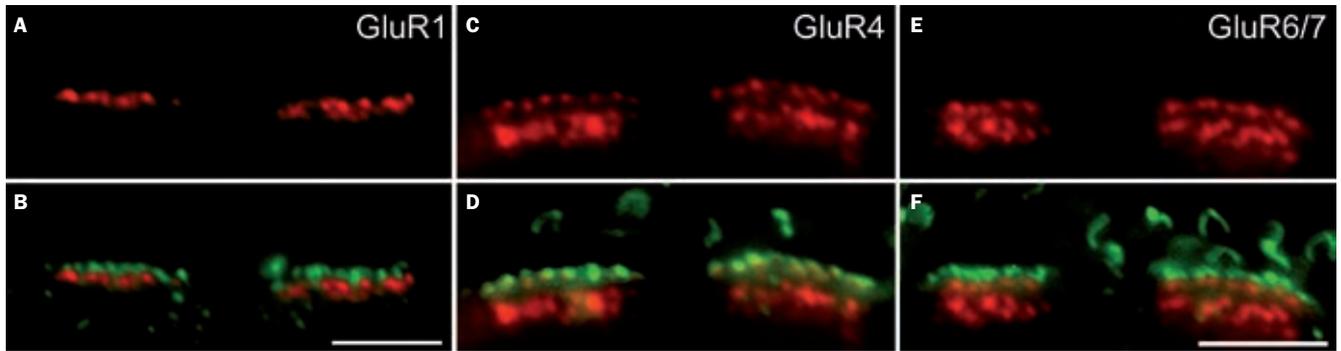


Abb. 7: Doppelfärbungen von ionotropen GluRs (rot) und präsynaptischen Proteinbändern (grün) an je zwei Zapfen-Endfüßchen der Primatenretina (Vertikalansicht). A, B) Die GluR1-Färbung zeigt sich als einzelnes Fluoreszenzband unterhalb der präsynaptischen Bänder. C, D) Die GluR4-Färbung erscheint als zwei Fluoreszenzbänder pro Zapfen-Endfüßchen. Im Vergleich zu GluR1 liegt das obere Band viel dichter mit den Proteinbändern zusammen, weil es sich auf den Horizontalzellen innerhalb der Triaden befindet. Das stärkere, untere Band gibt die Färbung der GluRs an den desmosome-like junctions wieder. E, F) GluR6/7 ist ebenfalls als zwei Fluoreszenzbänder pro Endfüßchen zu sehen. Das untere zeigt wiederum die GluRs an den desmosome-like junctions. Das obere ähnelt in seiner Lage jedoch GluR1, denn auch GluR6/7 ist auf OFF-Bipolarzeldendriten zu finden. Die hufeisenförmigen Färbungen in den oberen Bildhälften von D und F zeigen die präsynaptischen Proteinbänder der Stäbchenterminalien. Alle Maßstabsbalken: 5 µm. (Aus Haverkamp et al. 2001a und b).

Gamma-Aminobuttersäure (GABA) ausschütten. Es mehren sich jedoch die Hinweise auf zwei weitere Mechanismen, welche ebenfalls die laterale Inhibition der Photorezeptoren durch Horizontalzellen auslösen könnten. Eine Hypothese basiert auf der Expression von Connexin-Hemikanälen (s. Exkurs 2) auf den dendritischen Spitzen der Zellen, durch welche bei Erregung eine Potenzialänderung des synaptischen Spalts hervorgerufen wird (Kamermans und Fahrenfort 2004, Review). Andere Arbeiten beschreiben eine Änderung des pH-Werts im synaptischen Spalt, welche durch einen Protonentransport über die Horizontalzellmembran hervorgerufen werden könnte (Hirasawa und Kaneko 2003; Davenport et al. 2008). Es bleibt also bis heute noch ungeklärt, welche Mechanismen die laterale Inhibition der Photorezeptoren durch Horizontalzellen auslösen.

Die Verschaltung der Horizontalzellen entspricht nicht dem klassischen, neuronalen System der Bildung von Eingangssynapsen an Dendriten und Ausgangssynapsen an Axonterminalien. Horizontalzellen erhalten den Erregungseingang sowohl über ihre Dendriten als auch über ihre Axonterminalien, sofern ein Axon vorhanden ist (Trümppler et al. 2008). Bei den meisten Säugetieren existieren zwei Horizontalzelltypen (A und B bzw. H1 und H2 im Primaten). Die Dendriten der axonlosen A-Typ-Horizontalzellen sind mit den Zapfen-Endfüßchen verschaltet. B-Typ-Horizontalzeldendriten kontaktieren ebenfalls die Zapfen. Diese Zellen besitzen allerdings auch ein Axon, welches aber ausschließlich Eingang von Stäbchen erhält. Diese B-Typ-Horizontalzelle findet ihre Entsprechung in der H1-Horizontalzelle des Primaten (Abbildung 4A). Die Horizontalzellen des Primaten zeigen

jedoch im Gegensatz zu denen der meisten dichromatischen Säuger eine chromatische Selektivität der Zapfenkontakte. Die Dendriten der H1-Horizontalzellen meiden die Endfüßchen blau-empfindlicher Zapfen, die jedoch von den Dendriten der H2-Horizontalzelle bevorzugt kontaktiert werden. H2-Zellen besitzen ebenfalls einen axonähnlichen Fortsatz, der jedoch ausschließlich Eingang von blau-empfindlichen Zapfen erhält.

Wie auch die OFF-Bipolarzellen, tragen Horizontalzellen ionotrope GluRs auf ihren dendritischen Fortsätzen. Im Falle der Horizontalzellen bestehen die Rezeptoren hauptsächlich aus den Untereinheiten GluR2-4, die auf den lateralen Elementen tief innerhalb der Invagination in nächster Nähe zum Ort der Glutamatfreisetzung liegen (Abbildung 7C, D).

Interessanterweise findet man bei Horizontalzellen noch weitere postsynaptische Spezialisierungen im Bereich des Zapfen-Endfüßchens, die so genannten desmosome-like junctions (Abbildung 2). Diese liegen ca. 1,5 µm unterhalb der basalen Membran des Zapfen-Endfüßchens, und ihre Struktur wurde bereits in den frühesten elektronenmikroskopischen Studien beschrieben (Missotten 1965). Erst Jahrzehnte später konnte durch Arbeiten in unserem Labor gezeigt werden, dass die Horizontalzellen dort ein weiteres Mal die zuvor erwähnten AMPA-Rezeptoren exprimieren (Haverkamp et al. 2000, 2001a). Darüber hinaus tragen H1-Horizontalzellen dort ebenfalls die Kainat-Rezeptoruntereinheiten GluR6/7 auf ihren Dendriten (Abbildung 7E, F) – und dies obwohl diese Untereinheiten nicht auf den invaginierenden Fortsätzen derselben Zellen zu finden sind (Haverkamp et al. 2001b).

Eine desmosome-like junction ist demnach eine Kontaktstelle von zwei Horizontalzeldendriten, an der sich letztere dicht gegenüberliegen und je eine Postsynapse ausbilden. Die Präsynapse, welche diesen Bereich mit dem Neurotransmitter versorgt, ist trotz der vergleichsweise riesigen Distanz dabei immer noch die zuvor beschriebene aktive Zone des Zapfen-Endfüßchens. Weder war eine derartige Form des synaptischen Zusammenspiels von Neuronen bis dato bekannt, noch entspricht sie in irgendeiner Art und Weise dem klassischen Bild einer Synapse mit prä- und postsynaptischer Seite und dem engen synaptischen Spalt. Die genaue Funktion der desmosome-like junctions ist jedoch noch nicht geklärt – ein modulatorischer Einfluss dieser postsynaptischen Bereiche auf die unterschiedlichen Eigenschaften von Horizontalzellen liegt jedoch nahe.

Elektrische Synapsen in der OPL

Erst jüngste Ergebnisse unserer Forschung geben neue Hinweise zur Rolle der desmosome-like junctions und eröffnen ein neues Feld des indirekten Einflusses von Glutamat auf neuronale Netzwerke in der Retina (Puller et al. 2009). Hier konnten wir an Retinae von Primaten neben denen anderer Säugetiere zeigen, dass die desmosome-like junctions in engster Nachbarschaft mit gap junctions (s. Exkurs 2) zwischen den Horizontalzeldendriten auftreten (Abbildung 9).

Von vielen Typen retinaler Neurone ist bekannt, dass sie teils miteinander, teils mit anderen Zelltypen über gap junctions kommunizieren (Söhl et al. 2005, Review).

Neuronale gap junctions wirken als elektrische Synapsen zwischen den Zellen. Sie vermitteln eine direkte zytoplasmatische Verbindung der Neurone, wodurch die Ausschüttung eines Neurotransmitters zur Reizweiterleitung überflüssig wird.

Die elektrische Kopplung von retinalen Neuronen durch gap junctions kann durch neuroaktive Substanzen moduliert werden. So können Horizontalzellen je nach Adaptationszustand der Retina in extrem hohem Maße miteinander gekoppelt sein. Besonders groß ist die Kopplungsstärke bei mittlerem Umgebungslicht, wodurch sich ihr rezeptives Feld vergrößert und sich teils über Millimeter hinweg erstrecken kann. Nicht nur bei den Horizontalzellen unterliegt das Maß der elektrischen Kopplung einer starken, vom Umgebungslicht abhängigen Dynamik. Helles Umgebungslicht bewirkt eine parakrine Dopaminfreisetzung durch bestimmte Amakrinzellen. Dopamin senkt die Leitfähigkeit der gap junctions dieser Zellen. Ebenso wirken sich auch andere Botenstoffe, wie z.B. Stickoxid, Retinsäure und Kalzium oder eine Änderung des pH-Werts auf die Leitfähigkeit aus (Bloomfield und Völgyi 2009, Review).

Kalzium dringt u.a. durch kanalbildende Glutamatrezeptoren in die Zellen ein, sobald sich die Rezeptoren durch Glutamatbindung öffnen. Es ist also anzunehmen, dass die räumliche Nähe der desmosome-like junctions zu den gap junctions den folgenden Mechanismus ermöglicht: Bei lang anhaltender Dunkelheit wird vermehrt Glutamat von den Zapfen-Endfüßchen ausgeschüttet. Diese Menge erlaubt eine Diffusion des Transmitters bis an die desmosome-like junctions und bewirkt eine Öffnung der dort exprimierten GluRs auf den Horizontalzellen. Dies führt zu einer Erhöhung des Kalziumeinstroms, welcher sich negativ auf die Leitfähigkeit der benachbarten gap junctions auswirkt und somit eine elektrische Entkopplung der Horizontalzellen verursacht. Obwohl die Entkopplung dieser Zellen bei anhaltender Dunkelheit seit Langem bekannt ist, konnte ihr Ursprung – im Gegensatz zur Entkopplung durch Dopaminfreisetzung bei Helligkeit – bislang nicht geklärt werden. Der zuvor beschriebene Mechanismus der Modulation von gap junctions durch GluR-vermittelten Kalziumeinstrom könnte diesen Vorgang erstmals erklären. Ähnliche Vorgänge der gegenseitigen Modulation von elektrischen und chemischen Synapsen wurden bereits in anderen Systemen gezeigt (Pereda et al. 2004, Review).

Wie bereits erwähnt, sind Horizontalzellen nicht die einzigen retinalen Neurone,

Exkurs 2

Gap junctions

Im zentralen Nervensystem sowie auch in anderen zellulären Netzwerken des Körpers bilden verschiedenste Neurone durch die so genannten gap junctions elektrische Synapsen miteinander aus. Gap junctions sorgen in Membranen eukaryotischer Zellen für eine Kopplung zur interzellulären Kommunikation und ermöglichen eine passive Diffusion von Ionen und Molekülen bis zu einer Größe von etwa 1 Kilodalton. Sie bestehen aus membranüberspannenden, porenbildenden Proteinkomplexen, den Connexonen, und erlauben in Neuronen die Weiterleitung elektrischer Potenziale, ohne dass dafür ein Transmitter benötigt wird. Ein Connexon (oder auch Hemikanal) besteht aus sechs Untereinheiten, den Connexinen, und formt durch Bindung an das Connexon der benachbarten Zelle den interzellulären zytoplasmatischen Kontakt. In einer einzelnen elektrischen Synapse können mehrere tausend solcher Hemikanäle enthalten sein.

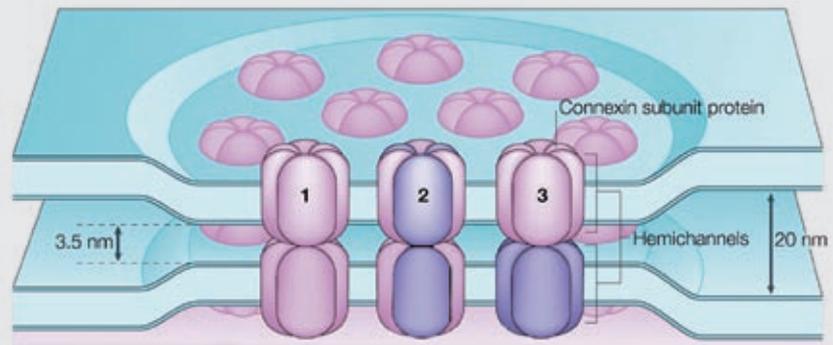


Abb. 8: Schematischer Aufbau einer gap junction. Die Untereinheiten der Hemikanäle und die gegenüberliegenden Hemikanäle selbst können in unterschiedlichen Anordnungen auftreten: homomer-homotypisch (1), bi-heteromer (2) oder homomer-heterotypisch (3). (Aus Söhl et al. 2005, Review)

die elektrisch gekoppelt sind. In der OPL steht das Zapfen-Endfüßchen selbst mit den benachbarten Zapfen-Endfüßchen über gap junctions in Kontakt sowie auch die Stäbchenterminalien untereinander durch elektrische Synapsen verbunden sind. Diese elektrische Kopplung sorgt für eine Verringerung des Signal-Rausch-Verhältnisses. Die Phototransduktion mit ihrer Fülle an unterschiedlichen Signalmolekülen sowie die eher zufällige Absorption von Photonen erzeugen kurzzeitige Änderungen im Erregungszustand einzelner Photorezeptoren. Die auf diesem Wege entstandenen Signale werden durch die

Die Nomenklatur der Connexin-Isoformen erfolgt entsprechend ihres Molekulargewichts in Kilodalton. Das Connexin (Cx) mit einem Gewicht von 36 kDa (Cx36) ist im zentralen Nervensystem weit verbreitet. In der OPL von Retinae aller bislang analysierten Säuger ist Cx36 Bestandteil der gap junctions zwischen den Photorezeptoren. Außerdem sorgt es für eine elektrische Kopplung der Dendriten von OFF-Bipolarzellen (Abb. 2A).

Die gap junctions von Horizontalzellendendriten und -axonterminalien der Mausretina setzen sich aus Cx57 zusammen. In der Kaninchenretina sind noch nicht alle Connexine der Horizontalzellen bekannt, jedoch spielt hier neben Cx57 auch noch Cx50 eine wichtige Rolle. In der OPL der Primatenretina konnte neben der Expression von Cx36 bislang noch kein weiteres Connexin definiert werden. Allerdings haben wir jetzt durch das mit gap junctions assoziierte Protein Zonula Occludens-1 (ZO-1, Abb. 9) erstmals die Möglichkeit, die gap junctions der Horizontalzellen im Primaten zu markieren (Puller et al. 2009).

Mittlung der „fehlerhaften“ Erregungszustände benachbarter, elektrisch gekoppelter Photorezeptoren in ihrer Stärke gemindert. Gerade hinsichtlich der Zapfen bringt diese Signalbereinigung natürlich auch eine Minderung des Auflösungsvermögens mit sich, welche aber vergleichsweise klein ist und für die Verbesserung des Signal-Rausch-Verhältnisses in Kauf genommen wird. Interessanterweise sind grün- und rot-empfindliche Zapfen über gap junctions miteinander verbunden, ohne dass dabei ein offensichtlicher Nachteil für die Farbwahrnehmung entsteht. Hingegen stehen die Zapfen-Endfüßchen blau-

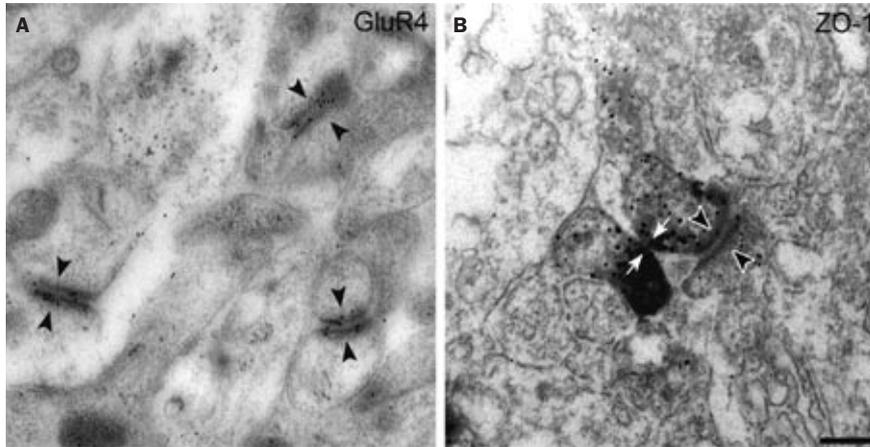


Abb. 9: Elektronenmikroskopische Aufnahmen von desmosome-like junctions in der Primatenretina. A) Markierung von GluR4 mittels post embedding Immunhistochemie. Die desmosome-like junctions (Pfeilspitzen) sind dicht mit Goldpartikeln besetzt, welche die Position der Rezeptoren anzeigen. B) In diesem pre embedding-Präparat wird die Lokalisation von Zonula Occludens-1 (ZO-1) durch einen schwarzen Niederschlag im Gewebe sichtbar. Das Protein ZO-1 ist dicht mit gap junctions assoziiert und wurde hier als Markierung für letztere verwendet. Es zeigt sich eine enge Nachbarschaft einer gap junction (Pfeile) mit einer desmosome-like junction (Pfeilspitzen). Maßstab: 0,2 μm . (Aus Puller et al. 2009)

empfindlicher Zapfen nicht mit weiteren Zapfen-Endfüßchen in Kontakt.

