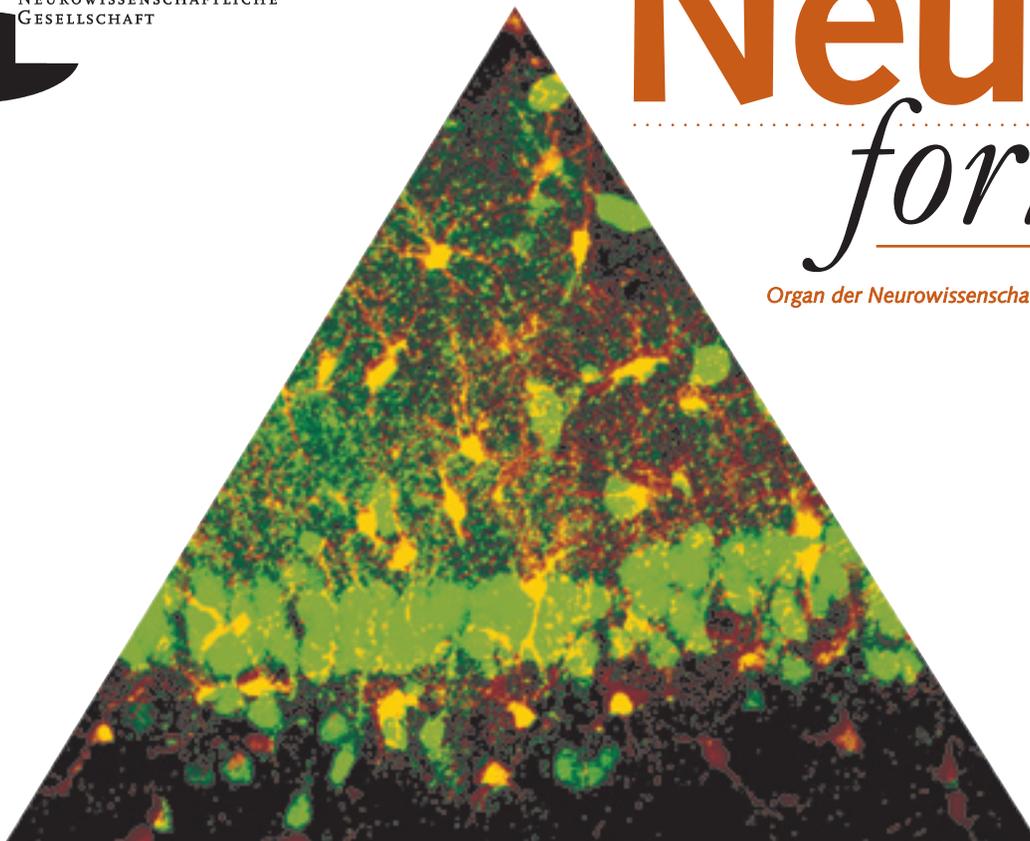


Perspektiven der Hirnforschung

Neuro forum

Organ der Neurowissenschaftlichen Gesellschaft



Schmerzverarbeitung in multisensorischer Umgebung

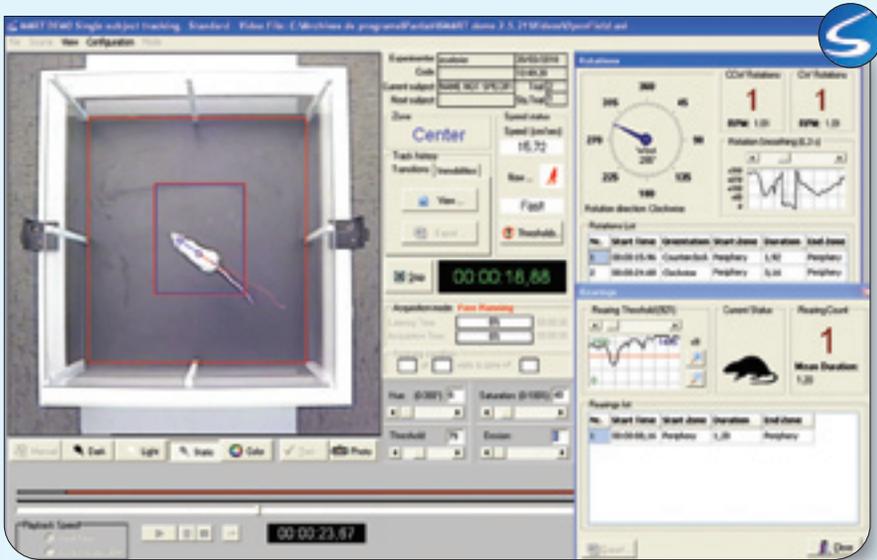
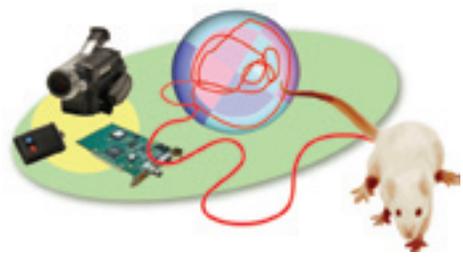
Intrazelluläre Ionenhomöostase und deren Beeinträchtigung bei hepatischer Enzephalopathie

Weg zu einer kognitiven Neurowissenschaft intentionalen Handelns und Nicht-Handelns

SMART

Panlab | HARVARD APPARATUS

Video-Tracking-System



SMART aber OHO

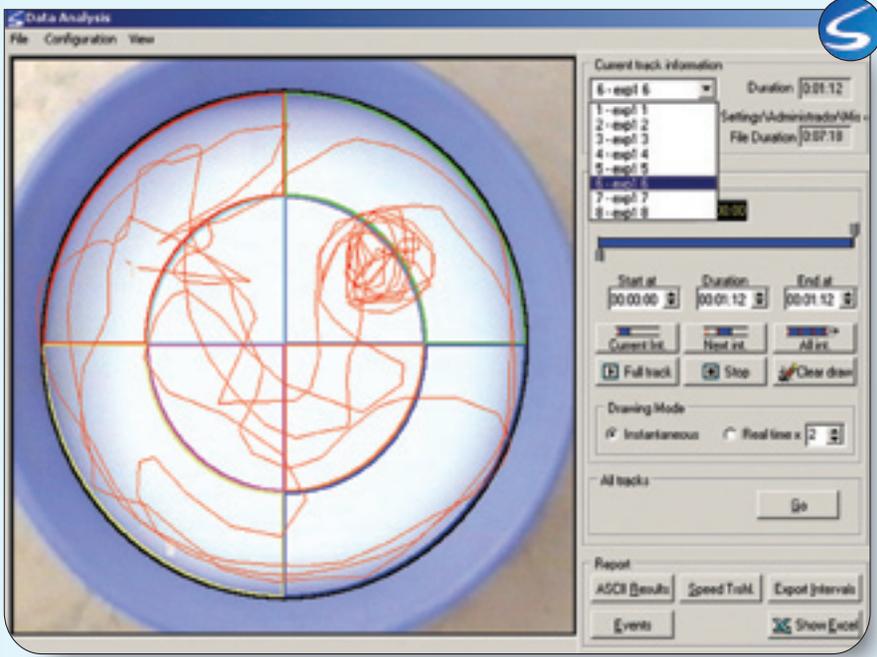


SMART Video-Tracking-System

– vielseitig, umfassend, leistungsstark

Es ist das derzeit wohl kompletteste und benutzerfreundlichste System zur Auswertung von Tier-Verhaltensweisen. Es ermöglicht die Aufnahme von Aktivität, Laufwegen und sozialem Verhalten. Dank einer flexiblen Schnittstelle bietet das System darüber hinaus die Durchführung einer Vielzahl von Verhaltenstests: Water Maze, Open Field, Plus/Radial Arm Mazes sowie Place Preference Tests in Ergänzung zu anwenderspezifischen Anwendungen.

- Flexible und präzise Analyse der Tier-Verhaltensweisen
- Besonders benutzerfreundlich
- Vollständig konfigurierbarer Datenbericht

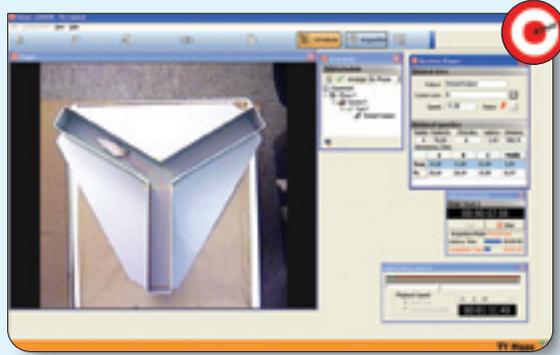


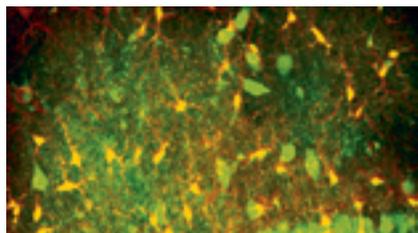
SMART junior



Video-Tracking „straight to the point“

Das modulare lowcost Video-Tracking-System – ideal für Labore, die für spezielle Anwendungen präzise und aussagekräftige Berichte benötigen. Der Anwendungsbereich von **SMART Junior** kann mit Ergänzungsmodulen (Water Maze, Plus Maze, Open Field, Conditioned Place Preference, T-Y Maze) jederzeit erweitert werden. Weitere Module werden kontinuierlich entwickelt.





Zum Titelbild: Ionensensitive Fluoreszenzfarbstoffe erlauben die quantitative Bestimmung intrazellulärer Ionenveränderungen mit bildgebenden Verfahren, so dass Astrozyten und Neurone in der Überlagerung klar zu trennen sind (s. Artikel von Kelly und Rose, S. 181)



**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 171

HAUPTARTIKEL
Marion Höfle, Michael Hauck, Andreas K. Engel und Daniel Senkowski 172
Schmerzverarbeitung in multisensorischer Umgebung

Tony Kelly und Christine Rose 181
Intrazelluläre Ionenhomöostase und deren Beeinträchtigung bei hepatischer Enzephalopathie

Marcel Brass und Simone Kuehn 189
Auf dem Weg zu einer kognitiven Neurowissenschaft intentionalen Handelns und Nicht-Handelns

ARTIKEL DES QUARTALS
Kawabe, H., Neeb, A., Dimova, K., Young, S.M. Jr., Takeda, M., Katsurabayashi, S., Mitkovski, M., Malakhova, O.A., Zhang, D.E., Umikawa, M., Kariya, K., Goebels, S., Nave, K.A., Rosenmund, C., Jahn, O., Rhee, J. und Brose, N. 193
Regulation of Rap2A by the ubiquitin ligase Nedd4-1 controls neurite development

GLOSSE
Neurobiologie des Fußballs – Gedankenspiele zur Fußball-WM 195

INSTITUTSVORSTELLUNG
Das Hertie-Institut für klinische Hirnforschung – ein Institutsporträt 200

1. INTERNATIONALE DAAD-SOMMER-SCHULE
‘Building Bridges Through Bridge Amplifiers’ 202

NACHRICHTEN AUS DER NEUROWISSENSCHAFTLICHEN GESELLSCHAFT
Einladung zur Mitgliederversammlung während des FENS Forums 2010 in Amsterdam (3. – 7. Juli 2010) 199
Julia Heyd – das 2.000ste NWG-Mitglied stellt sich vor 204

BÜCHER
Neuropsychologische Therapie. Grundlagen und Praxis der Behandlung kognitiver Störungen bei neurologischen Erkrankungen 205

AUSBLICK 206

IMPRESSUM 206



Schmerzverarbeitung in multisensorischer Umgebung

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

Zusammenfassung

„Schau‘ nicht hin, dann tut’s gar nicht weh“ ist ein Rat, den man oft zu hören bekommt, wenn eine Impfung bevorsteht. Aber ist diese Empfehlung überhaupt gerechtfertigt? Schmerzverarbeitung kann in zwei Hauptkomponenten eingeteilt werden: eine sensorisch-diskriminative Komponente, die Ort und Intensität eines Schmerzeignisses widerspiegelt, und eine affektiv-motivationale Komponente, welche die Unangenehmheit dieses Ereignisses widerspiegelt. Die Differenzierung dieser Komponenten und der Einfluss zusätzlicher sensorischer Reize werden deutlich, wenn Sie sich vorstellen, eine Nadel in Ihre Haut eindringen zu sehen: Einerseits mag es beruhigend sein zu wissen, wann und wo der Einstich zu erwarten ist, andererseits kann es sehr unangenehm sein, Zeuge der Schädigung des eigenen Körpers zu werden. In diesem Artikel werden wir aktuelle Studien vorstellen, die zeigen, dass eine ganze Reihe von Einflussfaktoren, wie zeitliche und räumliche Anordnung, semantischer Gehalt und Aufmerksamkeit, die Effekte visueller Reize auf die Schmerzverarbeitung modulieren. Diese Studien weisen darauf hin, dass man tatsächlich gut beraten ist, nicht hinzuschauen.

Abstract

Pain processing in multisensory environments

“Don’t look and it won’t hurt” is common advice heard before receiving an injection, but is there truth in this statement? Pain processing can be separated into two major components: a sensory-discriminative component, which reflects the location and intensity of a painful event, and an affective-motivational component that reflects the unpleasantness of pain. The differentiation between these components and the effects of additional sensory inputs on them becomes apparent if you watch a needle penetrating your skin: On the one hand, it may be somewhat reassuring to know precisely when and where to expect the pinprick, on the other hand, you eye-witness damage inflicted on your body, which can increase personal distress. Here we review recent studies, which demonstrate that a host of variables like onset timing, spatial alignment, semantic meaning, and attention differentially affect how visual inputs influence pain processing. These studies also indicate that there is some truth in the opening statement.

Keywords: pain; multisensory integration; cross-modal; emotion; EEG; MEG

Einführung

Stellen Sie sich vor, Sie schneiden Paprika. Während das Gemüse immer kleiner wird, schweifen sie mit den Gedanken ab und schon passiert es: Sie schneiden sich in den Finger und spüren einen scharfen Schmerz. In der Realität treten Schmerzeignisse nicht isoliert auf, sondern werden häufig von Eindrücken aus anderen Sinnesmodalitäten begleitet; in dem eben beschriebenen Beispiel von dem Anblick des Messers, das in den Finger eindringt. Die erfolgreiche Integration von Schmerzreiz und der Information aus anderen Sinnesmodalitäten sowie die anschließende Erinnerung an das gesamte Ereignis sind oft von entscheidender Bedeutung für unser Wohlbefinden, mitunter sogar

für unser Überleben. So sind wir in der Lage, schädliche Reize zu erkennen und richtig auf sie zu reagieren. Um Schmerzverarbeitung in der natürlichen, multisensorischen Umgebung zu verstehen, ist es demnach wichtig zu untersuchen, wie der Input aus anderen Sinnesmodalitäten die Schmerzverarbeitung beeinflusst.

Es ist bekannt, dass kognitive Faktoren und Umweltfaktoren die Aktivität in der so genannten Schmerzmatrix („pain matrix“), d. h. in den Gehirnarealen, die an der Schmerzverarbeitung beteiligt sind, modulieren (Tracey und Mantyh 2007). Die neurophysiologischen Mechanismen, die der Schmerzverarbeitung zugrunde liegen, sind bereits hinreichend erforscht; ebenso die prinzipiellen Mechanismen multisensorischer Integration

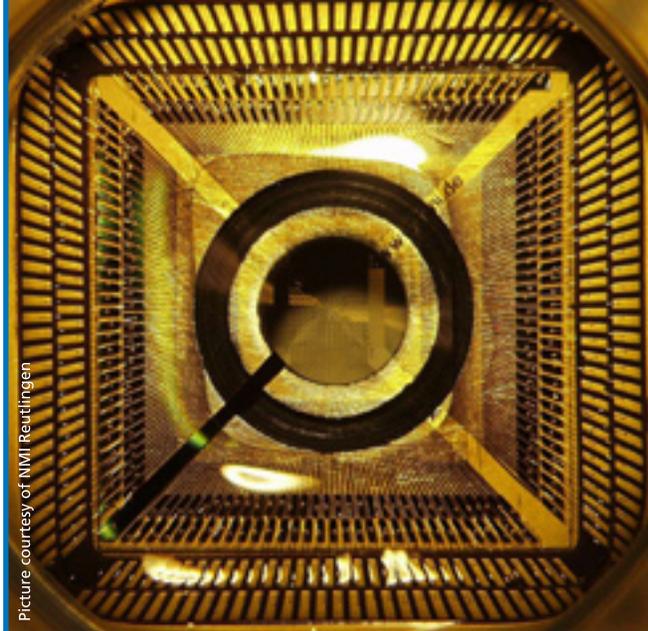
nichtschmerzhafter Information (Exkurs 1). Überraschenderweise haben sich bisher nur sehr wenige Untersuchungen systematisch damit beschäftigt, wie Reize anderer Modalitäten die Verarbeitung nozizeptiver Stimuli beeinflussen. Es bleibt also zu erforschen, ob diese Beeinflussung den allgemeinen Prinzipien der multisensorischen Integration folgt.

Im Folgenden werden wir zunächst die unterschiedlichen Schmerzkomponenten vorstellen sowie die Faktoren, die Schmerzerleben und -verarbeitung modulieren. Wir geben dann einen Überblick über aktuelle Studien, die sich mit dem Einfluss von visuellen Reizen auf Schmerzreize auseinandergesetzt haben. Die Ergebnisse deuten darauf hin, dass visuelle Reize erhebliche Auswirkungen auf die Verarbeitung von Schmerzreizen haben können. Schließlich skizzieren wir Forschungsperspektiven im Bereich der Schmerzverarbeitung in multisensorischer Umgebung.

Dimensionen der Schmerzwahrnehmung

Durch die Anwendung verschiedener Schmerzmodelle (Exkurs 2) konnte gezeigt werden, dass Schmerz eine komplexe Erfahrung ist, die anhand zweier Hauptdimensionen beschrieben werden kann, die ihrerseits wiederum verschiedene Komponenten enthalten. Die sensorisch-diskriminative Dimension beinhaltet die Qualität, die Intensität und räumlich-zeitliche Aspekte der nozizeptiven Empfindung. Im oben beschriebenen Beispiel mit dem Messer hängt die Schmerzintensität entscheidend von der Schärfe der Klinge sowie von der einwirkenden Kraft ab und der resultierende Schmerzreiz kann eindeutig am Finger lokalisiert werden. Die affektiv-motivationale Dimension umfasst die Unangenehmheit und die störende Eigenschaft des Schmerzes als auch das durch das Schmerzerleben verursachte Leid (Melzack und Wall 1965; Price et al 1987). Interessanterweise variieren Unangenehmheit und störende Eigenschaft des Schmerzerlebens in Abhängigkeit von Kontext (z. B. wenn Freunde anwesend sind) und früheren Lernerfahrungen (z. B. wenn die betreffende Person schon weiß, wie sie mit der Situation umgehen kann). Verschiedene Aspekte von Schmerzeignissen können also Einfluss auf die beiden Hauptdimensionen von Schmerz haben.

Die anatomischen Strukturen, die den Dimensionen der Schmerzverarbeitung beim Menschen zugrundeliegen, wurden vor allem mit funktioneller Magnetreso-



Picture courtesy of NMI Reutlingen



Need high-quality electrodes?

Recording:

All data acquisition systems from 16 up to 256 channels from microelectrode arrays are complete solutions for in vivo and in vitro applications. Just decide whether you prefer a system with a PC integrated Data Acquisition Card or if you need more flexibility with USB 2.0 High Speed Data Transfer.



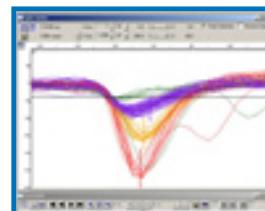
Amplifying:

Multi Channel Systems provides high-performance amplifiers for various in vitro and in vivo applications. Gain and bandwidth settings can be specified by the user. Choose between microelectrode array amplifiers, miniature pre-amplifiers, filter amplifiers, and programmable gain amplifiers.



Analyzing:

Our flexible software MC_Rack is the universal software solution for countless applications. Combine instruments into a virtual rack and analyse multiple parameters simultaneously. For specific applications, like LTP studies, we offer customized software.



Stimulating:

With the Stimulus Generators of the 4000 series you can choose between current and voltage driven stimulation. You can decide in favour of 2, 4 or even 8 completely independent stimulus outputs, each of which has the ability to provide any arbitrary analog waveform as stimulation signal.





nanztomographie (fMRT) und Positronen-emissionstomographie (PET) untersucht.

In zahlreichen fMRT- und PET-Studien ist gezeigt worden, dass die beiden Schmerzdimensionen in verschiedenen anatomischen Strukturen der Schmerzmatrix verarbeitet werden (Übersicht in Price 2000). Die sensorisch-diskriminative Dimension ist oft mit primären und sekundären somatosensorischen Kortexarealen (SI bzw. SII) assoziiert worden, die affektiv-motivationale Dimension hingegen mit dem anterioren cingulären Kortex („anterior cingulate cortex“; ACC), der Insula und dem präfrontalen Kortex. PET-Untersuchungen, die Hypnose verwendeten, konnten zeigen, dass die sensorisch-diskriminative und die affektiv-motivationale Dimensionen durch experimentelle Manipulationen unabhängig voneinander angesprochen werden können. Hypnotische Suggestionen, die auf die sensorisch-diskriminative Dimension abzielten, bewirkten Veränderungen im SI, während Suggestionen, die auf die affektiv-motivationale Dimension abzielten, selektiv ACC-Aktivität und die wahrgenommene Unangenehmheit veränderten. Die ACC-Aktivität war höher nach Suggestionen, welche die wahrgenommene Unangenehmheit verstärkten als nach Suggestionen, welche die wahrgenommene Unangenehmheit verminderten. Diese Untersuchungen zeigen, dass es experimentell möglich ist, die Schmerzdimensionen einzeln anzusprechen und dass die funktionelle Bildgebung gut dazu geeignet ist, die anatomischen Strukturen der Schmerzverarbeitung und Schmerzmodulation zu untersuchen.

Die zeitliche Dynamik der neuronalen Schmerzverarbeitung kann mittels Elektroenzephalographie (EEG) und Magnetenzephalographie (MEG) untersucht werden. Diese nichtinvasiven Methoden erlauben die Messung neuronaler Aktivität mit hoher zeitlicher Auflösung. Schmerzverzierte elektrische Potenziale bzw. magnetische Felder (im EEG bzw. MEG), können durch die wiederholte Darbietung identischer Schmerzreize und die nachfolgende Mitteilung der Reaktionssignale bestimmt werden und treten in der Regel zwischen 100 und 350 ms nach Beginn des Schmerzereignisses auf (Bromm und Treede 1984; Garcia-Larrea et al. 2003). Es wird angenommen, dass Komponenten in den evozierten Potenzialen bzw. Feldern, die mit kurzer Latenzzeit (<200 ms) auftreten, parallele Aktivität in primären und sekundären somatosensorischen Arealen widerspiegeln, Komponenten mit längerer Latenzzeit (etwa 200-350 ms) dagegen in erster Linie Schmerzverarbeitung in der Insula und dem

Exkurs 1

Prinzipien multisensorischer Verarbeitung

Untersuchungen mit nichtschmerzhaften Reizen haben gezeigt, dass eine viele multisensorische Prozesse nach bestimmten Prinzipien ablaufen, welche die Stärke multisensorischer Interaktionen vorhersagen. Diese Prinzipien, die von Studien zur Einzelneuronenaktivität im superioren Colliculus (SC) von Katzen (Stein et al. 1993) abgeleitet wurden, sich aber auch zum großen Teil auf die multisensorische Verarbeitung beim Menschen anwenden lassen, beschreiben den Einfluss folgender Faktoren auf die integrative multisensorische Verarbeitung:

- (1) relative zeitliche Anordnung,
- (2) räumliche Anordnung und
- (3) Intensität sensorischer Reize.

Ein erstes Prinzip bezieht sich auf die relative zeitliche Anordnung sensorischer Reize. Studien, die den Effekt der zeitlichen Anordnung auf multisensorische Interaktionen im SC untersucht haben, zeigen, dass sensorische Reize einer Modalität innerhalb eines relativ flexiblen Zeitintervalls von 100 bis 200 ms Einfluss auf die Verarbeitung von Reizen anderer

Modalitäten nehmen können. Dabei werden Reize, die zeitlich dicht aufeinander folgen, eher integriert als Reize, die zeitlich weiter auseinander liegen.

Ein zweites Prinzip umfasst die räumliche Anordnung sensorischer Reize. Multisensorische Reize, die sich aus räumlich nahen unisensorischen Reizen zusammensetzen, bewirken erhöhte Aktivität im SC verglichen mit räumlich weiter auseinander liegenden Reizen.

Ein drittes Prinzip betrifft den Effekt der Reizintensität auf multisensorische Verarbeitung. Dieses Prinzip, welches als Prinzip der inversen Effektivität („principle of inverse effectiveness“) bezeichnet wird, beschreibt das Phänomen, dass die Stärke eines multisensorischen Integrationseffektes sich oftmals umgekehrt proportional zu der neuronalen Antwort kombinierter unimodaler Reize verhält. Demnach führt die Kombination von Reizen, die bei einzelner Darbietung nur schwache Reaktionen hervorrufen, vielfach zu einer stärkeren multisensorischen Interaktion als die Kombination von Reizen, die alleine schon starke Reaktionen hervorrufen. In ihrer Gesamtheit bilden diese Prinzipien ein wichtiges Bezugssystem für aktuelle und künftige Forschung im Bereich der multisensorischen Verarbeitung.

ACC (Garcia-Larrea et al. 2003). In jüngerer Zeit konnte außerdem gezeigt werden, dass oszillatorische Aktivität in der Schmerzmatrix ein neuronaler Marker für Schmerzmodulation ist (Gross et al. 2007; Hauck et al. 2008). Vor allem oszillatorische Aktivität im γ -Band (Aktivität >30 Hz) scheint im Kontext der Schmerzverarbeitung von Relevanz zu sein. Sensorisch-diskriminative Aspekte der Schmerzverarbeitung bilden sich dabei häufig in früheren neuronalen Komponenten ab, wohingegen affektive Aspekte der Schmerzverarbeitung häufig mit späteren Komponenten in Verbindung gebracht wurden. EEG und MEG ermöglichen also die Differenzierung der verschiedenen Stadien der Schmerzverarbeitung und eignen sich damit ausgesprochen gut, um die der Schmerzverarbeitung zugrundeliegende zeitliche Dynamik zu untersuchen.

Eine Reihe kognitiver Faktoren, wie Stimmung und Aufmerksamkeit, kann die Wahrnehmung von Schmerzintensität und Unangenehmheit modulieren (Villemure und Bushnell 2002). Zahlreichen Studien haben den modulierenden Einfluss emotionaler Zustände auf die Verarbeitung von

Schmerz bereits nachgewiesen (Wiech, K., Tracey, I., 2009). Typischerweise werden in diesen Studien emotional gefärbte Bilder von Szenen oder Gesichtern zur Stimulationsinduktion verwendet (z. B. Kenntner-Mabiala und Pauli 2005; Meagher et al. 2001). Darüber hinaus können auch Gerüche (Villemure und Bushnell 2002; Villemure et al. 2003), emotional gefärbte Aussagen (Zelman et al. 1991) und hypnotische Suggestionen (Hofbauer et al. 2001; Rainville et al. 1997) verschiedene emotionale Zustände während der Schmerzverarbeitung induzieren. In den meisten Untersuchungen zeigte sich, dass positive Stimmung die Schmerzwahrnehmung vermindert und negative sie verstärkt (Wiech und Tracey 2009). Ein weiterer Faktor, der die Schmerzverarbeitung moduliert, ist die Aufmerksamkeitslenkung. Schmerzereignisse werden als weniger intensiv wahrgenommen, wenn die Aufmerksamkeit abgelenkt ist (Übersicht in Villemure und Bushnell 2002). Aufmerksamkeits- und affektive Faktoren haben also einen starken Einfluss auf die Schmerzwahrnehmung. Bedenkt man, dass Reize anderer sensorischer Mo-

dalitäten in alltäglichen Situationen oftmals die Aufmerksamkeit auf die sensorischen Aspekte eines Schmerzreizes lenken und dass vor allem die visuelle Wahrnehmung von Schmerzereignissen negative affektive Zustände hervorrufen kann, so scheint es plausibel, dass kontextuell relevante Reize anderer sensorischer Modalitäten die Schmerzverarbeitung beeinflussen.