Darüber hinaus bestehen solche elektrischen Verbindungen ebenfalls zwischen den Zapfen-Endfüßchen und den nächstgelegenen Stäbchenterminalien. So entsteht neben dem klassischen Stäbchensignalweg über entsprechende Bipolarzellen ein zweiter Übertragungsweg, welcher die Lichtantworten der Stäbchen in den Zapfensignalweg einschleust.

Außerdem befinden sich gap junctions direkt unterhalb der basalen Membran der Zapfen-Endfüßchen und bilden wahrscheinlich elektrische Synapsen zwischen den dendritischen Spitzen von OFF-Bipolarzellen. Eine Analyse der Funktion elektrischer Kopplung von OFF-Bipolarzeldendriten steht aber bis heute noch aus.

Schlusswort

Die synaptische Komplexität des Zapfen-Endfüßchens ist einzigartig im zentralen Nervensystem. Das vielschichtige Zusammenspiel von chemischer und elektrischer

Wir lassen Wissen sprudeln!



Machen Sie mit beim lustigen Frosch-Gewinnspiel und gewinnen Sie Buchgutscheine im Wert von bis zu € 300,-!
www.frosch-fit.de

Spektrum
 AKADEMISCHER VERLAG

Signalübertragung zwischen mehr als einem Dutzend verschiedener Zelltypen und Hunderten einzelner Zellfortsätzen an einem einzigen Zapfen-Endfüßchen bewirkt einerseits einen außergewöhnlichen hohen Grad der Signalverarbeitung. Zum anderen erlaubt die Architektur dieser Synapse die Auftrennung einer einzelnen Lichtantwort in unterschiedlichste, parallele Übertragungswege, z.B. für Lichtintensität, Farbe, Bewegung oder Kontrast. Somit wird am Zapfen-Endfüßchen der Grundstein für die parallele Verarbeitung der visuellen Information gelegt, bevor der Lichtreiz in der IPL sowie in den folgenden visuellen Zentren weiterverarbeitet wird.

Literatur

- Awatramani, G.B. und Slaughter, M.M. (2000): Origin of transient and sustained responses in ganglion cells of the retina. *J Neurosci.* 20: 7087-7095.
- Bloomfield, S.A. und Völgyi, B. (2009): The diverse functional roles and regulation of neuronal gap junctions in the retina. *Nat Rev Neurosci.* 10: 495-506.
- Chun, M.H., Grünert, U., Martin, P.R. und Wässle, H. (1996): The synaptic complex of cones in the fovea and in the periphery of the macaque monkey retina. *Vision Res.* 36: 3383-3395.
- Davenport, C.M., Detwiler, P.B. und Dacey, D.M. (2008): Effects of pH buffering on horizontal and ganglion cell light responses in primate retina: evidence for the proton hypothesis of surround formation. *J Neurosci.* 28: 456-464.
- DeVries, S.H., Li, W. und Saszik, S. (2006): Parallel processing in two transmitter microenvironments at the cone photoreceptor synapse. *Neuron.* 50: 735-748.
- DeVries, S.H. (2000): Bipolar cells use kainate and AMPA receptors to filter visual information into separate channels. *Neuron.* 28: 847-856.
- Euler, T., Hausselt, S.E., Margolis, D.J., Breuninger, T., Castell, X., Detwiler, P.B. und Denk, W. (2009): Eyecup scope-optical recordings of light stimulus-evoked fluorescence signals in the retina. *Pflugers Arch.* 457: 1393-1414.
- Haverkamp, S., Grünert, U. und Wässle, H. (2000): The cone pedicle, a complex synapse in the retina. *Neuron.* 27: 85-95.
- Haverkamp, S., Grünert, U. und Wässle, H. (2001a): The synaptic architecture of AMPA receptors at the cone pedicle of the primate retina. *J Neurosci.* 21: 2488-2500.
- Haverkamp, S., Grünert, U. und Wässle, H. (2001b): Localization of kainate receptors at the cone pedicles of the primate retina. *J Comp Neurol.* 436: 471-486.
- Hirasawa, H. und Kaneko, A. (2003): pH changes in the invaginating synaptic cleft mediate feedback from horizontal cells to cone photoreceptors by modulating Ca²⁺ channels. *J Gen Physiol.* 122: 657-671.
- Hopkins, J.M. und Boycott, B.B. (1995): Synapses between cones and diffuse bipolar cells of a primate retina. *J Neurocytol.* 24: 680-694.
- Hopkins, J.M. und Boycott, B.B. (1997): The cone synapses of cone bipolar cells of primate retina. *J Neurocytol.* 26: 313-325.
- Kamermand, M. und Fahrenfort, I. (2004): Ephaptic interactions within a chemical synapse: hemichannel-mediated ephaptic inhibition in the retina. *Curr Opin Neurobiol.* 14: 531-541.
- Kolb, H. (1970): Organization of the outer plexiform layer of the primate retina: electron microscopy of Golgi-impregnated cells. *Philos Trans R Soc Lond B Biol Sci* 258: 261-283.
- Missotten, L. (1965) *The ultrastructure of the human retina.* Brussels: Editions Arscia S.A.
- Mojumder, D.K., Qian, Y. und Wensel, T.G. (2009): Two R7 regulator of G-protein signaling proteins shape retinal bipolar cell signaling. *J Neurosci.* 29: 7753-7765.
- Pereda, A.E., Rash, J.E., Nagy, J.I. und Bennett, M.V. (2004): Dynamics of electrical transmission at club endings on the Mauthner cells. *Brain Res Brain Res Rev.* 47: 227-244.
- Puller, C., de Sevilla Müller, L.P., Janssen-Bienhold, U. und Haverkamp, S. (2009): ZO-1 and the spatial organization of gap junctions and glutamate receptors in the outer plexiform layer of the mammalian retina. *J Neurosci.* 29: 6266-6275.
- Puller, C., Haverkamp, S. und Grünert, U. (2007): OFF midget bipolar cells in the retina of the marmoset, *Callithrix jacchus*, express AMPA receptors. *J Comp Neurol.* 502: 442-454.
- Shen, Y., Heimel, J.A., Kamermand, M., Peachey, N.S., Gregg, R.G. und Nawy, S. (2009): A transient receptor potential-like channel mediates synaptic transmission in rod bipolar cells. *J Neurosci.* 29: 6088-6093.
- Söhl, G., Maxeiner, S. und Willecke, K. (2005): Expression and functions of neuronal gap junctions. *Nat Rev Neurosci.* 6: 191-200.
- tom Dieck, S., Altmann, W.D., Kessels, M.M., Qualmann, B., Regus, H., Brauner, D., Fejtová, A., Bracko, O., Gundelfinger, E.D. und Brandstätter, J.H. (2005): Molecular dissection of the photoreceptor ribbon synapse: physical interaction of Bassoon and RIBEYE is essential for the assembly of the ribbon complex. *J Cell Biol.* 168: 825-836.
- Trümpler, J., Dedek, K., Schubert, T., de Sevilla Müller, L.P., Seeliger, M., Humphries, P., Biel, M. und Weiler, R. (2008): Rod and cone contributions to horizontal cell light responses in the mouse retina. *J Neurosci.* 28: 6818-6825.
- Wässle, H. (2004): Parallel processing in the mammalian retina. *Nat Rev Neurosci.* 5: 747-757.
- Goethe-Universität in Frankfurt a.M. Seit 2009 Postdoc in der Arbeitsgruppe von PD Dr. Silke Haverkamp am MPI f. Hirnforschung in Frankfurt a.M.

PD Dr. Silke Haverkamp: 1987-1996 Studium der Biologie und Promotion an der C.v.O.-Universität Oldenburg. 1997-1998 Postdoc an der Boston University und anschließend am Moran Eye Center, University of Utah, USA. Seit 1999 zunächst wiss. Mitarbeiterin, danach Arbeitsgruppenleiterin in der Abteilung Neuroanatomie am MPI f. Hirnforschung in Frankfurt a.M. 2007 Habilitation im Fach Neurobiologie an der Universität Oldenburg. Seit 2006 Projektleiterin in der DFG Forschergruppe FOR701: Dynamik und Stabilität retinaler Verarbeitung und seit 2008 Heisenbergstipendiatin am MPI f. Hirnforschung.

Korrespondenzadresse

Dr. Christian Puller

Max-Planck-Institut für Hirnforschung
Neuroanatomie
Deutscherordenstr. 46
60528 Frankfurt a.M.
Tel.: +49 69 96769 257
E-Mail: puller@mpih-frankfurt.mpg.de

Fehlende Mitgliederadressen

Von folgenden Mitgliedern fehlt uns die korrekte Anschrift:

Bingmann, Prof. Dr. med. Dieter (vormals: Essen)
Boyraz, Penar (vormals: Göttingen)
El-Meligi, Dr. Samir (vormals: Bochum)
Jost, Britta (vormals: Bochum)
Kunst, MSc Michael (vormals: Göttingen)
Seiferth, Katharina (vormals: Singec, Ilyas (vormals: Bethesda, USA)
Spielmann-Emden, Eckhard (vormals: Göttingen)
Sterr, Dr. Annette (vormals: Liverpool, UK)
Weber, Dr. Martin (vormals: Bern, Schweiz)
Zippel, Dr. Ursula (vormals: Berlin)

Für Hinweise sind wir dankbar.



Ereigniskorrelierte Potenziale: Ansatz, Parametrisierung und Analyseverfahren

Patrick Darius Gajewski, Nele Wild-Wall, Sven Hoffmann und Michael Falkenstein

Zusammenfassung

Ereigniskorrelierte Potenziale (EKP) sind eine der Kernmethoden der Psychophysiologie. Der Beitrag bietet eine aktuelle Übersicht über den theoretischen Ansatz, Messtechnik und die Parametrisierung von EKPs. Hier sollen vor allem grundlegende Probleme und offene Fragen der Signalaufnahme und Analyse erläutert werden wie Wahl der Referenz und der Bezugslinie („baseline“). Neben diesen allgemeinen Aspekten werden zwei weitere methodische Schwerpunkte diskutiert: die Zerlegung von EKP in Teilkomponenten mithilfe der Independent Component Analysis (ICA) und ein Abriss der Methoden zur Quellenschätzung der EKP-Signale und das mit ihr verknüpfte „inverse Problem“.

Abstract

Event-related Potentials: concept, measurement and analysis

Event-related Potentials (ERP) are one of the core methods in psychophysiological research. The present article provides an overview on the theoretical background, recording methods and quantification of the ERP-Signals. In particular, the methodological problems of the EEG activity measure like placement of appropriate reference electrode or selection of a baseline are discussed. Beside such general aspects of ERP methodology, two kinds of ERP data analysis are considered: the extraction of ERP subcomponents using Independent Component Analysis (ICA) and different types of source localisation methods of the ERP signals in the context of the “inverse problem”.

Keywords: ERP; reference; baseline; Independent Component Analysis; source localisation

Einleitung

Für die Untersuchung der psychologischen Mechanismen beim Menschen werden standardisierte experimentelle Paradigmen verwendet, die ein Modell für bestimmte geistige Anforderungen in der realen Welt darstellen. Während der Bearbeitung von solchen Aufgaben wird eine Kaskade von perzeptuellen und kognitiven Prozessen in Gang gesetzt, die durch die elektrische Hirnaktivität eines Netzwerks von distinkten neuronalen Strukturen realisiert werden. Diese Hirnaktivität äußert sich wiederum in langsamen und schnellen positiven und negativen Potenzialschwankungen. Diese Schwankungen reflektieren vorwiegend die elektrische Aktivität einer größeren Zahl von palisadenartig angeordneten Neuronen der Großhirnrinde, den sog. Pyramidenzellen, aber auch isotrop angeordneter subkortikaler Neuronenverbände. Die elektrischen Verschiebungen sind das Resultat einer Abfolge von exzitatorischen und inhibitorischen postsynaptischen Potenzialen an den Neuronen. Voraussetzung ist, dass größere

Neuronenverbände synchron aktiv werden. Erst wenn sich die elektrischen Felder um die einzelnen Zellen aufsummiert haben, ist das Signal groß genug, um es noch auf der Kopfhaut messen zu können. Die an einer einzelnen Elektrode gemessene Aktivität ist die Summe der extrazellulären Ausgleichsströme der gesamten zu einem Zeitpunkt aktiven Zellverbände. Diese koordinierte Zellenaktivität äußert sich in Form eines Dipols mit einem negativen und einem positiven Ende und kann in Form des Elektroenzephalogramms (EEG) aufgezeichnet werden (vgl. Kirschstein 2008). Das EEG hat eine exzellente zeitliche Auflösung, die nur durch die Abtastrate bei der heute üblichen Digitalisierung von etwa 4 kHz begrenzt ist. Das EEG hat jedoch nur eine mäßige räumliche Auflösung, die durch den weitgehenden Verlust der Quellenlokalisierung bei den Projektionen sowie die zeitliche Überlagerung der Projektionen verschiedener Quellen auf eine Elektrode bedingt ist. Verbessern lässt sich die räumliche Auflösung durch eine hohe Anzahl von Elektroden. Technisch maximal möglich - auf Grund der

begrenzten Schädelfläche - sind ca. 512 Elektroden, wobei bereits mehr als 128 Elektroden wegen der räumlichen Tiefpassfilterung durch Schädeldecke, Hirnhäute und Liquorräume wenig sinnvoll erscheinen.

Signalanalyse und Extraktion des EKP

Die zentrale Methodik der EKPs ist die Zerlegung des aufgezeichneten EEG-Signals in Abschnitte (Segmente), die einen festen zeitlichen Bezug zu einem distinkten externen Ereignis (in der Regel Hinweisreiz, imperativer Reiz, Reaktion, oder Rückmeldereiz) haben. Bei den traditionellen EKP werden die Segmente gemittelt. Hierdurch werden systematische, mit dem Ereignis zeitlich assoziierte Potenzialschwankungen hervorgehoben und nichtsystematische (Rauschen) unterdrückt. Durch diese einfache Transformation entsteht eine charakteristische Abfolge von Gipfeln und Tälern, die durch ihre zeitliche Verknüpfung mit dem Ereignis als ereigniskorrelierte Potenziale bezeichnet werden. Die EKPs sind im einfachsten Fall der Ausdruck der Aktivität einzelner Verarbeitungsprozesse, die in umschriebenen Hirnregionen generiert werden. Oft sind EKPs jedoch das Ergebnis der Überlagerung mehrerer zeitlich überlappender neuraler Prozesse (Subkomponenten), die von diversen Generatoren produziert werden.

Ein ereigniskorreliertes Potenzial ist durch seine Polarität, Latenz und Topografie charakterisiert. Mit seiner Hilfe lassen sich Schlüsse ziehen, wann (durch die Latenz bestimmter EKP-Komponenten), wo (durch ihre räumliche Verteilung auf dem Skalp) und mit welcher Intensität (durch ihre Amplitude) die Verarbeitungsprozesse stattfinden. Eine Übersicht über die Klassifizierung und funktionale Bedeutung der prominentesten EKPs liefern Übersichtsartikel von Coles und Rugg (1995) und Näätänen (1987). Eine Abfolge typischer EKPs in einem Zweireizparadigma illustriert Abbildung 1.

Obwohl die EKP-Methodik seit nun 50 Jahren zur Erforschung menschlicher Informationsverarbeitungsprozesse und Kognition eingesetzt wird, schlugen erstmals Picton et al. (2000) allgemeine methodische Richtlinien vor. Dennoch werden nach wie vor unterschiedliche Standards verwendet, die eine direkte Vergleichbarkeit der Studien schwierig machen. Deshalb werden im nachfolgenden Teil des Artikels exemplarisch einige methodische Probleme der EEG-Messung und Analyseverfahren vorgestellt und mögliche Lösungswege aufgezeigt. Im letzten Teil des Artikels wird näher auf vertiefende EKP-Analyseverfahren wie ICA und Quellenschätzungsmethoden eingegangen.

Referenz

Die Ableitung von EEG-Signalen erfordert einen möglichst elektrisch inaktiven Referenzpunkt, gegen den das Signal gemessen wird (Lutzenberger et al. 1985). Das Signal wird also als Potentialdifferenz zwischen einer aktiven und der Referenzelektrode gemessen. Die Größe des Signals hängt vom Abstand und der Lage der Elektroden relativ zur Orientierung und Position der Signalquelle (oder des Dipols) ab (s. Abbildung 2). Wenn die Elektrode und ihre Referenz von der Signalquelle gleich weit entfernt sind, wird das gleiche Signal an beiden Positionen beobachtet. Wenn sich die Elektroden an zwei entgegengesetzten Enden des Dipols befinden, resultiert das in einer maximalen Signalstärke, die jedoch mit zunehmendem Abstand der Elektroden vom Dipol abnimmt. Wenn sich jedoch im ungünstigsten Fall die Positionen der beiden Elektroden am gleichen Ende des Dipols befinden, wird kein Signal gemessen, unabhängig von der Entfernung zu den Elektroden. Die Situation ändert sich, sobald sich eine Elektrode näher an der Signalquelle befindet als die Referenzelektrode. In diesem Fall wird ein Signal gemessen, sogar wenn sich die Elektroden am gleichen Ende des Dipols befinden. Wie die Beispiele illustrieren, spielt die Wahl der Referenz eine kritische Rolle. Es muss also eine Referenz gefunden werden, die möglichst wenig von den Signalen der anderen Elektroden empfängt, damit eine maximale Signalausbeute möglich ist.

Übliche Referenzpositionen sind: die Vertextelektrode Cz, verbundene oder gemittelte Mastoide (Knochen hinter dem Ohr), Ohrfläppchen, Nasenspitze, Nasion, Kinn usw. Ein Problem von Referenzen in der Nähe der Schädelöffnungen (z. B. Nasion) ist die hier herrschende inhomogene Konduktivität, was zu Verzerrungen der Potentialverteilung führt. Die Verwendung von unterschiedlichen Referenzen kann dazu führen, dass Studien, die die gleichen Paradigmen und Aufnahmeparameter verwenden, sich in ihren Ergebnissen erheblich unterscheiden, weil offenbar verschiedene Generatoren dabei unterschiedlich gewichtet werden (Katznelson 1981).

Ein Vorteil moderner EEG-Systeme besteht jedoch darin, das EEG offline durch Wahl einer anderen Referenz umzurechnen (Re-Referenzierung). Immer häufiger wird auf diese Weise die sog. gemittelte Referenz berechnet, die dem algebraischen Mittelwert aller aktiven Elektroden entspricht (*average reference*; Picton et al. 2000). Aber auch diese Methode ist mit erheblichen Problemen verbunden. Die bei einer gemittelten Referenz angenommene elektrische Inaktivität wird von der Anzahl und Verteilung der Elektroden

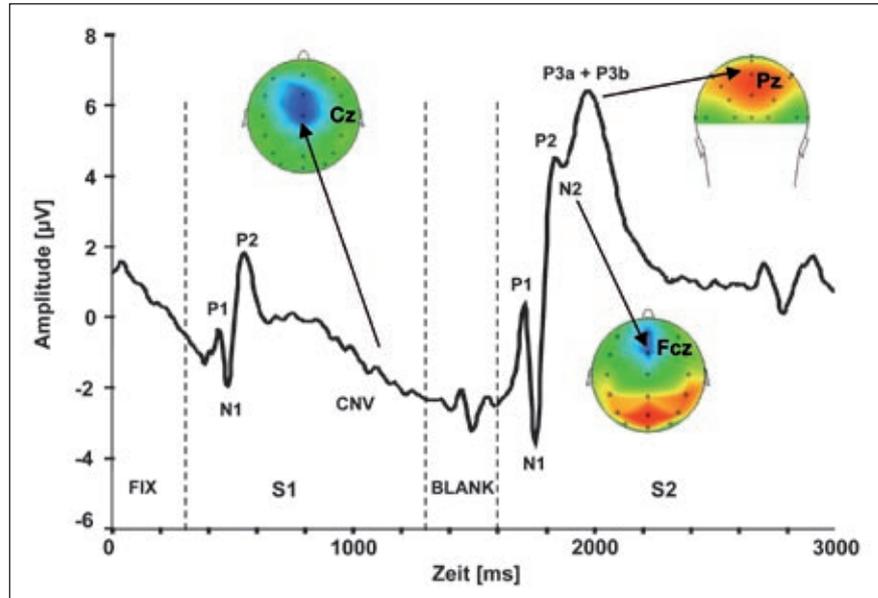


Abb. 1: Das ereigniskorrelierte Potenzial (EKP) in einem S1-S2 Paradigma (Walter et al. 1964). Dargestellt ist das EKP in aufeinander folgenden Intervallen: während der Fixation (Fix), während der Präsentation eines Hinweisreizes (S1), während eines leeren Intervalls zwischen beiden Reizen (blank) und während der Präsentation eines imperativen Reizes (S2), auf den ein Tastendruck erfolgen soll. Das EKP ist charakterisiert durch eine Abfolge von positiven und negativen Komponenten, von denen die prominentesten gekennzeichnet und ihre räumlichen Verteilungen (Topografie) dargestellt sind. Die Abfolge der P1-N1 Komponenten spiegelt visuelle Wahrnehmungs- und Aufmerksamkeitsmechanismen im okzipitalen Kortex wider. Die CNV reflektiert kognitive und motorische Vorbereitung auf ein bevorstehendes Ereignis und erreicht ihr Maximum an der Position Cz. Die frontale P2 wird mit der Reizevaluation assoziiert. Die N2 wird mit der Verarbeitung von inkompatiblen Reaktionstendenzen (Reaktionskonflikt) in Verbindung gebracht und erscheint an der Fcz. Die frontale P3a und parietale P3b treten häufig mit der gleichen Latenz auf, spiegeln jedoch distinkte Prozesse wider. Während die P3a mit der Orientierungsreaktion bei neuen Reizen in Verbindung steht, wird die „klassische“ P3b mit dem Mechanismus der Kontextaktualisierung, der Zuteilung von kognitiven Ressourcen und im weitesten Sinne mit Arbeitsgedächtnisprozessen assoziiert.

beeinflusst. Idealerweise müsste der Kopf von allen Seiten mit Elektroden bedeckt werden, damit sich die Effekte der Dipole aufheben und die daraus resultierende Spannung gleich Null ist (Bertrand et al. 1985). Andererseits fließt die Aktivität unterschiedlicher Dipole in unterschiedlichem Maße in die Mittelung ein. Je kleiner die Anzahl der Elektroden desto stärker die Gewichtung der einzelnen Elektrode (Tomberg et al. 1990, s. auch Pascual-Marqui und Lehmann 1993). Ein weiteres Problem der gemittelten Referenz ist das Auftreten von „Spiegelpotentialen“ (Desmedt et al. 1998). Zum Beispiel erscheint die parietale P3b-Komponente als ein negatives Spiegelbild an präfrontalen Elektroden (Picton et al. 2000). Eine Alternative bietet eine referenzfreie Schätzung der Oberflächenströme mithilfe des CSD (Current Source Density). Ein Nachteil dieser Methode ist jedoch eine Übergewichtung von oberflächennahen, kortikalen Signalquellen und eine schwache

Sensitivität bei breit streuenden Quellen (Perrin et al. 1989).

Um die Wahrscheinlichkeit von Signalverzerrungen aufgrund ungünstiger Referenzen zu minimieren und die Zuverlässigkeit der EKP-Analyse zu erhöhen, empfiehlt es sich, zwei bis drei unterschiedliche Referenzen zu verwenden, was mit einem geringen Aufwand die Reliabilität der Ergebnisse erheblich steigern kann.

Baseline

Da die EKPs keine absoluten Amplituden annehmen, weil sie nicht zu einem elektrisch neutralen Bezugspunkt gemessen werden können, werden sie relativ zu einem möglichst neutralen Zeitabschnitt, der sog. Baseline, gemessen. Meist wird als Baseline die mittlere Amplitude in einem Intervall von etwa 50 bis 200 ms vor dem Ereignis, z. B. einem Reiz, gewählt. Leider ist die elektrische



Aktivität vor einem Ereignis meist nicht Null und kann überdies systematisch zwischen verschiedenen experimentellen Bedingungen variieren und damit das Baselineniveau beeinflussen. Aktivität vor dem Reiz kann z. B. residuale Verarbeitungsprozesse vom vorausgehenden Durchgang widerspiegeln, wie Reaktionsbewertung, Verarbeitung der Rückmeldung, persistierende Priming- oder Hemmungseffekte usw. Auf der anderen Seite sind vor dem Beginn des nächsten Durchgangs Erwartungs- und Vorbereitungsmechanismen involviert. In diesem Intervall wird häufig ein langsames, negativ ansteigendes Potenzial, die sog. Contingent Negative Variation (CNV, Walter et al. 1964) beobachtet, die sich während der Vorbereitung auf ein Ereignis aufbaut. Wenn also ein Zielreiz erwartet wird, sattelt sich das reizbezogene EKP auf die niederfrequente Welle auf (vgl. Abbildung 1). Rösler (1979) konnte z. B. zeigen, dass die früheren bis mittleren Potenziale bis etwa 220 ms nach dem Reizbeginn hoch mit einer Prästimulus-Baseline korrelierten, die späteren Potenziale dagegen nicht mehr. Dies zeigt, dass die frühen EKPs von einer CNV überlagert werden können, die allmählich abnimmt und ab etwa 300 ms vollständig abgeklungen ist. Da insbesondere die früheren Potenziale von den systematischen Baselineverschiebungen betroffen sind, ist

es ratsam, hier statt einer *Baseline-To-Peak*, eine *Peak-To-Peak*-Messung durchzuführen. Eine weitere Möglichkeit ist die Baseline weiter vom Reizbeginn zu entfernen und z. B. vor einen Hinweis- oder Ankündigungsreiz zu setzen (*Precue-To-Peak*). Um die Wahrscheinlichkeit falscher Ablehnung der Nullhypothese aufgrund einer ungünstigen Wahl der Baseline zu reduzieren, empfiehlt es sich, eine Überprüfung der Ergebnisse mithilfe von allen drei Messungen vorzunehmen: 1. *Baseline-To-Peak*, 2. *Peak-To-Peak* und 3. *Precue-To-Peak* (z. B. Gajewski et al. im Druck; Gajewski et al. 2008). Eine Korrelationsanalyse zwischen der Baseline und dem untersuchten Potenzial liefert eine zusätzliche Information, inwieweit das EKP von langsamen Potenzialschwankungen überlagert ist.

Komponentenzerlegung

Ein Problem des EKP-Ansatzes ist die Überlagerung von Subkomponenten. Daher ist die zentrale methodische Herausforderung die Separierung der Komponenten, welche das beobachtete EKP konstituieren. Ein Ansatz besteht darin, die Subkomponenten möglichst zeitlich zu trennen und mithilfe geeigneter experimenteller Manipulationen selektiv zu modulieren (z. B. Falkenstein et al. 1994).

Alternative Methoden zur Differenzierung von EKP-Subkomponenten sind Verfahren der multivariaten Statistik, die auf dem Prinzip der Blinden Quellentrennung (Jutten und Héroult 1991) basieren. Diese Verfahren gehen von einer grundlegenden Annahme aus: Das EEG Signal besteht aus einem Satz nicht direkt beobachtbarer, latenter Variablen (den kortikalen Quellen und anderer Aktivität, z. B. Artefaktaktivität). Das Ziel dieser Verfahren ist die Dekomposition der an allen Elektroden gemessenen Signale in räumlich und zeitlich unabhängige Komponenten. Diese Komponenten haben ihren Ursprung in räumlich fixierten Netzwerken im Gehirn oder in Quellen, welche außerhalb des Gehirns liegen. Dabei wird angenommen, dass das beobachtete EEG-Signal an jeder Elektrode eine lineare Mischung unbekannter kortikaler und nichtkortikaler Aktivität darstellt.

Der historisch erste Ansatz zur Separierung von EKP-Komponenten ist die sog. *Principal Components Analysis* (PCA, z. B. Rösler und Manzey 1981). Hierbei wird das EKP in Faktoren (Hauptkomponenten) zerlegt, welche sukzessiv Varianz erklären (der erste Faktor am meisten).

Ein neuerer Ansatz zur Quellentrennung ist die Independent Component Analysis (Comon 1994).

Angenommen, es werden eine Anzahl von Signalen (x) aufgezeichnet (z. B. EEG-Signale), so ergibt sich das Problem, dass die zugrunde liegenden Quellen (s) dieser Signale unbekannt sind. Das resultierende Signal (x) stellt eine Mischung (A) dieser Quellsignale (s) dar

$$x=As$$

Das Ziel der Analyse ist die Schätzung der unbekannteren Mischungsmatrix A und der Quellsignale s . Um diese Aufgabe zu lösen, sind einige Grundannahmen nötig: 1. die dem Signal zugrunde liegenden Quellen sind statistisch unabhängig, 2. die Quellen dürfen nicht exakt gaußverteilt sein und 3. die unbekanntere Mischungsmatrix ist quadratisch (Hyvärinen et al. 2001). Nach Schätzung der Mischungsmatrix A erhält man über ihre Inverse W die geschätzten unabhängigen Komponenten u durch die lineare Transformation:

$$u=Wx$$

Ziel der ICA ist es, W so zu schätzen, dass die Signale u (die Komponenten) möglichst unabhängig voneinander sind.

Wie findet dieses Modell nun Anwendung bei der Analyse des EEG? Das EEG zeichnet die elektrische Aktivität an vielen verschiedenen Stellen des Schädels auf.

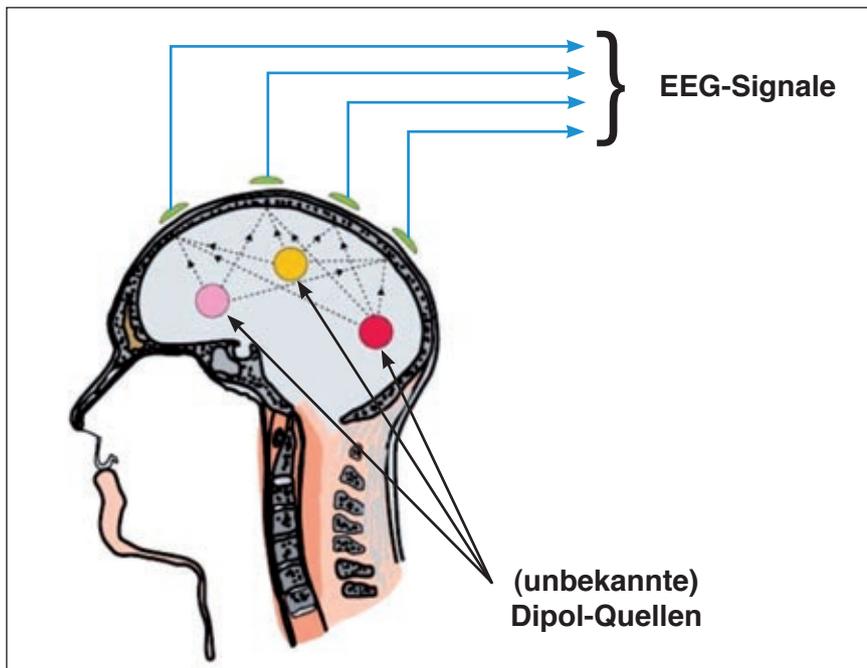


Abb. 2: Schematische Darstellung der Signalquellen und Entstehung der EEG-Signale. (Abb. modifiziert aus Choi et al. 2005). Das EEG-Signal an einer Elektrode stellt eine Signalmischung verschiedener Quellen dar. Somit ist das EEG-Signal nicht eindeutig, d. h. es kann auf verschiedene Quellen zurückzuführen sein. Entscheidend sind der Abstand, die Ausrichtung und die relative Projektionsstärke zu einer Elektrode, um zuverlässig vom EKP auf die Quelle zu schließen.

Diese Aktivität wird durch die Mischung der zugrunde liegenden Komponenten erzeugt (Abbildung 2).

Die ICA ist nun in der Lage, diese Daten in räumlich fixierte und zeitlich unabhängige Komponenten (ICs) zu trennen, deren Mischung die beobachteten Signale erzeugen. Dies kann geschehen ohne a priori Annahmen über die Dynamik oder räumliche Struktur der getrennten Komponenten. Da der Zeitverlauf der Aktivität dieser Komponenten relativ unabhängig voneinander ist, müssen die sie generierenden Strukturen physiologisch entkoppelt sein. Folglich sollte die ICA in der Lage sein, das EEG in physiologisch und funktional distinkte Quellen zu zerlegen (Makeig et al. 2004).

Die ICA lässt sich auf kontinuierliche EEG-Daten, aber auch auf zusammengefasste Epochen relevanter Bedingungen anwenden (Abbildung 3). Angewendet auf EEG-Daten stellen die Zeilen der Datenmatrix, die einzelnen EEG-Kanäle (x) und die Spalten die Zeitpunkte dar. Die ICA findet die Entmischungsmatrix W , welche die EEG-Daten in ihre unabhängigen Komponenten zerlegt (Dekomposition, Abbildung 3, $u = Wx$). Bei u sind die Zeilen wieder die zeitlichen Verläufe.

Die Spalten der inversen Entmischungsmatrix W^{-1} sind die relativen Projektionsstärken der entsprechenden Komponenten auf jede Elektrode. Diese ergeben die Skalp-Topografie jeder Komponente und geben einen Hinweis auf ihren physiologischen Ursprung. Da man über die ICA die Entmischungsmatrix erhalten hat, ist die Rekonstruktion der ursprünglich erfassten Daten über eine lineare Transformation

$$x = W^{-1}u$$

durchführbar (Projektion Abbildung 3). Hierdurch ist feststellbar, welche unabhängigen Komponenten (ICs) das EKP abbilden. Dies lässt sich darüber erreichen, dass die Komponenten über zuvor beschriebene Transformation auf den Skalp zurück projiziert werden (Projektion, Abbildung 3) und dies, ohne die Komponenten, die irrelevant sind. Hierdurch lassen sich auch Artefakte (z. B. Lidschlagaktivität, vgl. z. B. Hoffmann und Falkenstein 2008) entfernen, indem die Werte der Artefaktkomponente(n) auf Null gesetzt werden.