Schmerzverarbeitung im Kontext visueller Reize

Der Großteil der Studien, die sich mit Schmerzverarbeitung in multisensorischen Umgebungen auseinandergesetzt haben, fokussierte bislang auf die Effekte, die die Beobachtung schmerzhafter Ereignisse mit sich bringen. Diese Studien konnten zeigen, dass es selbst dann zu Aktivierungen in der Schmerzmatrix kommt, wenn Probanden lediglich dabei zusehen, wie einer anderen Person Schmerz zugefügt wird. Cheng et al. (2008) präsentierten ihren Probanden beispielsweise Bilder von Körperteilen in schmerzhaften und nichtschmerzhaften Situationen (z. B. eine Hand, die einen Ast

Exkurs 2

Human-experimentelle Schmerzmodelle

Es gibt verschiedene Verfahren, um in kontrollierten experimentellen Anordnungen Schmerzreize zu applizieren. In elektrophysiologischen Untersuchungen werden am häufigsten Laser- und Elektrostimulation verwendet (Übersicht in Bromm und Lorenz 1998; Staahl und Drewes 1995). Bei der Laserstimulation werden kleine Hautareale durch einen Hitzeimpuls stimuliert. Dieser wird in der Regel am Handrücken appliziert. Bei

hält in Kombination mit einer Säge – auf einem Bild schneidet die Säge in die Hand, auf dem anderen in den Ast). Synchron zu der Bilddarbietung wurde der N. medianus der Probanden im Bereich des linken Handgelenks mit nichtschmerzhaften elektrischen Reizen stimuliert. Mittels MEG wiesen die Autoren eine Reduktion

der Elektrostimulation werden elektrische Reize entweder über eine Oberflächen-elektrode am Handgelenk oder nach punktuelltem Abtragen der oberflächlichsten Hautschichten intrakutan an der Fingerspitze appliziert. Meistens wird die individuelle Schmerzschwelle im Vorfeld ermittelt und im Experiment werden dann Reize verwendet, die dem 1,5- bis 2-Fachen dieses individuell bestimmten Schwellenwertes und damit der Wahrnehmung eines schmerzhaften Reizes entsprechen. Auf der Wahrnehmungsebene sind diese Reize vergleichbar mit einem schwachen Nadelstich oder dem Ziehen an einem einzelnen Haarfollikel.

der Aktivität im niedrigen Frequenzband (~10 Hz) in primär somatosensorischen Arealen nach, die stärker war, wenn die Probanden während der elektrischen Stimulation Bilder mit schmerzhaften Situationen betrachteten als wenn sie Bilder mit nichtschmerzhaften Situationen betrachteten. Diese Studie verdeutlicht, dass das

Visit us at FENS and discover...

The leading tools in neuroscience research

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

NeuroLucida® > Neuroanatomical Analysis

Stereo Investigator® > Unbiased Stereology

AutoNeuron® > Automated Neuron Tracing

Virtual Slice™ > Full-Slide Imaging



MicroBrightField Europe e.K.

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

Providing solutions to neuroscience researchers for over 18 years

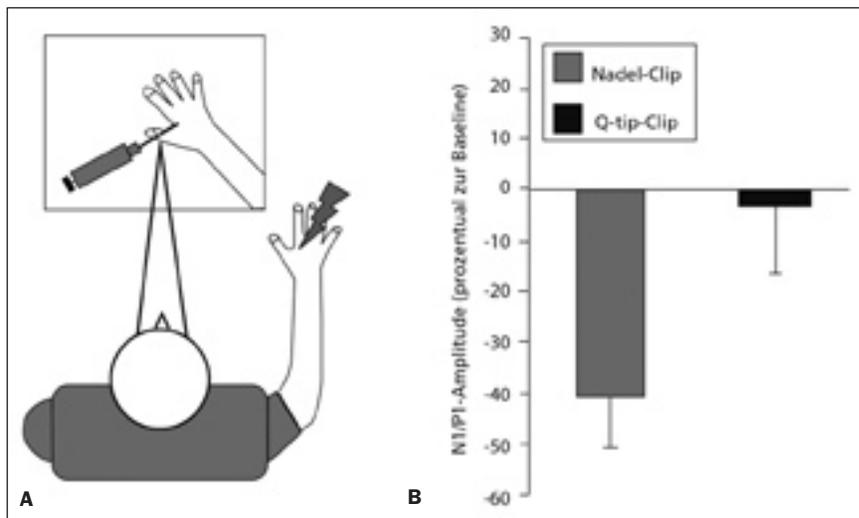


Abb. 1: Das Betrachten einer Hand, die von einer Nadel gestochen wird, verringert die Amplitude früher Komponenten des laserevozierten Potenzials (LEP). **A:** Experimentelle Anordnung: Die Probanden saßen vor einem Monitor, auf dem Videoclips einer rechten Hand gezeigt wurden, die entweder von einer Nadel gestochen (Nadel-Clip) oder von einem Wattestäbchen berührt wurde (Q-tip-Clip). Während die Probanden die Clips sahen, wurden schmerzhafte Laserpulse an ihrem rechten Handrücken appliziert. **B:** Normalisierte Amplitude früher LEP-Komponenten. Die Amplitude war bei Nadel-Clips deutlich niedriger als bei Q-tip-Clips (Mod. nach Valeriani et al. 2008).

bloße Beobachten von Schmerzereignissen die sensorische Verarbeitung in somatosensorischen Regionen modulieren kann.

Andere Untersuchungen, die den Einfluss visuell wahrgenommener Ereignisse auf die Verarbeitung in der Schmerzmatrix zu beleuchten versuchten, verwendeten Videoclips, in denen ein Körperteil (z. B. Hand, Fuß) entweder schmerzhafter oder nichtschmerzhafter Reizung ausgesetzt war. Eine frühe Studie hierzu wurde von Avenanti et al. (2005) durchgeführt. Die Autoren prüften mit Einzelpuls-transkranieller Magnetstimulation (TMS) über dem primären motorischen Kortex, ob die Beobachtung schmerzhafter bzw. nichtschmerzhafter Ereignisse die kortikospinale Exzitabilität verändert. Einzelpuls-TMS über dem primären motorischen Kortex erzeugt Aktivität im entsprechenden Muskel (motorisch evoziertes Potenzial, MEP), die mittels Elektromyographie aufgezeichnet werden kann. In einer Reihe vorangegangener TMS-Studien zeigte sich, dass die Verarbeitung schmerzhafter Reize hemmend auf die Aktivität motorischer Kortextareale wirken kann (z. B. Farina et al. 2003). Avenanti et al. verglichen die MEPs von zwei verschiedenen Handmuskeln, während den Probanden Videoclips gezeigt wurden, in denen entweder ein schmerzhaftes (Nadel sticht in eine Hand; Nadel-Clip) oder ein nichtschmerzhaftes Ereignis (Wattestäbchen berührt eine

Hand; Q-tip-Clip) zu sehen war. Von zentraler Bedeutung war in dieser Studie, dass nur einer der Muskeln kongruent zu der gezeigten Stimulation im Videoclip war, d.h. die Position eines Muskels entsprach der Position, an der die Nadel bzw. das Wattestäbchen die Hand im Videoclip stach bzw. berührte, die Position des anderen Muskels hingegen nicht. Die Autoren konnten zeigen, dass die Amplitude der MEPs geringer waren, wenn die Probanden Nadel-Clips sahen, als wenn sie Q-tip-Clips sahen. Bemerkenswerterweise konnte dieser Effekt nur für den kongruenten Muskel beobachtet werden, was auf eine spezifische Modulation kortikospinaler Exzitabilität durch beobachteten Schmerz hinweist. Die Autoren schließen daraus, dass sowohl die Empathie mit einem Artgenossen, der Schmerz erlebt, als auch die Antizipation von Schmerzereignissen, nicht nur Schmerzverarbeitungsnetzwerke höherer Ordnung, sondern auch sensomotorische Strukturen der Schmerzmatrix modulieren können.

In einer aktuelleren MEG-Studie wurde der Effekt, den das Beobachten schmerzhafter Ereignisse auf neuronale Verarbeitung in der Schmerzmatrix hat, weitergehend untersucht (Betti et al. 2009). Die Autoren befassten sich mit dem Zusammenspiel von somatosensorischen und motorischen Arealen während der Darbietung von den oben beschriebenen Videoclips.

Dabei lag der Fokus auf der funktionellen Verknüpfung von primären sensorischen und primären motorischen Kortextarealen durch neuronale Kohärenz im γ -Band. Die Probanden betrachteten entweder eine statische Hand, einen Q-tip-Clip, oder einen Nadel-Clip. Während die Amplitude der γ -Antwort nicht durch die experimentellen Manipulationen beeinflusst wurde, verstärkte sich die Kohärenz von somatosensorischen und motorischen Arealen im γ -Band während der Darbietung von Videoclips, die Schmerzindrücke vermittelten im Vergleich zu den anderen Clips. Die Autoren interpretieren die beobachtete Modulation neuronaler Synchronizität im γ -Band dahingehend, dass der kombinierten Aktivität somatosensorischer und motorischer Kortextareale eine besondere Rolle bei der Beobachtung schmerzhafter Ereignisse zukommt.

Die oben besprochenen Untersuchungen zeigen, dass die bloße Beobachtung von Schmerzreizen neuronale Veränderungen in der Schmerzmatrix bewirken kann. Daraus ergibt sich die interessante Fragestellung, ob diese Veränderungen Einfluss auf die Verarbeitung von simultan präsentierten schmerzhaften Reizen haben können. Valeriani et al. (2008) gingen genau dieser Frage nach, indem sie den Probanden ebenfalls Videoclips zeigten (u. a. Nadel- und Q-tip-Clips). Während sie den Probanden die Videoclips zeigten, applizierten sie schmerzhafte Laserreize an der entsprechenden Hand der Probanden (Abb. 1A). Die Probanden sollten sich außerdem vorstellen, dass die Hand, die sie im Film sahen, ihre eigene sei und anschließend die wahrgenommene Intensität sowie die Unangenehmheit des Schmerzreizes bewerten. Während der Reizdarbietung wurden mittels EEG laserevozierte Potenziale (LEP) aufgezeichnet. Die Autoren beobachteten, dass die frühen Komponenten der LEPs, die vermutlich die sensorisch-diskriminative Schmerzkomponente widerspiegeln, in ihrer Amplitude vermindert waren, wenn Probanden Nadel-Clips betrachteten (im Vergleich zur Amplitude beim Betrachten der Q-tip-Clips; Abb. 1B). Allerdings hatte die visuelle Stimulation keinen Einfluss auf die wahrgenommene Schmerzintensität und die Unangenehmheit der Schmerzreize. Die Ergebnisse weisen also darauf hin, dass beobachtete Schmerzreize die elektrophysiologische Antwort auf selbst erlebte Schmerzreize modulieren. Allem Anschein nach war die zeitliche Abfolge von dem beobachtetem Schmerzreiz (d. h. der Augenblick, in dem die Nadel auf die Hand trifft) und dem realen nozizeptiven

Reiz, der auf der Haut des Probanden appliziert wurde, nicht genau synchronisiert. Da zeitliche Synchronizität eine wesentliche Rolle bei der Integration sensorischer Information spielt (Exkurs 1), ließe sich so unter Umständen das Fehlen von Verhaltenseffekten in dieser Studie erklären.

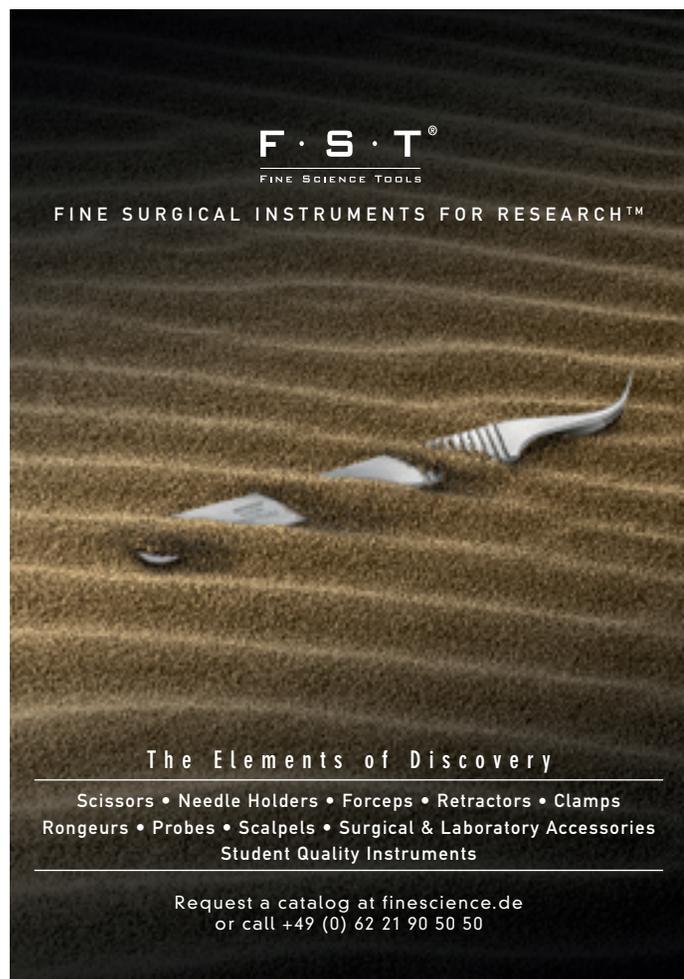
Die bisher vorgestellten Untersuchungen konzentrierten sich auf den Einfluss von beobachtetem Schmerz auf die Verarbeitung innerhalb der Schmerzmatrix. Ausgehend von dem zweiten Prinzip multisensorischer Verarbeitung (s. Exkurs 1) gehen diese Studien allerdings noch nicht weit genug, da das visuelle und das Schmerzereignis nicht am selben Ort stattfinden. Multisensorische Interaktionen sind robuster, wenn die Inputs der verschiedenen Modalitäten räumlich nah beieinander liegen. Diesem Sachverhalt trugen Longo et al. (2009) in einer aktuellen Studie Rechnung. Die Autoren untersuchten Schmerzverarbeitung in einem Setup, in dem der visuelle und der nozizeptive Input hinsichtlich Latenz und Lokalisierung sorgfältiger aufeinander abgestimmt waren. Dazu applizierten sie Laserimpulse an der Hand der Probanden, erfassten subjektive Schmerzintensität und Unangenehmheit und zeichneten LEPs auf. Zeitgleich mit der schmerzhaften Stimulation sahen die Probanden einen roten Laserpunkt exakt an der Stelle ihrer Hand, an der auch der schmerzhafte Laserimpuls appliziert wurde. In einer Kontrollbedingung war die Hand der Probanden von einer Papptrennwand verdeckt und die Probanden betrachteten ein Objekt (z. B. ein Buch), das vor der Trennwand platziert war und auf das mit einem Laserpointer ebenfalls ein roter Punkt projiziert wurde (Abb. 2A). Im Vergleich zur Kontrollbedingung führte das Betrachten der Hand mit der roten Lasermarkierung dazu, dass die wahrgenommene Intensität und Unangenehmheit der Schmerzreize signifikant verringert war (Abb. 2B). Dieser Abschwächungseffekt spiegelte sich auch in verminderten Amplituden der LEP-Komponenten wider, die mit längerer Latenzzeit auftraten. Vermutlich stehen diese Effekte mit der affektiv-motivationalen Dimension von Schmerzverarbeitung in Zusammenhang (Abb. 2C). Dieser Befund ist besonders interessant, wenn er im Kontext der Ergebnisse von Valeriani et al. (2008) interpretiert wird. Während Longo et al. (2009) Modulierungen von LEP-Komponenten längerer Latenzzeit beobachteten, wenn ein einfacher visueller Input ein Schmerzereignis signalisiert, legen die Ergebnisse von Valeriani et al. (2008) nahe, dass bei räumlicher Inkongruenz von kontextuellem visuellem Input und Schmerzreiz bereits frühere Stadien der Schmerzverarbeitung beeinflusst werden.

Eine Studie, die wir kürzlich in unserem Labor durchgeführt haben und in der wir ähnliches Videomaterial verwendeten wie in den oben beschriebenen Studien, könnte Aufschluss über diese unterschiedlichen Ergebnisse geben (Höfle et al., nicht veröffentlicht). Wir applizierten exakt in dem Moment intrakutane elektrische Schmerzreize an der Fingerkuppe unserer Probanden, in dem im Videoclip die Nadel in den Finger stach. Zusätzlich präsentierten wir die Videoclips in räumlicher Kongruenz zur tatsächlichen Stimulation (d. h. der Monitor, auf dem die Clips gezeigt wurden, befand sich direkt über der Hand der Probanden). In dieser realistischeren Experimentalanordnung beobachteten wir, dass die Präsentation der Nadel-Clips die Unangenehmheit der Schmerzreize im Vergleich zu den Kontrollbedingungen erhöhte. Interessanterweise stehen unsere Ergebnisse im Widerspruch zu denen von Longo et al. (2009), denen zufolge die Betrachtung einer roten Lasermarkierung, die das Schmerzereignis signalisierte,

zu niedrigeren Schmerzbewertungen führte. Da sich die Studien in mancher Hinsicht unterscheiden, können diese divergenten Ergebnisse nur mit Vorsicht interpretiert werden. Der von Longo et al. (2009) verwendete statische visuelle Hinweisreiz ist möglicherweise zu abstrakt und weniger natürlich als eine sich bewegende Nadel und wird deshalb unter Umständen als weniger bedrohlich wahrgenommen. Unsere Ergebnisse deuten zusätzlich darauf hin, dass auch die semantische Kongruenz der Reize eine wesentliche Rolle bei dem modulierenden Einfluss kontextueller visueller Reize auf die Schmerzverarbeitung spielen kann.

Zusammenfassung und Perspektiven

Die oben besprochenen Ergebnisse zeigen deutlich, dass der visuelle Kontext die Schmerzverarbeitung beeinflussen kann. Eine große Herausforderung der Schmerzforschung besteht in der Entwicklung experimenteller Protokolle, in denen Schmerzereignisse wirklichkeitsnah nachgestellt werden. In den letzten Jahren wurden zunehmend Studien zum Einfluss von visuellem Input auf die Schmerzverarbeitung veröffentlicht, allerdings wurde nur in wenigen der Versuch unternommen, realistisch wirkende Versuchsanordnungen herzustellen, in denen der visuelle Reiz unmittelbar mit dem schmerzhaften Reiz in Zusammenhang steht (für eine Ausnahme s. Longo et al. 2009). Wenn man sich also für Schmerzverarbeitung in realen, multisensorischen Umgebungen interessiert, sind die Ergebnisse vieler Studien mit Vorsicht zu interpretieren.



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

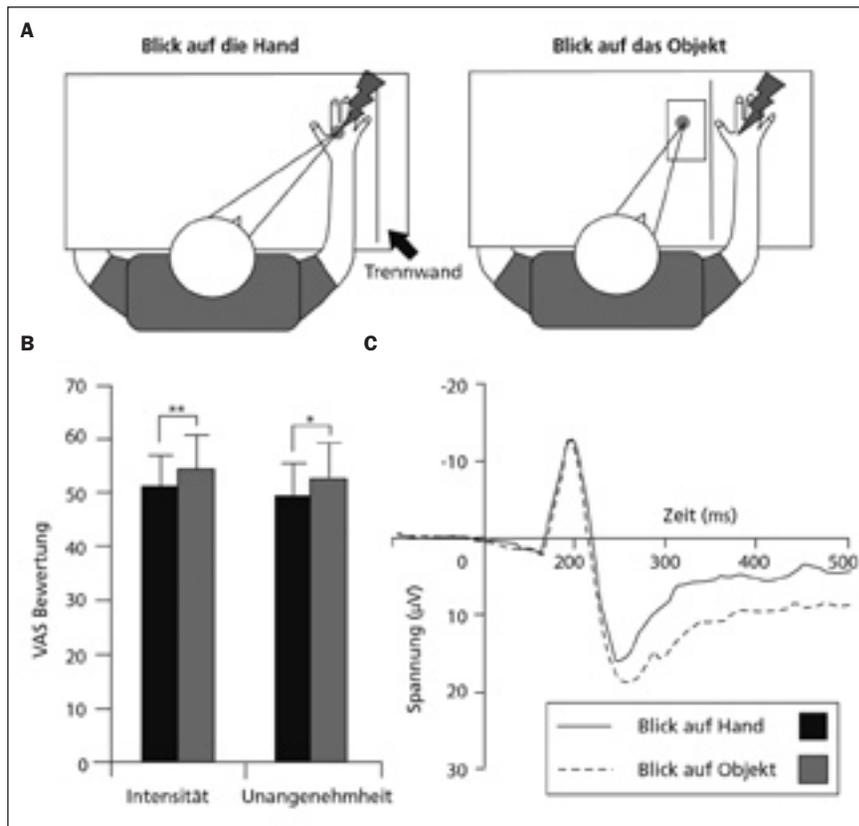


Abb. 2: Das Betrachten der eigenen Hand während eines Schmerzereignisses moduliert späte Komponenten des laserevozierten Potenzials (LEP) und die Schmerzbewertung. **A: Experimentelle Anordnung:** Probanden erhielten schmerzhafte Laserpulse während sie einen roten Laserpunkt betrachteten, der entweder direkt auf ihre Hand (links) oder auf ein Objekt bei verborgener Hand (rechts) projiziert wurde. **B: Subjektive Bewertung von Intensität und Unangenehmheit der Schmerzreize auf einer visuellen Analogskala (VAS).** Wenn die Teilnehmer ihre Hand sahen, nahmen sie die schmerzhafte Laserstimulation als weniger intensiv und unangenehm wahr, als wenn sie auf das Objekt blickten. **C: Gesamtmittelwert der LEPs.** Die LEP-Komponenten, die mit längerer Latenzzeit auftraten, waren bei der Betrachtung der Hand im Vergleich zu denen beim Betrachten eines Objekts signifikant vermindert (Longo, M.R., Betti, V., Aglioti, S.M., Haggard P., 2009).

Dennoch liefern die oben beschriebenen Studien erste überzeugende Evidenz dafür, dass sensorische Information aus anderen Modalitäten – insbesondere visueller Input – die Verarbeitung und die Wahrnehmung von Schmerzereignissen beeinflusst. Des Weiteren zeigen diese Studien, dass zahlreiche Faktoren, wie beispielsweise räumliche, zeitliche und semantische Kongruenz, den Einfluss sensorischer Information anderer Modalitäten auf die Schmerzverarbeitung moduliert. Bemerkenswerterweise sind diese Faktoren auch bei der multisensorischen Verarbeitung nichtschmerzhafter Reize von wesentlicher Bedeutung. Daher sollten sie in künftigen Untersuchungen zur Schmerzverarbeitung unbedingt berücksichtigt werden.

In diesem Zusammenhang könnte sich ein Phänomen, das als Gummihand-Illusion bekannt ist, als hilfreich erweisen. Das Standardprotokoll dieser Studien sieht vor, dass die Probanden ihre eigene Hand nicht sehen und stattdessen auf eine Gummihand blicken, die ähnlich positioniert ist wie die eigene (Botvinick und Cohen 1998). Werden beide – künstliche und eigene Hand – gleichzeitig über einen gewissen Zeitraum mit einer Bürste gestreichelt, so entsteht bei den meisten Probanden der Eindruck, die Berührung in der künstlichen Hand und nicht in der eigenen (nicht sichtbaren) Hand zu spüren. Wenn die Probanden auf ihre eigene Hand deuten sollen, unterläuft ihnen meist ein Fehler in der Form, dass sie bei der Bestimmung der Position der eigenen Hand in Richtung der falschen Hand

abweichen. Interessanterweise hat eine aktuelle Verhaltensstudie gezeigt, dass die Gummihand-Illusion auch durch Schmerzreize erzeugt werden kann (Capelari et al. 2009). Die neuronalen Mechanismen, die diesem Effekt zugrunde liegen, sind bisher noch nicht bekannt.

Ein neuronaler Mechanismus, der bei der Modulation der Schmerzverarbeitung durch Reize anderer Sinnesmodalitäten von Bedeutung sein könnte, ist kohärente oszillatorische Aktivität von Neuronenverbänden, insbesondere im γ -Band. Oszillatorische Aktivität findet sich im gesamten Zentralnervensystem und ist entscheidend beteiligt an einem breiten Spektrum von Prozessen, wie Merkmalsintegration, Aufmerksamkeit, sensomotorischer Integration, Gedächtnisbildung und Bewusstsein (Buzsáki und Draguhn 2004; Engel et al. 2001; Singer und Gray 1995). Neuere Studien fanden synchrone oszillatorische Aktivität auch für Schmerzverarbeitung (Hauck et al. 2008) und multisensorische Integration (Senkowski et al. 2008). Dieser Mechanismus könnte demnach auch bei multisensorischen Verarbeitungsprozessen, die Modulationen der Schmerzwahrnehmung bewirken, eine entscheidende Rolle spielen. Erste Evidenz für diese Annahme findet sich in einer Untersuchung von Betti et al. (2009). Die Autoren berichteten eine verstärkte funktionelle Kopplung zwischen primären sensorischen und motorischen Kortexarealen durch neuronale Kohärenz im γ -Band, wenn die Probanden ein Videoclip sahen, in dem ein Schmerzereignis dargestellt war. Diese Beobachtungen legen nahe, dass die Erforschung oszillatorischer Aktivität wichtige Erkenntnisse über die Schmerzverarbeitung in multisensorischen Umgebungen liefern könnte.

Insgesamt zeigen die verfügbaren Daten, dass sensorischer Input anderer Modalitäten die Schmerzverarbeitung beeinflussen kann. Eine Reihe von Faktoren, wie zeitliche, räumliche und semantische Kongruenz von Reizen, bestimmen die Interaktion von sensorischem Input (vor allem visueller Reize) und Schmerzverarbeitung. Dieselben Faktoren sind auch bei der multisensorischen Verarbeitung nichtschmerzhafter Information relevant. Dies weist darauf hin, dass crossmodale Schmerzverarbeitung nach einem ähnlichen Muster abläuft wie die Integration nichtschmerzhafter Reize. Durch die Erforschung von Schmerzverarbeitung in multisensorischen Versuchsanordnungen werden wir weiter aufklären können, wie Schmerzreize in die Informationsverarbeitungsprozesse anderer Sinnesmodalitäten



integriert werden. Dieser Forschungsansatz wird demnach einen entscheidenden Beitrag zu unserem Verständnis von Schmerzverarbeitung im Alltagsleben liefern.

Danksagung

Die vorliegende Arbeit wurde unterstützt von der Deutschen Forschungsgemeinschaft (DFG, SE 1859/1-1).

Kurzbiografien

Marion Höfle: geboren 1980 in Friedrichshafen. 2002-2008 Studium der Psychologie in Würzburg und Amsterdam. Seit Ende 2008 Promotionsstudentin am Universitätsklinikum Hamburg-Eppendorf im DFG-Projekt „Multisensorische Verarbeitung von Schmerzreizen“ (SE 1859/1-1).

Michael Hauck: geboren 1975 in Oldenburg. 1996-2003 Studium der Humanmedizin in Hamburg. 2000-2001 wissenschaftlicher Mitarbeiter an der University of Michigan. 2003 Promotion am Institut für Neurophysiologie des Universitätsklinikums Hamburg-Eppendorf (UKE). 2005-2008 wissenschaftlicher Mitarbeiter und 2007-2008 Forschungsgruppenleiter der Magnetenzephalographie am Institut für Neurophysiologie des UKE. Seit 2008 Facharztausbildung Neurologie UKE Hamburg.

Andreas K. Engel: geboren 1961 in Villingen. 1979-1986 Studium der Humanmedizin an den Universitäten Saarbrücken und München. 1983-1987 Doktorarbeit am Max-Planck-Institut für Psychiatrie in München. 1987-1990 Studium der Philosophie an der Universität Frankfurt. 1987-1995 Postdoc und 1996-2000 Arbeitsgruppenleiter und Heisenberg-Stipendiat der DFG in der Abteilung Neurophysiologie am Max-Planck-Institut für Hirnforschung in Frankfurt. 1995 Habilitation in Physiologie. 2000-2002 Arbeitsgruppenleiter „Zelluläre Neurobiologie“ am Forschungszentrum Jülich. 2002 Facharzt für Physiologie. Seit 2002 Professor für Physiologie und Direktor des Instituts für Neurophysiologie und Pathophysiologie am Universitätsklinikum Hamburg-Eppendorf.

Daniel Senkowski: geboren 1974 in Hannover. 1995-2000 Studium der Psychologie an der Universität Trier und der Freien Universität Berlin. 2001-2004 Promotionsstudent am Max-Planck-Institut für Kognitions- und Neurowissenschaften. 2002-2003 Gastwissenschaftler an der Duke Universität, North Carolina. 2004-2006 Post-Doktorand am Nathan S. Kline Institut, New York. 2005-2006 Adjunct Professor am Department of Psychology, City College of New York. Seit 2006 wissenschaftlicher Mitarbeiter und Leiter der Arbeitsgruppe EEG am Institut für Neurophysiologie und Pathophysiologie des Universitätsklinikums Hamburg-Eppendorf.

Literatur

Avenanti, A., Buetti, D., Galati, G., Aglioti, S.M. (2005): Transcranial magnetic stimulation highlights the sensorimotor side of empathy for pain. *Nat Neurosci* 8:955-960

Betti, V., Zappasodi F., Rossini, P.M., Aglioti, S.M., Tecchio F (2009): Synchronous with your feelings: sensorimotor γ band and empathy for pain. *J Neurosci* 29:12384-12392

Botvinick, M., Cohen, J. (1998): Rubber hands 'feel' touch that eyes see. *Nature* 391:756

npi
Electronic Instruments
for the Life Sciences

The Universal Amplifier



ELC-03XS

Suitable for **extracellular recordings** with high gain, **juxtosomal filling** of dyes or DNA, **intracellular recordings**, **whole-cell patch clamp** in true CC or VC mode, single cell stimulation and **electroporation**, amperometry and voltammetry, and iontophoresis.

Amplifiers for Tetrodes



EXT-T2



Designed for **extracellular recordings** with high gain and **stimulation/current injection** using tetrodes with four recording or stimulation sites. Features also an electrode resistance test unit.

EXT-T1M R/I-T1M

In Vivo Recordings with Miniature Headstages



Available for EXT, ELC, SEC and BA Amplifiers

Other npi electronic Instruments

- Single Electrode voltage clamp amplifiers
- Two Electrode voltage clamp amplifiers
- Temperature control systems
- Bridge-/Intracellular amplifiers
- Extracellular amplifiers
- EPMS modular system, Bessel filters
- Drug application systems
- Data acquisition hard and software
- Voltammetric / amperometric amplifiers
- ALA Scientific perfusion systems and accessories
- EXFO Burleigh micropositioners and mounts
- Scientifica micropositioners and mounts

npi electronic GmbH

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



- Bromm, B., Treede, R.D. (1984): Nerve fibre discharges, cerebral potentials and sensations induced by CO₂ laser stimulation. *Hum Neurobiol* 3:33-40
- Bromm, B., Lorenz, J. (1998): Neurophysiological evaluation of pain. *Electroencephalogr Clin Neurophysiol* 107:227-253
- Buzsáki, G., Draguhn, A. (2004): Neuronal oscillations in cortical networks. *Science* 304:1926-1929
- Capelari, E.D., Uribe, C., Brasil-Neto, J.P. (2009): Feeling pain in the rubber hand: integration of visual, proprioceptive and painful stimuli. *Perception* 38:92-99
- Cheng, Y., Yang, C.-Y., Lin, C.-P., Lee, P.-L., Decety, J. (2008): The perception of pain in others suppresses somatosensory oscillations: a magnetoencephalography study. *Neuroimage* 40:1833-1840
- Engel, A.K., Fries, P., Singer, W. (2001): Dynamic predictions: oscillations and synchrony in top-down processing. *Nat Rev Neurosci* 2:704-716
- Farina, S., Tinazzi, M., Le Pera, D., Valeriani, M. (2003): Pain-related modulation of the human motor cortex. *Neuro Res* 25:130-142
- García-Larrea, L., Frot, M., Valeriani, M. (2003): Brain generators of laser-evoked potentials: from dipoles to functional significance. *Neurophysiol Clin* 33:279-292
- Gross, J., Schnitzler, A., Timmermann, L., Ploner, M. (2007): Gamma oscillations in human primary somatosensory cortex reflect pain perception. *PLoS Biol* 5:1168-1173
- Hauck, M., Lorenz, J., Engel, A.K. (2008): Role of synchronized oscillatory brain activity for human pain perception. *Rev Neurosci* 19: 441-450
- Hofbauer, R.K., Rainville, P., Duncan, G.H., Bushnell, M.C. (2001): Cortical representation of the sensory dimension of pain. *J Neurophysiol* 86:402-411
- Kennner-Mabiala, R., Pauli, P. (2005): Affective modulation of brain potentials to painful and nonpainful stimuli. *Psychophysiology* 42:559-567
- Meagher, M.W., Arnau R.C., Rhudy, J.L. (2001): Pain and emotion: effects of affective picture modulation. *Psychosom Med* 63:79-90
- Melzack, R., Wall, P.D. (1965): Pain mechanisms: a new theory. *Science* 150:971-979
- Meredith, M.A., Stein, B.E. (1986): Spatial factors determine the activity of multisensory neurons in cat superior colliculus. *Brain Res* 365: 350-354
- Longo, M.R., Betti, V., Aglioti, S.M., Haggard, P. (2009): Visually induced analgesia: seeing the body reduces pain. *J Neurosci* 29:12125-12130
- Morrison, I., Lloyd, D., Di Pellegrino, G., Roberts, N. (2004): Vicarious responses to pain in anterior cingulate cortex: is empathy a multisensory issue? *Cogn Affect Behav Neurosci* 4:270-278
- Price, D.D., Harkins, S.W., Baker, C. (1987): Sensory-affective relationships among different types of clinical and experimental pain. *Pain* 28:297-307
- Price, D.D. (2000): Psychological and neural mechanisms of the affective dimension of pain. *Science* 288:1769-1772
- Rainville, P., Duncan, G.H., Price, D.D., Carrier, B., Bushnell, M.C. (1997): Pain affect encoded in human anterior cingulate but not somatosensory cortex. *Science* 277:968-971
- Senkowski, D., Schneider, T.R., Foxe, J.J., Engel, A.K. (2008): Crossmodal binding through neural coherence: implications for multisensory processing. *Trends Neurosci* 31:401-409
- Singer, W., Gray, C.M. (1995): Visual feature integration and the temporal correlation hypothesis. *Annu Rev Neurosci* 18:555-586
- Stahl, C., Drewes, A.M. (2004): Experimental human pain models: a review of standardised methods for preclinical testing of analgesics. *Basic Clin Pharmacol Toxicol* 95:97-111
- Stein, B.E., Meredith, M.A., Wallace, M.T. (1993): The visually responsive neuron and beyond: multisensory integration in cat and monkey. *Prog Brain Res* 95:79-90
- Tracey, I., Mantyh, P.W. (2007): The cerebral signature for pain perception and its modulation. *Neuron* 55:377-391
- Valeriani, M., Betti, V., Le Pera, D., De Armas, L., Miliucci, R., Restuccia, D., Avenanti, A., Aglioti, S.M. (2008): Seeing the pain of others while being in pain: a laser-evoked potentials study. *Neuroimage* 40:1419-1428
- Villemure, C., Bushnell, M.C. (2002): Cognitive modulation of pain: how do attention and emotion influence pain processing? *Pain* 95:195-199
- Villemure, C., Slotnick, B.M., Bushnell, M.C. (2003): Effects of odors on pain perception: deciphering the roles of emotion and attention. *Pain* 106:101-108
- Villemure, C., Bushnell, M.C. (2009): Mood influences supraspinal pain processing separately from attention. *J Neurosci* 29:705-715
- Wiech, K., Tracey, I. (2009): The influence of negative emotions on pain: behavioral effects and neural mechanisms. *Neuroimage* 47: 987-994
- Zelman, D.C., Howland, E.W., Nichols, S.N., Cleland, C.S. (1991): The effects of induced mood on laboratory pain. *Pain* 46:105-111

STELLENMARKT



Klinikum der Johann Wolfgang Goethe-Universität Frankfurt am Main

Am Anatomischen Institut I (Klinische Neuroanatomie) am Fachbereich Medizin der Goethe-Universität Frankfurt am Main ist zum nächstmöglichen Zeitpunkt eine Stelle für eine/n

Wissenschaftliche/n Angestellte/n (Doktorandin / Doktorand)

(EG 13 TV-G-U, halbtags)

für 36 Monate zu besetzen.

Die Arbeitsgruppe befasst sich mit den molekularen und zellulären Grundlagen neuronaler Reorganisationsprozesse nach einer Läsion des ZNS und mit der genetisch-morphologischen Untersuchung neurodegenerativer Hirnerkrankungen. Zur Anwendung kommen moderne morphologische, molekularbiologische und elektrophysiologische Techniken. Im Rahmen der Doktorarbeit sollen strukturelle Veränderungen in transgenen Modellsystemen mit Hilfe moderner mikroskopischer Techniken (2-Photonen-Mikroskopie) untersucht werden.

Voraussetzung ist ein abgeschlossenes Hochschulstudium in einer Naturwissenschaft oder in Medizin.

Für die Befristung der Verträge von Wissenschaftlichen Mitarbeitern sind die Regelungen des Wissenschaftszeitvertragsgesetzes i.V.m. dem Hessischen Hochschulgesetz maßgeblich.

Schwerbehinderte Bewerberinnen/Bewerber werden bei gleicher persönlicher und fachlicher Eignung bevorzugt berücksichtigt.

Die Universität tritt für die Gleichberechtigung von Frauen und Männern ein und fordert daher Frauen nachdrücklich zur Bewerbung auf.

Ihre Bewerbung richten Sie bitte bis spätestens 2 Wochen nach Erscheinen dieser Anzeige mit den üblichen Unterlagen an: J.W. Goethe-Universität Frankfurt, Universitätsklinikum, Herrn Prof. Dr. Thomas Deller, Institut für Klinische Neuroanatomie, Theodor-Stern-Kai 7, 60590 Frankfurt am Main oder per E-Mail an t.deller@em.uni-frankfurt.de, Tel.: 069 / 6301 6361

Bitte senden Sie uns keine Originalunterlagen zu, da keine Rücksendung der Bewerbungsunterlagen erfolgt.

Korrespondenzadresse

Dipl.-Psych. Marion Höfle
Institut für Neurophysiologie und Psychopathologie
Universitätsklinikum Hamburg-Eppendorf
Martinistr. 52, 20246 Hamburg
Tel.: +49 40 7410-59935
Fax: +49 40 7410-57752
E-Mail: m.hoefle@uke.uni-hamburg.de

Intrazelluläre Ionenhomöostase und deren Beeinträchtigung bei hepatischer Enzephalopathie

Tony Kelly und Christine R. Rose

Zusammenfassung

Hepatische Enzephalopathie (HE) ist eine signifikante Begleiterscheinung akuter und chronischer Lebererkrankungen, die durch eine Vielzahl unterschiedlicher Funktionsstörungen des Gehirns gekennzeichnet ist. Als Hauptursache gilt ein Anstieg der Ammoniumionenkonzentration, wobei die HE primär als eine Gliafunktionsstörung angesehen wird. Ammonium wird durch das Enzym Glutaminsynthetase in Astrozyten mit Glutamat zu Glutamin fixiert und Astrozyten weisen bei HE einen starken Anstieg ihres Glutamingehalts auf, während gleichzeitig eine Erhöhung der extrazellulären Glutamatkonzentration beobachtet wird. Schwellung der Astrozyten kann zu einem Hirnödem führen, welches für die hohe Mortalitätsrate von Patienten mit akutem Leberversagen verantwortlich ist. Einen bisher wenig beachteten Faktor bei der Entstehung der HE stellen durch Ammonium induzierte Veränderungen der intrazellulären Ionenhomöostase dar. Neuere Untersuchungen zeigen, dass erhöhte Ammoniumkonzentrationen neben einer Ansäuerung auch Erhöhungen der Kalzium- und der Natriumkonzentration in Astrozyten hervorrufen. In diesem Übersichtsartikel möchten wir die durch Ammonium verursachten Ionenbewegungen beschreiben und diskutieren, in wieweit diese zur Pathologie der HE beitragen könnten.

Abstract

Hepatic encephalopathy (HE) is a neuropsychiatric disorder associated with acute and chronic liver failure. Ammonium is the most likely toxin responsible for the observed neurological deficits, reaching 5 mM in the CNS during acute HE. Additionally, ammonium preferentially affects astrocytes. Conversion of glutamate to glutamine, occurring exclusively in astrocytes, is the sole pathway for ammonium detoxification, and glutamine increases in astrocytes during HE. Furthermore, elevated extracellular glutamate concentrations, commonly observed in HE patients, may result from reduced glutamate uptake into astrocytes. Finally, astrocytic swelling likely contributes to brain oedema, the predominant cause of mortality following acute liver failure. Alterations in intracellular ion concentrations may contribute to the observed cellular changes in HE. Ammonium causes intracellular acidifications, and increases intracellular calcium and sodium concentrations in astrocytes. In this review, we summarise current knowledge concerning ammonium-evoked changes in ion homeostasis, and discuss how such changes possibly contribute to the pathology of HE.

Keywords: ammonia; astrocyte; neuron; sodium; pH

Hepatische Enzephalopathie

Hepatische Enzephalopathie (HE) umfasst eine Reihe potenziell reversibler Funktionsstörungen des Gehirns, die infolge unzureichender Leberfunktion entstehen (siehe Weissenborn et al. 2005). Chronische HE, wie sie z.B. aufgrund einer durch Alkohol verursachten Leberzirrhose beobachtet wird, ist durch Persönlichkeitsveränderungen, Stimmungsschwankungen und Abnahme der intellektuellen Leistungsfähigkeit gekennzeichnet –

Symptome, die sich zum Teil schleichend entwickeln.

Akute HE tritt nach akutem Leberversagen auf, unter anderem als Folge einer viralen Hepatitis oder einer Acetaminophen (Paracetamol)-Intoxikation. Sie geht mit Störungen der Feinmotorik bis hin zur Muskelsteife (Spastik); Gang- und Standunsicherheit (Ataxie) sowie mit Bewusstseinsstörungen bis hin zum Koma einher. Bei der Mehrzahl der Patienten mit akutem Leberversagen kommt es zu einem Hirnödem, welches die Hauptursache für die hohe Sterblichkeitsrate

darstellt. Die einzig wirksame Behandlung bei einem durch akutes Leberversagen ausgelösten Hirnödem ist zur Zeit eine schnelle Lebertransplantation.

Zentrale Rolle von Ammonium. Für die Entstehung der bei HE beobachteten Funktionsstörungen wird hauptsächlich Ammonium (NH_4^+) bzw. Ammoniak (NH_3) verantwortlich gemacht, und die Behandlung der HE konzentriert sich vornehmlich auf die Absenkung der $\text{NH}_4^+/\text{NH}_3$ -Konzentrationen im Blut bzw. Gehirn. Zum einen ist die arterielle Konzentration von $\text{NH}_4^+/\text{NH}_3$ bei HE-Patienten und in Tiermodellen der HE erhöht und ermöglicht eine Vorhersage über die Schwere der auftretenden Symptome (Felipo und Butterworth 2002). Operative Herstellung eines Umgehungskreislaufs (portocavale Anastomose), der das vom Darm kommende Blut an der Leber vorbei („ungefiltert“) in den großen Kreislauf überführt, löst chronische HE in Tieren aus. Die normale Konzentration von $\text{NH}_4^+/\text{NH}_3$ beträgt im arteriellen Blut etwa 50-100 $\mu\text{mol/l}$; diese verdoppelt sich bei chronischer HE, im zentralen Nervensystem steigt sie auf das Drei- bis Vierfache an. Demgegenüber erreichen die $\text{NH}_4^+/\text{NH}_3$ -Konzentrationen, die im Gehirn von Tieren bei HE im Stadium der Bewusstlosigkeit bestimmt wurden, Werte von 1-5 mM (Felipo und Butterworth 2002).

Astrozyten und HE. Nach neusten Erkenntnissen ist HE vor allem eine Gliafunktionsstörung (siehe Felipo und Butterworth 2002; Häussinger et al. 2000). Insbesondere wurde bei HE sowie nach akuter $\text{NH}_4^+/\text{NH}_3$ -Exposition eine Astrozytenschwellung beobachtet, die auch als Hauptursache für das fatale Hirnödem bei akuter HE gilt. Eine anhaltende Veränderung oder gar ein Verlust von Neuronen wird dagegen nur selten im erwachsenen Gehirn nach $\text{NH}_4^+/\text{NH}_3$ -Exposition beschrieben (Felipo und Butterworth 2002), und die Symptome, die für akute oder chronische HE charakteristisch sind, gehen in der Regel bei Wiederherstellung der Leberfunktion wieder zurück (Weissenborn et al. 2005).

Die erhöhte Empfindlichkeit von Astrozyten gegenüber Neuronen auf $\text{NH}_4^+/\text{NH}_3$ kommt sehr wahrscheinlich durch astrozytenspezifische Signal- und Stoffwechselwege zustande, die besonders sensitiv auf $\text{NH}_4^+/\text{NH}_3$ ansprechen. Dazu gehört der Glutamat-Glutamin-Zyklus bzw. die Umwandlung von Glutamat zu Glutamin. Im Gehirn wird Ammonium durch das Enzym Glutaminsynthetase, welches fast ausschließlich in Astrozyten lokalisiert ist, umgewandelt. Dabei wird Glutamat mit Ammonium zu

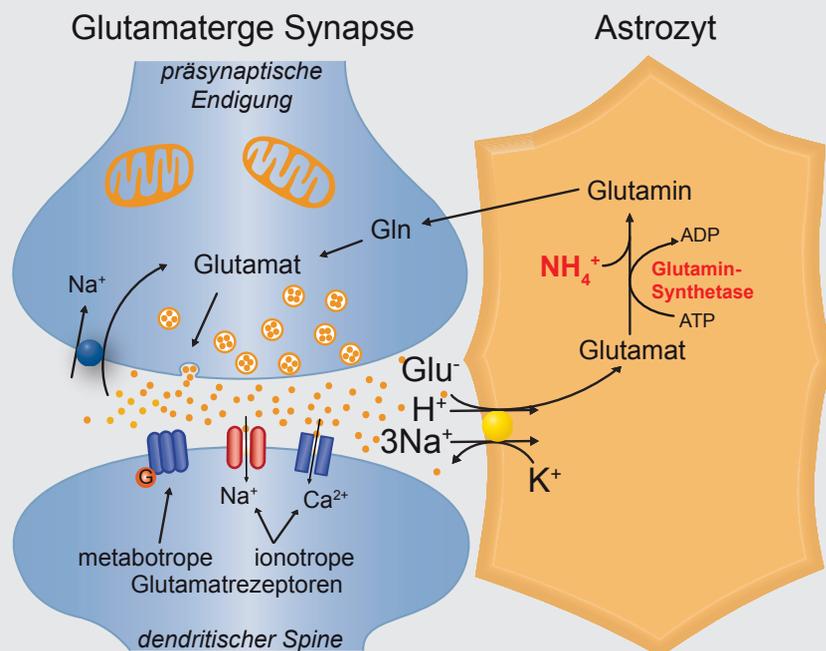


Exkurs 1

Der Glutamat-Glutamin-Zyklus, gliale Glutamataufnahme und HE

Das an der präsynaptischen Endigung freigesetzte Glutamat bindet an metabotrope und ionotrope Rezeptoren und löst so eine Reaktion in der postsynaptischen Zelle aus. Freigesetztes Glutamat wird gleichzeitig durch hochaffine Transporter, die vorwiegend in Astrozyten lokalisiert sind, aufgenommen.

in Gliazellen an, verschiebt sich das Umkehrpotenzial für den Transport in negative Richtung und verringert damit die treibende Kraft und die Kapazität der Zellen für die Aufnahme von Glutamat. In den Astrozyten wird Glutamat mit NH_4^+ durch das Enzym Glutamin-Synthetase in Glutamin umgewandelt, welches wiederum den Neuronen zur Glutamatsynthese zur Verfügung gestellt wird. Kennzeichen der HE ist eine erhöhte $\text{NH}_4^+/\text{NH}_3$ -Konzentration im Gehirn. Die Umwandlung von Glutamat in Glutamin in Astrozyten



Umkehrpotenzial für den Glutamattransport (nach Zerangue und Kavanaugh, Nature 383, 1996); n = Anzahl pro Zyklus transportierter Ionen

$$E_{rev} = \frac{RT}{F} (n_{\text{Na}} + n_{\text{H}} - n_{\text{K}} - n_{\text{Glu}}) \ln \left(\frac{[\text{Na}]_o}{[\text{Na}]_i} \right)^{n_{\text{Na}}} \times \left(\frac{[\text{Glu}]_o}{[\text{Glu}]_i} \right)^{n_{\text{Glu}}} \left(\frac{[\text{H}]_o}{[\text{H}]_i} \right)^{n_{\text{H}}} \left(\frac{[\text{K}]_i}{[\text{K}]_o} \right)^{n_{\text{K}}}$$

Gliale Glutamataufnahme wird hauptsächlich durch die Glutamattransporter EAAT1 und 2 (*Excitatory Amino Acid Transporters* 1, 2) vermittelt und wird durch den Kcotransport eines Protons und dreier Natriumionen sowie den Antiport eines Kaliumions getrieben. Dadurch ist die Aktivität der Transporter bzw. deren Umkehrpotenzial (E_{rev}) vor allem vom einwärtsgerichteten Gradienten für Natriumionen abhängig (siehe Beziehung von Zerangue und Kavanaugh). Steigt die intrazelluläre Natriumkonzentration

ist dabei der einzig bedeutsame Weg für die Entfernung des Ammoniums, und es kommt zu einer Erhöhung des intrazellulären Glutamin/Glutamat-Verhältnisses. Gleichzeitig wird eine Erhöhung der extrazellulären Glutamatkonzentration beobachtet, welche auf verstärkte Glutamataufnahme zurückgeführt wird. Die erhöhte intrazelluläre Glutaminkonzentration trägt zur Schwellung von Astrozyten bei, welche ein weiteres typisches Kennzeichen der HE ist.

Glutamin fixiert, welches nach Aufnahme in die Neurone wieder zu Glutamat umgewandelt wird (Glutamat-Glutamin-Shuttle; siehe Exkurs 1). Astrozyten weisen bei HE eine starke Erhöhung ihres Glutamingehalts auf, darüber hinaus wird eine Erhöhung der extrazellulären Glutamatkonzentration beobachtet, die für die auftretenden klinischen Symptome mitverantwortlich gemacht wird.

Ammonium beeinflusst auch die Volumenregulation von Astrozyten. Die intrazelluläre Akkumulation von Glutamin fördert eine Schwellung der Astrozyten, der durch eine Freisetzung von Osmolyten wie Myo-Inositol und Taurin entgegengewirkt wird. Schwellung der Astrozyten führt zur Produktion reaktiver Sauerstoff- und Stickoxidverbindungen, die wiederum die Zellschwellung verstärken (Häussinger und Görg 2010). Bei akuter HE betrifft die Schwellung der Astrozyten sowohl die Zellkörper als auch die Ausläufer und kann so massiv sein, dass das oben angesprochene fatale Hirnödem entsteht (Felipo und Butterworth 2002). Auch die direkte Injektion von $\text{NH}_4^+/\text{NH}_3$, ein Modell zur Untersuchung der akuten HE, verursacht in Versuchstieren Hirnschwellungen, die vorwiegend durch die Anschwellung von Astrozyten zustande kommen.

Bei chronischer HE kommt es zu einer milderen Form der Astrozytenschwellung (Häussinger et al. 2000). Histologisch ist chronische HE bei Patienten durch sog. Alzheimer Typ II-Astrozyten gekennzeichnet, deren charakteristische Merkmale angeschwollene Zellkörper sowie typische Veränderungen im Zellkern wie ein prominenter Nucleolus und klar sichtbares, umgrenztes Chromatin sind (Felipo und Butterworth 2002). In der Tat werden Alzheimer Typ II-Astrozyten sowohl in Tiermodellen der HE als auch in Zellkultur durch chronische $\text{NH}_4^+/\text{NH}_3$ -Belastung induziert.

HE und glutamaterge Transmission. Ein weiteres Merkmal der HE sind die erhöhte extrazelluläre Glutamatkonzentration und eine veränderte glutamaterge Neurotransmission (siehe Rose 2002). Nach Injektion von $\text{NH}_4^+/\text{NH}_3$ in die Blutbahn zur Auslösung von akuter HE steigt die extrazelluläre Glutamatkonzentration innerhalb von 20 min an und erreicht ihren Peak 60 min nach der Injektion. Darüber hinaus beobachtet man in einem vergleichbaren Zeitraum eine Aktivierung neuronaler NMDA-Rezeptoren. Der Anstieg der extrazellulären Glutamatkonzentration könnte von einer erhöhten Glutamatausschüttung oder einer herabgesetzten Glutamataufnahme herühren, und es gibt experimentelle Hinweise für die Existenz beider Mechanismen (Rose 2002). Interessanterweise hat eine Anzahl

von Untersuchungen berichtet, dass NH_4^+ / NH_3 eine kalziumabhängige Freisetzung von Glutamat aus Astrozyten hervorruft (Rose et al. 2005; Görg et al. 2010; Rose 2002; siehe unten). Darüber hinaus wurde bei Tiermodellen der HE eine Herabsetzung der Glutamataufnahme nach chronischer Exposition mit NH_4^+ / NH_3 beschrieben und dies wurde auf eine Reduktion der Expression der glialen Glutamattransporter zurückgeführt (siehe Rose 2002; Exkurs 1).

Ionengradienten und Ionentransport

Eine bislang wenig beachtete Ursache für die HE-induzierten Veränderungen der glialen Zellfunktion könnten Veränderungen der Ionengradienten und der intrazellulären Ionenhomöostase darstellen. Die Herstellung und Aufrechterhaltung von Ionengradienten über der Plasmamembran ist eine Grundvoraussetzung für die Entstehung des zellulären Membranpotenzials, elektrischer Signalgebung und von Transportprozessen, die auf den Ionengradienten beruhen. Dabei ist die Aktivität der Na^+/K^+ -ATPase, die unter

ATP-Verbrauch intrazelluläre Natriumionen im Verhältnis 3:2 gegen extrazelluläre Kaliumionen austauscht, von herausragender Bedeutung. Eine Vielzahl sekundär und tertiär aktiver Transporter verwendet den so hergestellten einwärts gerichteten Natriumgradienten, um weitere Gradienten für Kalium-, Magnesium-, Protonen-, Bikarbonat-, Kalzium- oder Chloridionen zu etablieren.

Die Aktivität dieser Transporter resultiert in spezifischen Unterschieden zwischen den extra- und intrazellulären Konzentrationen der transportierten Ionen. Während die Kaliumkonzentration im Extrazellulärraum bei etwa 3-4 mM liegt, ist die intrazelluläre Kaliumkonzentration etwa 130 mM. Für Natrium liegen die extra- und intrazellulären Konzentrationen bei ungefähr 145 und 8-15 mM. Trotz der Tatsache, dass der intrazelluläre pH oft nahe dem extrazellulären pH ist (7.1-7.3), existiert ein einwärtsgerichteter elektrochemischer Gradient für Protonen und Bikarbonat, da deren Gleichgewichtspotenzial nahe bei 0 mV liegt, die Zellen aber ein negatives Membranpotenzial haben (Deitmer und Rose 1996). Der steilste

elektrochemische Gradient existiert für Kalziumionen. Die intrazelluläre Kalziumkonzentration beträgt in Ruhe weniger als 100 nM, während die extrazelluläre Kalziumkonzentration bei etwa 2 mM liegt. Die intrazellulären Chloridkonzentrationen bei reifen Neuronen und Astrozyten unterscheiden sich stark voneinander. Während die Chloridkonzentration reifer Neurone niedrig gehalten wird (5-10 mM), beträgt sie in Astrozyten zwischen 30 und 60 mM, was zu einem deutlich positiveren Chlorid-Gleichgewichtspotenzial bei Astrozyten im Vergleich zu Neuronen führt.

Ionenbewegungen und gliale Glutamat-aufnahme. Neuronale Aktivität führt zu signifikanten Ionenbewegungen über die Plasmamembran. Diese kommen nicht nur durch die Öffnung ionotroper Transmitterrezeptoren und durch andere Ionenkanäle zustande, sondern in erheblichem Maße auch durch die Aktivität verschiedener Ionentransporter. Dies können zum einen Transporter sein, die durch die Änderung der extrazellulären Ionenkonzentrationen und/

www.wpi-europe.com

World Precision Instruments

Electrophysiology

Biosensing

Stereotaxics

Behaviour

Anesthesia

Blood Pressure

NEUROSCIENCE SOLUTIONS FROM WORLD PRECISION INSTRUMENTS
from intracellular recording in single cells to behavioural studies in whole animals

see us next at:
FENS2010
Amsterdam July 3-7
Booth 222

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



oder des Membranpotenzials aktiviert werden, wie z. B. die Na^+/K^+ -ATPase, oder der in Astrozyten exprimierte elektrogene $\text{Na}^+/\text{HCO}_3^-$ -Kotransport. Zum anderen ist auch der Transport von Glutamat oder GABA an den direkten Transport von Ionen gekoppelt.

Insbesondere führt Aktivierung der natriumabhängigen Glutamattransporter EAAT1 und 2 zu signifikanten Änderungen der intrazellulären Natriumkonzentration und des pH in Astrozyten (siehe Kelly et al. 2009; siehe Exkurs 1). Die Aufnahme von synaptisch freigesetztem Glutamat in die Astrozyten ist mit der gleichzeitigen Aufnahme von drei Natriumionen sowie einem Proton im Austausch gegen ein Kaliumion verbunden. Das Umkehrpotenzial für diesen elektrogenen Prozess liegt im stark positiven Bereich (siehe Exkurs 1). Dadurch kann Glutamat extrazellulär auf Werte unter $1 \mu\text{M}$ gehalten werden, während in den Astrozyten eine Glutamatkonzentration im millimolaren Bereich vorliegt. Umgekehrt beeinflussen Änderungen der Konzentration der transportierten Ionen wiederum das Umkehrpotenzial bzw. die treibende Kraft für die Glutamataufnahme (siehe Exkurs 1). Entsprechend wurde gezeigt, dass unter bestimmten Bedingungen, wie z. B. bei Sauerstoffmangel, ein Anstieg der intrazellulären Natriumkonzentration im Extremfall zu einer Umkehr der treibenden Kraft für den Glutamattransport und damit zu einem Auswärtstransport vom Glutamat führen kann.

Ammoniumtransport und ammonium-induzierte pH-Veränderungen

Wie oben erläutert, spielen Ammonium bzw. Ammoniak eine zentrale Rolle bei der Entstehung der HE. Daher sind die Mechanismen des Transports von $\text{NH}_4^+/\text{NH}_3$ über die Plasmamembran von entscheidender Bedeutung für das Verständnis der auftretenden Funktionsstörungen. Zelltypspezifische Transportmechanismen könnten dabei zumindest zum Teil zelltypspezifische Effekte von $\text{NH}_4^+/\text{NH}_3$ erklären.