Die ICA zerlegt das so genannte Inverse Problem des EKP (Abbildung 3) in zwei Fragestellungen:

(a) Was geschieht zu einem definierten Zeitpunkt? Dies wird über die Zeitverläufe der unabhängigen Komponenten u abgebildet.

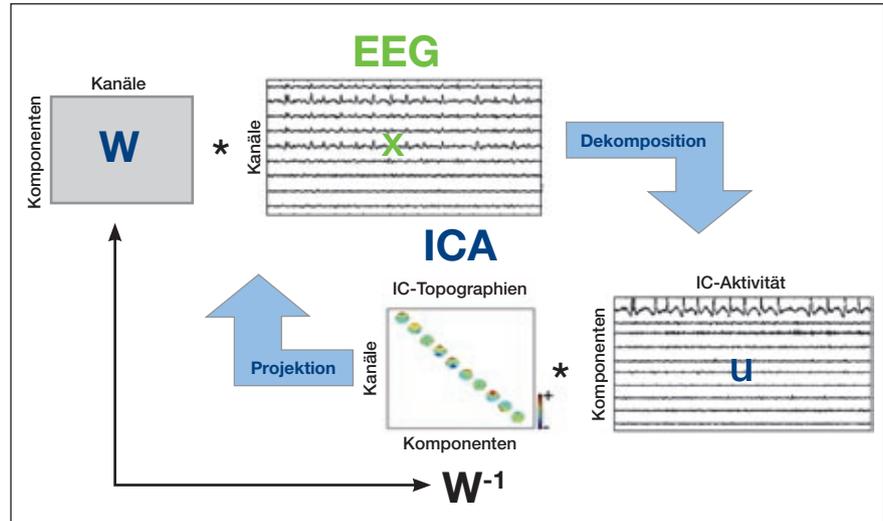


Abb. 3: Analyseschritte einer ICA mit EEG-Daten (modifiziert aus Makeig und Onton 2009). Nach Schätzung der „Entmischungsmatrix“ W wird das EEG-Signal über die lineare Transformation $u=Wx$ (wobei x transponiert wird) dekomponiert (Dekomposition). Die erhaltenen unabhängigen Komponenten (u) bilden die Aktivität der im EEG enthaltenen Komponenten. Die Inverse der Entmischungsmatrix (W^{-1}) stellt die relativen Projektionsstärken der Komponenten auf die Kopfoberfläche dar. Über diese lassen sich die Quellen der Komponenten über entsprechende Algorithmen schätzen (z. B. BESA). Zur Artefaktkorrektur werden z. B. die Artefaktkomponenten auf Null gesetzt, und man erhält über die (Rück-)Projektion $x'=W^{-1}u$ einen bereinigten Datensatz. So stellt z. B. die erste Komponente (die erste IC-Aktivität und die korrespondierte erste Topografie oben links bei den IC-Topografien) deutlich einen Lidschlagartefakt dar. Entsprechend lässt sich ereignisbezogene Aktivität behandeln, indem man nur die Komponenten beibehält, welche mit dem betrachteten Ereignis korrelieren bzw. variieren.

(b) Wo liegt die Quelle einer betrachteten Komponente. Dies geschieht über die Schätzung der Quelle der Mischungsmatrix (W^{-1}). Dazu werden die im nachfolgenden Abschnitt beschriebenen Quellenschätzverfahren eingesetzt.

Neben der Dekomposition der EKP-Ergebnisse findet die ICA häufig Anwendung in der Korrektur von Artefakten im EEG (z. B. Jung et al. 2001). In einigen neueren Arbeiten werden die Möglichkeiten des Verfahrens illustriert (vgl. Debener et al. 2005; Onton und Makeig 2006; Makeig und Onton 2009). Allerdings bestehen hinsichtlich der Verwendung der ICA Probleme theoretischer Natur. Nach dem hier vorgestellten Modell dekomponiert das Verfahren das EEG Signal in so viele Komponenten wie Elektroden existieren. Jedoch ist es plausibel, dass dem EEG mehr Quellen zu Grunde liegen, als mit einer entsprechenden ICA extrahiert werden können. Zudem ist die „wahre Anzahl“ der Quellen unbekannt. Deshalb ist es empfehlenswert, möglichst viele Elektroden zu applizieren, um die Dimensionalität des Signals möglichst adäquat zu erfassen (Makeig et al. 2004).

Quellenlokalisierung

Grundlage der Fragestellung nach den Quellen von Signalen ist ein allgemeines Problem, welches Hermann von Helmholtz bereits 1853 formulierte, noch lange, bevor Hans Berger 1924 das erste humane EEG ableitete. Das von Helmholtz formulierte sog. „inverse Problem“ besteht darin, dass die Verteilung der elektrischen Ströme im Inneren eines leitenden Körpers nicht eindeutig aus den Werten des elektromagnetischen Feldes an seiner Oberfläche bestimmbar ist. Theoretisch ist es also möglich, eine gemessene elektrische Potenzialverteilung an den Elektroden der Kopfoberfläche durch eine unbegrenzte Anzahl von möglichen Quellenkonfigurationen zu erklären. Umgekehrt gilt allerdings, dass zwei unterschiedliche Potenzialverteilungen auch durch unterschiedliche Quellenkonfigurationen entstanden sein müssen (siehe Michel et al. 2004 für einen Überblick). Bei der Lösung des inversen Problems wird die Anzahl möglicher Quellenmuster durch physiologische Annahmen eingeschränkt.

Nötig ist dazu auch die Lösung des umgekehrten Problems, des sog. Vorwärtspro-

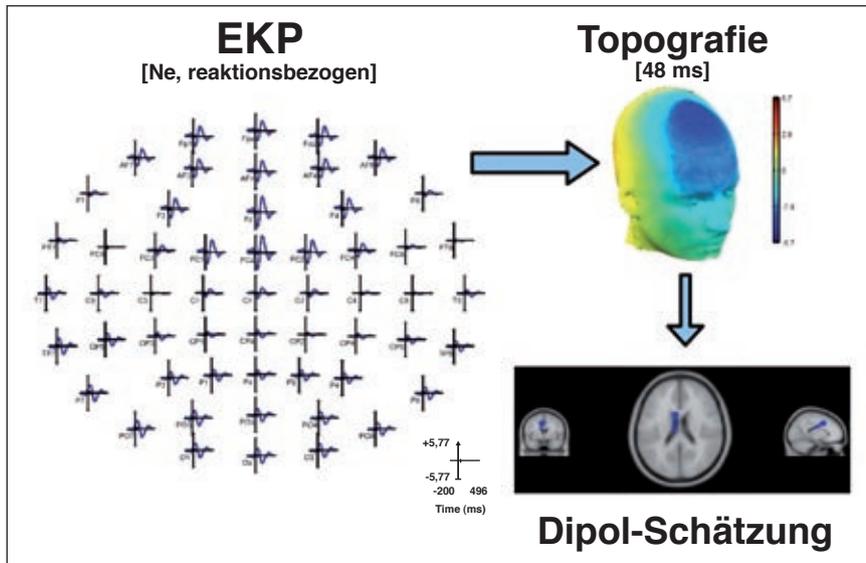


Abb. 4: Schematische Darstellung der Vorgehensweise bei der Quellschätzung. Die linke Abbildung zeigt ein prominentes ereigniskorreliertes Potenzial: Die Fehlernegativität oder Ne (Falkenstein et al. 1991). Diese erscheint typischerweise, nachdem Versuchspersonen in einer Wahlreaktionsaufgabe einen Fehler begangen haben. Dabei handelt es sich um eine negative Welle, welche ca 50 bis 100 ms nach Reaktionsbeginn mit einem frontozentralen Maximum (FCz) zu beobachten ist. Oben links: Topografische Darstellung des Ne-Gipfels (in diesem Fall bei 48 ms). Darunter: Quellschätzung (DIPFIT aus der freien Software EEGLAB) der Ne-Topografie (Lokalisation im anterior-cingulären Kortex).

blems. Dieses beinhaltet die Berechnung der erwarteten Potenzialverteilung an den einzelnen Elektroden, die von einer oder mehreren Quellen ausgehen. Hierzu bedarf es nicht nur der Formulierung von a priori Annahmen über die Eigenschaften der neuronalen Quellen (Quellenmodell), sondern auch über die elektrischen Eigenschaften des Volumenleiters Gehirn und der umgebenden Gewebe (Kopfmodell). Generell schränken die a priori Annahmen den Lösungsraum des inversen Problems ein und machen so das inverse sowie das Vorwärtsproblem auf einer mathematischen Ebene lösbar. So kann man grob zwischen vier Elementen unterscheiden, die in den Algorithmen berücksichtigt werden:

(1) Die gemessenen EEG/EKP Daten an den einzelnen Elektroden. Diese beinhalten die räumliche Information der Potenzialverteilung an den Elektroden über der Kopfoberfläche sowie die Information der Potenzialveränderungen über die Zeit. Dabei ist bei der Positionierung der Elektroden darauf zu achten, diese möglichst gleichmäßig über den gesamten Kopf zu verteilen (Koles et al. 1998). Einen kurzen Überblick über technische Fragen zur Messung des EEG (Anzahl und Position der Elektroden) geben z. B. Michel und Kollegen (2004).

(2) Die Algorithmen beinhalten a priori Annahmen über das Kopfmodell, welche die elektrischen Eigenschaften innerhalb der (und zwischen den) Gewebe(n), (Nervengewebe, Liquor, Schädel, Kopfhaut) beschreiben. Neue Algorithmen lassen durch den Einbezug von dreidimensionalen Messungen der Elektrodenpositionen oder von anatomischen MRT-Daten die Berücksichtigung der individuellen Kopfform zu und verbessern so die Qualität der Schätzung.

(3) Die Quellen des Quellenmodells werden in der Regel als elektrische Dipole vereinfacht. Das Quellenmodell wird vorab durch a priori Annahmen z. B. über Anzahl der Quellen und Werte der Parameter eingeschränkt.

Ein Beispiel für eine Quellschätzung einer prominenten EKP-Komponente illustriert Abbildung 4.

Bei den verschiedenen Algorithmen zur Lösung des inversen Problems kann man zwischen parametrischen und nicht-parametrischen Algorithmen unterscheiden (Grech et al. 2008). Erstere beinhalten i. A. Annahmen über wenige Dipole mit bekanntem und konstantem Ort, welchen anatomisches bzw. physiologisches und funktionales Wissen zugrunde liegt. Genutzt wird bei den neueren Algorithmen nicht nur die räumliche, sondern auch die zeitliche Information der Daten.

Damit können auch die Veränderungen der Stärke der einzelnen Dipole über die Zeit abgeschätzt werden. Bei den meisten Algorithmen werden nun die zu schätzenden Parameter des Quellenmodells oft iterativ mit dem Ziel verändert, die nicht zu erklärende Varianz zwischen den gemessenen Daten und aus dem Modell simulierten Daten zu minimieren (van Oosterom et al. 1991). Zu beachten bei diesen Algorithmen ist, dass die Anzahl der Elektroden größer ist als die Anzahl der zu schätzenden Parameter mal der Anzahl der angenommenen Dipole (überdeterminiertes Problem). Vorteil der parametrischen Algorithmen ist die relativ genaue Lokalisation der aktiven Quellen. Der Nachteil der meisten dieser Algorithmen ist, dass vorab die Anzahl der Quellen des Potentials bekannt sein muss. Als Beispiel eines weit verbreiteten parametrischen Algorithmus sei hier Brain Electrical Source Analysis (BESA; Scherg und Berg 1991) erwähnt. BESA nimmt eine begrenzte Anzahl fixer Dipole mit fixer oder variierender Orientierung an. Minimiert wird hierbei eine Kostenfunktion, die als Kriterium u. a. die residuale Varianz und die zeitliche Unabhängigkeit der Quellen einschließt.

Nicht-parametrische Algorithmen nehmen in der Regel eine endliche Anzahl verteilter, aber fixer Quellen im Gehirn an, deren Amplituden und/oder Richtungen geschätzt werden sollen. Ein Merkmal dieser Algorithmen ist die sog. Unterdeterminiertheit, d. h. die Anzahl der angenommenen Dipole ist weit größer als die Anzahl der Elektroden. Deshalb sind noch weitere a priori Annahmen nötig, um zu einer Lösung zu kommen. Nicht-parametrische Algorithmen führen i. A. zu einer Schätzung der Stromdichteverteilung im Gehirn, wobei die Regionen mit der höchsten Stromdichte als Quellen angenommen werden. Von den Algorithmen wird in der Regel die Lösung als beste gewählt, bei der die generelle Stromdichteverteilung insgesamt minimal ist. Der Vorteil solcher Algorithmen ist, dass man keine a priori Annahmen über die Anzahl der aktiven Quellen haben muss. Der Nachteil ist allerdings, dass die geschätzten Stromdichteverteilungen breit verteilt sind und so die Quellen nicht sehr genau lokalisiert werden können. Ein Beispiel eines weit verbreiteten nicht-parametrischen Algorithmus ist sLORETA (standardized Low Resolution Brain Electromagnetic Tomography; Pascual-Marqui 2002). Hier wird eine Anzahl von 6430 verteilten Quellen (voxels) in der kortikalen und hippocampalen grauen Substanz des Gehirns als Suchraum angenommen und weiterhin, dass benachbarte Quellen eine möglichst ähnliche Stromdichteverteilung aufweisen.

In den letzten Jahrzehnten wurden die verschiedenen Algorithmen zur Lösung des inversen Problems erheblich weiterentwickelt, vor allem hinsichtlich der Berücksichtigung von physiologischem Wissen. So wird mehr und mehr nicht nur die zeitliche, sondern auch die räumliche Information des EEG genutzt, um neue Erkenntnisse über neuronale Mechanismen und funktionale Netzwerke im Gehirn zu gewinnen. Eine zukünftige Herausforderung für die Weiterentwicklung der verschiedenen Algorithmen ist der Einbezug von Information über die funktionale Konnektivität verschiedener Hirnareale (Michel et al. 2004), da gerade die hohe zeitliche Auflösung des EEG als großer Vorteil der Methode noch zu wenig genutzt wird. Eine Empfehlung für bestimmte Algorithmen als mehr oder weniger gut geeignet kann kaum gegeben werden und hängt immer von der wissenschaftlichen Fragestellung und den Forschungszielen ab. Für einen Einstieg in die Anwendung der Algorithmen sei auf Übersichtsartikel verwiesen, die weitere Literaturvorschläge geben (z. B. Grech et al. 2008; Koles 1998; Michel et al. 2004).

Literatur

- Coles, M.G.H. und Rugg, M.D. (1995): ERPs: an introduction. In: M.D. Rugg und M.G.H. Coles (Hrsg.) *Electrophysiology of mind*. Oxford: University Press.
- Hyyäriinen, A. und Oja, E. (2000): Independent Component Analysis: Algorithms and Applications. *Neural Networks* 13: 411-430.
- Makeig, S. und Onton, J. (2009): ERP Features and EEG Dynamics: An ICA Perspective. In: Luck, S. und Kappenman, E. (Hrsg.) *Oxford Handbook of Event-Related Potential Components*. Oxford: University Press.
- Michel, C.M., Murray, M.M., Lantz, G., Gonzalez, S., Spinelli, L. und Grave de Peralta, R. (2004): EEG source imaging. *Clin Neurophysiol*. 115: 2195-2222.
- Picton, T.W., Bentin, S., Berg, P., Donchin, E., Hillyard, S.A., Johnson, R. Jr., Miller, G.A., Ritter, W., Ruchkin, D.S., Rugg, M.D. und Taylor, M.J. (2000): Guidelines for using human event-related potentials to study cognition: recording standards and publication criteria. *Psychophysiology* 37: 127-152.
- Rösler, F. (1979): Zur psychologischen Bedeutung evozierter Hirnrindspotentiale: Methodische Probleme. *Psychologische Beiträge* 21: 1-21.

Eine vollständige Literaturliste kann bei den Autoren angefordert werden.

Kurzbiografien

Patrick D. Gajewski geb. 1970; studierte Psychologie an der Heinrich-Heine-Universität Düsseldorf mit dem Schwerpunkt physiologische Psychologie. Von 2001 bis 2007 war

er beschäftigt als wissenschaftlicher Mitarbeiter am Institut für Arbeitsphysiologie (heute: Leibniz-Institut für Arbeitsforschung an der TU-Dortmund; IfAdo) im Rahmen eines DFG-Schwerpunktprogramms „Exekutive Funktionen“, in dem funktionale Mechanismen von höheren kognitiven Funktionen bei Menschen erforscht wurden. Gleichzeitig war er wissenschaftlicher Mitarbeiter am Institut für Experimentelle Biologische Psychologie an der HHU Düsseldorf bei Prof. Petra Storig. Dort arbeitete er mithilfe elektrophysiologischer Verfahren an der Erforschung von Handlungskontrolle und Gesichtsverarbeitung. Im Jahre 2005 promovierte er zum Thema „Enkodierungsprozesse beim Aufgabenwechsel“ an der mathematisch-naturwissenschaftlichen Fakultät der HHU in Düsseldorf. Ab 2005 kooperierte er mit der Arbeitsgruppe von Prof. M. Falkenstein zum Thema elektrophysiologische Korrelate von Aufgabenwechsel. Seit Oktober 2007 arbeitet er als wissenschaftlicher Mitarbeiter in der Arbeitsgruppe „Altern und ZNS-Veränderungen“ im Bereich der alters- und trainingsbedingten Veränderungen von kognitiven Kontrollfunktionen.

Nele Wild-Wall geb. 1973; studierte Psychologie an der Humboldt-Universität zu Berlin. Von 2000 bis 2003 war sie Doktorandin in einem DFG-geförderten Graduiertenkolleg „Klinische und Kognitive Neurowissenschaften“ und promovierte zum Thema „Interaktion der Emotions- und Bekanntheitserkennung bei Gesichtern“ unter Supervision von Prof. Werner Sommer. Von 2003 bis 2004 arbeitete sie als wissenschaftliche Mitarbeiterin an der Klinik für Kinder- und Jugendpsychiatrie, Rheinische Kliniken Essen, bei Prof. R.D. Oades im Projekt: „Automatische und kontrollierte Aufmerksamkeitsprozesse bei schizophrener Patienten“. Seit Oktober 2004 ist sie wissenschaftliche Mitarbeiterin in der Projektgruppe „Altern und ZNS-Veränderungen“ am Institut für Arbeitsphysiologie an der TU Dortmund (IfAdo). Ihre Forschungsschwerpunkte liegen in der Untersuchung von Aufmerksamkeits- und exekutiven Kontrollfunktionen sowie von Mechanismen der Bewegungsvorbereitung und des motorischen Systems bei gesunden jungen und älteren Probanden.

Sven Hoffmann studierte Psychologie an der Bergischen Universität Wuppertal. Von 2006 bis 2007 war er wissenschaftlicher Mitarbeiter in der Projektgruppe „Moderne Mensch-Maschine-Systeme“ und arbeitete dort an einem DFG-Projekt zum Thema „Reaktionsauswahl in der Simon-Aufgabe“. Seit 2007 ist er wissenschaftlicher Mitarbeiter

in der Projektgruppe „Altern und ZNS-Veränderungen“ am Institut für Arbeitsphysiologie an der TU Dortmund (IfAdo) und hat sich dort u. a. im Rahmen eines BMBF-Projektes (Neuroscience, Instruction Learning-NIL) mit dem Einfluss exekutiver Funktionen auf Lernprozesse beschäftigt und erforscht im Rahmen eines DFG-Projektes Fehlerverarbeitungsprozesse. Seit 2008 ist er zudem Mitarbeiter des Lehrstuhls „Methodenlehre und psychologische Diagnostik“ an der Bergischen Universität Wuppertal und erforscht unter anderem Verfahren zur Korrektur von EEG-Artefakten. Seit Ende 2007 ist Herr Hoffmann Doktorand am IfAdo und der Ruhr-Universität Bochum (Prof. Falkenstein und Prof. I. Daum) und promoviert zum Thema „Independent Component Analysis of Ocular Artifacts“.

Michael Falkenstein geb. 1949; hat Diplome in Elektrotechnik und Psychologie (Universität Bochum 1977 und 1985), sowie das Staatsexamen in Medizin (Universität Essen 1978). Promotion zum Dr. med. 1983 und Habilitation in Psychologie 1996. Von 1978 bis 1995 arbeitete er am Institut für Physiologie der Ruhr-Universität, wo er zuletzt ein Projekt zu nicht-pharmakologischen Trainingsprogrammen für Schmerzpatienten durchführte. Seit 1986 arbeitet er am Institut für Arbeitsphysiologie, IfAdo in Dortmund; seit 2000 ist er dort Leiter der Projektgruppe 3 „Kognitive Neuropsychologie informativischer Arbeit“ (ab 2006: „Altern und ZNS-Veränderungen“). Seine Forschungsschwerpunkte liegen in der Untersuchung von exekutiven Kontrollfunktionen und ihrer Messung mit neurophysiologischen Methoden, sowie in Veränderungen von kognitiven Hirnfunktionen im Alter und bei Störungen des zentralen Nervensystems. Aktuelle Schwerpunkte seiner Arbeit im angewandten Bereich sind die Analyse von Veränderungen von Hirnfunktionen bei Älteren durch verschiedene Interventionen, sowie Diagnostik und Training bei älteren Beschäftigten und Verkehrsteilnehmern. Er leitet etliche Drittmittelprojekte auf nationaler (DFG, BMBF, BMAS) und europäischer Ebene (EU).

Korrespondenzadresse

Dr. Patrick D. Gajewski
 Leibniz-Institut für Arbeitsforschung an der
 TU Dortmund (IfAdo)
 Ardeystr. 67
 44139 Dortmund
 Tel.: +49 231 1084291
 Fax.: +49 231 1084401
 E-Mail: gajewski@ifado.de
 Web: www.ifado.de

ARTIKEL DES QUARTALS

Vorgestellt von Christian Alzheimer, Institut für Physiologie und Pathophysiologie, Friedrich-Alexander-Universität Erlangen-Nürnberg, Universitätsstr. 17, 91054 Erlangen

Energy-efficient action potentials in hippocampal mossy fibers

Henrik Alle, Arnd Roth und Jörg R. P. Geiger

Erschienen in *Science* 2009, September 11;325(5946):1405-8.

Für die meisten Elektrophysiologen, insbesondere wenn sie mit Hirnschnitten, akut isolierten oder kultivierten Neuronen arbeiten, ist der Energiebedarf ihrer Nervenzellen von untergeordneter Bedeutung, wenn überhaupt. In die Badlösung werden großzügige 10 mM Glukose (oder mehr) gegeben und das Thema scheint abgehakt. Nicht so für Henrik Alle, Arnd Roth und Jörg Geiger. Sie haben in der hier vorzustellenden Arbeit die seit Hodgkin und Huxley lehrbuchradierten Ansichten zum axonalen Energieverbrauch gründlich revidiert. Ruft man sich das klassische Bild in Erinnerung, mit dem Hodgkin und Huxley

den Zeitverlauf der einem Aktionspotenzial zugrunde liegenden Na^+ - und K^+ - Leitfähigkeiten beschrieben haben, so überrascht bei näherer Betrachtung die nicht unwesentliche Überlappung der beiden Leitfähigkeiten. Elektrisch bringt das eigentlich nichts und vom energetischen Standpunkt aus ist es eine rechte Energieverschwendung, denn die Na^+ - K^+ -Pumpe wird zusätzlich belastet.

Entsprechende Kalkulationen gingen bisher davon aus, dass das Aktionspotenzial etwa viermal mehr Energie verbraucht als theoretisch notwendig wäre, setzt man die Umladung eines reinen Kondensators als

Minimum. Das mag für ein Tintenfisch-Axon angehen, aber kann sich das Hirn für die Signalübertragung entlang markloser Axone einen derartigen Luxus leisten? Dank des bahnbrechenden methodischen Fortschritts, den Jörg Geiger seinerzeit im Labor von Peter Jonas in Freiburg wesentlich mitgestaltet hat, ist es möglich geworden, direkt von marklosen Axonen, in diesem Fall den Boutons der hippocampalen Moosfasern, abzuleiten, um diese Frage experimentell zu beantworten. Alle et al. haben ihre Untersuchungen bei Körpertemperatur durchgeführt und gefunden, dass sich in Moosfaser-Axonen, im Gegensatz zu Tintenfisch-Axonen, Na^+ -Einstrom und K^+ -Ausstrom zeitlich nur geringfügig überschneiden. Offensichtlich hat im Lauf der Evolution eine Optimierung stattgefunden, die den Energieverbrauch des axonalen Aktionspotenzials auf das 1,3-Fache des theoretischen Minimums herabgesetzt hat.

Interessanterweise zeigen bestimmte Neuronentypen wie z.B. die Purkinjezellen des Kleinhirns eine Abweichung von dieser Minimierungsstrategie. Hier fällt ein vorzeitig reaktivierter Na^+ -Strom (der sog. resurgent Na^+ current) in die abfallende Flanke des Aktionspotenzials, es kommt also zu einer stärkeren Überlappung von Na^+ - und K^+ -Strömen. Das ist, wie wir gesehen haben, energetisch unvorteilhaft. Andererseits ist gerade der resurgent Na^+ current für die hohe Entladungsfrequenz und die komplexen Spike-Muster der Purkinjezellen von entscheidender Bedeutung. Offensichtlich wird, das zeigt der Vergleich zwischen den Moosfasern und den Purkinjezellen, der Energieverbrauch jeweils unter dem Primat der Funktion optimiert.

In den Moosfasern führt die zeitliche Separierung der Na^+ - und K^+ -Leitfähigkeit nicht nur zu einer drastischen Reduktion des ATP-Verbrauchs pro Aktionspotenzial, sondern es sinkt zugleich auch die Zahl der Kanäle pro Fläche, die für die Umpolung der Membran benötigt werden. Berücksichtigt man, dass die Kanäle einem dauernden Turnover unterliegen, bedeutet dies eine erhebliche Entlastung für die molekulare Maschinerie des Neurons.

Wenn nicht die Aktionspotenziale, was sind dann die Großverbraucher in der grauen Substanz? Ergänzende Messungen, die Alle et al. von den Zielzellen der Moosfasern, den Pyramidenzellen und Interneuronen durchgeführt haben, zeigen eindeutig, dass es die postsynaptischen Potenziale sind - die erregenden mehr als die hemmenden -, die den Großteil der Energie beanspruchen. Dieser Befund wirft auch ein Schlaglicht auf die Interpretation von Daten der funktionellen Kernspintomografie (fMRI). Deren Signale

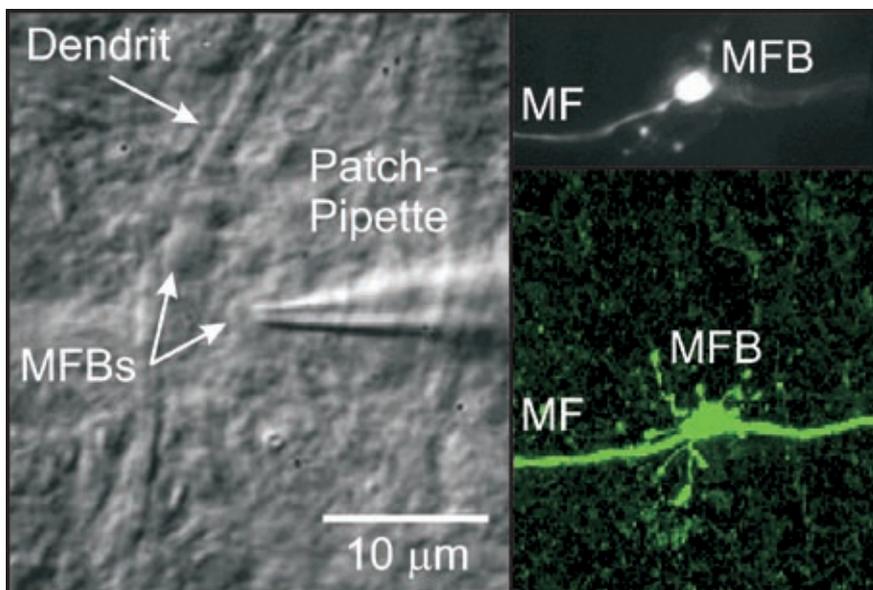


Abb. 1: Moosfaserboutons (MFBs) des Axons hippocampaler Körnerzellen sind präsynaptische en-passant Strukturen, die elektrophysiologischen Ableitungen direkt zugänglich sind. Links: Infrarot-Differenz-Interferenz-Videokontrastmikroskopie (IR-DIC) eines akuten Hirnschnitts (Ratte) mit Moosfaserboutons, Dendriten von CA3-Pyramidenzellen und einer Ableitelektrode (Patch-Pipette). Rechts oben: Fluoreszenzaufnahme eines MFBs während eines Experiments. Zu sehen sind zusätzlich die Abschnitte der Moosfaser (MF) kurz vor und nach dem MFB. Rechts unten: Fluoreszenzfärbung von MFB und MF, aufgenommen in einem fixierten Hirnschnitt.

reflektieren den Energieverbrauch umschriebener Hirnregionen und dienen in korrelativen Studien der neuroanatomischen Lokalisation zerebraler Funktionen und Leistungen. So sehr sich EEG und fMRI in Genese und zeitlich-räumlicher Auflösung unterscheiden, so sehr spiegeln offensichtlich doch beide Messmethoden im Wesentlichen die synaptische Aktivität des Hirns wider, während der Beitrag von Aktionspotenzialen von keiner bzw. untergeordneter Bedeutung ist.

Noch ein Wort zum didaktischen Wert dieser Arbeit, die in der grundsätzlichen Bedeutung ihres Themas und der Klarheit ihrer Darstellung in besonderer Weise für den neurophysiologischen Unterricht geeignet ist. In den einschlägigen Lehrbüchern sollte der zentrale Befund, also die zeitliche Trennung der beiden Leitfähigkeiten während des axonalen Aktionspotenzials, neben das klassische, aber, wie wir jetzt wissen, nicht allgemein gültige Hodgkin-Huxley-Schema treten. Darüber hinaus eignen sich die vorgestellten Daten wunderbar, um elementare biophysikalische Zusammenhänge zwischen Ionenstrom, Leitfähigkeit, Ladungsverschiebung und Kanaldichte zu besprechen.

Kurzbiografien

Henrik Alle: 1995-2002 Studium der Humanmedizin in Freiburg i. Br. 1998-2002 Anfertigung der Dissertation am Institut für Physiologie 1 der Universität Freiburg im Labor von Peter Jonas. 2002-2004 Stipendiat der Max-Planck-Gesellschaft in der Selbständigen Max-Planck-Nachwuchsgruppe „Synaptische Regulation und Funktion“, gefördert durch die gemeinnützige Hertie-Stiftung (Max-Planck-Institut für Hirnforschung Frankfurt/Main). 2004-2009 Postdoktorand ebendort. Seit 2009 wissenschaftlicher Assistent, Institut für Neurophysiologie, Charité - Universitätsmedizin Berlin. Arbeitsschwerpunkte sind die Physiologie des kortikalen, nichtmyelinisierten Axons bzw. deren Terminalien und glutamaterger Synapsen auf Interneurone im Hippokampus und Neokortex.

Arnd Roth: 1990-1997 Studium der Physik an der Universität Heidelberg. 1997-2003 Doktorarbeit am Max-Planck-Institut für Medizinische Forschung in Heidelberg bei Prof. Dr. Bert Sakmann. Promotion über biophysikalische Modelle der Ausbreitung von Aktionspotenzialen in Dendriten. Seit 2003 Postdoktorand am Wolfson Institute for Biomedical Research des University College London. Arbeitsschwerpunkte sind die Rekonstruktion neuronaler Schaltkreise im Neokortex und Kleinhirn mithilfe automatisierter 3D-Elektronenmikroskopie sowie der

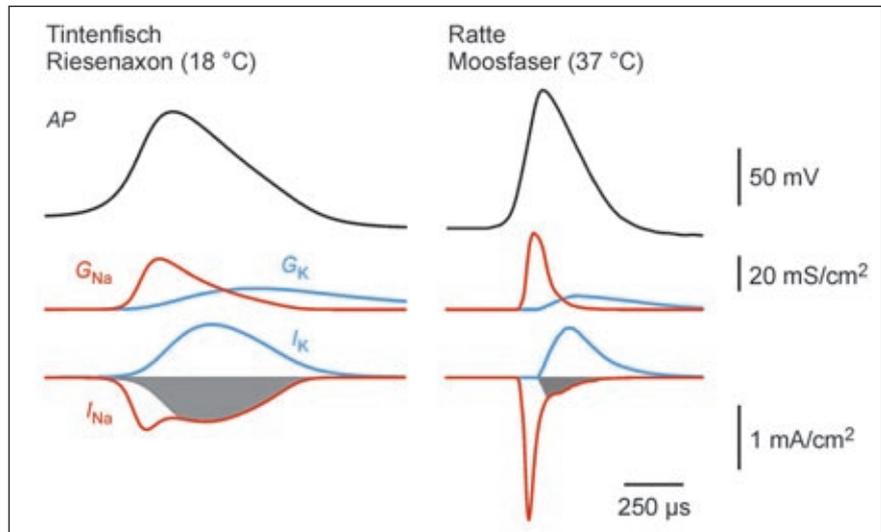


Abb. 2: Wesentlich effizienteres Aktionspotenzial in der Moosfaser der Ratte als im Riesenaxon des Tintenfisches. Links: Aktionspotenzial (AP, oben), zugrundeliegende Leitfähigkeitsänderungen (Mitte: G, Na: Natrium (rot), K: Kalium (blau)) und Ionenströme (I, unten) im Tintenfischriesenaxon (nach Hodgkin und Huxley (1952), *J. Physiology* 117: 500). Die graue Fläche stellt den Anteil an der Ladung der einströmenden Natriumionen dar, der nicht zur Depolarisation der Axonmembran beiträgt, aber unter Energieaufwand ebenfalls wieder über die Membran redistribuiert werden muss. Rechts: Aktionspotenzial (oben), zugrundeliegende Leitfähigkeitsänderungen (Mitte) und Ionenströme (unten) in der hippocampalen Moosfaser, dem Axon der Körnerzelle. Der nicht zur Depolarisation beitragende Anteil der einströmenden Natriumionen (graue Fläche) ist wesentlich geringer als beim Riesenaxon des Tintenfisches.