Ammoniak (NH_3) ist eine schwache Base und reagiert daher in Abhängigkeit vom vorherrschenden pH mit Wasser unter Bildung von Ammonium (NH_4^+). Bei physiologischem pH (um 7.2) liegen 98% in der protonierten Form, also als Ammonium vor. Die unprotonierte Form NH_3 kann als ungeladenes Molekül frei über Zellmembranen diffundieren. In der Zelle verbindet sich NH_3 mit einem Proton und NH_4^+ wird gebildet (Abbildung 1). Daher resultiert der NH_3 -Einstrom und sein Reaktionsgleichgewicht mit NH_4^+ in einer Nettoanreicherung von NH_4^+ (Marcaggi und Coles 2001). Zusätzlich zu dem rein passiven Einstrom von NH_3 , der unabhängig vom

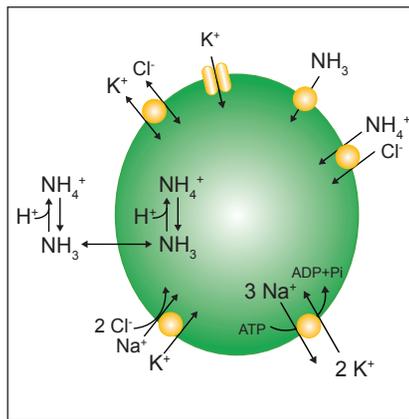


Abb. 1: Mögliche Transportwege für $\text{NH}_4^+/\text{NH}_3$ über die Zellmembran einer putativen Zelle. Ammoniak (NH_3) kann frei über die Zellmembran diffundieren. NH_3 ist eine schwache Base und nimmt in der Zelle ein Proton auf, was zu einem Anstieg des pH, d. h. einer Alkalinisierung führt. Ammoniumionen (NH_4^+) haben ähnliche ionale Eigenschaften wie Kaliumionen und können durch Kaliumkanäle über die Zellmembran gelangen. Des Weiteren kann NH_4^+ über verschiedene kaliumabhängige Transporter (NKCC, KCC, Na^+/K^+ -ATPase; siehe Text) transportiert werden. Schließlich haben neuere Untersuchungen Hinweise auf die Existenz spezifischer $\text{NH}_4^+/\text{NH}_3$ -Transporter ergeben. Der Einstrom von NH_4^+ in die Zelle bewirkt die Freisetzung von Protonen und damit eine Ansäuerung. Neben pH-Veränderungen kann $\text{NH}_3/\text{NH}_4^+$ durch die Aktivierung der genannten Ionen-Transportmechanismen auch Veränderungen in der intrazellulären Konzentration anderer Ionen, wie z. B. Natrium, Kalium oder Chlorid bewirken.

Zelltyp abläuft, existiert im Sammelrohr der Niere ein mit dem Rhesusfaktor verwandtes Protein, welches NH_3 transportiert und dessen Ausscheidung fördert.

Die intrazelluläre Umwandlung von NH_3 in NH_4^+ verbraucht Protonen. Experimentelle Zugabe von $\text{NH}_4^+/\text{NH}_3$ führt daher zunächst zu einer intrazellulären Alkalinisierung, die sowohl in Neuronen, als auch in Astrozyten beobachtet wird. Wird das $\text{NH}_4^+/\text{NH}_3$ wieder entfernt, diffundiert das NH_3 verstärkt nach außen und lässt in der Zelle Protonen zurück, was in einer vorübergehenden intrazellulären Ansäuerung resultiert (Abbildung 1; vgl. Abbildung 2, Kelly et al. 2009). Aufgrund seiner Eigenschaft, den intrazellulären pH zu verändern, wurde und wird die sog. „Ammonium-Vorpuls“-Technik häufig eingesetzt, um Mechanismen der intrazellulären pH-Regulation und Pufferung zu untersuchen. Dabei werden die Zellen für wenige Minuten

mit einer millimolaren Konzentration von $\text{NH}_4^+/\text{NH}_3$ (normalerweise durch Zugabe von Ammoniumchlorid, NH_4Cl) überspült und die daraus resultierenden Veränderungen des intrazellulären pH unter verschiedenen Versuchsbedingungen analysiert.

Auch Ammonium kann über die Zellmembran gelangen. Dies liegt vor allem daran, dass die ionalen Eigenschaften (Ionenradius, Hydrathülle) von NH_4^+ sehr ähnlich denen von Kaliumionen sind und NH_4^+ durch Kaliumkanäle gelangen oder auch Kaliumionen an Transportern ersetzen kann (Abbildung 1). In kultivierten Neuronen wurde z. B. gezeigt, dass der Einstrom von NH_4^+ durch einwärtsgerichtete Kaliumkanäle bewerkstelligt wird. Der Einstrom von NH_4^+ hat die intrazelluläre Freisetzung von Protonen zur Folge und führt somit zu einer Ansäuerung. Kation-Chlorid-Kotransporter tragen ebenfalls zum Einstrom von NH_4^+ bei, und Unterschiede in der Expression dieser Transporter zwischen Neuronen und Gliazellen könnten zu der differenziellen Sensitivität der unterschiedlichen Zelltypen beitragen. Bei kultivierten Neuronen wird die NH_4^+ -Aufnahme vornehmlich über Kalium-Chlorid-Kotransporter (KCC) bewerkstelligt, wohingegen bei kultivierten Astrozyten der natriumabhängige Kalium-Chlorid-Kotransport (NKCC) beitragen könnte (Titz et al. 2006).

Weitere Studien haben zusätzliche Transportwege für NH_4^+ in diverse andere Zelltypen vorgeschlagen. Zum Beispiel besitzen Gliazellen der Bienenretina einen speziellen NH_4^+ -Chlorid-Kotransporter und in einigen Invertebraten-Neuronen wird die NH_4^+ -Aufnahme über die Na^+/K^+ -ATPase vermittelt (Marcaggi und Coles 2001).

Folgen ammoniuminduzierter Veränderungen des intrazellulären pH. Ein Merkmal der HE ist ein Anstieg der extrazellulären Glutamatkonzentration, ein Phänomen, welches durchgehend bei Patienten und Tiermodellen der HE beobachtet wird (siehe Felipo und Butterworth 2002; Rose 2002). Während bei chronischer HE eine verringerte Expression glialer Glutamattransporter für die erhöhte extrazelluläre Glutamatkonzentration verantwortlich gemacht wird, scheinen bei akuter HE andere Ursachen zu greifen. Wie oben beschrieben (vgl. Abbildung 1) führt die Applikation von $\text{NH}_4^+/\text{NH}_3$ zu Veränderungen des intrazellulären pH, die aus einer anfänglichen Alkalinisierung (Einstrom von NH_3), gefolgt von einer Ansäuerung (Einstrom von NH_4^+) bestehen. In einer kürzlich publizierten Arbeit wurde berichtet, dass eine transiente, $\text{NH}_4^+/\text{NH}_3$ -induzierte Alkalinisierung kultivierter kortikaler Astrozyten die Freisetzung von Kalzium aus intrazellulären Speichern nach sich zieht, die wiederum zu einer Freisetzung

von Glutamat aus den Astrozyten führt (Rose et al. 2005; siehe auch Görg et al. 2010).

Ammoniuminduzierte Veränderungen der intrazellulären Natriumkonzentration

Kürzlich in unserem Labor durchgeführte Arbeiten beschäftigten sich erstmals mit der Frage, ob $\text{NH}_4^+/\text{NH}_3$ neben dem intrazellulären pH auch die intrazelluläre Natriumkonzentration beeinflusst (Kelly et al. 2009). Dazu wurden primär kultivierte Astrozyten des Hippocampus der Ratte mit einer Blutersatzlösung überspült, die 5 mM $\text{NH}_4^+/\text{NH}_3$ im Austausch gegen Natriumionen enthielt. Intrazelluläre pH-Messungen mithilfe des Fluoreszenzfarbstoffs BCECF zeigten wie erwartet, dass die Applikation von $\text{NH}_4^+/\text{NH}_3$ innerhalb von einer Minute eine vorübergehende Alkalinisierung auslöste, die von einer anhaltenden Ansäuerung auf Werte von durchschnittlich pH 7.05 abgelöst wurde (Abbildung 2A; Kelly et al. 2009). Nach Wegnahme des $\text{NH}_4^+/\text{NH}_3$ wurde eine transiente Ansäuerung beobachtet, bevor der pH wieder auf seinen ursprünglichen Ruhewert von etwa pH 7.25 stieg.

Die quantitative Bestimmung der Natriumkonzentration in den kultivierten Astrozyten mithilfe des natriumsensitiven Fluoreszenzfarbstoffs SBFI (siehe Exkurs 2) zeigte, dass $\text{NH}_4^+/\text{NH}_3$ neben der Veränderung des intrazellulären pH auch zu starken Veränderungen der intrazellulären Natriumkonzentration führt. In der Tat stieg die Natriumkonzentration in den Astrozyten bei Überspülung mit $\text{NH}_4^+/\text{NH}_3$ dauerhaft von einem Ruhewert von etwa 18 mM auf durchschnittlich etwa 40 mM an (Abbildung 2B). Dieser Effekt war ebenfalls reversibel und nach Entfernen des $\text{NH}_4^+/\text{NH}_3$ kehrte die Natriumkonzentration auf den Ruhewert zurück.

Hemmung HCO_3^- -abhängiger pH-Regulationsmechanismen durch Anwendung einer HCO_3^- -freien Blutersatzlösung verstärkte den $\text{NH}_4^+/\text{NH}_3$ -induzierten Abfall des intrazellulären pH und schwächte den Natriumanstieg ab, was darauf hinweist, dass $\text{NH}_4^+/\text{NH}_3$ zu einer Aktivierung pH-regulatorischer Transportmechanismen führt (Kelly et al. 2009). Jedoch war der $\text{NH}_4^+/\text{NH}_3$ -induzierte Natriumanstieg nicht einfach eine Konsequenz intrazellulärer pH-Regulationsmechanismen. Tatsächlich wiesen die Experimente darauf hin, dass weitere natriumabhängige Mechanismen beim Einwärtstransport von $\text{NH}_4^+/\text{NH}_3$ beteiligt sind. Um die Beteiligung des natriumabhängigen Kalium-Chlorid-Kotransporters (NKCC) zu untersuchen, haben wir den spezifischen Blocker Bumetanid angewendet. Hemmung des NKCC mit Bumetanid hatte

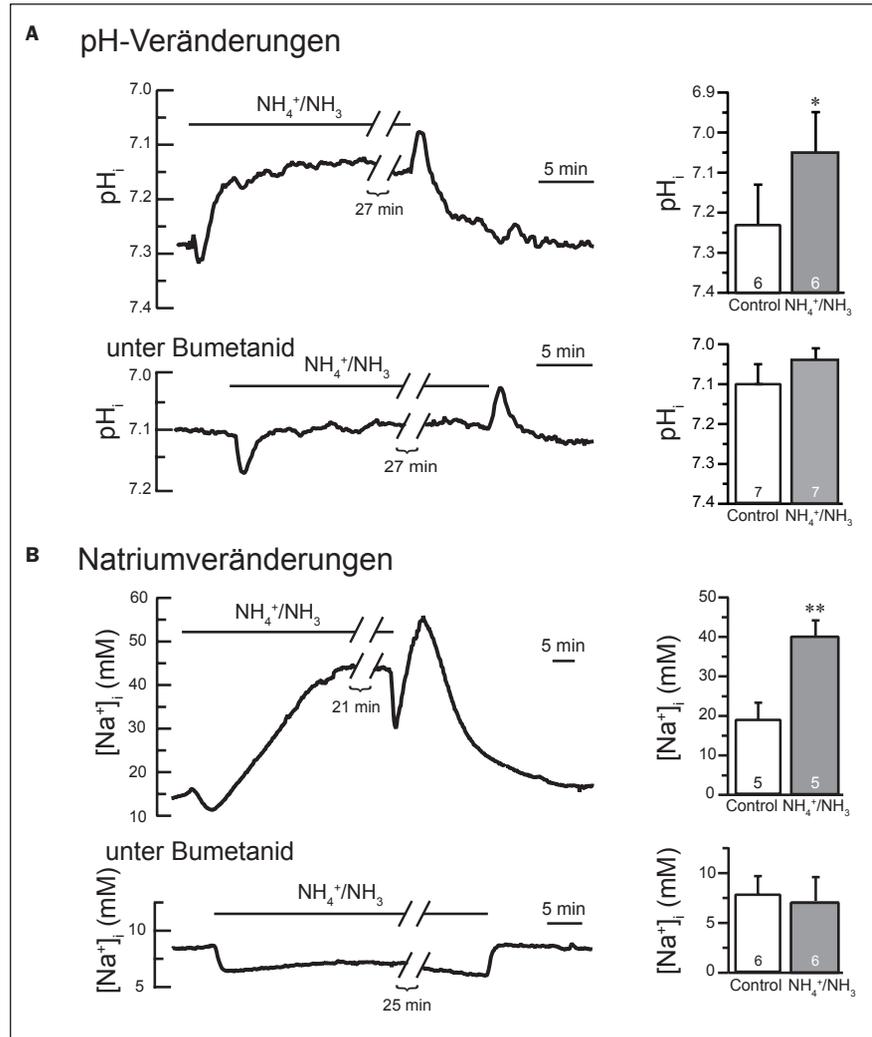


Abb. 2: Ammoniuminduzierte pH- und Natriumveränderungen und Rolle des NKCC in kultivierten hippocampalen Astrozyten. A: Applikation von 5 mM $\text{NH}_4^+/\text{NH}_3$ bewirkt eine kurzzeitige Alkalinisierung, die von einer andauernden Ansäuerung gefolgt ist. Der pH verringert sich durchschnittlich um 0.19 Einheiten (siehe rechtes Histogramm mit Mittelwert und Standardabweichungen). Findet die $\text{NH}_4^+/\text{NH}_3$ -Zugabe im Beisein des NKCC-Blockers Bumetanid statt, erfolgt keine signifikante Ansäuerung mehr (vgl. Histogramm rechts). B: $\text{NH}_4^+/\text{NH}_3$ verursacht einen sehr starken, andauernden Anstieg der intrazellulären Natriumkonzentration (obere Messspur), der im Beisein von Bumetanid nicht zu beobachten ist (untere Messspur). Die rechte Seite zeigt Histogramme, in denen Mittelwerte mit Standardabweichung mehrerer Messungen dargestellt sind (verändert und mit Zustimmung übernommen aus: Kelly et al. (2009), *Glia* 57:921-934; ©Wiley-Liss).

deutliche Auswirkungen auf die $\text{NH}_4^+/\text{NH}_3$ -induzierten pH- und Natriumänderungen der kultivierten Astrozyten. Obwohl die zuvor erwähnten transienten Veränderungen nach $\text{NH}_4^+/\text{NH}_3$ -Gabe noch beobachtet wurden, verhinderte Bumetanid sowohl die anhaltende Ansäuerung (Abbildung 2A), als auch die starke Erhöhung der Natriumkonzentration (Abbildung 2B).

Unsere Ergebnisse machen deutlich, dass die Aktivierung des NKCC durch $\text{NH}_4^+/\text{NH}_3$ der grundlegende Mechanismus ist, der für

die beobachtete Ansäuerung als auch für den starken Anstieg der Natriumkonzentration in kultivierten Astrozyten verantwortlich ist. Darüber hinaus scheint NKCC auch der hauptsächliche Mechanismus für den Einwärtstransport von $\text{NH}_4^+/\text{NH}_3$ zu sein. Diese Daten sind in Einklang mit früher berichteten Befunden, die auf eine Beteiligung des NKCC am NH_4^+ -Einstrom hinwiesen (Titz et al. 2006).

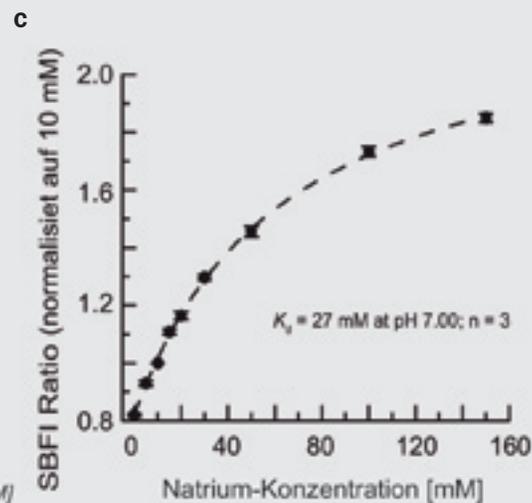
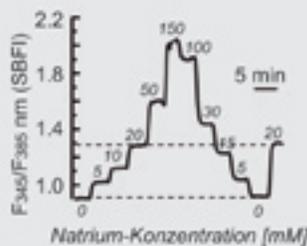
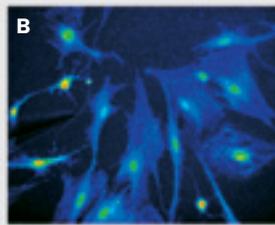
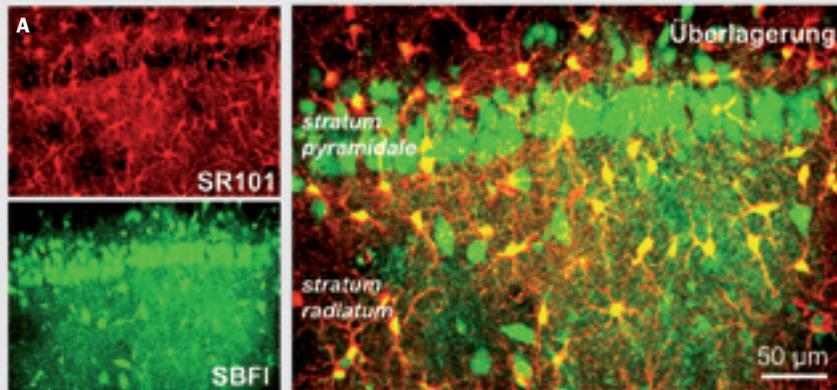
Bei Neuronen hängt der Mechanismus des NH_4^+ -Einstroms vermutlich vom



Exkurs 2

Bestimmung intrazellulärer Ionenkonzentrationen mit Fluoreszenzfarbstoffen

Ionensensitive Fluoreszenzfarbstoffe erlauben die quantitative Bestimmung intrazellulärer Ionenveränderungen mit



bildgebenden Verfahren. (A) Injektion des AM-(Acetomethyl-) Esters des natriumsensitiven Farbstoffs SBFI in einen hippocampalen Hirnschnitt mittels einer Glaspipette (Technik nach Stosiek et al. 2003, *PNAS* 100) führt zur gleichzeitigen Beladung von Astrozyten und Neuronen (grüner Kanal). Gleichzeitig wurde das Präparat mit dem vitalen Astrozytenmarker SR101 beladen (roter Kanal), sodass Astrozyten und Neurone in der Überlage-

rung klar zu trennen sind (siehe Nimmerjahn et al. 2004, *Nature Methods*; Kafitz et al. 2008, *J Neurosci Methods*). (B) Oben links: durch Inkubation mit SBFI-AM beladene, kultivierte Astrozyten. Unten links: Werden die beladenen Zellen mit Eichlösungen überspült, die den Natriumporenbildner Gramicidin enthalten, kann eine Eichung der Fluoreszenzsignale

mithilfe von ratiometrischem Imaging vorgenommen werden (siehe Rose und Ransom 1996, *J Physiol.*). Änderungen der Natriumkonzentration führen dann zu reproduzierbaren Änderungen in der Fluoreszenzemission von SBFI. Rechts: Zusammenfassung der Ergebnisse mehrerer Kalibrierungen. Anhand solcher Eichkurven können die Fluoreszenzmesswerte auf absolute Natriumkonzentrationen umgerechnet werden.

Reife- bzw. Differenzierungsgrad ab. Das Expressionsniveau von NKCC ist in vielen unreifen Neuronen (postnataler Tag 0-10) hoch und nimmt danach stark ab. In reifen Neuronen wird der NH_4^+ -Einstrom

daher wahrscheinlich über alternative Mechanismen stattfinden und publizierte Daten weisen hier auf eine Beteiligung des Kalium-Chlorid-Kotransports (KCC) hin (Titz et al. 2006). Diese Daten lassen

vermuten, dass die Einstromwege von NH_4^+ in Neuronen und Astrozyten tatsächlich unterschiedlich sind.

Ammoniuminduzierte Ionenverschiebungen und Veränderungen der glialen Glutamataufnahme

Die Beobachtung, dass $\text{NH}_4^+/\text{NH}_3$ Veränderungen sowohl des intrazellulären pH als auch der Natriumkonzentration in Astrozyten hervorruft, führte zu der Frage, ob $\text{NH}_4^+/\text{NH}_3$ durch die Verringerung der einwärtsgerichteten Gradienten für Protonen und Natrium auch eine Verringerung der natriumabhängigen Glutamataufnahme in die Astrozyten hervorrufen könnte (vgl. Exkurs 1). Dies könnte für das Krankheitsbild der HE relevant sein, welches durch eine Erhöhung der extrazellulären Glutamatkonzentration gekennzeichnet ist.

Um diese Möglichkeit zu untersuchen, haben wir gliale Glutamattransporter selektiv mit dem transportierten Agonisten D-Aspartat aktiviert. Kurzzeitige Applikation von D-Aspartat führte zu einer transienten intrazellulären Ansäuerung sowie zu einem transienten Natriumanstieg in den Astrozyten, die die Aktivität des Glutamattransports widerspiegeln (vgl. Exkurs 1; Abbildung 3A; Kelly et al. 2009). In Gegenwart von $\text{NH}_4^+/\text{NH}_3$ war die Amplitude der D-Aspartat-induzierten Ansäuerung und der Natriumerhöhung um 80-90% reduziert, was auf eine starke Reduktion der glialen Glutamataufnahme schließen lässt (Abbildung 3A).

Wie oben berichtet, verhindert die Hemmung des NKCC durch Bumetanid die $\text{NH}_4^+/\text{NH}_3$ -induzierten Veränderungen des pH und der Natriumkonzentration in Astrozyten (siehe Abbildung 2). Daher untersuchten wir die Wirkung von Bumetanid auf die durch $\text{NH}_4^+/\text{NH}_3$ hervorgerufene Hemmung der glialen Glutamataufnahme. In der Tat war der Effekt von $\text{NH}_4^+/\text{NH}_3$ auf die D-Aspartat-induzierten pH und Natriumtransienten sehr viel geringer, wenn Bumetanid vorhanden war, was darauf hindeutet, dass während Hemmung des NKCC die gliale Glutamataufnahme weniger stark durch $\text{NH}_4^+/\text{NH}_3$ reduziert wurde (Abbildung 3A). Dies lässt darauf schließen, dass die durch $\text{NH}_4^+/\text{NH}_3$ hervorgerufenen Veränderungen des intrazellulären pH und der intrazellulären Natriumkonzentration zu einer starken Reduktion der treibenden Kraft und Aktivität der glialen Glutamattransporter führt (Abbildung 3B). Wurden diese verhindert, wurde die $\text{NH}_4^+/\text{NH}_3$ -induzierte Verringerung der Glutamattransport-Aktivität verhindert. Der Anteil der durch $\text{NH}_4^+/\text{NH}_3$ -hervorgeführten Hemmung der Glutamattransport-

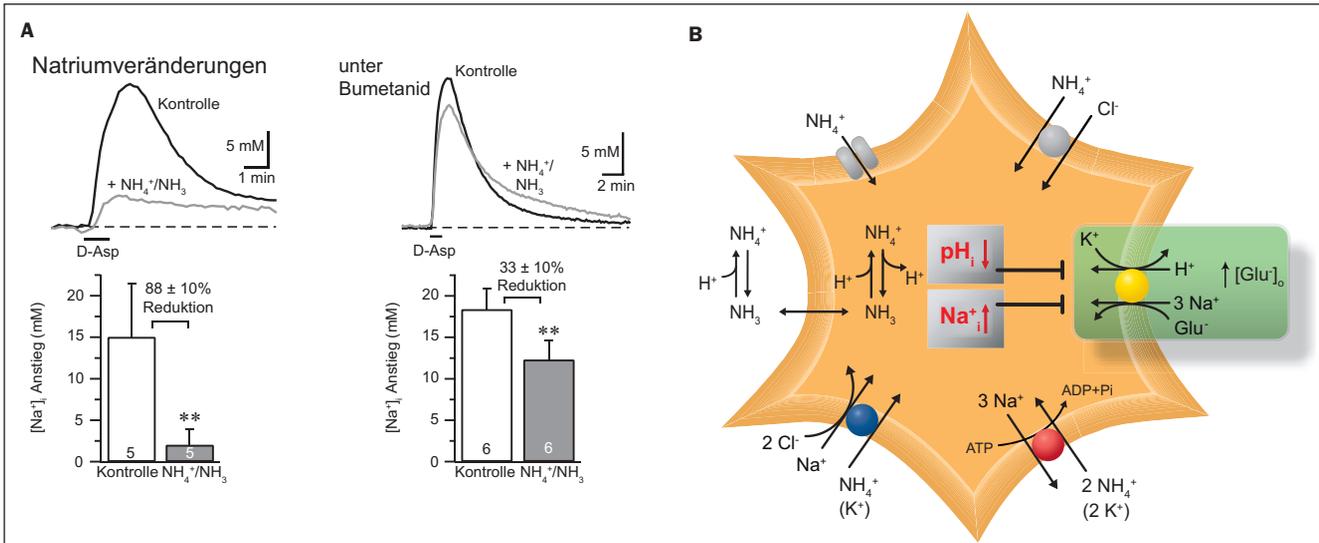


Abb. 3: Ammoniuminduzierte Ionenveränderungen bewirken eine Reduktion der Glutamataufnahme bei kultivierten Astrozyten des Hippocampus. A: Applikation von D-Aspartat (1 min, 1 mM) aktiviert die Glutamataufnahme und führt zu einem Natriumanstieg (schwarze Spur). Unter dem Einfluss von 5 mM NH₄⁺/NH₃ (graue Spur) ist die D-Aspartat-induzierte Natriumaufnahme um fast 90% reduziert. Rechts: unter dem Einfluss des NKCC-Blockers ist der Effekt von NH₄⁺/NH₃ auf die Natriumveränderung wesentlich geringer. Der untere Teil zeigt Histogramme, in denen Mittelwerte mit Standardabweichung mehrerer Messungen dargestellt sind. **B:** Modell, das die vorgeschlagenen Mechanismen ammoniuminduzierter Ionenveränderungen und der Auswirkungen auf die gliale Glutamataufnahme zusammenfasst. Ammonium wird hauptsächlich über NKCC in die Zellen transportiert. Die daraus folgende Ansäuerung und der Anstieg der intrazellulären Natriumkonzentration führen zu einer signifikanten Reduktion der treibenden Kraft für die Glutamataufnahme. ((A) verändert und mit Zustimmung übernommen aus: Kelly et al. (2009), *Glia* 57:921-934; ©Wiley-Liss).

Aktivität durch Veränderungen im pH und der intrazellulären Natriumkonzentration betrug um die 50% und entsprach in etwa dem, was durch die Reduktion der elektrochemischen Gradienten von Protonen und Natrium vorhergesagt wurde (Kelly et al., 2009).

Rolle ammoniuminduzierter Ionenveränderungen bei HE

Die oben beschriebene, bei NH₄⁺/NH₃-Applikation auftretende kurzzeitige Alkalinisierung und die darauf folgende kalziumabhängige

Freisetzung von Glutamat aus Astrozyten könnten wichtige initiale Schritte sein, die zur Erhöhung der extrazellulären Glutamatkonzentration beitragen. Des Weiteren wurde berichtet, dass durch NH₄⁺-vermittelte Kalziumerhöhungen die Tyrosin-Nitrierung

SCIENCE PRODUCTS GmbH
for Research and Therapy

Amplifiers
Data Acquisition and Data Analysis Systems
Electrodes, Wires and Glasses
Micropipette Pullers, Microforges and Bevelers
Micromanipulators
Microinjection Systems, Perfusion Systems
Stereotaxic Instruments
Stimulators and Stimulus Isolators
Tables and Faraday Cages
Temperature Controllers ... and more!

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



verschiedener Proteine in Astrozyten verursachen, der eine Bedeutung bei HE zukommen könnte (Häussinger und Görg 2010).

Die Kopplung des NH_4^+ -Einstroms an Ionentransportmechanismen führt aber auch zu anhaltenden Veränderungen der intrazellulären Ionenhomöostase, die zur Entstehung des Krankheitsbilds der HE beitragen könnten. Grundsätzlich ist anzunehmen, dass Veränderungen, die während einer längeren Exposition mit $\text{NH}_4^+/\text{NH}_3$ aufrechterhalten werden, wahrscheinlich von höherer klinischer Relevanz als kurzzeitige, nur wenige Minuten andauernde Ionenverschiebungen sind. Während bei Neuronen ein natrium-unabhängiger Transport (KCC) den NH_4^+ -Einstrom vermittelt, ist ein natriumabhängiger Transport (NKCC) am NH_4^+ -Einstrom in Astrozyten beteiligt. Der starke Einstrom von Natriumionen (sowie der mittransportierten Kalium- und Chloridionen) nach Aktivierung des NKCC wird insbesondere zu der bei akuter HE beobachteten Astrozytenschwellung beitragen. Die ist von daher von Bedeutung, da Hirnödeme die häufigste Todesursache nach akutem Leberversagen darstellen (Felipo und Butterworth 2002).

In diesem Zusammenhang zeigen unsere Daten auch, dass die gliale Glutamataufnahme durch Verringerung der treibenden Kraft für den Transport innerhalb von 30 min nach Beginn der $\text{NH}_4^+/\text{NH}_3$ -Applikation stark reduziert war. Dieses Zeitfenster entspricht der beobachteten Erhöhung der extrazellulären Glutamatkonzentration in Tieren, die akuter $\text{NH}_4^+/\text{NH}_3$ -Belastung ausgesetzt waren, und ist zu kurz, um auf eine Veränderung der Expressionslevel zurückzuführen zu sein.

$\text{NH}_4^+/\text{NH}_3$ -induzierte Veränderungen des intrazellulären pH könnten auch zu anderen Aspekten der HE beitragen. Der intrazelluläre pH ist ein bekannter Modulator zellulärer Funktionen und beeinflusst Enzymaktivitäten, die Leitfähigkeit von Ionenkanälen und die Aktivität von Transportmechanismen. Die nach längerer $\text{NH}_4^+/\text{NH}_3$ -Exposition beobachtete, anhaltende intrazelluläre Ansäuerung ähnelt der, die z. B. bei Anoxie beobachtet wird. Ansäuerungen führen im Allgemeinen zu einer Hemmung der neuronalen Erregbarkeit und von Enzymaktivitäten (Rose und Deitmer 1996). Darüber hinaus hemmt ein Absinken des pH die Freisetzung von Kalzium aus intrazellulären Speichern, ein wichtiger Mechanismus der intrazellulären Signalgebung sowohl in Astrozyten als auch in Neuronen. Eine allgemeine Hemmung der neuronalen Erregbarkeit sowie eine Verringerung der intrazellulären Kalziumfreisetzung könnten zu den Defiziten in der Neurotransmission beitragen, die bei HE-Patienten beobachtet werden.

Obwohl noch viele grundlegende Fragen zur Entstehung der HE offen sind, weisen die bisher durchgeführten Studien somit klar darauf hin, dass ammoniuminduzierte Ionenbewegungen ursächlich zu zellulären und insbesondere glialen Funktionsstörungen bei HE beitragen könnten. Es ist zu hoffen, dass die weitere Aufklärung der zugrundeliegenden zellulären Mechanismen dazu beiträgt, in Zukunft bessere Therapiemöglichkeiten für dieses Krankheitsbild zu entwickeln.

Literatur

- Felipo, V. und Butterworth, R. F. (2002): Neurobiology of ammonia. *Progress in Neurobiology* 67: 259-279.
- Görg, B., Morwinsky, A., Keitel, V., Schrör, K. und Häussinger, D. (2010): Ammonia triggers exocytotic release of L-glutamate from cultured rat astrocytes. *Glia* 58: 691-705.
- Häussinger, D., Kircheis, G., Fischer, R., Schliess, F. und vom Dahl, S. (2000): Hepatic encephalopathy in chronic liver disease: a clinical manifestation of astrocyte swelling and low-grade cerebral edema? *Journal of Hepatology* 32: 1035-1038.
- Häussinger, D. und Görg, B. (2010): Interaction of oxidative stress, astrocyte swelling and cerebral ammonia toxicity. *Curr Opin Clin Nutr Metab Care* 13: 87-92.
- Kelly, T., Kafitz, K. W., Roderigo, C. und Rose, C. R. (2009): Ammonium-evoked alterations in intracellular sodium and pH reduce glial glutamate transport activity. *Glia* 57: 921-934.
- Marcaggi, P. und Coles, J. A. (2001): Ammonium in nervous tissue: transport across cell membranes, fluxes from neurons to glial cells, and role in signalling. *Progress in Neurobiology* 64: 157-183.
- Rose, C. (2002): Increased extracellular brain glutamate in acute liver failure: Decreased uptake or increased release? *Metabolic Brain Disease* 17: 251-261.
- Rose, C., Kresse, W. und Kettenmann, H. (2005): Acute insult of ammonia leads to calcium-dependent glutamate release from cultured astrocytes, an effect of pH. *Journal of Biological Chemistry* 280: 20937-20944.
- Deitmer, J.W. und Rose, C. R. (1996): pH regulation and proton signalling by glial cells. *Progress in Neurobiology* 48: 73-103.
- Titz, S., Hormuzdi, S., Lewen, A., Monyer, H. und Misgeld, U. (2006): Intracellular acidification in neurons induced by ammonium depends on KCC2 function. *European Journal of Neuroscience* 23: 454-464.
- Weissenborn, K., Bokemeyer, M., Krause, J., Ennen, J. und Ahl, B. (2005): Neurological and neuropsychiatric syndromes associated with liver disease. *AIDS* 19: s93-s98.

Eine vollständige Literaturliste kann bei den Autoren angefordert werden.

Danksagung

Wir danken der Deutschen Forschungsgemeinschaft für ihre Unterstützung im Rahmen des Sonderforschungsbereichs 575 („Experimentelle Hepatologie“) der Heinrich-Heine-Universität Düsseldorf. Wir danken Dr. Peter Hochstrate für Bemerkungen zu dem Manuskript.

Kurzbiografien

Tony Kelly: Studium der Pharmakologie 1998 in Aberdeen, Schottland; Promotion 2005 in Vancouver, Kanada (Abt. Allg. Physiologie, John Church). 2006 – 2009 Post-Doktorand am Institut für Neurobiologie, Universität Düsseldorf bei Christine R. Rose. Seit 2009 Post-Doktorand am Laboratory of Experimental Epileptology and Cognition Research, Universität Bonn bei Heinz Beck.

Christine R. Rose: Studium der Biologie in Konstanz; Promotion 1990-1993 in Kaiserslautern (Allg. Zoologie, Jochen Deitmer); 1994-1997: Post-Doktorandin (DFG-Stipendium) am Dept of Neurology, Yale University School of Medicine bei Bruce Ransom und Steve Waxman. 1998-1999: Assistentin am Physiologischen Institut der Universität des Saarlandes in Homburg bei Arthur Konnerth, 1999-2003: Assistentin am Physiologischen Institut der TU/LMU München; 2001: Habilitation im Fach Physiologie an der LMU München, 2003-2005: Heisenbergstipendiatin der DFG. Seit 2005: Leiterin des Instituts für Neurobiologie der Universität Düsseldorf.

Korrespondenzadressen

Tony Kelly

Laboratory of Experimental Epileptology and Cognition Research
Department of Epileptology,
Life & Brain Center
University of Bonn Medical Center
Sigmund-Freud Str. 25
53127 Bonn
Tel.: +49 228 6885-280
Fax: +49 228 885-294
E-mail: tony.kelly@ukb.uni-bonn.de

Christine R. Rose

Institut für Neurobiologie
Heinrich-Heine-Universität Düsseldorf
Universitätsstraße 1
40225 Düsseldorf
Tel.: +49 211 81 13416
Fax: +49 211 81 13415
E-Mail: rose@uni-duesseldorf.de

Auf dem Weg zu einer kognitiven Neurowissenschaft intentionalen Handelns und Nicht-Handelns

Marcel Brass und Simone Kuehn

Zusammenfassung

Immer noch fasziniert die Frage, wie wir unser Verhalten willentlich steuern können, Forscher im Bereich verschiedener Disziplinen, u. a. der Philosophie und der Psychologie. Mit dieser Frage sind auch gesellschaftlich relevante Themen verbunden, so etwa die nach der Verantwortlichkeit und der Selbstkontrolle. Nachdem lange ein Fokus auf dem Problem des freien Willens lag, hat sich die maßgebliche Forschung inzwischen von diesem Grundsatzproblem wegbewegt – hin zu den funktionellen und neuronalen Mechanismen, die intentionalem Handeln zugrunde liegen. Neuere Studien im Bereich der Neurobiologie haben gezeigt, dass auf einer funktionellen neuroanatomischen Ebene intentionales von extern gesteuertem Verhalten unterschieden werden kann. Außerdem wurde vorgeschlagen, intentionales Handeln in verschiedene Subkomponenten zu untergliedern. In diesem Beitrag geben wir einen Überblick über die funktionelle Neuroanatomie intentionalen Handelns und diskutieren aktuelle Forschungsergebnisse unserer Arbeitsgruppe zur intentionalen Inhibition von Handlungen sowie zum intentionalen Nicht-Handeln.

Abstract

The question of how we can voluntarily control our behaviour has an enduring fascination for researchers from different disciplines such as philosophy and psychology. At the same time, this question is also related to issues of social relevance such as responsibility and self-control. While research on willed action was long obsessed with the problem of free will, important research in this domain has shifted away from this problem and rather investigates the functional and neural mechanisms underlying intentional action. Recent brain imaging research showed that intentional behaviour can be distinguished from externally guided behaviour on a functional neuroanatomical level. Furthermore, it was proposed that intentional action can be decomposed in different components. Here we provide an overview of the functional neuroanatomy of intentional action. Furthermore, we discuss recent research of our group on intentional stopping and intentional nonaction.

Keywords: intentional action; medial prefrontal cortex; self control; intentional inhibition

Jeder Mensch hat eine intuitive Vorstellung vom Konzept des menschlichen Willens. Das spiegelt sich im alltäglichen Sprachgebrauch wider, etwa in den Wendungen wo eine Wille, da ein Weg oder schwacher Wille. Die wissenschaftliche Frage, wie wir unser Verhalten willentlich („voluntary“) steuern können, hat immer schon Forscher verschiedener Disziplinen, etwa der Philosophie oder der Psychologie, fasziniert. Diese Frage hat zentrale Bedeutung für das, was Menschsein ausmacht, und hängt unmittelbar mit gesellschaftlich relevanten Themen, wie Verantwortlichkeit und Selbstkontrolle zusammen. Die Faszination, die vom Konzept eines willentlich gesteuerten Verhaltens ausgeht, erklärt sich

zum Teil mit der alten philosophischen Frage, ob ein freier Wille überhaupt existiert. Gleichzeitig lähmte eben diese Kontroverse aber die empirische Forschung und hemmte, von wenigen Ausnahmen abgesehen, die Entwicklung experimenteller Ansätze zur Annäherung an Volition. Erst in jüngster Zeit haben Philosophen, Psychologen und kognitive Neurowissenschaftler realisiert, dass es sinnvoll sein könnte, willentlich gesteuertes Verhalten zu untersuchen, ohne vorher die grundsätzliche Frage zu klären, ob es einen freien Willen gibt oder nicht (Baumeister 2008; Lau et al. 2004; Mele 2009).

Die psychologische Erforschung des menschlichen Willens hat eine lange Tradi-

tion (s. Beispielsweise James 1890). Mit dem Aufkommen des Behaviorismus aber verlor der Wille als psychologisches Konzept seine Glaubwürdigkeit. Nur langsam wird das Konzept rehabilitiert: unter dem Begriff des intentionalen Handelns. Ein weiterer Faktor, der die empirische Erforschung des menschlichen Willens beeinträchtigt hat, ist die tief verwurzelte Skepsis der experimentellen Psychologie gegenüber der Introspektion. Dennoch ist man bei der Untersuchung der intentionalen Seite des Verhaltens wohl angewiesen auf phänomenologische Verhaltensaspekte (Pacherie 2008). Die Entwicklung der funktionellen Magnetresonanztomographie (fMRT; „functional magnetic resonance imaging“, fMRI) bietet die einzigartige Chance, diese skeptische Einstellung zu verändern, denn die Neurobiologie ermöglicht es, introspektive Daten und objektive Messungen miteinander in Beziehung zu setzen (z. B. Mason et al. 2007). Ziel des vorliegenden Artikels ist es, einen Überblick über aktuelle Entwicklungen der kognitiven Neurowissenschaft im Bereich des intentionalen Handelns zu geben.

Intern und extern gesteuertes Verhalten

Philosophische Konzepte des intentionalen Handelns unterscheiden verschiedene Ebenen der Intention (Mele 2009; Pacherie 2008). Mele (2009) beispielsweise differenziert zwischen distalen und proximalen Handlungsabsichten. Die Grundidee hinter dieser Unterscheidung ist, dass Intentionen sowohl auf der abstrakten Ebene des Ziels als auch auf der konkreten der Motorik definiert werden können. So gehen philosophische Theorien davon aus, dass Intentionalität hierarchisch organisiert ist: relativ abstrakte zukunftsorientierte Planung auf der einen Seite und ganz konkrete Realisierung dieser Planung auf der anderen Seite. Inzwischen haben die kognitiven Neurowissenschaften im Bereich intentionales Handeln einige Fortschritte darin gemacht, die neuronalen Grundlagen aufzuzeigen, die an proximalen Handlungsabsichten beteiligt sind. Primär werden dazu extern und intern gesteuertes Verhalten einander gegenübergestellt (Goldberg 1985; Waszak et al. 2005). Ein Beispiel für umweltgesteuertes Verhalten wäre das Abheben des Telefonhörers, wenn es klingelt, während das Abheben des Hörers, um jemanden anzurufen, ein Beispiel für intern gesteuertes Verhalten ist.

Schon vor 25 Jahren wurde diese Unterscheidung von Goldberg (1985) verschiedenen Gehirnregionen zugeordnet. Während bei intern gesteuertem Verhalten die Beteiligung des medialen-frontalen



Kortex, insbesondere der supplementär-motorischen Hirnrinde („supplementary motor area“, SMA), angenommen wurde, ist an umweltgesteuertem Verhalten der frontolaterale Kortex beteiligt. Diese grundlegende Unterscheidung wird auch durch klinisch-neuropsychologische Ergebnisse untermauert. Insbesondere Patienten mit dem sogenannten Syndrom der anarchischen Hand haben Schwierigkeiten, die Bewegungen der einen Hand intentional zu steuern, während die andere Hand noch unter intentionaler Kontrolle ist (Aboitiz et al. 2003; Della Sala et al. 1991). Interessanterweise wirkt die anarchische Hand manchmal auf Objekte in der Umgebung ein, sodass es so aussieht, als befände sie sich unter Kontrolle der Umgebung. Das anarchische Hand-Syndrom ist häufig Folge von Läsionen im medialen-frontalen Kortex [v. a. supplementär-motorische Kortex/präsupplementär-motorische Kortex (SMA/preSMA) und Corpus callosum], was die Theorie stützt, dass der mediale-frontale Kortex an der intentionalen Handlungskontrolle beteiligt ist und der frontolaterale Kortex an der umweltgesteuerten Handlungskontrolle.

Intentionales Handeln: Wann-Komponente und Was-Komponente

Die jüngste Forschung der Neurobiologie hat die grundsätzliche medial-laterale Unterscheidung bestätigt und hat gezeigt, dass einige Gehirnregionen innerhalb des fronto-medialen Kortex (Abb. 1) an intentionalen Handlungen beteiligt sind. Konsistent wurde nachgewiesen, dass insbesondere das RCZ (rostrale cinguläre Zone, „rostral cingulate zone“) und der präsupplementär-motorische Kortex (preSMA) am intentionalen Handeln beteiligt sind (Brass und Haggard 2008). Wie oben erwähnt stehen diese Regionen mit unterschiedlichen Komponenten der inten-

tionalen Handlungssteuerung in Beziehung (Brass und Haggard 2008; Krieghoff et al. 2009; Mueller et al. 2007). Die Differenzierung dieser Komponenten erfordert eine Betrachtung der experimentellen Paradigmen, die für die Untersuchung intentionalen Handelns entwickelt worden sind.

In einem der einflussreichsten Paradigmen werden die Probanden aufgefordert zu entscheiden, wann sie eine bestimmte Handlung ausführen (Libet et al. 1983). Sie müssen selbst entscheiden, wann sie eine Taste drücken, während sie einen rotierenden Zeiger beobachten. Nach jedem Versuchsdurchgang geben die Probanden den Zeitpunkt an, zu dem sie die Entscheidung trafen, die Bewegung auszuführen. Lau et al. (2004) verwendeten dieses Paradigma, um die Hirnkorrelate der intentionalen Entscheidung für den Zeitpunkt einer Handlung zu untersuchen. Die Probanden erhielten die Anweisung, ihre Aufmerksamkeit entweder auf die Handlungsabsicht zu lenken oder auf die motorische Ausführung der Handlung. Lau et al. demonstrierten so, dass die preSMA bei der Konzentration auf die Handlungsabsicht aktiver ist als bei der Konzentration auf die Handlung. Dies weist darauf hin, dass die preSMA an der Wann-Entscheidung beteiligt ist. Weitere Untersuchungen mit Neurobiologie bedienten sich einer anderen Methode zur Analyse der Wann-Komponente intentionalen Handelns: Sie verglichen Versuchsbedingungen, bei denen sich die Probanden für einen Handlungszeitpunkt entschieden, mit solchen, bei denen der Zeitpunkt der Handlungsausführung extern vorgegeben war (Deiber et al. 1999).

Der zweite intensiv erforschte Aspekt betrifft die Entscheidung, welche Handlung ausgeführt wird, also die Was-Komponente intentionalen Handelns. In Paradigmen, die den Was-Aspekt („what“) untersuchen, müssen die Probanden zwischen verschiedenen

Handlungsalternativen frei entscheiden (Della Sala et al. 1991; Lau et al. 2006; Eimeren et al. 2006). Bei den meisten dieser Experimente wird die Versuchsbedingung der freien Wahl mit einer solchen verglichen, bei der die Handlung extern vorgegeben ist. Ein gutes Beispiel hierfür ist die Studie von Mueller et al. (2007): Sie verglichen eine Versuchsanordnung, bei der die Probanden zwischen dem Drücken einer linken und einer rechten Taste wählen mussten (durch den Tastendruck wurde ein Stimulus auf der rechten oder linken Seite eines Monitors ausgelöst) mit einer Anordnung, bei der die Probanden auf lateralisierte Stimuli reagierten. In beiden Versuchsbedingungen sollten die Probanden versuchen, das Zeitintervall zwischen Stimulusanzeigen in zwei Abschnitte zu teilen. In Hinblick auf Wahrnehmung und Motorik waren beide Versuchsbedingungen identisch, doch aus kognitiver Perspektive unterschieden sie sich ganz wesentlich. Bei der intentionalen Handlungssituation mussten die Teilnehmer sich für eine Handlung entscheiden, also dafür, was sie tun, während sie unter extern vorgegebener Handlungssituation auf die Stimuli reagierten. Beim Vergleich der Versuchsbedingungen der intentionalen Handlungssituation mit der Versuchsbedingung der extern vorgegebenen Handlungen zeigte sich eine vermehrte Aktivierung in der RCZ, in der preSMA gab es erstaunlicherweise keinen Unterschied in der Aktivierung. Auf der Basis dieser simplen Aufteilung – einerseits die an der Verarbeitung der Was-Entscheidung beteiligte RCZ, andererseits der an der Verarbeitung von Wann-Entscheidungen beteiligte preSMA – zielten die Autoren ab auf eine Untersuchung einer doppelten Dissoziation mittels fMRT (Krieghoff et al. 2009). Sie entwickelten ein experimentelles Paradigma, bei dem beide Komponenten, die Was- und die Wann-Komponente, unabhängig voneinander manipuliert wurden. Wie in ihrem ersten Experiment konnten sie eine Sensitivität der RCZ auf die Was-Entscheidung nachweisen. Im Gegensatz dazu reagierte eine Region im posterioren frontalen Kortex in der Nähe der preSMA auf die Wann-Entscheidung. Diese Untersuchung stützt die These, dass im frontomedialen Kortexbereich („fronto-median wall“) eine Wann- von einer Was-Komponente dissoziiert werden kann.

Intentionale Handlungsinhibition

Unlängst schlugen Brass und Haggard (2007) eine dritte für die intentionale Kontrolle wesentliche Komponente vor: die Ob-Komponente („whether“). In Alltagssituationen muss nicht nur entschieden werden, wann welche Handlung ausgeführt werden

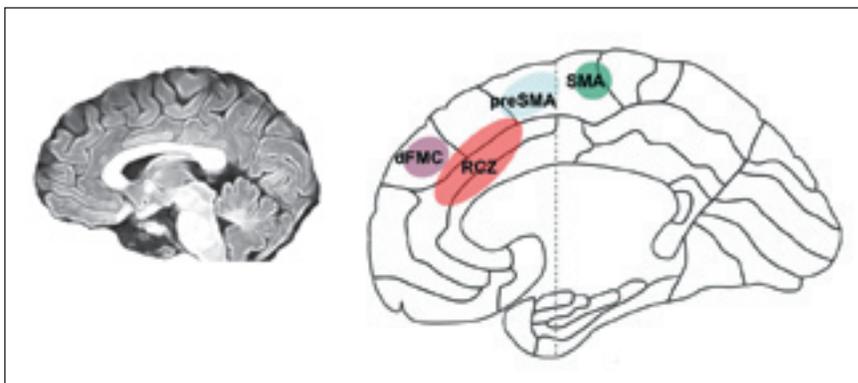


Abb.1: An der intentionalen Handlungskontrolle beteiligte Hirnregionen im medialen-frontalen Kortex. RCZ (rostrale cinguläre Zone), dFMC (dorsaler frontomedialer Kortex), preSMA (präsupplementär-motorischer Kortex).

soll, sondern auch, ob überhaupt eine Handlung ausgeführt werden soll. Besonders in Situationen, in denen wir zu impulsiven Reaktionen neigen, bedürfen wir im Rahmen der Selbstkontrolle der Fähigkeit, eine sich im Prozess befindliche Handlung mit einem Veto zu versehen. Interessanterweise wurde Reaktionsinhibition vornehmlich mittels experimenteller Paradigmen untersucht, bei denen die Versuchsteilnehmer auf ein externes Signal hin die Handlung beenden sollten (Verbruggen und Logan 2008). Doch Selbstkontrolle basiert auf unserer Fähigkeit, eine Handlung auch dann willentlich beenden zu können, wenn wir kein Signal zum Abbruch erhalten, z. B. wenn wir während einer Besprechung dem Impuls widerstehen, ein Telefonat anzunehmen. Brass und Haggard (2007) untersuchten intentionale Inhibition mit einem auf dem Libet-Experiment basierenden Versuchsaufbau. Die Probanden wurden aufgefordert, frei zu entscheiden, wann sie eine Taste drückten, während sie einen rotierenden Zeiger einer Uhr beobachteten. Nach jedem Durchgang mussten sie den Zeitpunkt mitteilen, zu dem sie sich für das Drücken der Taste entschieden hatten. Zusätzlich wurden sie aber angehalten, die Reaktionsausführung in einigen Versuchsdurchgängen, die sie sich aussuchen konnten, im letzten Moment zu inhibieren. Beim Vergleich der intentionalen Inhibitionssituation mit der intentionalen Handlungssituation zeigte sich eine Aktivierung im dorsalen frontomedianen Kortex (dFMC). Diese Hirnregion entspricht nicht den Regionen, die mit Stop-Signal-Aufgaben, bei denen ein externes Signal den Inhibitionsprozess auslöst, in Zusammenhang gebracht worden sind. In Übereinstimmung mit Goldbergs (1985) Unterscheidung von lateraler und medialer motorischer Kontrolle scheinen die Hirnregionen, die an der Handlungs-inhibition beteiligt sind, eine ähnliche Architektur zu haben. Extern bedingte Inhibition ist häufig mit dem rechten Gyrus frontalis inferior auf dem lateralen Kortex (Aron und Poldrack 2005) in Zusammenhang gebracht worden, intentionale Inhibition dagegen mit dem dorsalen Teil des frontomedianen Kortex. Der dFMC kann darüber hinaus auch von Hirnregionen dissoziiert sein, die an der *Wann-* und der *Was-*Komponente intentionaler Handlungen beteiligt sind. Brass und Haggard (2007; Kuhn et al. 2009c) interpretierten dieses Ergebnis als Evidenz für die Existenz eines intentionalen Stopp-Mechanismus, der auf funktionell-neuroanatomischer Ebene getrennt von einem externen Stopp betrachtet werden kann. In einem Folgeexperiment untersuchten sie diesen intentionalen Stopp-

Mechanismus genauer. In einer Studie von Kuhn et al. (2009c) sollten die Probanden mittels Tastendruck den Absturz eines eine Rampe herunter rollenden Balls verhindern. In einigen Versuchsdurchgängen, die sie frei wählen konnten, sollten die Probanden ihre Reaktion intentional inhibieren. Beim Vergleich der intentionalen Inhibitionssituation mit der intentionalen Handlungssituation wurde wieder eine Aktivierung im dFMC nachgewiesen, was die These stützt, dass diese Region am intentionalen Stopp-Mechanismus beteiligt ist. Zusammenfassend lässt sich sagen, dass die intentionale Inhibition von Handlungen mit einer Hirnregion in Beziehung steht, die von der Region, die mit extern getriggerten Stopps in Beziehung steht, dissoziiert werden kann. Das legt nahe, dass die intentionale Handlungskontrolle einen Mechanismus beinhaltet, der es ermöglicht, ein geplantes Verhalten im letzten Moment mit einem Veto zu versehen. Dieser Vetomechanismus könnte eine wichtige Rolle im Rahmen der Selbstkontrolle spielen.

Die Entscheidung nicht zu handeln

Intentionales Handeln kann in drei aufeinander folgende Phasen untergliedert werden: Optionsgenerierung („option generation“), Auswahl einer Option („option selection“) und Initiierung derselben („option initiation“) (Kalis et al. 2008). Eine Handlung mit einem Veto zu versehen ist dann notwendig, wenn eine Reaktion schon initiiert ist und beendet werden muss. Danach ist der oben beschriebene Vetomechanismus also zwischen Handlungsbeginn und Handlungsausführung angesiedelt. Doch gelegentlich entscheiden wir uns von vornherein dagegen zu handeln, noch bevor wir die Handlung begonnen haben, die wir dann mit einem Veto belegen wollen. In solchen Fällen wird die Entscheidung gegen eine spezifische Handlungsalternative während der Auswahlphase („option selection stage“) getroffen. Das wirft die Frage auf, ob die gleichen funktionellen Mechanismen sowohl an der Entscheidung gegen eine bestimmte Handlung als auch an der für eine bestimmte Handlung beteiligt sind. Mit anderen Worten: Wie stellen wir die Wahl dar, etwas nicht zu tun? In einer Reihe von Experimenten gingen Simone Kuhn et al. dieser Frage nach. Zunächst überprüften sie die Hypothese, dass die Wahl nicht zu handeln ähnlich repräsentiert wird wie die Wahl zu handeln. Eine maßgebliche Theorie zur motorischen Kontrolle geht davon aus, dass Handlungen repräsentiert werden durch Antizipation ihrer sensorischen Rückmeldung (Prinz 1997).

Wir lernen, spezifische Konsequenzen mit ihrem motorischen Auslöser zu verknüpfen („action-effect binding“). Wenn diese Verknüpfungen ausgeformt sind, antizipieren wir diese Konsequenzen, um unser Verhalten zu steuern. Wie solche Verknüpfungen erworben werden, wurde von Elsner und Hommel (2001) experimentell demonstriert. In einer Vorbereitungsphase forderten sie die Probanden auf, zwischen dem Drücken einer linken und einer rechten Taste zu wählen. Nach jedem Drücken einer Taste erklang ein bestimmtes Tonsignal (hoher oder tiefer Ton). In der Testphase wurden die Probanden dann aufgefordert, nach Hören eines Tons, der vorher mit der anderen Handlung gekoppelt war, frei zwischen den verschiedenen Handlungsalternativen zu wählen. Die Probanden neigten dazu, häufiger die Handlung zu wählen, die vorher mit dem Ton gekoppelt war (kongruente Handlung), als denjenige, die vorher mit dem anderen Ton gekoppelt war (inkongruente Handlung). Den gleichen Versuchsaufbau verwendeten wir (Kuhn et al. 2009a) um zu testen, ob Menschen ein Handlungsergebnis mit der Entscheidung nicht zu handeln, verknüpfen („nonaction-effect binding“; Abb. 2). In der Vorbereitungsphase des Experiments sollten sich die Probanden frei für eine von drei Reaktionsmöglichkeiten („response options“) entscheiden: Drücken einer linken Taste, Drücken einer rechten Taste und Nichtdrücken der Tasten. Jede Wahl zog ein Signal mit einer bestimmten Tonfrequenz nach sich. Nach der Testphase wurde den Probanden eins der drei Signale vorgespielt, und sie wurden aufgefordert, eine der drei Handlungsalternativen frei zu wählen. Wie bei Elsner und Hommel (2001) neigten die Probanden eher zu kongruenten Handlungen. Und, noch wichtiger: Dies traf auch zu für das Tonsignal, das mit dem Nicht-Handeln assoziiert war. Mit anderen Worten: Die Teilnehmer entschieden sich häufiger dafür nicht zu handeln, wenn sie den Ton hörten, der vorher mit der Entscheidung für Nicht-Handeln assoziiert war. Darüber hinaus konnten Kuhn et al. (2009a) demonstrieren, dass „nonaction-effect binding“ nur vorkommt, wenn Probanden in der Vorbereitungsphase die freie Wahl treffen, nicht zu handeln, nicht jedoch, wenn sie aufgefordert worden waren, nicht zu handeln. Das zeigt, dass die Intention, nicht zu handeln, die Basis für „nonaction-effect binding“ darstellt. Die Hypothese, dass die Wahl, etwas nicht zu tun, ähnlich repräsentiert wird wie die, etwas zu tun, wurde ferner durch eine fMRT- (Kuhn and Brass 2009) und eine EEG (Elektroenzephalographie)-Studie (Kuhn und Brass 2009b) untermauert. Die

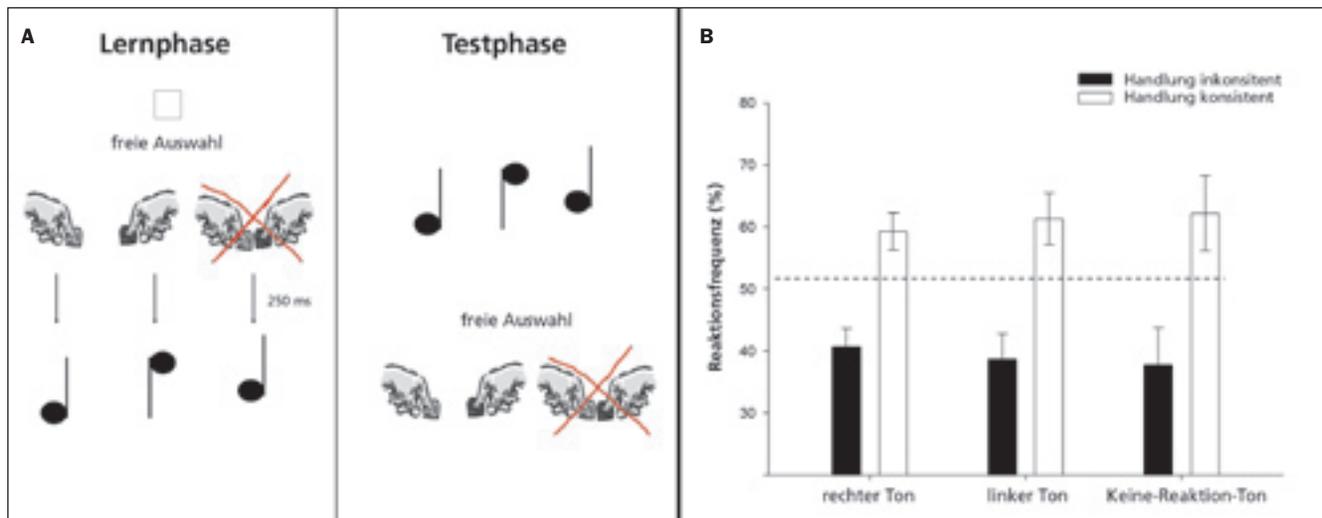


Abb. 2 A: Lern- und Testphase, Versuchsbedingungen. **B:** Frequenz der Reaktion auf das abgegebene Tonsignal in der Testphase (konsistent: Handlung stimmte überein mit der Verknüpfung in der Lernphase; inkonsistent: Handlung stimmte nicht überein mit der Verknüpfung in der Lernphase)

fMRT-Studie zeigte, dass die RCZ, die mit der *Was*-Komponente intentionalen Handelns in Zusammenhang gebracht wurde, an der Entscheidung, nicht zu handeln, beteiligt ist. Dies legt nahe, dass die Entscheidung für Nicht-Handeln sehr ähnlich repräsentiert wird wie die Entscheidung für eine Handlung. Auch die EEG-Studie, in der sich ähnliche ereigniskorrelierte Potenziale („event-related potentials“, ERPs) zeigten für die Entscheidung zu handeln und für die Entscheidung nicht zu handeln, konnte diese Hypothese unterstützen.