Autoren von links nach rechts: Henrik Alle, Arnd Roth, Jörg R. P. Geiger

Beitrag einzelner Neurone zur Informationsverarbeitung im Gehirn.

Jörg R. P. Geiger: 1986-1992 Studium der Biologie an der Freien Universität Berlin. 1991-1992 externe Diplomarbeit bei Peter Frommherz. 1993-1995 Mitglied am Graduiertenkolleg „Molekulare und zelluläre Neurobiologie“ der Universität Heidelberg. 1993-1996 Anfertigung der Dissertation am MPI für Medizinische Forschung in Heidelberg und am Institut für Physiologie 1, Universität Freiburg i. Br. 1998-2002 wissenschaftlicher Assistent am Institut für Physiologie 1 der Universität Freiburg. 2002-2009 Leiter der Selbständigen Max-Planck-

Nachwuchsgruppe „Synaptische Regulation und Funktion“, gefördert durch die gemeinnützige Hertie-Stiftung, am Max-Planck-Institut für Hirnforschung in Frankfurt/Main. 2009 Berufung als Universitätsprofessor an die Charité-Universitätsmedizin Berlin, Lehrstuhl für Neurophysiologie.

Korrespondenzadresse

Dr. Henrik Alle
 Institut für Neurophysiologie (NWFZ)
 Charité - Universitätsmedizin Berlin
 Charitéplatz 1, 10117 Berlin
 Tel.: +49 30 450539 714
 E-Mail: henrik.alle@charite.de



Das Centrum für Schlaganfallforschung Berlin (CSB)

Matthias Endres*, Jens P. Dreier, Golo Kronenberg, Andreas Meisel und Ulrich Dirnagl*
 *wissenschaftliche Direktoren des CSB

Das Centrum für Schlaganfallforschung Berlin (CSB) wurde als Initiative der Charité - Universitätsmedizin Berlin und des Max-Delbrück-Centrums für Molekulare Medizin in Berlin Buch (MDC) 2005 als Netzwerk gegründet. Seit Juni 2008 wird es als Integriertes Forschungs- und Behandlungszentrum (IFB) durch das Bundesministerium für Bildung und Forschung (BMBF) gefördert. Das neue interdisziplinäre Konzept unter Federführung der Charité wird zunächst über fünf Jahre mit insgesamt 25 Millionen Euro unterstützt. Das CSB war die erste Einrichtung, die das BMBF in dieser neuen Förderlinie bewilligte. Nachfolgende Centren aus der ersten Antragsrunde sind das Integrierte Forschungs- und Behandlungszentrum Transplantation (IFB-Tx) an der Medizinischen Hochschule Hannover und das Centrum für Chronische Immundefizienz Freiburg (CCI) an der Albert-Ludwigs-Universität Freiburg. In Kürze werden fünf weitere IFBs gefördert werden.

Ausgangspunkt und Leitgedanken

Mit der Förderung krankheitsgebietsbezogener klinischer Forschungszentren möchte das BMBF durch die Gründung so genannter Integrierter Forschungs- und Behandlungszentren die klinische Forschung in Deutschland verbessern: Die Karriereewege des wissenschaftlichen Nachwuchses in der Medizin sollen gestärkt und somit eine Steigerung der Qualität der patientenorientierten Forschung erreicht werden. Es werden innovative Zentren gefördert, in denen die klinische Spitzenforschung zu spezifischen Krankheitsgebieten durch ein integratives Miteinander von klinischer Forschung und Krankenversorgung auf höchstem Niveau befördert wird. Mit den IFBs soll die „wissenschaftliche Wettbewerbsfähigkeit erhöht, eine stärkere Nutzung der vorhandenen Ressourcen für leistungsstarke Bereiche und zugleich ein effektiver Transfer von Forschungsergebnissen in das Versorgungs-

geschehen befördert werden.“ (aus den Richtlinien des BMBF für IFBs).

In der Versorgung von Schlaganfallpatienten wurden durch die Umsetzung des Stroke Unit Konzepts sowie der Einführung der Thrombolyse in den vergangenen Jahren große Fortschritte erzielt. In der Grundlagenforschung gelang es im gleichen Zeitraum grundlegende Erkenntnisse zur Pathophysiologie zu gewinnen, jedoch gestaltete sich die Umsetzung in Therapien als äußerst schwierig. Zum Zeitpunkt der Antragstellung im Jahr 2007 war die Schlaganfallforschung an der Charité insbesondere in den Bereichen der experimentellen und Grundlagenforschung sowie in der Bildgebung gut aufgestellt. Zu nennen sind hier vor allem das Berlin NeuroImaging Center unter der Leitung von Herrn Prof. Arno Villringer, die Abteilung für Experimentelle Neurologie (Direktor Prof. Ulrich Dirnagl) sowie weitere Forschungsgruppen zum Schlaganfall, die durch die Helmholtz Gemeinschaft bzw. die VolkswagenStiftung gefördert wurden. Mit der Gründung und Entwicklung eines integrierten Forschungs- und Behandlungszentrums werden nun folgende Leitgedanken verfolgt: Als tragendes Forschungskonzept werden neue Konzepte zur Therapie und Diagnostik von selbständigen Forschungsgruppen an das Krankenbett gebracht. Hinsichtlich der Behandlung wird aus dem CSB heraus mit Kooperationspartnern eine patientenorientierte Versorgungskette etabliert, die den Schlaganfall als chronische Erkrankung begreift.

Die Module des CSB

Um die Ziele der Integrierten Forschungs- und Behandlungszentren zu erreichen, bringt das CSB ineinandergreifende Maßnahmenbündel als Module auf den Weg (siehe Abbildung 1). Im Mittelpunkt dieser Maßnahmenbündel stehen die Forschungsgruppen und ihre Projekte. Insgesamt acht W1- und W2-Professuren wurden im CSB neu eingerichtet. Diese und weitere Forschungsgruppen betreiben krankheitsorientierte Grundlagenforschung, patientenorientierte Forschung und Versorgungsforschung zu schlaganfallrelevanten Fragestellungen. Das CSB dient in allen Phasen eines Projekts als Ressourcenplattform und bietet Unterstützung, z.B. in der Grundlagenforschung durch methodische Expertise, eine Vielzahl von Modellen und eine komplette Ausstattung für vorklinische Schlaganfallforschung im Modul Experimentelle Labore. Projekte aus dem klinischen Bereich werden durch das Modul Studienteam in der Planung und Durchführung professionalisiert. Der Zugang zu Patienten erfolgt über die Stroke Units der Charité und gegebenenfalls weitere

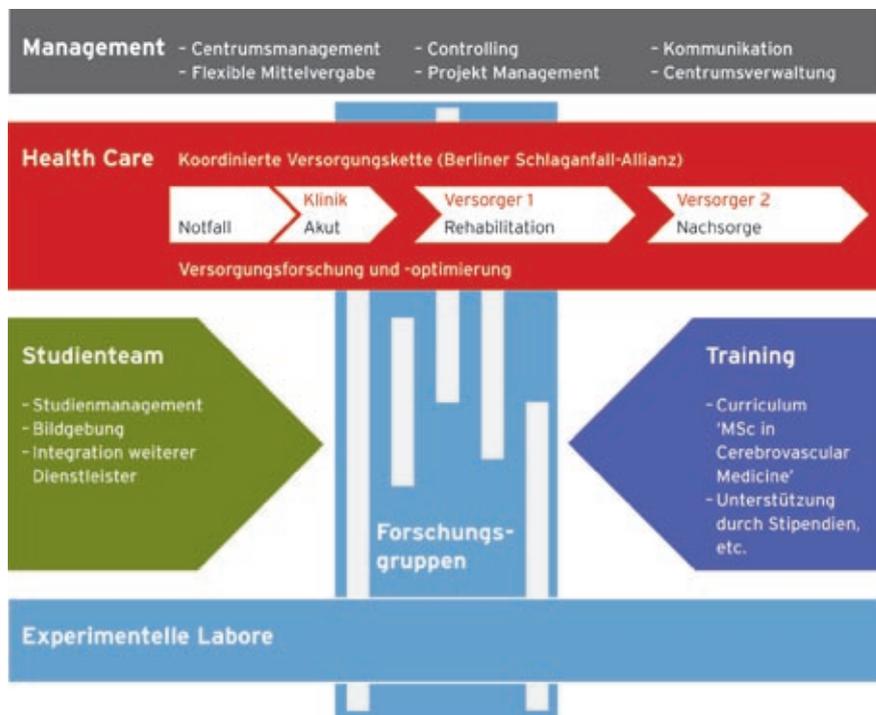


Abb. 1: Organigramm des Centrums für Schlaganfallforschung Berlin mit den sechs Modulen Experimentelle Labore, Forschungsgruppen, Training und Ausbildung, Studienteam, Health Care und Management.

Kooperationspartner. Zusätzliche Unterstützung können Forschungsprojekte am CSB durch flexible Antragsfelder erhalten. Diese werden als Anschubfinanzierungen in einem kompetitiven Verfahren vergeben.

Unterstützung für die Forschungsgruppen und Projekte enthält auch das Modul Training. Die Qualität der klinischen Forschung und der wissenschaftliche Nachwuchs werden durch den berufsbegleitenden Masterstudiengang Cerebrovascular Medicine gefördert. Im Oktober 2009 hat der erste Jahrgang das Studium aufgenommen. Das Ziel des Studiengangs ist es, die Voraussetzungen für die Translation von Forschungsergebnissen aus Grundlagenforschung in klinische Forschung sowie von klinischer Forschung in die klinische Praxis zu verbessern. Zur Umsetzung eines erfolgreichen Translationsprozesses werden Kernkompetenzen in der professionellen Konzeption und Durchführung von klinischen und patientenorientierten Studien vermittelt. Die vermittelten Kompetenzen befähigen die Absolventinnen und Absolventen des Studiengangs zur Durchführung klinischer Studien sowie klinischer und patientenorientierter Forschungsprojekte im Bereich Cerebrovascular Medicine. Weitere Informationen zum Studiengang finden sich unter www.schlaganfall-master.de.

Neben dem Studiengang beinhaltet das Modul Training auch PhD-Stipendien und so genannte Gerok-Stellen. Hierbei wird ein Kliniker für die Forschung freigestellt und seine Vertretung wird über die Gerok-Stelle finanziert.

Das CSB befasst sich nicht nur mit der Akutphase des Schlaganfalls, sondern sieht den Schlaganfall auch als chronische Erkrankung. Diesen Ansatz verfolgt insbesondere die im Jahr 2009 aus dem Modul Health Care heraus initiierte Berliner Schlaganfall-Allianz. Sie ist ein Zusammenschluss von über 40 Einrichtungen, die in Berlin und angrenzenden Teilen Brandenburgs Schlaganfallpatienten versorgen und betreuen (siehe Abbildung 2). Die Mitglieder kommen aus verschiedenen Bereichen der Schlaganfallversorgung: der Akutbehandlung, der Rehabilitation und der Nachsorge. Außerdem sind weitere, eng mit dem Thema Schlaganfall verbundene Institutionen und Organisationen assoziiert, z.B. das Berliner Schlaganfall-Register oder der Berliner Landesverband der Schlaganfallselbsthilfe.

In einer koordinierten Versorgungskette soll der Patient von der Akutphase über die Frührehabilitation bis zur Nachsorge umfassend behandelt und unterstützt werden. Für die klinische Schlaganfallforschung wird damit die Grundlage für eine frühe Rekrutierung von Studienprobanden und die kontinuierliche

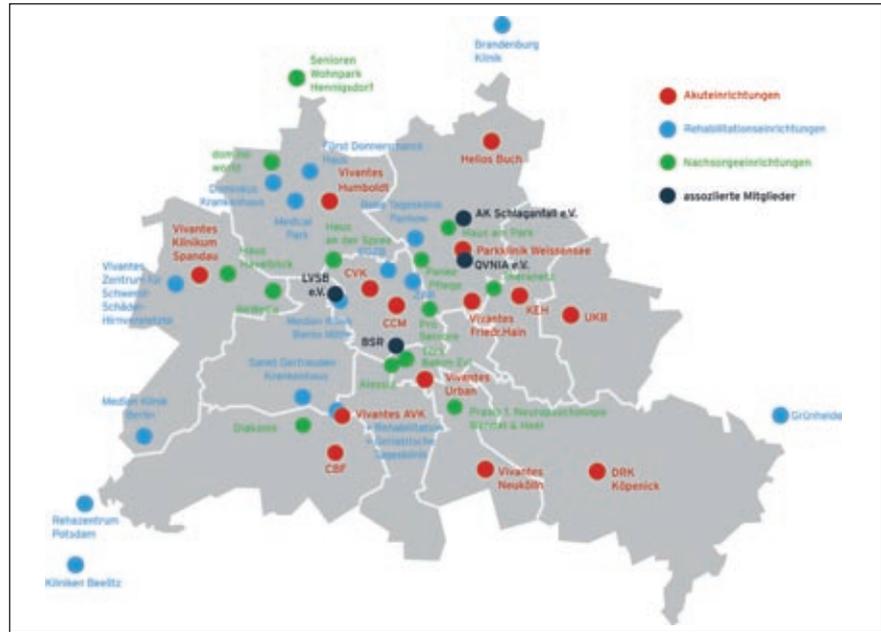


Abb. 2: Mitgliedseinrichtungen der Berliner Schlaganfall-Allianz.

Nachsorge sowie Langzeituntersuchungen geschaffen. Forschung in den Bereichen Prävention, Akutbehandlung, Rehabilitation und Versorgung wird in Kooperation mit den jeweiligen Einrichtungen und den Kostenträgern durchgeführt.

Forschung am CSB

Das langfristige Ziel des CSB ist die Reduktion von Morbidität und Letalität bei Schlaganfallpatienten. Dabei setzt das CSB auf innovative Ansätze und Strategien wie z.B. die Systembiologie vaskulärer Risikofaktoren, die Interaktion zwischen zentralem Nervensystem und Immunsystem, Remodellierung, Neurogenese und Plastizität sowie die optische und die molekulare Bildgebung. Dabei werden in der schlaganfallbezogenen Grundlagenforschung klinikrelevante Modelle unter Berücksichtigung von Komorbidität, Geschlecht und Alter eingesetzt.

Im Folgenden sind typische Forschungsansätze aufgeführt, welche von Wissenschaftlern des CSB entdeckt und experimentell entwickelt wurden. Sie verdeutlichen den interdisziplinären Charakter und zeigen das Zusammenwirken der neuen Strukturen auf, wie die Berliner Schlaganfall-Allianz oder das Studienteam, welche eine zügige klinische Umsetzung dieses Konzepts und damit die Nutzbarmachung für eine verbesserte Diagnostik und Therapie gewährleisten.

Weitere Informationen zum Centrum für Schlaganfallforschung Berlin finden Sie unter www.schlaganfallzentrum.de.

DISCHARGE-1: eine Untersucher-initiierte Studie des CSB

DISCHARGE-1 ist die offizielle Substudie der COSBID Studiengruppe (Co-Operative Study on Brain Injury Depolarizations) zur Rolle von Spreading Depolarizations (SD), d.h. von sich wellenartig ausbreitenden anhaltenden Nervenzellentladungen, bei verzögerten ischämischen Schlaganfällen nach aneurysmatischer Subarachnoidalblutung (aSAB). COSBID ist ein internationales Konsortium, das sich mit der klinischen Bedeutung von SDs bei Schädel-Hirn-Traumata, Hirnblutungen und ischämischen Schlaganfällen beschäftigt. Ausgangspunkt von DISCHARGE-1 sind grundlagenwissenschaftliche Arbeiten, in denen sich zeigte, dass SD der Mechanismus des zytotoxischen Ödems der grauen Hirnsubstanz ist. Somit stellt SD den pathophysiologischen Prozess dar, der Nervenzellen im ischämischen Schlaganfall aus dem Leben in den Tod überführt. Während kurze SDs noch überstanden werden, führen lang anhaltende SDs, die einzeln oder gehäuft auftreten, zu Massenzelluntergängen. Dem Mechanismus des Zelluntergangs, der durch SD eingeleitet wird, liegen komplexe Prozesse zugrunde, u.a. Glutamatfreisetzung, intrazelluläre Kalziumüberladung und Mitochondriendepolarisation. Tierexperimente legen nahe, dass, speziell nach aSAB, eine gestörte neurovaskuläre Kopplung zwischen SD und zerebralem Blutfluss die schädliche Wirkung von SD massiv verstärkt (Dreier et al. 1998).



Obwohl die aSAB nur 3% aller Schlaganfälle ausmacht und 5% aller Todesfälle durch Schlaganfall verursacht, bedingt das relativ junge Alter der Betroffenen, dass die aSAB für ein Viertel aller verlorenen Lebensjahre durch Schlaganfall verantwortlich ist. Der verzögerte ischämische Schlaganfall ist die wichtigste Komplikation nach aSAB im Krankenhaus. Er wird durch Abbauprodukte sich zersetzender Blutzellen auf der Hirnoberfläche ausgelöst und tritt zwischen Tag 4 und 14 nach der initialen Blutung auf. In den neueren Multizenter-Studien zum Radikalfänger Tirilazad mesilate mit insgesamt über 1000 Patienten wurden verzögerte ischämische neurologische Defizite in 33-38% und Infarkte im CT in 10-13% der Patienten nachgewiesen.

SDs lassen sich bei aSAB Patienten mithilfe einer subduralen Streifenelektrode messen (Dreier et al. 2006). Diese wird beim neurochirurgischen Eingriff zur Aneurysmaausschaltung implantiert. DISCHARGE-1 folgt der Hypothese, dass die Messung von SDs die Detektion und potenziell Prädiktion verzögerter Schlaganfälle in Echtzeit erlaubt. So wird es möglich, die Patienten zum frühestmöglichen Zeitpunkt einer rettenden Therapie zuzuführen, denn die klinische Beurteilbarkeit dieser Patienten mit konventionellen Mitteln ist in der Regel stark eingeschränkt. Außerdem dient die exakte Charakterisierung der SDs dem Ziel, neue Therapieverfahren zu entwickeln, die lang anhaltende SDs verkürzen sollen, z.B. indem versucht wird, die gestörte neurovaskuläre Kopplung nach aSAB mit Medikamenten zu normalisieren (Dreier et al. 2009).

Weitere Informationen unter www.controlled-trials.com/ISCRN05667702 und www.strokecenter.org/trials/trialDetail.aspx?tid=1014.

Schlaganfall-induzierte Immundepression: Vom pathophysiologischen Konzept zur Therapie

Schlaganfälle verursachen nicht nur neurologische Ausfälle, sondern ziehen häufig auch schwere bakterielle Infektionen, insbesondere Pneumonien, nach sich. Patienten mit einer Schlaganfall-assoziierten Pneumonie haben im Vergleich mit Patienten ohne Infektionen eine signifikant höhere Letalität, weisen größere neurologische Defizite auf, verweilen länger im Krankenhaus und bedingen demzufolge einen höheren Ressourcenverbrauch. Immobilität sowie verminderte Schutzreflexe und Vigilanzstörungen erhöhen zwar die Aspirationsgefahr und stellen Risikofaktoren für Infektionen dar, erklären jedoch allein nicht

ausreichend das erhöhte Infektionsrisiko von Schlaganfallpatienten.

Experimentelle Studien belegen, dass der Schlaganfall eine vorübergehende Immundepression mit einer dramatisch erhöhten Infektionsempfindlichkeit induziert, die schon bei kleinsten Aspirationsmengen von Bakterien schwere Pneumonien verursacht. Die Schlaganfall-induzierte Immundepression wird vor allem durch eine Überaktivierung des sympathischen Nervensystems (SNS) infolge des ischämischen ZNS-Schadens vermittelt. Bereits nach wenigen Stunden setzt eine massive Apoptose von Lymphozyten in primären und sekundären lymphatischen Organen sowie im peripheren Blut ein. Die Folge ist eine rasche, ausgeprägte und lang anhaltende Lymphopenie, d.h. Mangel an Lymphozyten, die sowohl die T-, B- und Nk-Zellen umfasst. Zudem kommt es zu einer lymphozytären und monozytären Dysfunktion, vor allem zu einer Defizienz (u.a. IFN γ - und TNF α -Sekretion) der bakteriellen Abwehr. Hierbei spielen neben dem Hypothalamus-Hypophysen-Nebennieren-System und dem parasympathischen Nervensystem auch neuroendokrine Faktoren wie α MSH eine essenzielle Rolle. Klinische Arbeiten der letzten Jahre bestätigen in sehr guter Übereinstimmung mit den tierexperimentellen Ergebnissen dieses neue pathophysiologische Konzept. Ursache der Schlaganfall-assoziierten Pneumonien ist daher, neben dem erhöhten Aspirationsrisiko mit der Folge einer Besiedlung der tiefen Atemwege durch pathogene Bakterien, vor allem auch die gestörte Immunabwehr.

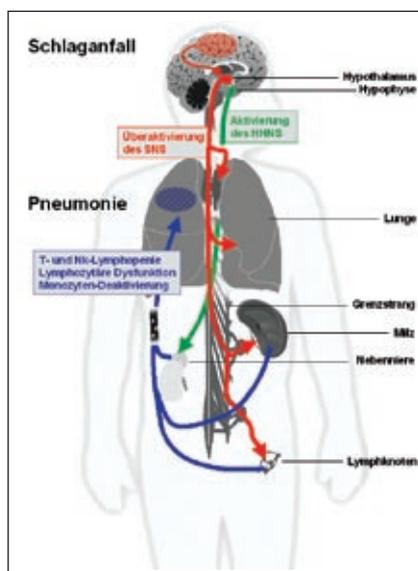


Abb.: 3 Schlaganfall und Pneumonie: Interaktion von Gehirn und Immunsystem.

Aus dem verbesserten Verständnis dieser Mechanismen ergeben sich drei wesentliche Implikationen für die klinische Praxis. Erstens kann mithilfe von Immunmarkern schon frühzeitig die Immundepression und damit das Risiko für Schlaganfall-assoziierte Infektionen vorhergesagt werden. Zweitens ergeben sich zur Verhinderung der Infektionen neue therapeutische Strategien von der präventiven Antibiotikatherapie bis zur spezifischen Blockade der Immundepression. So konnten wir beispielsweise unsere präklinisch entwickelte Behandlungsstrategie der präventiven Antibiotikatherapie erfolgreich in der PANTHERIS-Phase-IIb-Studie testen. In der kürzlich im CSB gestarteten BIAS-Studie wollen wir u. a. die tierexperimentell erfolgreiche Wirkung einer β -Blocker-Inhibition des SNS auf das Immunsystem und die Infektionsrate untersuchen. Drittens zeigen aktuelle experimentelle Befunde, dass die Schlaganfall-induzierte Immundepression auch einen adaptiven Mechanismus zur Begrenzung des ZNS-Schadens darstellt. Daher bietet sich der gezielte Einsatz endogener immunmodulatorischer Mechanismen als neue neuroregenerative Therapiestrategie an.

Poststroke Depression: Mausmodell und klinische Untersuchungen

Die Häufigkeit von affektiven Störungen nach einem Schlaganfall ist hoch. Trotzdem wird in der klinischen Praxis die Diagnose einer so genannten Poststroke Depression (PSD) ungeachtet ihrer prognostischen Bedeutung immer noch zu selten gestellt. Dies führt dazu, dass viele betroffene Patienten keine angemessene antidepressive Behandlung erhalten. Dabei ist darauf hinzuweisen, dass mittlerweile gute Evidenz dafür vorliegt, dass die Depression nach Schlaganfall mit gesteigerter Mortalität einhergeht, selbst wenn für weitere Risikofaktoren kontrolliert wird. Zudem wird durch das Vorliegen einer affektiven Symptomatik die funktionelle Wiederherstellung nach einem ischämischen Ereignis beeinträchtigt und die Behandlungsdauer, die im Rahmen der Rehabilitation benötigt wird, bis persönliche Unabhängigkeit erreicht werden kann, signifikant verlängert. Entsprechend wird auch das Gesundheitssystem von der Gruppe der Schlaganfallpatienten, die eine PSD entwickeln, in deutlich stärkerem Ausmaß in Anspruch genommen, etwa indem vermehrt stationäre Behandlungen erforderlich werden.

Während eine depressive Episode häufig in der Folge eines ischämischen Insults

auftritt, werden psychosozialer Stress und affektive Symptome umgekehrt auch als unabhängige vaskuläre Risikofaktoren zunehmend gewürdigt. Die Relevanz einer depressiven Symptomatik und von psychosozialen Stressoren in der Modulation des kardiovaskulären Risikos ist bekannt. So ergab etwa die INTERHEART-Studie, eine Fall-Kontroll-Studie mit 11.119 Patienten mit einem ersten Myokardinfarkt und 13.648 alters- und geschlechts-, „gematchten“ Kontrollen aus 262 Zentren in 52 Ländern, dass affektive Symptome und psychosozialer Stress konsistent über verschiedene Ethnien und Weltregionen sowohl bei Männern als auch bei Frauen mit einem gesteigerten Risiko für einen Myokardinfarkt einhergehen. Eine Anzahl weiterer Studien einschließlich prospektiver Untersuchungen dokumentiert zwischenzeitlich einen gleichsinnigen Zusammenhang auch zwischen Depressivität und gesteigertem Schlaganfallrisiko.

Insgesamt besteht also eine komplexe, bidirektionale Beziehung zwischen vaskulärem Risiko und Schlaganfallschaden auf der einen und Depressivität auf der anderen Seite: Depression kann sowohl ursächlicher Faktor als auch Folge einer cerebralen Ischämie sein. Im Rahmen des Centrums für Schlaganfallforschung Berlin wird dieser Zusammenhang zwischen Depression und Schlaganfall sowohl in tiereperimentellen Studien als auch in translationalen klinischen Untersuchungen weiter erforscht. So konnte zwischenzeitlich ein reliables Mausmodell für die Poststroke Depression etabliert werden (Winter et al. 2005), welches es nun gestatten wird, zugrundeliegende neurobiologische Prozesse zu untersuchen und, etwa durch die Gabe von Antidepressiva, gezielt zu manipulieren. Umgekehrt wird experimentell auch der Einfluss von Stressparadigmen / Depressivität auf die Empfindlichkeit des Gehirns auf einen ischämischen Schaden untersucht. Parallele klinische Untersuchungen an Schlaganfallpatienten beschäftigen sich mit der Suche nach Risikomarkern für das Auftreten einer PSD. Ausgehend von experimentellen Befunden arbeiten wir vor allem an der Frage, ob spezifische Läsionscharakteristika gehäuft zu einer Depression nach Schlaganfall führen und, ob anhand früher struktureller oder funktioneller MR-Befunde eine Poststroke Depression vorhergesagt werden kann.

Literatur

Dreier, J.P., Körner, K., Ebert, N., Görner, A., Rubin, I., Back, T., et al. (1998): Nitric oxide scavenging by hemoglobin or nitric oxide synthase inhibition by N-nitro-L-arginine in-

duces cortical spreading ischemia when K⁺ is increased in the subarachnoid space. *J Cereb Blood Flow Metab* 18: 978-90.

Dreier, J.P., Woitzik, J., Fabricius, M., Bhatia, R., Major, S., Drenckhahn, C., et al. (2006): Delayed ischaemic neurological deficits after subarachnoid haemorrhage are associated with clusters of spreading depolarizations. *Brain* 129: 3224-37.

Dreier, J.P., Major, S., Manning, A., Woitzik, J., Drenckhahn, C., Steinbrink, J., et al. (2009): Cortical spreading ischaemia is a novel process involved in ischaemic damage in patients with aneurysmal subarachnoid haemorrhage. *Brain* 132: 1866-81.

Harms H, Prass K, Meisel C, Klehmet J, Rogge W, Drenckhahn C, Göhler J, Bereswill S, Göbel U, Wernecke KD, Wolf T, Arnold G, Halle E, Volk HD, Dirnagl U, Meisel A (2008): Preventive antibacterial therapy in acute ischemic stroke: a randomized controlled trial. *PLoS ONE* 3:e2158.

Dirnagl U, Klehmet J, Braun JS, Harms H, Meisel C, Ziemssen T, Prass K, Meisel A (2007): Stroke-induced immunodepression: experimental evidence and clinical relevance. *Stroke* 38:770-3.

Prass K, Braun JS, Dirnagl U, Meisel C, Meisel A (2006): Stroke propagates bacterial aspiration to pneumonia in a model of cerebral ischemia. *Stroke* 37:2607-2612.

Meisel C, Schwab JM, Prass K, Meisel A, Dirnagl U (2005): Central nervous system injury induced immune deficiency syndrome. *Nature Reviews Neuroscience* 6: 775-786.

Meisel C, Prass K, Braun J, Victorov I, Wolf T, Megow D, Halle E, Volk HD, Dirnagl U, Meisel A (2004): Preventive antibacterial treatment improves the general medical and neurological outcome in a mouse model of stroke. *Stroke* 35:2-6.

Prass K, Meisel C, Höflich C, Braun J, Halle E, Wolf T, Ruscher K, Victorov IV, Priller J, Dirnagl U, Volk HD, Meisel A (2003): Stroke-induced immunodeficiency promotes spontaneous bacterial infections and is mediated by sympathetic activation - reversal by post-stroke Th1-like immunostimulation. *J. Exp. Med.* 198: 725-736

Kronenberg G, Katchanov J, Endres M (2006): Post-stroke depression: clinical aspects, epidemiology, therapy, and pathophysiology. *Nervenarzt* 77(10):1176, 1179-82, 1184-5

Winter B, Juckel G, Viktorov I, Katchanov J, Gietz A, Sohr R, Balkaya M, Hörtnagl H, Endres M (2005): Anxious and hyperactive phenotype following brief ischemic episodes in mice. *Biol Psychiatry* 57(10):1166-75.

Korrespondenzadressen

Prof. Dr. Matthias Endres
Direktor der Klinik für Neurologie
Charité – Universitätsmedizin Berlin,
Klinik für Neurologie
Charitéplatz 1, 10117 Berlin
Tel.: +49 30 450 560 102
Fax: +49 30 450 560 932
E-Mail: matthias.endres@charite.de

Prof. Dr. Ulrich Dirnagl
Direktor der Abt. für Experimentelle
Neurologie
Charité – Universitätsmedizin Berlin,
Experimentelle Neurologie
Charitéplatz 1, 10117 Berlin
Tel.: +49 30 450 560 134
Fax: +49 30 450 560 942
E-Mail: ulrich.dirnagl@charite.de

Stipendien für das FENS Forum of European Neuroscience – Amsterdam 2010 (3. - 7. Juli)

Wie schon in den vergangenen Jahren stellt die Neurowissenschaftliche Gesellschaft auch diesmal wieder Stipendien für die Teilnahme am 7. Forum of European Neuroscience in Amsterdam im Sommer 2010 zur Verfügung.

Für eine Bewerbung sind folgende Kriterien zu erfüllen und Unterlagen mitzusenden:

- bewerben können sich Studenten oder Doktoranden,
- das Höchstalter ist 35 Jahre,

- mitzusenden sind ein einseitiger Lebenslauf und eine Publikationsliste,
- eine Kopie des Abstracts sowie
- zwei kurze Empfehlungsschreiben.

Eine Mitgliedschaft in der Neurowissenschaftlichen Gesellschaft ist nicht Voraussetzung. Die Nationalität spielt keine Rolle.

Eine Bewerbung ist ab Dezember 2009 bis 1. Februar 2010 über die Website der Neurowissenschaftlichen Gesellschaft e.V. unter <http://nwg.glia.mdc-berlin.de> möglich.



Methodenkurs “Analysis and Models in Neurophysiology“

11.-16. Oktober 2009 am Bernstein Center Freiburg



Computational Neuroscience ist eine fachübergreifende Teildisziplin der Neurowissenschaften, die Forscher aus Biologie, Physik, Mathematik, Medizin, Informatik und den Ingenieurwissenschaften zusammenbringt. Gemeinsam untersuchen sie Funktionsprinzipien und Dynamik von Neuronen, Synapsen, kleinen und großen Netzwerken, bis hin zur Interaktion ganzer Gehirnareale. Dabei arbeiten sie sowohl mit theoretischen Modellen als auch experimentell. Die hohe Interdisziplinarität dieses Forschungsansatzes erfordert die gezielte Aus- und Weiterbildung von Studenten, Doktoranden und Postdoktoranden, die in den einzelnen Fachbereichen oft nicht ohne weiteres möglich ist. Hier setzt der Freiburger Methodenkurs „Analysis and Models in Neurophysiology“ an, der seit 2003 jedes Jahr im Oktober im Bernstein Center an der Albert-Ludwigs-Universität Freiburg stattfindet.

Auch im diesjährigen Kurs konnten sich die Teilnehmer die Grundlagen neuronaler Modellierung sowie Methoden der Analyse neurophysiologischer Daten erarbeiten. Die Vormittage boten dabei Vorlesungen zu diesen Themen, während die Nachmittage praktischen Übungen an Daten aus Modellen und physiologischen Experimenten in „Mathematica“ und „Matlab“ gewidmet waren. Zu Beginn des Kurses stellten die Teilnehmer kurz ihren Werdegang, ihr aktuelles Forschungsprojekt und auch ihre Erwartungen an den Kurs vor. Das erlaubte den 19 angehenden Wissenschaftlern aus

der ganzen Welt, sich schnell gegenseitig kennenzulernen. Den Dozenten diente diese Vorstellungsrunde auch dazu, die Bedürfnisse und den Kenntnisstand der Kursteilnehmer grob einzuschätzen. Während des Kurses thematisierte Prof. Stefan Rotter die elektrischen Eigenschaften von Neuronen und Synapsen und stellte darüber hinaus verschiedene Modelle vor, welche für die Interpretation der Daten von Neuronen und synaptischer Interaktion unentbehrlich sind. Prof. Ad Aertsen erläuterte, was ein „lineares System“ ist, welche Eigenschaften es charakterisiert, was man unter einem Signal versteht und wie ein System Signale verarbeiten kann. Abschließend standen zentrale Konzepte der Systemtheorie (Übertragungsfunktionen, Fourier-Analyse, Korrelations-Analyse, lineare bzw. nicht-lineare Systeme) und deren Beitrag zum Verständnis neuronaler Systeme im Vordergrund. Bei Prof. Ulrich Egert und Prof. Sonja Grün lernten die Teilnehmer schließlich verschiedene konkrete Methoden der Datenanalyse und deren Anwendung kennen. Dabei wurde ein besonderer Schwerpunkt auf die Analyse von Aktionspotenzialreihen einzelner Zellen, lokalen Feldpotenzialen und synaptischer Plastizität gelegt. In einer abschließenden Demonstration erlernten die Teilnehmer den Umgang mit der Matlab-Toolbox FIND (Finding Information in Neuronal Data, <http://find.bccn.uni-freiburg.de/>).