Zusammenfassend lässt sich also festhalten, dass es immer mehr Belege dafür gibt, dass die frühe Entscheidung etwas nicht zu tun ähnlich repräsentiert wird wie die Entscheidung etwas zu tun und dass sie insofern eine *Was*-Entscheidung konstituiert.

Schlussfolgerungen

In letzter Zeit konnten die kognitiven Neurowissenschaften substanzielle Fortschritte bezüglich der Definition funktioneller und neuronaler Organisation intentionaler Handlungen machen. Es deutet sich an, dass der mediale präfrontale Kortex bei intentionalen Handlungen eine wesentliche Rolle spielt. Gezeigt werden konnte auch, dass intentionales Handeln in mindestens drei Komponenten unterteilt werden kann: in die *Was*-, die *Wann*- und die *Ob*-Komponente. Schließlich deuten aktuelle Studien darauf hin, dass die frühe Entscheidung, etwas nicht zu tun, funktionell äquivalent zur *Was*-Komponente ist. Während die Forschung im Bereich der kognitiven Neurowissen-

schaften ihr Hauptaugenmerk bislang auf motorische Intentionen gerichtet hat, sollte die zukünftige Forschung diese Ergebnisse in die Untersuchungen komplexerer Intentionenzustände einbeziehen. Die funktionelle Neuroanatomie des medialen präfrontalen Kortex könnte eine Basis für die Integration der verschiedenen Intentionsebenen darstellen.

Danksagung

Marcel Brass wird vom Special Research Fund der Universität Ghent (BOF) unterstützt, Simone Kühn erhält ein Postgraduiertenstipendium („postgraduate fellowship“) der Flemish Research Foundation (FWO).

Literatur

- Aboitiz, F., Carrasco, X. und Schroter, C. et al. (2003): The alien hand syndrome: classification of forms reported and discussion of a new condition. *Neurol Sci* 24 (4):252-257
- Aron, A.R. und Poldrack, R.A. (2005): The cognitive neuroscience of response inhibition: relevance for genetic research in attention-deficit/hyperactivity disorder. *Biol Psychiatry* 57(11):1285-1292
- Baumeister, R.F. (2008): Free will in scientific psychology. *Perspect Psychol Sci* 3(1):14-19
- Brass, M. und Haggard, P. (2007): To do or not to do: the neural signature of self-control. *J Neurosci* 27(34):9141-9145
- Brass, M. und Haggard, P. (2008): The what, when, whether model of intentional action. *Neuroscientist* 14(4):319-325
- Cunnington, R., Windischberger, C., Robinson, S. und Moser, E. (2006): The selection of intended actions and the observation of

others' actions: a time-resolved fMRI study. *Neuroimage* 29(4):1294-1302

- Deiber, M.P., Honda, M. und Ibanez, V. et al. (1999): Mesial motor areas in self-initiated versus externally triggered movements examined with fMRI: effect of movement type and rate. *J Neurophysiol* 81(6):3065-3077
- Della Sala, S., Marchetti, C. und Spinnler, H. (1991): Right-sided anarchic (alien) hand: a longitudinal study. *Neuropsychologia* 29(11):1113-1127
- Elsner, B. und Hommel, B. (2001): Effect anticipation and action control. *J Exp Psychol Hum Percept Perform* 27(1):229-240
- Goldberg, G. (1985): Supplementary motor area structure and function: review and hypothesis. *Behav Brain Sci* 8:567-616
- James, W. (1890): *The principles of psychology*. MacMillan, New York
- Kalis, A., Mojzisch, A., Schweizer, T.S. und Kaiser, S. (2008): Weakness of will, akrasia and the neuropsychiatry of decision making: an interdisciplinary perspective. *Cogn Affect Behav Neurosci* 8(4):402-417
- Krieghoff, V., Brass, M., Prinz, W. und Waszak, F. (2009): Dissociating what and when of intentional actions. *Front Hum Neurosci* 3
- Kühn, S. und Brass, M. (2009): When doing nothing is an option: the neural correlates of deciding whether to act or not. *Neuroimage* 46(4):1187-1193
- Kühn, S., Elsner, B., Prinz, W. und Brass, M. (2009a): Busy doing nothing: evidence for nonaction-effect binding. *Psychon Bull Rev* 16(3):542-549
- Kühn, S., Gevers, W. und Brass, M. (2009b): The neural correlates of intending not to do something. *J Neurophysiol* 101(4):1913-1920
- Kühn, S., Haggard, P. und Brass, M. (2009c): Intentional inhibition: How the “veto-area” exerts control. *Hum Brain Mapp* 30(9):2834-2843
- Lau, H., Rogers, R.D. und Passingham, R.E. (2006): Dissociating response selection and

- conflict in the medial frontal surface. *Neuroimage* 29(2):446-451
- Lau, H.C., Rogers, R.D., Haggard, P. und Passingham, R.E. (2004): Attention to intention. *Science* 303(5661):1208-1210
- Libet, B., Gleason, C.A., Wright, E.W. und Pearl, D.K. (1983): Time of conscious intention to act in relation to onset of cerebral activity (readiness-potential). The unconscious initiation of a freely voluntary act. *Brain* 106(Pt 3):623-642
- Mason, M.F., Norton, M.I. und Van Horn, J.D. et al. (2007): Wandering minds: The default network and stimulus-independent thought. *Science* 315(5810):393-395
- Mele, A. (2009): Effective intentions: The power of conscious will. Oxford University, Oxford
- Mueller, V.A., Brass, M., Waszak, F. und Prinz, W. (2007): The role of the preSMA and the rostral cingulate zone in internally selected actions. *Neuroimage* 37(4):1354-1361
- Pacherie, E. (2008): The phenomenology of action: A conceptual framework. *Cognition* 107(1):179-217
- Prinz, W. (1997): Perception and action planning. *Eur J Cogn Psychol* 9:129-154
- Eimeren, T. van, Wolbers, T. und Munchau, A. et al. (2006): Implementation of visuospatial cues in response selection. *Neuroimage* 29(1):286-294
- Verbruggen, F. und Logan, G.D. (2008): Response inhibition in the stop-signal paradigm. *Trends Cogn Sci* 12(11):418-424
- Waszak, F., Wascher, E. und Keller, P. et al. (2005): Intention-based and stimulus-based mechanisms in action selection. *Exp Brain Res* 162(3):346-356

Kurzbiografien

Marcel Brass: 1997 Diplom in Psychologie an der Freien Universität Berlin. 1997-2000 Doktorand am Max-Planck-Institut für psychologische Forschung, München. 2000 Promotion an der Maximilians-Universität München. 1999-2006 wissenschaftlicher Mitarbeiter und Heisenbergstipendiat am Max-Planck-Institut für Kognitions- und Neurowissenschaften in Leipzig. Seit 2006 Forschungsprofessur an der Universität

Ghent in Belgien. 2007 Habilitation in Psychologie an der Universität Leipzig

Simone Kuehn: 2006 Diplom in Psychologie an der Universität Potsdam. 2006-2009 Promotionsstudentin mit einem Stipendium der DFG am Max-Planck-Institut für Kognitions- und Neurowissenschaften in Leipzig und an der Universität Ghent in Belgien. Seit 2009 Postdoc an der Universität Ghent in Belgien und am University College London in England, finanziert durch die Flämische Forschungsgemeinschaft (FWO)

Korrespondenzadresse

Dr. Marcel Brass

Department of Experimental Psychology,
Ghent University
Henri Dunantlaan 2
9000 Ghent, Belgium
Tel.: +32 9264 6401
E-Mail: marcel.brass@ugent.be

ARTIKEL DES QUARTALS

Vorgestellt von *Andreas Püschel, Institut für Molekulare Zellbiologie, Westfälische Wilhelms-Universität Münster, Schlossplatz 5, 48149 Münster*

Regulation of Rap2A by the ubiquitin ligase Nedd4-1 controls neurite development

Kawabe, H., Neeb, A., Dimova, K., Young, S.M. Jr., Takeda, M., Katsurabayashi, S., Mitkovski, M., Malakhova, O.A., Zhang, D.E., Umikawa, M., Kariya, K., Goebbels, S., Nave, K.A., Rosenmund, C., Jahn, O., Rhee, J. und Brose, N.

Erschienen in *Neuron* 2010 Feb 11;65(3):358-72.

Neurone bilden während ihrer Differenzierung komplexe, für den jeweiligen Zelltyp typische Dendritenbäume aus. Geometrie und Komplexität dieses Dendritenbaums spielen eine entscheidende Rolle für die Verarbeitung neuronaler Signale. Länge und Verzweigungsmuster der Dendriten bestimmen letztendlich auch das Verschaltungsmuster und die Zahl synaptischer Kontakte. In den letzten Jahren wurde eine Reihe extrinsischer und intrinsischer Faktoren identifiziert, die die Bildung von Dendriten steuern, indem sie z.B. die Struktur und Dynamik des Zytoskeletts oder intrazelluläre

Transportprozesse regulieren. Es ist aber immer noch weitgehend unverstanden, wie die einzelnen Faktoren zusammenwirken, um die morphologischen Eigenschaften von Neuronen zu bestimmen.

Hiroshi Kawabe, Nils Brose und Kollegen haben einen neuen Signalweg identifiziert, der durch das Zusammenwirken der Ubiquitin-E3-Ligase Nedd4-1, der GTPase Rap2 und der Kinase TNIK die Entwicklung von Dendriten steuert. Nedd4-1 ist vor allem im Nervensystem embryonaler und früher postnataler Stadien der Maus exprimiert. Um seine Funktion für die Entwicklung

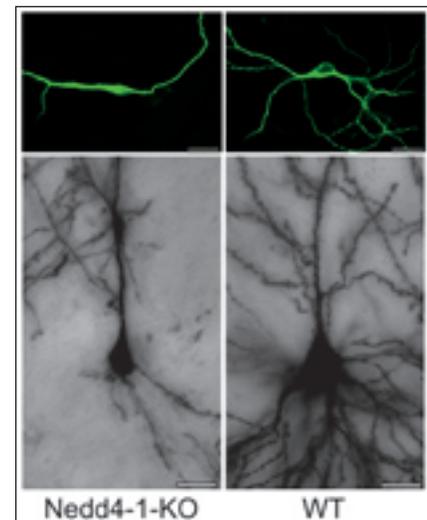


Abb. 1: Gestörtes Dendritenwachstum in Nedd4-1-defizienten Neuronen. Kultivierte Neuronen aus konstitutiven Nedd4-1-Knockout-Mäusen zeigen ein stark vermindertes Dendritenwachstum verglichen mit Wildtyp-Neuronen (WT) (oberes Bildpaar, Immunfluoreszenzfärbung für MAP2, Größenangabe 20 µm). Derselbe Phänotyp ist in situ in hippocampalen Neuronen von konditionalen Nedd4-1-Knockouts zu beobachten (unteres Bildpaar, Golgi-Färbung, Größenangabe 20 µm).

des Nervensystem zu untersuchen, haben Kawabe et al. Mausmutanten für Nedd4-1 hergestellt und den resultierenden Phänotyp

eingehend analysiert. Während in diesen Mutanten die initiale Differenzierung der Neurone, d.h. die Bildung von Axonen und Dendriten, normal ist, zeigt sich sowohl in kultivierten Neuronen als auch in vivo eine deutliche Reduktion in der Komplexität des Dendritenbaums z. B. von hippokampalen Neuronen (Abbildung 1). Ebenso ist die Zahl der Synapsen reduziert, während ihre Funktion unbeeinträchtigt bleibt. Nedd4-1 ist also ein wichtiger, positiver Regulator des Dendritenwachstums.

Damit stellte sich die Frage, welches Zielprotein von Nedd4-1 modifiziert wird. Ubiquitin-Ligasen modifizieren eine Vielzahl von Substraten, die sich in der Regel nicht durch eine Konsensussequenz erkennen lassen. Die Suche nach neuen Substraten ist daher keine triviale Aufgabe. Da die bekannten Nedd4-1-Substrate keine überzeugenden Kandidaten für eine Regulation des Dendritenwachstums waren, mussten neue Substrate mittels Affinitätschromatographie und Massenspektrometrie isoliert werden. Dies führte zur Identifikation von TNIK als ein mit Nedd4-1 interagierendes Protein. TNIK ist ein Effektor der GTPase Rap2 und reguliert unter anderem das Zytoskelett. Die weiteren Analysen zeigten, dass Nedd4-1, TNIK und Rap2 einen ternären Komplex bilden, wobei TNIK als Adaptor die Re-

krutierung von Rap2 vermittelt (Abbildung 2). Welches der beiden Proteine dient nun als Substrat von Nedd4-1? Biochemische Analysen zeigten, dass Rap2, nicht aber TNIK, von Nedd4-1 ubiquitiniert wird. Nedd4-1 modifiziert selektiv die aktive Form von Rap2, während inaktives Rap2 oder nahe verwandte GTPasen der Ras-Familie nicht modifiziert werden. Die Modifikation durch Ubiquitin-Ligasen kann in unterschiedlicher Weise erfolgen. Polyubiquitinierung führt zum Abbau durch das Proteasom während Monoubiquitinierung die subzelluläre Lokalisation oder Funktion beeinflusst. Rap2 wird von Nedd4-1 an mehreren Lysinresten mono- oder diubiquitiniert, was die Interaktion mit seinen Effektoren blockiert. Damit wird es anders als die nahe verwandte GTPase Rap1 reguliert, die durch Smurf2 polyubiquitiniert und anschließend degradiert wird. Dieser Unterschied ist um so bemerkenswerter, als beide Proteine zur gleichen Familie von Ubiquitin-Ligasen mit einer HECT-Domäne gehören.

Ist die reduzierte Ubiquitinierung von Rap2 die Ursache für den Defekt in der Dendritenbildung? Diese Frage konnte mithilfe neuronaler Primärkulturen beantwortet werden. Diese Versuche zeigten, dass Rap2 normalerweise das Wachstum von Dendriten begrenzt. Die Expression

einer dominant-negativen Rap2-Mutante, die die Aktivierung von endogenem Rap2 blockiert, verhindert die Reduktion des Dendritenwachstums in Nedd4-1-Knockout-Neuronen, sodass trotz Fehlens von Nedd4-1 ein nahezu normaler Dendritenbaum entsteht. Die erhöhte Aktivität von Rap2 in Nedd4-1-Knockout-Neuronen führt zu einer verringerten Komplexität der Dendriten. Nedd4-1 ist also für die genaue Regulation der Aktivität von Rap2 in Dendriten notwendig. Dabei wirkt Rap2 über die Kinase TNIK (und wahrscheinlich die verwandte Kinase MINK), deren Aktivität in Nedd4-1-Mutanten erhöht ist. Dominant-negatives TNIK kompensiert ähnlich wie die Reduktion der Rap2-Aktivität den Verlust von Nedd4-1. Eine durch systematischen Austausch von Lysinresten erzeugte Rap2-Mutante mit signifikant reduzierter Ubiquitinierung hat eine deutlich erhöhte Aktivität in Neuronen. Dieser abschließende Befund belegt, dass Multiubiquitinierung die Aktivität von Rap2 hemmt.

Somit ergibt sich folgender Signalweg, der das Dendritenwachstum lokal reguliert (Abbildung 2): Einerseits aktiviert Rap2 die Kinase TNIK, die das Wachstum von Dendriten über bisher noch unbekannte Faktoren hemmt. Andererseits vermittelt TNIK als Adaptor die Inhibierung von Rap2 durch Nedd4-1 und begrenzt so seine eigene Aktivität. Verlust dieser negativen Rückkopplung führt zu einer Überaktivierung von Rap2 und TNIK und einer Reduktion des Dendritenwachstums. Mit diesen Ergebnissen stellen sich natürlich eine Reihe neuer Fragen. Dazu gehört vor allem die Frage, ob dieser Signalweg auch eine Rolle in der aktivitätsabhängigen Plastizität von Neuronen spielt. Die Kombination von genetischen, zellbiologischen, elektrophysiologischen und biochemischen Ansätzen, wie sie in dieser Arbeit vorbildlich realisiert wurde, wird auch die Beantwortung der noch offenen Fragen ermöglichen.

Kurzbiografien

Hiroshi Kawabe studierte zunächst Medizin an der Tohoku University School of Medicine in Japan. Nach seiner Ausbildung zum Arzt absolvierte er ein Graduiertenstudium in Molekularbiologie und Biochemie an der Osaka University in Japan, wo er 2000 promovierte. Im Jahr 2002 kam er als Postdoc an das Max-Planck-Institut für Experimentelle Medizin in Göttingen. Dort leitet er seit 2008 in der Abteilung Molekulare Neurobiologie die Projekt-

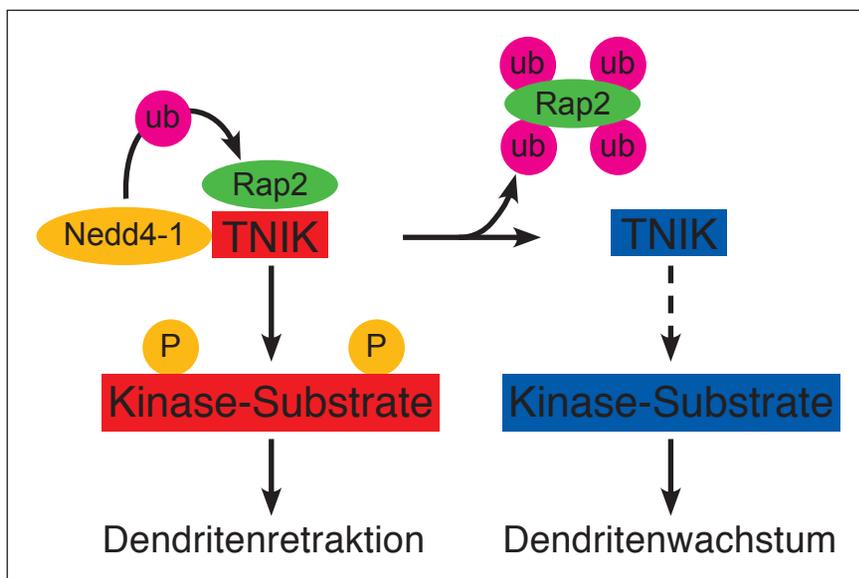
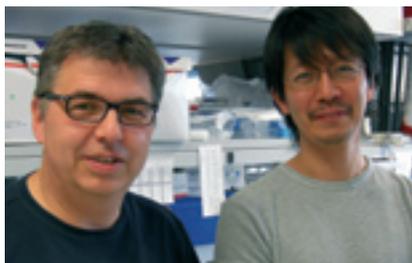


Abb. 2: Modell des Nedd4-1/Rap2/TNIK-Signalweges. Ein ternärer Komplex aus Nedd4-1, Rap2 und TNIK fungiert als negatives Feedback-System, das die TNIK-abhängige Phosphorylierung von Substratproteinen kontrolliert und so das Dendritenwachstum reguliert. Rap2 agiert dabei als positiver Regulator von TNIK und stimuliert so die TNIK-abhängige Phosphorylierung von bisher unbekannt Substratproteinen. Dies führt zu einer Hemmung des Dendritenwachstums. Die Nedd4-1-abhängige Mono- oder Diubiquitinierung von Rap2 blockiert die Rap2-Funktion, hemmt so die TNIK-Aktivität und fördert das Dendritenwachstum.

gruppe ‚Nerve Cell Development‘. Der Fokus von Hiroshi Kawabes Forschungstätigkeit liegt auf der Analyse der Rolle von Protein-Ubiquitinierungsprozessen bei der Nervenzellentwicklung.

Nils Brose studierte Biochemie an der Eberhard-Karls-Universität Tübingen und Physiologie an der University of Oxford (UK). Er promovierte 1990 an der Ludwig-Maximilians-Universität München. Nach Postdoc-Aufenthalten am Salk Institute in La Jolla, CA, USA, und am University of Texas Southwestern Medical Center in Dallas, TX, USA, kam er 1995 – zunächst



Nils Brose, Hiroshi Kawabe

als Leiter einer Forschungsgruppe – an das Max-Planck-Institut für Experimentelle Medizin in Göttingen. Dort ist er seit

2001 Direktor der Abteilung Molekulare Neurobiologie. Nils Broses Forschungsschwerpunkt liegt auf den molekularen Mechanismen der Nervenzellentwicklung und der Synapsenfunktion.

Korrespondenzadresse

Dr. Nils Brose, Dr. Hiroshi Kawabe
 MPI für Exp. Medizin
 Abt. Molekulare Neurobiologie
 Hermann-Rein-Str. 3, 37075 Göttingen
 Tel.: +49 551 3899 725
 Fax: +49 551 3899 715
 E-Mail: brose@em.mpg.de

Neurobiologie des Fußballs – Gedankenspiele zur Fußball-WM

Georg W. Kreutzberg

Jeder weiß, eine Fußballmannschaft zählt elf Personen. Es sind elf Individuen, die einen Teil ihrer Individualität aufgeben, um mannschaftsdienlich zu sein. Jeder hat seine eigene Aufgabe, deren geplante Ausführung zum Erfolg des Spiels beiträgt. In einem gelungenen arbeitsteiligen Spiel gleicht die Mannschaft einem Organismus. Sie offenbart die Ästhetik des Fußballspiels durch eine Balance zwischen Angriff und Abwehr, zwischen routinierter Technik und überraschenden Ideen, zwischen Kampfgeist und Fairness. Es heißt dann „die Mannschaft spielte wie aus einem Guss“ und im Interview spricht der Trainer im Singular wie von einem Individuum: „Sie hat Mut bewiesen, Charakter gezeigt, Spielkultur besessen.“

Wenn das der gefühlten Situation gerecht wird, darf man sich fragen, ob diese Analogie weiter gedacht, nicht zu fruchtbaren Ansätzen über die Philosophie des Soccers führen kann.

Man möchte sich fragen, ob nicht die Gesamtheit der Spieler sich wie ein einziges Superhirn verhält. Natürlich ist jedes Mannschaftsmitglied von seinem individuellen Gehirn gesteuert. Ihm verdankt es seine motorische Performanz, seine Konzentration auf die gestellte Aufgabe, seine Analyse der ständig wechselnden Situationen, seine Erinnerung an die eingeübten Spielzüge, insgesamt das, was die Spieler dann als „Leistung abrufen“ bezeichnen. Machen wir einmal den Versuch, das „Mannschafts-

gehirn“ – das „Team Brain“ – zu analysieren als wäre die Elf ein Organismus.

Verteidigung und Angriff

Beginnen wir mit dem Augenfälligsten: Verteidigung und Angriff. Sie sind zwei Grundmuster des Verhaltens aller höheren Lebewesen. Tief sind sie eingeschrieben in die Strukturen der Gehirne. Die Sinnesorgane berichten dem Thalamus über die Situation in der Welt. Der Thalamus ist ein Teil des Zwischenhirns und ist die Sammelstelle für alle einkommenden Informationen, die dann auf andere Module in verschiedenen Hirnzentren verteilt werden. Man nennt ihn deshalb auch das „Tor zum Bewusstsein“. So gehen Eilmeldungen an die „Brückenkerne“ im Stammhirn und an das Rückenmark. Sie führen reflexartig zu Abwehrreaktionen und im autonomen Nervensystem zur Einstellung auf Kampf. Die SMS vom Thalamus erreicht aber auch den Hypothalamus im Zwischenhirn, wo die Adrenalinausschüttung gesteuert wird, sowie das Großhirn. Im Großhirn fällt im Wechselspiel zwischen dem Striatum, einem wichtigen Teil der Stammganglien, und der Großhirnrinde (Kortex) die Entscheidung zu Verteidigungs- oder Angriffsverhalten. Die verschiedenen Reaktionsmöglichkeiten unseres Gehirns sind also distributiv modular organisiert.

Übertragen wir dieses auf eine Mannschaft, so finden wir, dass auch diese ihre

Aufgaben mit vergleichbarer Strategie löst. Im Fall der Verteidigung sind Olli und Philipp schon in Bereitschaft, machen die Räume eng und decken die Angriffsspieler.

Wird auf Angriff entschieden, schaltet sich im Hirn der Hippocampus ein, bringt Emotionen und kurzfristige Erinnerungen an vorherige ähnliche Verläufe ins Spiel: Rasche Aufnahme von Informationen und Zuteilung von Bedeutung und Navigation im Raum, damit unterstützt er den Kortex im Entwurf von Handlungsstrategien. Auf dem Spielfeld ist das eine typische Aufgabe des Sechlers, des Spielers, den man in früheren Systemen „Libero“ nannte. Der Hippocampus ist der Sechser im Gehirn und der Sechser ist der Hippocampus der Mannschaft. Die Pässe, die er nach vorne gibt, folgen jetzt lange eingeübten Wegen, ein oft spielentscheidendes Moment. „Da reicht manchmal nur ein Blick, um zu wissen, was der andere will“ so formulierte Torsten Frings sein Zusammenspiel mit Ballack in einer Konstellation, die man auch eine Doppel-Sechs genannt hat. So ein doppelter Hippocampus verleiht der Persönlichkeit einer Mannschaft eine besondere Stabilität.

Gewusst wo

Analog dazu arbeitet ein Gehirn am besten, wenn eingeübte Verbindungen immer wieder funktionell aktiviert werden. Sie werden dadurch immer stärker und besser. Es entstehen in Raum und Zeit geordnete Bewegungsmuster, die sogar ohne bewusste Steuerung ausgeführt werden, wie beim Skilauf, beim Radfahren, beim Pingpong oder eben beim Fußball, z. B. der Doppelpass. Die Geschwindigkeit, mit der solche Reaktionen ablaufen, ist erstaunlich. Von der Wahrnehmung bis zur Handlungsentscheidung braucht das Gehirn nur 30 Millisekunden.



Im Gehirn sind die Pässe durch die anatomischen Verbindungen zwischen den Hirnzentren bestimmt. Zwar sind diese starr, aber durch die Eigenschaft der Plastizität sind Hirnzentren wunderbar lernfähig. Auf dem Spielfeld sind die Verbindungen virtueller, d.h. gedachter Natur: Franz weiß, wie und wo er Gerd findet, und Mario kennt die Position von Luca, Paul wusste, wo Uli steht, auch wenn er ihn nicht sieht. Daraus ergibt sich die hohe Bedeutung der Stabilität der Positionen. Ein Rotationsprinzip ist unphysiologisch und der Ausfall eines Spielers wegen Verletzung immer eine hohe Belastung des Spielflusses. Die Situation ähnelt der eines Individuums, das eine Extremität durch Amputation verloren hat. Es stellt sich ein sehr lebhaft erfahrenes Phantomgefühl ein, aber die Hand ist nicht mehr da. Auf die Frage, wieso sich eine berühmte Fußballmannschaft nach einer Krise jetzt gefangen habe, antwortet Effenberg im tz-Interview: „Weil der Trainer jetzt an einer Mannschaft festhält und nicht ständig hin und herwechselt. Du kannst nicht die ganze Zeit rotieren. Man muss sich auf dem Platz kennenlernen. Jeder weiß jetzt, wie er den Mario anspielt. Das weiß man nicht, wenn der immer wieder auf der Bank sitzt.“ Das ist genau das Arbeitsprinzip eines Gehirns. Es benutzt die erprobten und bekannten Verbindungen zwischen den verschiedenen Modulen und hält an diesen Mustern fest.

Im Labor von Wolf Singer (Alink, A. et al. 2010, J. Neurosc. vol 30 (8), p. 2960-2966) hat man kürzlich herausgefunden, Gehirne bevorzugen es, Voraussagen aufgrund der schon vorliegenden Erfahrungen zu machen: Nach dem Muster das Häufige ist häufig, und das Seltene ist selten.

Es ist die Aufgabe des Gehirns, unser Verhalten in der Welt zu optimieren, um uns ein Überleben - im Spiel das Siegen - zu ermöglichen. Das Gehirn entwirft deshalb aus dem durch die Sinnesorgane zu erfahrenden Signalen eine Hypothese über das, was da draußen vor sich geht. Daraus folgt sogleich auch der Entwurf einer Antwort im Sinne des Vorhersagbaren.

In einem „langweiligen“ Fußballspiel geht es genau so zu. Prädikat: Mittelfeldgeplänkel, durchschaubare Spielzüge, mutlose oder einfalllose Spieler, kein Ideengeber, alles vorhersagbar. Genau wie das Publikum langweilt sich aber auch das Hirn, wenn nichts Neues passiert. Im Individualgehirn aktiviert diese Situation besonders die rechte Gehirnhälfte (Hemisphäre), die beim Rechtshänder nicht dominant ist. Sie ist die eine Hälfte des Gehirns, die keine Sprache produziert, dafür aber Witz, überraschende Einfälle, Unberechenbarkeit, kurz das, was das antike Theater, den *deus ex machina* nannte, den Gott aus der

Maschine, der alles anders macht, als man vorhersagen konnte. Ein solcher Spieler findet sich in jeder Spitzenmannschaft (beim FCB ist es z.Zt. Arjen Robben).

Raum und Zeit

In der Bewältigung räumlicher Aufgaben gehen Gehirne verschiedene Wege. Sie benutzen unterschiedliche Teile ihres Gehirns, um sich im Raum zu orientieren. Verhaltensexperimente haben gezeigt, dass sich manche beim Navigieren an Landmarken orientieren (rechtes Stirnhirn), manche ihren linken Hippocampus einsetzen und ein geometrisches Raummuster konstruieren. Auf dem Spielfeld hat dort jeder seine Koordinaten. Unser hypothetisches Superhirn ist ein Netzwerk aus 11 Spielergehirnen in einem raum-zeitlichen Koordinatensystem von hoher Dynamik. Abspiel und Anspiel wechseln dauernd, ebenso die Distanzen und die Richtungen, alles fließt in diesem Spiel und man möchte mit Heraklit feststellen, dass man nicht zweimal in den gleichen Fluss steigen kann. Konstant dagegen sind die elf Spieler und ihre Gegner.

Was sind die Konstanten? Die Konstanten sind die individuellen Qualitäten als Ergebnis der genetischen Anlagen, des Trainings, der Motorik und Fitness, der Lernprozesse und das Gedächtnis, dazu kommen die psychosozialen Eigenschaften eines gefestigten Charakters. Man wird genauso wenig ein Topspieler aus dem Stand wie ein Geigenvirtuose, wenn auch nur eine dieser Qualitäten - also Veranlagung, Talent, Übung, Gedächtnis oder Charakter fehlen. Nicht nur Manager und Trainer wissen das, auch das Publikum hat ein Bauchgefühl für Virtuosität auf dem Spielfeld. Wenn wir uns fragen, warum Fußball das Gemeinschaftsstiftende schlechthin ist (Hoeness), so ist die Antwort, weil er mit simplen Regeln die Komplexität der menschlichen Hirnfunktionen mit seinen körperlichen, mentalen und sozialen Möglichkeiten abbildet, aber gleichzeitig auch durch die Regeln die Vielfalt der Möglichkeiten einschränkt. Das sich Hineinversetzen, die Identifikation Tausender von Zuschauern ist natürlich auch eine Hirnreaktion, die gleichzeitig und gleichsinnig erfolgt, deshalb als kollektives Wunder erscheint. Verantwortlich dafür ist die Aktivierung der Empathie im Stirnhirn nicht nur bei Fans, sondern auch beim kühleren Normalpublikum. Empathiefunktionen werden aktiviert durch Beobachtung von senso-motorischen Ereignissen, denen die Spieler unterworfen sind. So erlebt man ein hässliches Foul auch persönlich als Schmerz und man stellt erstaunt fest, dass man bei der Exekution eines Strafstoßes ein Bein gestreckt und nach vorne bewegt hat, ganz

als ob man selber der Elfmeterschütze wäre. Interessanterweise repräsentiert sich diese Bewegung erst im Bewusstsein, wenn sie schon fast vorüber ist.

Komplexe Systeme

Der Aufbau einer Fußballmannschaft gleicht der Entwicklung eines Gehirns. Die Neurone in sogenannten „Kernen“ oder „Arealen“ sind schon da. Die Kerne werden zu funktionellen Modulen reifen. Entscheidend sind die Verbindungen, anfänglich noch schwach, werden sie mit jedem Tag durch Benutzung stärker. In der Hirnrinde bilden sich zebrafellähnliche Muster der Repräsentanz aus. Ihr grundsätzlicher Bauplan basiert auf den „Blaupausen“ der Evolution und Genetik. Funktionell Verwandtes liegt häufig benachbart. Lernvorgänge beruhen darauf, dass diese Verbindungen möglichst häufig und intensiv benutzt werden. Dabei bleibt das Gelernte buchstäblich in der Struktur der Nervenzellen stecken.

Im Lernprozess hat auch der Trainer eine seiner Aufgaben. Wenn die einzelnen Spieler im Laufe ihres jungen Lebens die Technik, Strategien und vieles mehr gelernt haben, stellt sich die außerordentliche schwierige Frage, wie man daraus eine Mannschaft als Organismus schafft. Vielleicht hilft es, einen Vergleich mit biologischen Prozessen heranzuziehen, hatte doch die Evolution des Lebens solche komplexen Vorgänge millionenfach zu lösen. Zwar folgen wir in unserem täglichen Leben und besonders im Beruf gerne der Kausalität linearer Prozesse, also $A+B=AB$, $AB-B=A$. Mit so simpler Mathematik hätte die Natur wohl nie ein mehrzelliges Tier entwickeln können. In der Biologie handelt es sich um nicht-lineare Vorgänge von höchster Komplexität, die der Selbstorganisation unterliegen. Auch das Netzwerk der elf Spieler in ihrem raum-zeitlichen Koordinatensystem ist ein biologisches, genauer ein neurobiologisches System, das sich selbst organisiert. Die Beziehungen zwischen den Individuen, den funktionellen Mannschaftsteilen – Verteidigung, Mittelfeld, Sturmspitzen – und die Interaktionen mit den elf gegnerischen Spielern sind zu komplex und variabel, als dass man hierfür viel mehr als globale Richtlinien geben kann. Gute Spieler brauchen einen großen Freiraum, um ihre Qualitäten in das sich selbstorganisierende Spielsystem optimal einbringen zu können.

Ingmar Bergmann, einer der größten Filmregisseure des 20. Jahrhunderts, hat sich einmal dazu geäußert, wie er Regie zu führen pflegte. Er interveniere möglichst wenig und gäbe nur die Linie. Seine Schauspieler wüssten am besten, wie eine Szene zu gestalten sei. Auch das ist Selbstorganisation einer

Ganz einfach mehr Wissen!

50 **schlüssel** ideen

Die 50 wichtigsten Konzepte & Ideen der

Mathematik



Tony Crilly
50 Schlüsselideen Mathematik

Eröffnet auch denjenigen den Zugang, die ansonsten schon bei der bloßen Erwähnung des Wortes *Mathematik* in Panik geraten.

1. Aufl. 2009, 208 S., 150 Abb., geb. m. SU
€ (D) 24,95 / € (A) 25,65 / € CHF 36,50
ISBN 978-3-8274-2118-0

Physik



Joanne Baker
50 Schlüsselideen Physik

Ideales Buch, um die Physik zu entdecken bzw. wiederzuentdecken. Endlich wird Physik nachvollziehbar und verständlich!

1. Aufl. 2009, 208 S., 150 Abb., geb. m. SU
€ (D) 24,95 / € (A) 25,65 / € CHF 36,50
ISBN 978-3-8274-2119-7

Psychologie



Adrian Furnham
50 Schlüsselideen Psychologie

Psychologie durchdringt heute unsere gesamte Gesellschaft. *50 Schlüsselideen Psychologie* ist die perfekte Einführung in die Theorien und Denkweisen dieser Disziplin!

1. Aufl. 2010, 208 S., 150 Abb., geb. m. SU
€ (D) 24,95 / € (A) 25,65 / € CHF 39,-
ISBN 978-3-8274-2378-8

Philosophie



Ben Dupré
50 Schlüsselideen Philosophie

Spannende Auseinandersetzung mit philosophischen Fragestellungen zu Themen wie Wissen, Bewusstsein, Identität, Ethik, Glauben, Gerechtigkeit, Sprache u. v. m.

1. Aufl. 2010, 208 S., 150 Abb., geb. m. SU
€ (D) 24,95 / € (A) 25,65 / € CHF 39,-
ISBN 978-3-8274-2394-8

Genetik



Mark Henderson
50 Schlüsselideen Genetik

Schlägt den Bogen von Darwins Theorie der Evolution und Mendels Kreuzungsexperimenten bis zu den jüngsten, oft kontroversen, wissenschaftlichen Fortschritten dieser Disziplin.

1. Aufl. 2010, 208 S., 150 Abb., geb. m. SU
€ (D) 24,95 / € (A) 25,65 / € CHF 39,-
ISBN 978-3-8274-2380-1

Die neue Reihe für Clevere!



sozialen Interaktion. Vorausgesetzt, dass alle Beteiligten ein gemeinsames Bewertungssystem haben, ist es von Bedeutung, dass sich selbstorganisierende Systeme automatisch am Erfolg messen. Gute Ergebnisse aufgrund von bestehenden oder neuen Interaktionen oder Verbindungen werden belohnt, dann verstärkt und folglich immer besser. Falsche Verbindungen werden gekappt und Misserfolge vermieden. Ein schönes Beispiel hierfür liefert die Geschichte der strategischen Spielsysteme vom „kick and rush“ zum 2-3-5 der Berner Elf, bis zum 4-4-2 der „Bayern“ oder 4-3-3 des FC Barcelona. Für Politiker ist die Selbstorganisation komplexer Systeme ein Fremdwort oder ein Feindbild. Dort werden immer mehr neue Regulierungen mit neuen Missgriffen ausgedacht, bis ein System nicht



mehr evolutionär entwickelt werden kann und deshalb zugrunde geht oder revolutionär implodiert: Steuer- und Gesundheitssysteme sind Beispiele.

Angstgegner

Angst ist ein janusköpfiger Faktor in unserem Leben. Sie warnt uns vor Gefahren, sie stellt uns auf Abwehr und Verteidigung ein aber sie blockiert auch akut und meist kurzfristig unsere Fähigkeit, uns mit der Angst einflößenden Verursachung kreativ auseinander zu setzen. „Die Angst des Torwarts vor dem Elfmeter“ als Schlagzeile oder Titel ist schon Teil der Popkultur. Darüber hinaus muss man fragen: Wovor haben Fußballspieler Angst? Die Antwort ist sehr einfach. Die mutigen Personen auf dem Spielfeld haben die gleichen Ängste wie alle Männer und Frauen, nämlich vor ihren Frauen und Männern sowie vor den Lehrern (Trainer), vor den Vorgesetzten (Sportdirektoren und Managern), vor dem sozialen Milieu (Publikum), vor den Medien und dem Angstgegner. Wie dem Einzelnen so bringt auch der Mannschaft Angst keinen Qualitätszuwachs. Im Gegenteil, es macht einen Leistungsabfall nur schlimmer. Eine Gardinenpredigt in der Pause mit dem Grundton „ihr seid so grottenschlecht heute“ bewirkt nur noch mehr Hemmung, es besser

zu machen. Auch hier ist das Verhalten einer Mannschaft identisch mit dem Verhalten eines Individuums. Das kollektive Gefühlsleben des Teams könnte ähnlich sein wie die Emotionen einer Person. Manager, Betriebsleiter, Lehrer, Pfarrer oder Trainer, die das nicht verstanden haben, werden in ihrer Aufgabe scheitern.

Interessanterweise gibt es außer Verständnis auch Hilfsmittel, Ängste aller Art zu mindern. Dazu gehört die Musik. Schon die alten Römer kannten die Militärmusik als Angst dämpfendes Mittel vor oder während der Schlacht. Legenden aus dem Zweiten Weltkrieg berichten von einer schottischen Hochlandkapelle mit Pfeifern und Trommlern, die im Schlachtengetümmel der Invasion wahre Wunder von Tapferkeit und Kampfgeist hervorbrachten. Vielleicht wäre die Berieselung

mit emotional Angst lösender Musik (Mozart) vor einem wichtigen Kampf in der Arena keine schlechte Idee. Die Hirnforschung vermutet, dass klassische Musik den sogenannten „Mandelkern“ oder „Amygdala“, das Angstzentrum im limbischen System, des Hirns hemmt und dadurch das Individuum ausgeglichener macht.

Vermeidung von Ängsten kommt auch der Entwicklung der beiden wichtigsten Voraussetzungen für Lernen und Spielen zugute, die da heißen: Motivation und Aufmerksamkeit. Wie ein Scheinwerfer richtet sich die Aufmerksamkeit auf das Geschehen, erkennt die Chancen und Gefahren, unterscheidet zwischen wichtig und unwichtig.

Motivation speist sich aus vielen Quellen: Interesse, Erfahrung, Belohnungserwartung, Ambitionen, Geltungsbedürfnis, Idealismus oder Altruismus. Das sind alles Qualitäten mit hohem Anteil an Emotionen. Im Gehirn sind hier das limbische System und die Stirnhirnrinde im Geschäft. Im übertragenen Sinne muss sich die Mannschaft motivieren, indem sie zu den emotionalen Wurzeln geht, d.h. sie muss limbisch werden.

Egoismus und Teamgeist

Wie sich eine Gruppe von Personen zu einem funktionierenden Team zusammenfügt ist

auch Gegenstand der Forschung im Grenzbereich von Sozialwissenschaften, Hirn- und Verhaltensforschung. Offensichtlich befindet sich das Individuum immer im Konflikt zwischen egoistischen und altruistischen Verhaltensweisen. Dass altruistisches Verhalten (Samaritertum) zum genetischen Repertoire des Menschen gehört und sich der evolutionären Anpassung an das Gruppenleben verdankt, gilt heute als gesichert.

Auch im Mannschaftssport finden sich diese Elemente gebündelt wieder. Wie das Individuum will auch ein Team das anvisierte Ziel erreichen aber mit möglichst geringen Mitteln. Ist der Torvorsprung so groß, dass ein Verlust unwahrscheinlich erscheint, „schont“ sich die Mannschaft. Das beruht darauf, dass die meisten Menschen bei der Lösung einer Gemeinschaftsaufgabe möglichst weniger als ihren fairen Anteil, auf jeden Fall aber weniger als ihre Mitspieler einzubringen versuchen (Manfred Milinski). Damit verhält sich die Mannschaft eher wie der Träger eines Normalgehirns: „free ride“ ist immer willkommen. Dieses Zurückschalten, das nicht verabredet ist sondern aus dem kumulierten menschlichen Verhalten der Spieler resultiert, gibt dem Gegner die Chance, ein Spiel noch zu kippen. Das gemeinsame Wohl, der Sieg, ist in Gefahr.

Kameradschaft

Altruismus nennt man im Mannschaftssport Kameradschaft. Aus Feldstudien hat man geschlossen, dass kameradschaftliches Verhalten, Solidarität, Bereitschaft zur Hilfeleistung, Wunsch nach Fairness und Gerechtigkeit universelle Eigenschaften der Menschen sind. In ihrer Ausprägung sind sie allerdings stark vom Umfeld bestimmt. Erziehung, Erfahrung und Notwendigkeiten der Lebensbedingungen spielen eine große Rolle. Fußballspielen in den Kindermannschaften ist ein solcher erzieherischer Faktor, der ein Gemeinschaftsgefühl mit starken altruistischen Emotionen und Belohnungen wie Anerkennung oder Dank vermittelt.

Gerade bei jungen Menschen wird ein starkes „Wir“-Gefühl entwickelt, bei dem die Grenzen zwischen dem Ich und den Anderen verschwimmen können. Im Spiel kann man nach einem wichtigen Torschuss ein Knäuel von einem halben Dutzend junger Sportler bewundern, die jetzt auch optisch durch ihr gemeinsames Erfolgserlebnis zu einer emotionalen Einheit werden. Unter dem Gefühl geteilter Freude als auch Gefahr können sich die Grenzen unseres Ichs ausdehnen auf andere Ichs oder sogar auflösen (Donald Pfaff). Im Spiel entsteht aus einer Mannschaft ein emotional synchronisiertes Supergehirn.

Der Schiedsrichter

Betrachtet man eine Fußballelf im Spiel als ein Superhirn in Aktion, ist der Schiedsrichter (Schiri im Jargon) eindeutig ein Teil beider wetteifernder Mannschaften. Der Schiri ist das Korrekturzentrum, das in jedem Individualgehirn existiert und das uns vor ständigen Fehlleistungen schützt. Jeder, der eine Tastatur auf seiner Schreibmaschine oder auf einem PC bedient, kennt die Erfahrung. Im gleichen Augenblick, in dem man einen Fehlgriff auf ein Zeichen tut, signalisiert das Korrekturzentrum im Gehirn, dass man einen Fehler macht und der Fehlgriff wird sofort korrigiert. So etwa agiert der Schiri zum besten der Mannschaft. Zur abgestuften Bestrafung wegen Regelverstößen dient ein Katalog dem Wohlergehen des Ganzen. Die Bestrafungsskala reicht vom missbilligenden Blick über die Ermahnung, die Gelbe Karte bis zum „Roten Karton“. Mit dem Platzverweis wird eine Wunde in das Mannschaftsgefüge gerissen, das aus Mitleid, schlechtem Gewissen und momentaner Ratlosigkeit besteht. Aber Strafe muss sein, denn das elfköpfige Individuum lernt daraus. Verstöße gegen die Regeln, sanktioniert am Einzelnen, treffen die ganze Mannschaft.

Interessanterweise gibt es auch Mannschaften, die in Unterzahl genauso gut weiterspielen und sogar Siegtore schießen. Das ist ein gutes Beispiel für die oben beschriebene Selbstorganisation komplexer Systeme.

Genau besehen, ist der Schiri die Vertrauensinstanz der Gesamtheit der Spieler. Von Amts wegen ist er der Unparteilichkeit und der Unbestechlichkeit verpflichtet. Er ist aber auch in keine Rängeleien, Wettbewerbe, Sympathien oder Konflikte der Mannschaften verwickelt.

Mit „law and order“ schützt er die Spieler vor archaischen Ausfällen (Jens Lehmann). Er bündigt die animalischen Kräfte der Urnatur des kollektiven Wesens genannt „Mannschaft“ zum Nutzen der Spielkultur der Mannschaften. Er hat also die Eigenschaften eines Mediators, eines Erziehers und eines Richters, alles hochgeachtete Funktionen in unserer Gesellschaft. Weil die Anwendung solcher Begabungen auch eine hohe persönliche Befriedigung bringt, gibt es immer wieder hochqualifizierte Schiedsrichter, die zu einem vergleichsweise bescheidenem Salär diesen nicht ungefährlichen Job machen. Der Soziologe Thomas Fatheue meint „Das Spiel selbst beruht auf einer Balance zwischen der Regel und ihrer Verletzung, zwischen Ordnung und Gewalt. Diese Balance hat der Schiedsrichter zu halten und sie ist äußerst fragil.“

„Binding“ und Verbinden

Eines der rätselhaftesten Erscheinungen der Hirnphysiologie war viele Jahre lang das Zusammenbinden höchst unterschiedlicher Funktionen im Gehirn. Man muss wissen, dass unser Gehirn in funktionalen Modulen organisiert ist. Wenn wir sprechen, aktivieren wir Module für die Wörter, für die Grammatik, für die Wortbedeutung, für die Aussprache usw. Das alles erscheint uns gleichzeitig als gesprochene und regelgerechte Sprache, ohne dass wir erkennen können, dass sich unsere korrekten Sätze aus verschiedenen Zentren des Gehirns speisen. Das Zusammenwirken so verschiedener Funktionen des Gehirns verdanken wir seiner Fähigkeit, die Leistung dieser Zentren in Millisekunden zusammenzubinden. Wie Wolf Singer entdeckt hat verdanken wir dies einer bioelektrischen Schwingung von 40 Hertz, die zur Synchronisation der aktivierten Module führt.

Auf das Fußballspiel übertragen stellt sich die Frage, wie wird eine Mannschaft von elf Spielern zusammengebunden. Wenn man beim New York-Marathon ein paar Tausend Sportler auf der Brooklyn Bridge sieht, hat man ein Schwarmverhalten von Sportsindividuen vor sich. Was unterscheidet sie von 22 Sportlern auf dem Fußballfeld? Das binding! Die Fußballmannschaften sind zusammengebunden durch den Ball und seine Regeln. Die Regeln und der Ball bestimmen das ganze Verhalten der Mannschaften, sonst nichts.

Man fragt dann weiter, gibt es eine Analogie zur Synchronisation der Hirnwellen, die zu diesem perfekten Zusammenwirken im

Gehirn führen, mit dem Verhalten auf dem Fußballfeld. Ich glaube, das ist so und zeigt sich am Doppelpass ebenso wie beim Zusammenspiel von Nummer sechs mit seinem eingespielten Partner. Synchrone Bewegungsabläufe sind auch wichtige Trainingseinheiten im Fußball.

Fazit

Das Fußballspiel ist eine Erfindung des menschlichen Geistes. In den Worten moderner naturalistischer Hirnforschung ist Fußball ein Produkt menschlicher Gehirne. Es muss deshalb auch homologe Strukturen geben zwischen dem „Kollektivgehirn“ der Mannschaft und dem Gehirn der Individuen oder eines Prototyps „Gehirn“, wie ihn die Neurowissenschaften kennen. Die Organisation und die Funktionen in einem Supergehirn der Mannschaft können daher gar nicht anders sein als in einem individuellen Gehirn. Die Kenntnisse der physiologischen und der kognitiven Neurowissenschaften, auf das Fußballspiel angewandt, müssen daher fundamental zum Verständnis dieses Sports und zu seiner perfekten Umsetzung auf dem Platz leiten.

Korrespondenzadresse

Prof. em. Dr. Dr. h.c. Georg W. Kreutzberg
 MPI für Neurobiologie
 Am Klopferspitz 18, 82152 Martinsried
 Tel.: +49 89 8578 3650
 Fax: +49 89 8578 3939
 E-Mail: gwk@neuro.mpg.de

Einladung zur Mitgliederversammlung während des FENS Forums 2010 in Amsterdam (3. – 7. Juli 2010)

Termin: Sonntag, 4. Juli, 18.45 – 19.45 Uhr, Raum G102/103

Vorläufige Tagesordnung:

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

Vorschläge für weitere Tagesordnungspunkte reichen Sie bitte **bis spätestens 15. Juni 2010** bei der Geschäftsstelle ein.

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



Das Hertie-Institut für klinische Hirnforschung – ein Institutsporträt

Michael Madeja



Das Hertie-Institut für klinische Hirnforschung (HIH) in Tübingen wurde im Jahr 2000 gegründet. Es ist eine Initiative der Gemeinnützigen Hertie-Stiftung, der Universität Tübingen und des Universitätsklinikums Tübingen. Die Ziele sind, ein Institut zu schaffen, das international zu den führenden Forschungseinrichtungen der klinischen Hirnforschung gehört und das ein Reformmodell für universitäre Institute darstellt.



Zum Aufbau des HIH hat die Hertie-Stiftung, der größte private Förderer der Hirnforschung in Deutschland, bislang 30 Mio. € zur Verfügung gestellt, das sind etwa 20 % der Mittel, die sie in den letzten zehn Jahren für die Förderung der Neurowissenschaften und der Hochschulen insgesamt aufgewendet hat. Die Mittel wurden primär für den Aufbau von neuen Abteilungen verwendet. Universität und Universitätsklinikum haben die bestehenden neurologischen Abteilungen eingebracht, die Forschungsflächen zur Verfügung gestellt sowie die Ausschreibung von Lebenszeitprofessuren und die Nutzung ihrer Infrastruktur ermöglicht.

Struktur

Das HIH hat zurzeit sechs Abteilungen (von denen eine gegenwärtig kommissarisch geleitet wird und eine weitere noch nicht besetzt ist), 18 Professuren, 25 Arbeitsgruppen und etwa 300 Mitarbeiter. Es dürfte damit das größte Institut zur Erforschung neurologischer Erkrankungen in Deutschland sein.

Das HIH bildet zusammen mit der Klinik für Neurologie das Zentrum für Neurologie. Dabei ist das HIH für die gesamte Forschungstätigkeit im Bereich der Neurologie zuständig,

während die Versorgung der neurologischen Patienten alleinige Aufgabe der Klinik ist.

Bei der Gründung im Dezember 2000 bestand das Institut aus etwa 80 Mitarbeitern und den beiden Abteilungen „Allgemeine Neurologie“, die damals von Prof. Dr. Johannes Dichgans geleitet wurde, und der Abteilung „Kognitive Neurologie“, die nach wie vor unter Leitung von Prof. Dr. Peter Thier steht, mit den Arbeitsgebieten

der neurologischen Erkrankungen in ihrer gesamten Breite (schwerpunktmäßig in den Gebieten Neuroimmunologie, Neuroonkologie und neurovaskuläre Medizin) und der höheren Hirnleistungen des Menschen und ihrer Störungen.

Mit den Fördermitteln der Hertie-Stiftung wurde im Jahr 2002 die Abteilung „Neurologie mit Schwerpunkt Neurodegeneration“ eingerichtet, für deren Leitung Prof. Dr. Thomas Gasser aus München berufen wurde und die sich auf erbliche neurodegenerative Erkrankungen und auf Bewegungsstörungen wie Parkinson-Syndrome, Dystonien und Ataxien spezialisiert hat. Ein Jahr später kam die Abteilung „Zellbiologie neurologischer Erkrankungen“ hinzu, deren Leiter Prof. Dr. Mathias Jucker aus Basel wurde. In ihrem Focus steht die Erforschung der Alzheimer'schen Erkrankung.

Im Jahr 2009 wurde die ehemalige Abteilung von Prof. Dichgans, die mit weitem Abstand die größte Abteilung war, auf zwei Lehrstühle aufgeteilt. Den einen bildet die Abteilung „Neurologie mit Schwerpunkt Epilepsie“, deren Leitung im November 2009 mit Prof. Dr. Holger Lerche aus Ulm besetzt wurde. Der zweite Lehrstuhl wird den Schwerpunkt neurovaskuläre Medizin

erhalten und soll im Laufe dieses Jahres besetzt werden.

Mit den bewilligten Mitteln der Hertie-Stiftung ist für das Jahr 2010 die Möglichkeit der Einrichtung einer weiteren Abteilung eröffnet worden, die auf dem Gebiet der neurologischen Erkrankungen liegen soll, deren konkrete Ausrichtung derzeit aber noch offen ist.

In vielen Fällen haben Mitarbeiter des HIH auch Aufgaben in der Krankenversorgung. So sind vier der sechs Abteilungen an der Klinik für Neurologie beteiligt und sind bettenführend und/oder in der ambulanten Patientenversorgung tätig. Durch die Aufteilung der Abteilung „Allgemeine Neurologie“ sind auch in der Klinik für Neurologie in etwa gleich starke und inhaltlich komplementäre klinische Abteilungen entstanden.

Im Jahr 2009 wurde dann noch der Freundeskreis des HIH gegründet, der von dem ehemaligen Ministerpräsidenten Erwin Teufel und dem ehemaligen SWR-Intendanten Prof. Peter Voss geleitet wird. Mitglieder sind u.a. der Unternehmer Sigmund Kiener und der Philosoph Peter Sloterdijk.

Leistungen

Die Mitarbeiter des HIH veröffentlichen im Schnitt jedes Jahr mehr als 100 Artikel in wissenschaftlichen Fachzeitschriften, darunter viele in internationalen Spitzenjournalen. Nach der Auswertung der Publikationsbilanz des Jahres 2006 (Summe der Impact-Faktoren der Originalarbeiten) gehört es nach dem Institute of Neurology, Queen Square, in London und dem Institut Fédératif de Recherche des Neurosciences Pitié-Salpêtrière in Paris zu den drei führenden Einrichtungen seiner Art in Europa.

Größte wissenschaftliche Erfolge des HIH sind vermutlich die Entdeckung des häufigsten Parkinson-Gens, der Nachweis der Übertragbarkeit der Alzheimer-Erkrankung und der Brückenschlag zu den Prion-Erkrankungen, die Entwicklung eines differenzierten Therapieschemas bei der Behandlung der Glioblastome und die Einführung der Ultraschalluntersuchung zur Früherkennung der Parkinson-Erkrankung.