Die nachmittäglichen praktischen Übungen wurden jeweils von drei bis vier

Tutoren betreut, wobei die individuellen Bedürfnisse und praktischen Anwendungsbereiche der Kursteilnehmer im Vordergrund standen und intensiv diskutiert wurden. Durch die einzigartige Kombination von theoretischen Grundlagen und praktischen Methoden lernten die Studenten nicht nur eine große Bandbreite an Konzepten und Werkzeugen zur Datenanalyse kennen, sondern erhielten zusätzliche Denkanstöße zur sicheren Interpretation elektrophysiologischer Daten – eine eminent wichtige Voraussetzung, um die Funktionsweise des Gehirns besser verstehen zu können.

Abgerundet wurde der Kurs durch eine gemeinsame historische Stadtführung und ein anschließendes Abendessen mit Flammkuchen und „neuem Süßen“, zwei



herbstlichen Spezialitäten in Baden, die zwingend verkostet werden müssen. Bei dieser Gelegenheit knüpften die Kursteilnehmer weitere Kontakte untereinander ebenso wie zu den Tutoren und Dozenten des Kurses und schafften so eine gute Grundlage für die zukünftige wissenschaftliche Zusammenarbeit.

Kursteilnehmer und Dozenten waren mit dem Verlauf des Kurses und dem Erkenntnisgewinn sehr zufrieden. Es war eine schöne gemeinsame Zeit, und wir als Veranstalter freuen uns schon auf das nächste Jahr!

Kontakt

Dr. Janina Kirsch
 Bernstein Center Freiburg
 Hansastr. 9a
 79104 Freiburg im Breisgau
 Tel.: +49 761 203 9575
 Fax: +49 761 203 9559
www.bcf.uni-freiburg.de
kirsch@bcf.uni-freiburg.de

Lehrerfortbildung der NWG – Fortschritte in den Neurowissenschaften

Seit 2006 beteiligt sich das Bernstein Center Freiburg (BCF) jährlich an der NWG-Fortbildungsreihe für Gymnasiallehrer. In ganztägigen Veranstaltungen referieren Neurowissenschaftler des BCF und der Universität Freiburg über neueste Erkenntnisse ihrer Forschungsgebiete („Computational Neuroscience“ und „Neurotechnology“) und schlagen dabei die Brücke zwischen Schule und Spitzenforschung.

In diesem Jahr fand die Veranstaltung am 5. Oktober 2009 am Erasmus-Gymnasium Denzlingen statt. In seinem Vortrag „Interaktion mit Netzwerken – an der Grenze zum Gehirn“ referierte Prof. Egert über „Aktuatoren“ in der Neurotechnologie. Dies sind Geräte, wie zum Beispiel Cochlea- und Retina-Implantate, die durch elektrische Stimulation neuronale Prozesse induzieren. Reizt man Neurone im Gehirn elektrisch, so wird bei der stimulierten Person eine bestimmte Wahrnehmung hervorgerufen. Allerdings sind die neuronalen Netze dynamisch: Nach jedem Wahrnehmungsprozess wird die Welt anders perzipiert. Somit müssen auch die implantierten technischen Komponenten dynamisch und adaptiv sein. Die neuronalen Antworten auf eine Stimulation sind höchst variabel und abhängig von der Aktivität vor dem Stimulus. Subtrahiert man diese von der evozierten Aktivität, dann sind die neuronalen Antworten höchst zuverlässig. Was neuronale Prothesen daher leisten müssen, ist die Reproduzierbarkeit der Netzwerkantwort durch Adaptation der Stimulationsparameter auf die Grundaktivität.

Der Vortrag von Prof. Fischbach, „Neurodegeneration im Tiermodell“, behandelte die genetischen Grundlagen neurodegenerativer Erkrankungen. Die Erbkrankheit Chorea Huntington z.B. führt zu einer Atrophie von Striatum und Kortex. Dabei entsteht ein neurotoxisches Protein, das letztendlich zur Neurodegeneration führt. Menschen sind aber auch entfernt mit der Fruchtfliege verwandt, was sich darin zeigt, dass sie viele Gene mit ihr gemeinsam haben. Studien zeigen nun, dass dieselben neurodegenerativen Proteine, die beim Menschen zu Erkrankungen wie Alzheimer und Huntington führen, auch in den Fliegen aktiv sind und zur Neuro-

degeneration führen. Somit ist die Fruchtfliege ein gutes Modell zur Erforschung genetischer Ursachen neurodegenerativer Erkrankungen.

Mit seinem Beitrag „Legasthenie und andere Lernprobleme“ griff Prof. Fischer ein Thema von höchster Relevanz für den Schulalltag auf. Legasthenie ist eine neurobiologisch bedingte Störung des Schriftspracherwerbs bei sonst normaler Intelligenz und ausreichender schulischer Erziehung. Augenbewegungen und die Simultanerfassung, d.h. die Anzahl von Objekten, die mit einem Blick erfasst werden können, spielen bei der visuellen Wahrnehmung eine große Rolle, deren Entwicklung beim Eintritt in die Schule noch nicht abgeschlossen ist. Bei Legasthenikern haben diese Funktionen einen Entwicklungsrückstand; beim Lesen ist z.B. der Blicksprung zur nächsten Silbe beeinträchtigt; Wörter und letztendlich der Sinn von Sätzen können nicht erfasst werden. Durch gezieltes Blicktraining kann dieser Entwicklungsrückstand aufgeholt und die Leseleistung verbessert werden.

Mit dem Vortrag von Prof. Schulze-Bonhage „Von der Pathologie zum Verständnis von Hirnfunktionen: Erkenntnisse bei Epilepsiepatienten“ wurde ein klinisches Modell für die Erforschung von Hirnfunktionen vorgestellt. Epileptische Anfälle können uns etwas über die Struktur des epileptischen Areals verraten, da die unterschiedliche Häufigkeit, mit der verschiedene Muskeln betroffen sind, der Größe ihrer kortikalen Repräsentation entspricht. Die Reihenfolge der Aktivität von Muskelgruppen bei Anfällen spiegelt topografische Beziehungen ihrer kortikalen Repräsentation wider. Somit ermöglicht uns die Forschung an Epilepsiepatienten ein besseres Verständnis von Aufbau und Funktionsweise unseres Gehirns.

Der Vortrag von Dr. Kremkow „Das visuelle System als Modell für neuronale Signalverarbeitung“ vermittelte Einblicke in die theoretischen Ansätze neurobiologischer Grundlagenforschung am Beispiel des visuellen Systems. Ein Modell, welches das Zustandekommen unterschiedlicher neuronaler Selektivitäten innerhalb des aufsteigenden visuellen Systems beschreibt, ist das sogenannte „Feed-

Forward-Modell“. Darunter versteht man, dass die Neurone einer Ebene, deren receptive Felder benachbart und überlappend nebeneinander liegen, auf die Eingangszellen im visuellen Kortex konvergieren. Experimentell kann überprüft werden, ob die im Modell angenommene Verschaltung auch im echten Gehirn realisiert ist. Die Rolle des primären visuellen Kortex bei der Verarbeitung natürlicher Stimuli ist allerdings noch weitgehend ungeklärt und wird die Wissenschaftler sicher noch eine Weile beschäftigen.

Mit dem letzten Vortrag von Stephan Waldert „Brain-Computer-Interfaces: Kommunizieren und Computer steuern mit Hirnaktivität, aber auch Gedanken lesen?“ schloss sich der Kreis zum ersten Vortrag. Herr Waldert thematisierte Brain-Machine-Interfaces (BMIs), die neuronale Aktivität auslesen und decodieren, um Geräte wie z.B. einen Computercursor zu bewegen. Direkte Motor-BMIs benutzen die Eigenschaft der Richtungsspezifität der Aktivität einzelner Neurone und Populationen von Neuronen im primären Motorkortex. Mit diesen Signalen kann ein Roboterarm dreidimensional gesteuert werden. Menschen können bereits mithilfe von Elektroenzephalogrammen (d.h. Signalen direkt an der Hirnoberfläche gemessen) einen Computercursor steuern. Abschließend wurde diskutiert, ob das Decodieren der Gehirnsignale wirklich „Gedankenlesen“ ist. Die Signale sind individuell verschieden, BMIs können aber nur decodieren, was sie vorher durch viele Male Analysieren gelernt haben. „Gedanken“ sind glücklicherweise in diesem Sinne zu wenig stereotypisch, um durch BMIs entschlüsselt zu werden.

Zusammenfassend ist festzuhalten, dass die Beiträge auf großes Interesse stießen und rege diskutiert wurden. Wir freuen uns schon auf die nächste Veranstaltung am 4. Oktober 2010 mit neuen spannenden Fortschritten in den Neurowissenschaften.

Kontakt

Dr. Janina Kirsch
Bernstein Center Freiburg
Hansastr. 9a
79104 Freiburg im Breisgau
Tel.: +49 761 203 9575
Fax: +49 761 203 9559
www.bcf.uni-freiburg.de
kirsch@bcf.uni-freiburg.de



Nachtrag zu „Lehrbuch mit Personenkult“ – Neurowissenschaften – Ein grundlegendes Lehrbuch für Biologie, Medizin und Psychologie

In Bezug auf Björn Brembs' Besprechung der „Neurowissenschaften“ von Bear et al. in der letzten Ausgabe von Neuroforum teilte der Verlag der Redaktion mit, dass es die vom Rezensenten vermisste DVD mit allen Abbildungen des Buches durchaus zur Nutzung in der Lehre gibt:

Bild-DVD, Neurowissenschaften
Die Abbildungen des Buches
Bear, Mark F., Connors, Barry W.,
Paradiso, Michael A.
3. Aufl., 2008, DVD.
ISBN: 978-3-8274-2075-6
25,00 €

Ausblick

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

Das Mittelohr-Cholesteatom....

Juergen-Theodor Fraenzer und Holger Sudhoff

Pain processing in multisensory environments

Marion Höfle, Michael Hauck, Andreas K. Engel, Daniel Senkowski

Federation of European Neuroscience Societies | FENS
www.fens.org

7th FENS FORUM OF EUROPEAN NEUROSCIENCE

July 3–7, 2010
Amsterdam | The Netherlands

Call for Abstracts

Organised by the Federation of European Neuroscience Societies | FENS
Hosted by the Dutch Neurofederation

The scientific programme of the FENS Forum 2010 is now established, with

- 9 plenary lectures
- 9 special lectures
- 56 symposia
- 7 technical workshops
- 6 special events
- poster sessions
- and 6.000 m² of exhibit space

Full details of the programme and instructions for registration and abstract submission can be obtained from <http://forum.fens.org/2010>.

Deadline for early registration, abstract submission and stipend application for young scientists is February 1, 2010.

Deadline for booking exhibit space is February 8, 2010.

A must in Europe for neuroscientists all over the world

 **NeuroFederation**

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:

Ad Aertsen, Freiburg
Mathias Bähr, Göttingen
Niels Birbaumer, Tübingen
Ulrich Dirnagl, Berlin
Andreas Draguhn, Heidelberg
Ulf Eysel, Bochum
Michael Frotscher, Freiburg
Eckart Gundelfinger, Magdeburg
Hanns Hatt, Bochum
Hans-Peter Hartung, Düsseldorf
Klaus-Peter Hoffmann, Bochum
Uwe Homberg, Marburg
Sigismund Huck, Wien
Sigrun Korsching, Köln
Georg W. Kreutzberg, Heidelberg
Wolfgang H. Oertel, Marburg
Hans-Joachim Pflüger, Berlin
Rainer Schwarting, Marburg
Petra Störig, Düsseldorf
Herbert Zimmermann, Frankfurt/M.

Verlag: Spektrum Akademischer Verlag
(Spektrum Akademischer Verlag ist ein
Imprint der Springer-Verlag GmbH)
Tiergartenstr. 17
69121 Heidelberg
Tel.: 06221/9126-300
Fax: 06221/9126-370
<http://www.spektrum-verlag.de>

Geschäftsführer:

Derk Haank, Martin Mos, Peter Hendriks

Anzeigen:

top-ad Bernd Beutel
Hammelbacherstr. 30, 69469 Weinheim
Tel./Fax: 06201/29092-0 /-20
E-Mail: info@top-ad-online.de

Satz und Layout:

BIOCOM Projektmanagement GmbH
Brunnenstr. 128, 13355 Berlin
Tel./Fax: 030/264 921-30 /-11

Druck und Auslieferung:

Stürtz GmbH, Würzburg

Abo-Service:

Springer Customer Service Center
Tiergartenstr. 17, 69121 Heidelberg
Tel.: 06221/487-8043
E-Mail: subscriptions@springer.com

Titelgestaltung:

Eta Friedrich, Berlin

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

Bezugspreise: Jahresabonnement (4 Hefte)
Einzelperson Inland EUR 55,10, Ausland
EUR 57,20; Firmen, Bibliotheken Inland EUR
99,10, Ausland EUR 101,20; Studenten (bei
Vorlage der Immatrikulationsbescheinigung o.
ä.) Inland EUR 25,10, Ausland EUR 27,20.
Einzelheft Inland EUR 26,75. Alle Preise inkl.
Versandkosten (Abonnement: Inland EUR
10,10, Ausland EUR 12,20; Einzelheft: Inland
EUR 1,75) und MwSt. Eine Abonnement-
Bestellung kann innerhalb von zwei Wochen
schriftlich beim Abo-Service in Jena widerrufen
werden. Das Abonnement gilt zunächst
für ein Jahr und verlängert sich jeweils um ein
weiteres Jahr, falls es nicht spätestens sechs
Wochen vor Ablauf gekündigt wird. Bei Nicht-
lieferung aus Gründen, die nicht vom Verlag
zu vertreten sind, besteht kein Anspruch auf
Nachlieferung o. Erstattung vorausbezahlter
Bezugsgelder. Gerichtsstand, Erfüllungs- u.
Zahlungsort ist Heidelberg.

Call for Symposia

Symposia dealing with all areas of neuroscience research are invited. The applicant should submit a proposal containing the title of the planned symposium, the name(s) and address(es) of the organizer(s), a short description of the aims of the symposium and the names, addresses and topics of the speakers to be invited. The NWG strives to increase the proportion of women as organizers and speakers of symposia. The gender distribution within each proposal will therefore be one selection criterion. The application must be submitted via the Society's website: <http://nwg.glia.mdc-berlin.de>

Deadline for submission of a symposium proposal:

February 1, 2010

Ninth Göttingen Meeting of the German Neuroscience Society

Stipends:

The German Neuroscience Society will provide stipends for young qualified researchers. Details will be announced at <http://www.nwg-goettingen.de/2011/>



NEUROWISSENSCHAFTLICHE
GESELLSCHAFT

March 23–26, 2011

Programme Committee:

Prof. Dr. Sigrun Korsching (Chair)
Prof. Dr. Ad Aertsen
Prof. Dr. Mathias Bähr
Prof. Dr. Ulrich Dirnagl
Prof. Dr. Andreas Draguhn
Prof. Dr. Andreas Engel
Prof. Dr. Herta Flor
Prof. Dr. Michael Frotscher
Prof. Dr. Eckart Gundelfinger
Prof. Dr. Hanns Hatt
Prof. Dr. Erwin Neher
Prof. Dr. Rainer Schwarting
Prof. Dr. Monika Stengl
Prof. Dr. Stefan Treue

Local Organizers:

Prof. Dr. Mathias Baehr
(mbaehr@gwdg.de)
Prof. Dr. Inga Zerr
(ingazerr@med.uni-goettingen.de)
Dr. Uta Heinemann
(uta.heinemann@med.uni-goettingen.de)
Universitätsklinik Göttingen
Robert-Koch-Str. 40
37075 Göttingen

Organization:

Neurowissenschaftliche Gesellschaft e.V.
Max Delbrueck Center for Molecular Medicine
Robert Roessle Str. 10
D-13092 Berlin
Germany
Phone: +49 30 9406 3133
Fax: +49 30 9406 2813
E-Mail: gibson@mdc-berlin.de
Homepage: <http://nwg.glia.mdc-berlin.de>

The programme of the last meetings are available at <http://nwg.glia.mdc-berlin.de/de/conference/archive/>

Abbildung: Jochen Meier

In-Vivo-Phenotyping



PhenoMaster: Single Homecage



PhenoMaster Battery: High-Throughput Homecage Phenotyping



Startle Response System

Behavior

- Learning & Memory (associative and operant)
- Anxiety, Depression, Stress Response
- Exploration and Motor Coordination

Physiology & Metabolism

- Drinking & Feeding
- Calorimetry
- Activity
- Physiological Parameters

55 Years Expertise – Your Advantage

- State-of-the art user friendly technologies
- Standard & custom-made solutions
- Innovations in close cooperation with leading scientists
- Modular hardware & software platforms
- Maximum automation, accuracy & safety
- GLP, FDA CFR Part 11, ISO
- CE compliant
- Expert consulting, 24/7-Service
- 2 years ALL-IN Premium Warranty & Service Package
- Superior after-sales support



Multi Conditioning System