Die Wissenschaftler des HIH werben jedes Jahr zusätzlich zu den Mitteln der Hertie-Stiftung etwa fünf Mio. € ein. Einer der beiden



größten Erfolge der HIH-Wissenschaftler war 2007 die Aufnahme in die erste Exzellenzinitiative des Bundes mit dem „Center for Integrative Neuroscience (CIN)“, das als Schirm für Arbeitsgruppen des HIH und zahlreicher anderer neurowissenschaftlicher Arbeitsgruppen in Tübingen dient und bei dem ein Viertel der beteiligten Wissenschaftler im HIH arbeitet. Die Federführung bei der Stellung des Antrags lag bei Prof. Thier, der derzeit auch als Vorsitzender des CIN fungiert. Das CIN richtet sieben Professuren und elf Nachwuchsgruppen ein. Das wissenschaftliche Ziel des CIN ist die Erforschung der höheren Hirnfunktionen des Menschen und ihrer Störungen durch Erkrankungen des Gehirns. Für die Unterbringung der neuen CIN-Arbeitsgruppen wird zurzeit neben dem Forschungsgebäude, in dem vier Abteilungen des HIH untergebracht sind, ein zweiter Forschungsstrakt errichtet, in dem neben dem CIN auch die fünfte und sechste Abteilung des HIH untergebracht werden.

Der zweite der beiden größten Erfolge von HIH-Wissenschaftlern im Drittmittelbereich ist die Einrichtung eines Partnerstandorts des „Deutschen Zentrums für Neurodegenerative Erkrankungen (DZNE-Tübingen)“, die von Prof. Gasser und Prof. Jucker beantragt und eingeworben wurde. Der Focus wird in der Forschung zu Ursachen, Biomarkerentwicklung und Therapie der Parkinsonerkrankung, zu Tiermodellen der Alzheimer-Erkrankung und zu seltenen neurodegenerativen Erkrankungen liegen. Es sollen dazu neben der Stärkung der beiden existierenden Abteilungen des HIH noch zwei weitere Abteilungen und fünf Nachwuchsgruppen eingerichtet werden. Das DZNE-Tübingen wird in einem dritten Forschungsstrakt untergebracht, der ebenfalls in der Nachbarschaft des HIH entstehen wird.

Reformideen

Das HIH ist auch der Versuch, eine Antwort auf die Probleme und Missstände der klinischen Forschung zu geben, die unter Federführung des damaligen Direktors der Klinik für Neurologie, Prof. Johannes Dichgans, in der Denkschrift der DFG von 1999 aufgezeigt wurden. Seinen Vorschlägen folgend soll das HIH exemplarisch die Qualität der medizinischen Forschung und Patientenversorgung durch strukturelle Veränderungen verbessern. Dies betrifft u.a. die Spezialisierung und Arbeitsteilung der Leitungsfunktionen, das Einräumen adäquater Forschungszeiten für klinisch tätige Ärzte und die Integration von Naturwissenschaftlern.

Den Planungen von Prof. Dichgans entsprechend wurde im Jahr 2002 anstelle der klassischen Ordinarienstruktur die Depart-

mentstruktur eingeführt, bei der die Leiter der Abteilungen paritätisch den Vorstand bilden und das Institut gemeinsam leiten. Abteilungsübergreifende Entscheidungen und Fragen, die das HIH als Ganzes betreffen, werden gemeinsam von den Abteilungsleitern getroffen. Vorsitzender des Vorstands ist zurzeit Prof. Gasser.

Im Jahr 2003 wurde der Pool flexibler Mittel in Höhe von jährlich knapp einer Mio. € eingerichtet. Dieser Pool, der von Mitteln der Abteilungen und der Hertie-Stiftung gespeist wird, ermöglicht es dem Vorstand des HIH, kurzfristig und unbürokratisch aktuelle und wichtige Forschungsanliegen anzugehen.

Im Jahr 2005 wurde das sog. Tandem-Modell eingeführt, bei dem jeweils zwei Ärzten durch den regelmäßigen und alternierenden Wechsel zwischen Labor und Klinik zusätzliche Forschungsmöglichkeiten gegeben werden und durch das vor allem die Umsetzung klinisch bedeutsamer Forschungsergebnisse in die Behandlung der Patienten beschleunigt werden soll.

Schließlich erfolgte 2007 die Einführung des Modells eines leistungsbezogenen Gehaltszuschlages, bei dem ein Gehaltsbonus an alle wissenschaftlich tätigen Mitarbeiter gezahlt wird, die Forschungsergebnisse publizieren und/oder Drittmittel einwerben. Die Höhe des Zuschlages ist dabei allein von der Leistung (und nicht von der Position oder der Anstellungsart) abhängig.

Zur Förderung des Nachwuchses gibt es zuzweit drei unabhängige Nachwuchsgruppen. Weiterhin beteiligt sich das HIH am Graduate Training-Center zur Doktorandenausbildung, bei dem eine neue Graduate School for Cellular and Molecular Neuroscience – in Ergänzung der schon länger bestehenden Graduate School for Neural and Behavioural Sciences – eingerichtet wurde.

Entwicklungsmöglichkeiten

Mit der Besetzung der beiden noch offenen Abteilungen wird das HIH auf sechs operative Abteilungen anwachsen, was insgesamt mittelfristig eine Erhöhung der Mitarbeiterzahlen um zumindest ein Drittel auf 400 erwarten lässt. Dazu kommen über das CIN und das DZNE-Tübingen Forschungseinrichtungen hinzu, die zwar nicht direkte Teile des HIH sind, jedoch durch die doppelte Zugehörigkeit zahlreicher Wissenschaftler die Publikationsleistung auch des HIH signifikant steigern werden.

Die größte Herausforderung der nächsten Jahre dürfte in der Entwicklung von HIH, CIN und DZNE-Tübingen zu einer synergistischen und produktiven Gesamtheit sein. Nach einer erfolgreichen Aufbauphase könnte das HIH

zusammen mit den beiden assoziierten Einrichtungen in einigen Jahren die Nummer 1 der neurologischen Forschungseinrichtungen in Europa werden.

Korrespondenzadresse

Prof. Dr. Michael Madeja
Geschäftsführer und Bereichsleiter
Neurowissenschaften der
Gemeinnützigen Hertie-Stiftung
Grüneburgweg 105
60323 Frankfurt/Main
Tel.: +49 69 660 756 147
Fax: +49 69 660 756 247
E-Mail: madejam@ghst.de

Neueintritte

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

Alvarez-Bolado, Dr. Gonzalo (Tübingen)
Arnold, Dr. rer.nat. Dirk (Jena)
Aswendt, Markus (Köln)
Baumann, Dr. David (Aachen)
Boeckhoff, Prof. Dr. rer.nat. Ingrid (München)
Boehm, Ulrich (Hamburg)
Bölinger, Daniel (Martinsried)
Bubenzer, Sarah (Aachen)
Dere, Dr. Ekrem (Düsseldorf)
Fischer, Johannes (Oberursel)
Förster, Rita (München)
Franke, Kristin (Ulm)
Füchtmeier, Martina (Berlin)
Gaber, Tilman (Aachen)
Geisler, PhD Caroline (Tübingen)
Glebov, Dr. Konstantin (Bonn)
Goldschmidt, Dr. Jürgen (Magdeburg)
Helmbold, Katrin (Aachen)
Hollatz, Dominik (Bochum)
Johannes, Sascha (Ulm)
Kelly, Dr. Tony (Bonn)
Kobeleva, Xenia (Aachen)
Kroker, Katja (Bieberach)
Luebbert, Matthias (Bochum)
Malik, Katharina (Düsseldorf)
Mayer, Christian (Hamburg)
Mazzuoli, Dr. Gemma (Freising)
Meiberth, Dix Urs (Bonn)
Nitsche, PD Dr. med Michael (Göttingen)
Pabst, Milan (Bonn)
Pina, Dr. Ana-Luisa (Berlin)
Radtke, Debbie (Bochum)
Rau, Florian (Berlin)
Roloff, Frank (Hannover)
Schaub, Dr. Christina (Bonn)
Schoebel, Nicole (Bochum)
Schoofs, Dr. Daniela (Bochum)

Der Mitgliedsstand zum 1. Mai 2010 beträgt 2.028 Mitglieder.



‘Building Bridges Through Bridge Amplifiers’

1. Internationale DAAD-Sommer-Schule ‘Fundamentals of Electrophysiology’
Kota Bharu, Malaysia, 05.-20. Juni 2009

‘ELECTRAIN 2010’

Kurs am European Neuroscience Institute Göttingen, 10.-21. Mai, 2010

Vom 05.-20. Juni 2009 fand an der Universiti Sains Malaysia, Health Campus Kota Bharu (HUSM) die 1. DAAD-Sommer-Schule ‘Fundamentals of Electrophysiology (FEP Kurs)’ statt. In Anwesenheit des deutschen Botschafters und des Vertreters des DAAD in Malaysia wurde die Sommer-Schule durch den Vorsitzenden des Präsidiums feierlich eröffnet.

möglichst kurzer Zeit realisieren will. Die Errichtung der Universiti Sains Malaysia in Kota Bharu ist ein Beispiel für die Investition in die dafür notwendige Infrastruktur. Seit Gründung im Jahr 1979 hat sich die HUSM zu einem Zentrum der Neurowissenschaften im klinischen Bereich und in der Grundlagenforschung in Malaysia entwickelt. Um angehende Mediziner im



Abb. 1: Besuch des DAAD-Vertreters in Malaysia, Dr. Harald Olk (stehend), während des FEP-Kurses in den Praktikumsräumen der HUSM

Der FEP-Kurs wurde von Göttingen (Michael Hörner) aus in Kooperation mit der Firma npi electronic in Tamm (Hans Reiner Polder) und dem Direktor der Neurochirurgie HUSM (Malin Abdullah) geplant und realisiert. Das Lehr- und Praktikumsprogramm wurde von Dozenten der Universitäten Freiburg (Ulrich Egert), Hamburg (Robert Bähring), München (Gerhard Rammes, Anja Schierloh) und Göttingen (Michael Hörner, Ralph Schliephacke) getragen.

Malaysia ist ein Schwellenland, das im Bereich der Hochschulausbildung den Anschluss an internationale Standards in

Studium für eine wissenschaftliche Tätigkeit stärker zu motivieren und besser vorzubereiten, sollen im Studium verstärkt wissenschaftliche Lehrinhalte integriert werden. Insbesondere wird die neurobiologische Forschung durch Förderung neuer wissenschaftlicher Kontakte an der HUSM weiterentwickelt.

Somit stellt sich die HUSM sowohl bezüglich ihres Forschungsschwerpunkts Neurowissenschaften aber auch mit Blick auf die ehrgeizigen Ausbildungspläne als ein attraktiver Partner zur Durchführung der Sommer-Schule dar.

Der FEP-Kurs richtete sich an neurowissenschaftlich interessierte Studenten der Medizin, Biologie und anderer naturwissenschaftlicher Fächer. Ziel war es einerseits, Doktoranden in den Neurowissenschaften den Einsatz moderner elektrophysiologischer Methoden in Bezug zu eigenen Forschungsarbeiten nahe zu bringen, andererseits, weniger erfahrenen Teilnehmern erste Methodenkompetenz in Theorie und Praxis der Elektrophysiologie zu vermitteln. Da die Teilnehmer – wie für Sommer-Schulen typisch – aus verschiedenen Fächern kamen und über unterschiedliche Laborerfahrung verfügten, wurden Kleingruppen mit Teilnehmern von ähnlichem Kenntnisstand gebildet. Es standen für 12 Kursteilnehmer vier elektrophysiologische Messplätze zur Verfügung, an denen parallel gearbeitet wurde. Folgende Methoden wurden theoretisch und praktisch behandelt:

- 2-Elektroden (‘voltage-clamp’) – Messung in *Xenopus* Oozyten
- intrazelluläre (‘current-clamp’) – Messungen mit Brückenverstärkern (!) an *Hirudo* Neuronen
- extrazelluläre Feldpotenzialmessungen an hippocampalen Hirnschnitten von Ratten
- Ganzzell (‘patch clamp’) – Messungen in hippocampalen Hirnschnitten von Ratten

Da die für die o.g. Experimente notwendige Ausstattung vor Ort nur zum Teil vorhanden war, musste die Mehrzahl der Messgeräte ‘importiert’ werden. Hierfür war die Einbindung der Firma npi electronic sowohl aus wissenschaftlich-technischer Sicht als auch als Spender im Sinne einer ‘public private partnership’ unverzichtbar.

Das Lehrprogramm des FEP-Kurses wurde ergänzt durch Besichtigungen und Ausflüge sowie gemeinsame Abendessen mit den Dozenten, Kursteilnehmern und lokalen Organisatoren.

Alle Teilnehmer haben nach Abschluss des Kursprogramms die Ergebnisse ihrer Experimente im Rahmen eines Mini-Symposiums vorgestellt. Teilnehmer wie Dozenten waren mit dem Ergebnis des Kurses sehr zufrieden und haben signalisiert, sich auch zukünftig beteiligen zu wollen. Der Erfolg der Sommer-Schule lässt sich aber auch daran ablesen, dass an der HUSM ein Gastlabor eingerichtet wurde, welches als Trainingsplattform für zukünftige Kurse nun zur Verfügung steht. Die dafür durch das Präsidium bereit gestellten Mittel wurden durch eine großzügige Gerätespende der Firma npi ergänzt. Kurse nach dem Vorbild

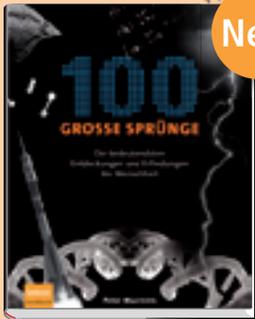


Spektrum Sachbücher

Bildungsfutter und Lesespaß in einem!

www.spektrum-verlag.de

Die 100 wichtigsten Entdeckungen und Erfindungen der Menschheit



Neu!

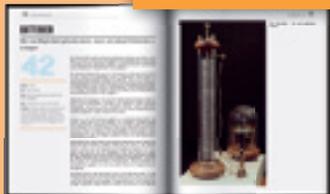
Peter Macinnis

100 große Sprünge

1. Aufl. 2010, 276 S., 100 Abb., geb. m. SU
€ (D) 29,95 / € (A) 30,79 / CHF 43,50
ISBN 978-3-8274-2488-4

In der Geschichte der Menschheit haben großartige Entdeckungen und Erfindungen immer wieder zu bemerkenswerten Sprüngen in unserem Verständnis der Funktionsweise des Universums geführt und den menschlichen Fortschritt beschleunigt. *100 große Sprünge* präsentiert die bedeutendsten Durchbrüche in Wissenschaft und Technik, Medizin und den übrigen Feldern menschlichen Strebens, seit unsere Vorfahren erstmals lernten, mit Feuer umzugehen. Die Bandbreite der Themen in diesem Buch erstreckt sich von der Entwicklung der Landwirtschaft vor etwa 10.000 Jahren über die Entdeckung der Metalle, die Erfindung der Schrift sowie die Erfindung von Telefon und Computer bis hin zu modernen Genomforschung mit ihren bahnbrechenden Techniken zur Entschlüsselung und gezielten Manipulation von Genen in Lebewesen.

- verständlich geschrieben
- reich illustriert



Ist die Welt real – oder ein Konstrukt unseres Gehirns?



Neu!

1. Aufl. 2010, 300 S.,
77 Abb., geb. m. SU
€ (D) 24,95 /
€ (A) 25,65 / CHF 39,-
ISBN 978-3-8274-2343-6

Chris Frith

Wie das Gehirn die Welt erschafft

„In diesem faszinierenden Buch zeigt Chris Frith, dass die Wissenschaft heute endlich beginnen kann zu erläutern, wie und warum wir die Welt so erfahren, wie wir es tun. Wer an der Natur des Menschen interessiert ist, wird von seiner Darstellung begeistert sein. Frith vertieft sich in Themen wie *Wahnvorstellungen, Illusionen, Vorstellungskraft und Nachahmung, und stets schreibt er verständlich und erhellend, ob es um die einfachsten Beobachtungen oder die komplexesten Experimente geht.*“ **New Scientist**

Wie das Gehirn lesen lernt(e)



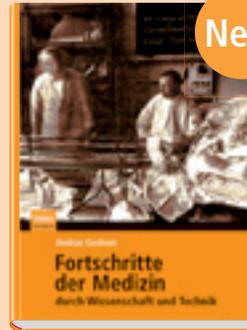
1. Aufl. 2009, 349 S.,
29 Abb., geb. m. SU
€ (D) 26,95 /
€ (A) 27,71 / CHF 42,-
ISBN 978-3-8274-2122-7

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 ungekannnte 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**

Zeitreise durch die Geschichte der Medizin



Neu!

1. Aufl. 2010, 540 S.,
geb. m. SU
€ (D) 59,95 /
€ (A) 61,63 / CHF 87,-
ISBN 978-3-8274-2474-7

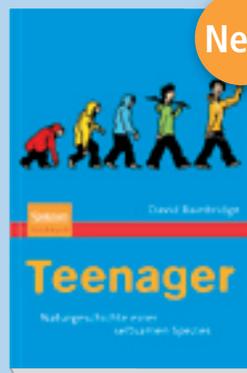
Andras Gedeon

Fortschritte der Medizin durch Wissenschaft und Technik

Wissenschaft und Medizin sind in ihrer Geschichte und Entwicklung eng verbunden und bedingen einander. Erkenntnisse in einer Disziplin haben Fortschritt in der anderen ermöglicht. Dieser aufwändige Farbbildband ist eine Sammlung von 99 Essays über Meilenstein-Publikationen aus der medizinischen Literatur der letzten 500 Jahre. Jeder Beitrag enthält eine Zusammenfassung der jeweiligen Publikation, eine kurze Biographie des Autors und eine Diskussion über den Einfluss der Entdeckung auf spätere Entwicklungen. Musterseiten aus dem ursprünglichen Artikel und Bilder aus der jeweiligen Zeitrunden den Beitrag ab.



Teenager – warum sie so sind, wie sie sind!



Neu!

1. Aufl. 2010, 355 S.,
10 Abb., kart.
€ (D) 19,95 /
€ (A) 20,50 / CHF 31,-
ISBN 978-3-8274-2373-3

David Bainbridge

Teenager

Dieses anregende Buch wird Ihre Ansichten über Jugendliche in der Pubertät ändern. Teenager mögen uns oft als sonderbare Spezies erscheinen, doch entgegen manchem Vorurteil sind sie keineswegs eine Plage für Eltern und Gesellschaft – sondern geradezu die Krone der menschlichen Evolution! Ein spannendes, breit angelegtes Buch, das zeigt, was Psychologie, Hirnforschung und Evolutionsbiologie heute über die Phase der Adoleszenz wissen.

„Der Autor dieses Buches bestreitet nicht, dass *Teenager oft mürrisch, schwermütig, undankbar, aufsässig, anmaßend, unbeholfen, aggressiv, triebgesteuert und selbstmörderisch sind. Aber er sagt uns, warum sie so sind – dafür vielen Dank.*“

Sunday Times

Erhältlich in jeder Buchhandlung oder direkt beim Verlag:

▶ unter www.spektrum-verlag.de
▶ per E-Mail: SDC-bookorder@springer.com

▶ telefonisch: + 49 6221 345-0
▶ per Fax: + 49 6221 345-4229

▶ per Post: Springer Verlag Heidelberg
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. 2: Teilnehmer, Dozenten und Organisatoren der 1. DAAD-Sommer-Schule 'Fundamentals of Electrophysiology' 2009 an der Universiti Sains Malaysia, Health Campus Kota Bharu /Malaysia

des FEP-Kurses sollen in Zukunft in das Curriculum integriert werden.

Ganz generell bieten Sommer-Schulen eine gute Gelegenheit, das eigene Forschungs- und Lehrangebot ‚nach außen‘ Studierenden des Faches vorzustellen. So haben alle Dozenten die Möglichkeit genutzt, über die Studienprogramme ihrer Standorte in Kota Bharu zu berichten. Die Erfahrung der internationalen Studienprogramme in Göttingen zeigt, dass

im Anschluss an Sommer-Schulen vermehrt Bewerbungen sehr guter Kandidaten eingehen und Sommer-Schulen somit auch zur Nachwuchsgewinnung beitragen.

Fachbezogene ‚Lehrexporte‘, wie sie das Göttinger Neuroscience-Programm auch mit anderen Partneruniversitäten durchführt (Sommer-Kurs ‚Behavioral Pharmacology‘ 2008 in Tartu/Estland), tragen darüber hinaus auch zur Bereicherung des eigenen

Lehrangebots bei, da sie für Teilnehmer der eigenen Hochschule das Forschungs- und Lehrangebot der Partner im Ausland erschließen. Damit unterstützen Sommer-Schulen die Internationalisierung der Universität und tragen auch zur Anbahnung neuer Forschungskontakte bei.

Sommer-Schulen erweitern aber auch vor Ort das eigene Lehrangebot: So wurde im Rahmen der durch die Exzellenzinitiative geförderten ‚Göttingen Graduate School for Neurosciences and Molecular Biosciences‘ (GGNB) mit Unterstützung des DFG-Forschungszentrums ‚Molecular Physiology of the Brain‘ (CMPB) der Aufbau eines Elektrophysiologie-Trainingslabors ermöglicht: Am European Neuroscience Institute in Göttingen wird vom 10.-21. Mai 2010 zum zweiten Mal die internationale Elektrophysiologie-Sommer Schule ‚ELECTRAIN‘ stattfinden.

(Details unter: www.uni-goettingen.de/en/56672.html)

Kontakt

*Prof. Dr. Michael Hörner
Georg-August-Universität Göttingen
European Neuroscience Institute Göttingen
ENI-G
Grisebachstraße 5, 37077 Göttingen
Tel.: +49 551 3912307 /-91244
Fax: +49 551 3912308
E-Mail: gpneuro@gwdg.de
www.gpneuro.uni-goettingen.de*

Julia Heyd – das 2.000ste NWG-Mitglied stellt sich vor

Auf die NWG wurde ich aufmerksam, als ich auf die angebotenen Methodenkurse stieß. Die aktuellen Entwicklungen in der Hirnforschung interessieren mich, weil ich selbst über neuronale Reifungsprozesse im auditorischen System von Fledermäusen forsche. Zudem finde ich es wichtig in einem Netzwerk mit NeurowissenschaftlerInnen verknüpft zu sein und somit der wissenschaftliche Austausch gefördert wird.

Zu meiner Person

Von 1998 bis 2005 habe ich Biologie an der Freien Universität Berlin studiert. In der Zeit von 2004 bis 2005 fertigte ich in der angewandten Genetik meine Diplomarbeit über die Charakterisierung des mitochondri-

rialen *rpl2* Gens in *Arabidopsis thaliana* (Acker-Schmalwand) in der AG von Prof. Dr. Schuster an. Seit 2006 arbeite ich an der Universität Potsdam in der AG Allgemeine Zoologie mit dem Schwerpunkt Neurobiologie bei Prof. Dr. Vater an meiner Doktorarbeit. Thema meiner Promotion ist die postnatale anatomische Entwicklung im auditorischen System bei der Fledermausart *Pteronotus parnellii* (Schnurrbartfledermaus). Ich untersuche die altersabhängige anatomische Entwicklung auditorischer Schaltkreise während der ersten postnatalen Wochen und bei adulten Tieren im primären und sekundären auditorischen Kortex und im Thalamus.

Innerhalb der Fledermausforschung fasziniert mich, dass Fledermäuse sich in



absoluter Dunkelheit mittels Echoortung orientieren können. Durch diese Spezialisierung besitzen sie ein hypertrophiertes auditorisches System mit Gehirnarealen, die auf die Verarbeitung von Laut- und Echoinformationen spezialisiert sind. Bei der Schnurrbartfledermaus wird der auditorische



Kortex in verschiedene funktionale Areale unterteilt, in denen jeweils spezifische Komponenten oder Kombinationen verschiedener Komponenten des Ortungsrufes und des Echosignals analysiert werden. Im tonotop organisierten primären auditorischen Kortex werden beispielsweise die Feinfrequenzen analysiert, während im sekundären auditorischen Kortex unter anderem kombinations-sensitiven Neurone für Entfernungsmessung und Geschwindigkeitsmessung zuständig sind.

Ein weiteres für mich spannendes Thema innerhalb der Neurowissenschaften behandelt die erfahrungsabhängige Plastizität in sensorischen Systemen während kritischer Entwicklungsphasen. Neuronale Reifungsprozesse vollziehen sich bei Schnurrbartfledermäusen innerhalb weniger postnataler Wochen. In der zweiten postnatalen Woche werden spontan Echoortungssignale ausgesendet und die Tiere werden im Alter von vier bis fünf Wochen flügge.

Über die postnatale anatomische und physiologische Reifung in den kortikalen und thalamischen Arealen bei Fledermäusen ist wenig bekannt. Bisher konnte aufgezeigt werden, dass während kritischer Entwicklungsperioden bei Säugern das Gleichge-

wicht zwischen Inhibition und Exzitation eine wichtige Rolle spielt. In meinem Dissertationsprojekt verwende ich zur Untersuchung inhibitorischer Schaltkreise als etablierte neuronale Marker die Kalziumbindenproteine Calbindin, Calretinin und Parvalbumin, die im auditorischen Kortex spezifische Unterklassen GABAerger inhibitorischer Neurone differenzieren. Durch Doppelimmunfluoreszenzfärbungen kann die altersabhängige Verteilung der Kalziumbindenproteine mithilfe konfokaler Laser-scanning Mikroskopie (CLSM) während der ersten postnatalen Entwicklungswochen und bei adulten Tieren vergleichend untersucht werden. Beim FENS Forum of European Neuroscience in Amsterdam im Juli dieses Jahres werde ich mit einem Posterbeitrag Ergebnisse meiner Arbeit präsentieren.

Kontakt

Julia Heyd
 Universität Potsdam
 Allgemeine Zoologie
 Karl-Liebknecht-Str. 24 - 25
 14476 Potsdam
 Tel.: +49 331 977 5752
 E-Mail: jheyd@uni-potsdam.de

Fehlende Mitgliederadressen

Von folgenden Mitgliedern fehlt uns die korrekte Anschrift:

Alev, Dipl. Biochem. Cantas
 (vorher: Ruhr-Universität Bochum)
 Brust, Dr. Beatrix
 (vormals: Ludwigsburg)
 Farhaoui, Mohamed
 (vormals: Bochum)
 Finger, Prof. Dr. Wolfgang
 (vormals: München)
 Jaencke, Prof. Dr. Lutz
 (vormals: Uster, Schweiz)
 Kresse, Wolfgang (vormals Berlin)
 Linke, Peter (vormals: Berlin)
 Richter, Jan (vormals: Greifswald)
 Sickmann, Dr. Thomas
 (vormals: München)

Für Hinweise an die Geschäftsstelle sind wir dankbar.

Neuropsychologische Therapie. Grundlagen und Praxis der Behandlung kognitiver Störungen bei neurologischen Erkrankungen

Besprochen von Ulrike Beinhoff, Nicole Bührsch und Oliver Peters, Charité, Klinik und Hochschulambulanz für Psychiatrie und Psychotherapie, Modul Psychiatrie des Alterns, Eschenallee 3, 14050 Berlin

Der über 300 Seiten umfassende Band „Neuropsychologische Therapie“ ist in 20 Kapitel aufgeteilt. Die ersten sechs Kapitel liefern zum einen Hintergrundwissen zu neurologischen Erkrankungen und assoziierten kognitiven Defiziten sowie zum Konzept der neuronalen Plastizität. Es wird ein Überblick über die Durchführung neuropsychologischer Diagnostik gegeben sowie die Grundlagen der neuropsychologischen Therapie dargestellt. Zum anderen werden neuropsychologische Therapieverfahren kritisch beleuchtet und die Rahmenbedingungen der neurologischen Rehabilitation dargestellt. Die folgenden Kapitel widmen

sich der Darstellung und der Therapie einzelner kognitiver Störungen im Bereich von Aufmerksamkeit, Bewegung, Gedächtnis und Sprache sowie zentrale Sehstörungen, unilateraler Neglekt, dysexekutives Syndrom, Demenzen und Epilepsie. Hierbei werden Informationen zum Erscheinungsbild und Häufigkeit der jeweiligen Erkrankung gegeben. Die Kapitel umfassen theoretische Grundlagen ausgewählter kognitiver Domänen, geben einen kurzen Überblick über die neuropsychologische Diagnostik einzelner Bereiche und liefern unterschiedlich ausführlich verschiedene Ansätze zur Therapie der ausgewählten

Störungen. Positiv ist hier das Kapitel zur Therapie bei Störungen des Gedächtnisses zu erwähnen, in dem sowohl die Darstellung therapeutischer Ansätze im Vordergrund steht als auch sehr konkrete Angaben über Therapiemethoden und Abläufe gemacht werden.

Insgesamt liegt der Fokus des Buches nicht nur auf der Therapie neuropsychologischer Defizite. Bei vielen Patienten kommt es nach schweren Hirnverletzungen ebenfalls zum Auftreten von emotionalen und Verhaltensproblemen. Erwähnenswert ist, dass die Behandlung dieser Bereiche sowie die Therapie mangelnder Krankheitseinsicht zusätzliche Beachtung im vorliegenden Buch finden. Die letzten beiden Kapitel widmen sich der neuropsychologischen Therapie in der Frührehabilitation sowie Biofeedback und Brain-Computer-Interfaces.

Erscheinungsbild der Störungen sowie Häufigkeit und Verlauf werden durch Befunde wissenschaftlicher Studien untermauert. Gängige Therapieverfahren werden anhand von Beispielen anschaulich in Übereinstimmung mit Empfehlungen der GNP-Arbeitskreise dargestellt. Der Autor legt hier besonderen Wert auf die Therapieevaluation nach den EBM-Kriterien.



Positiv ist weiterhin hervorzuheben, dass die einzelnen Kapitel alle nach analogem Muster gut strukturiert und gut verständlich geschrieben sind, Fachbegriffe werden häufig auch anhand von Alltagsbeispielen leicht verständlich definiert. Insbesondere die Memoboxen als auch die am Ende der Kapitel angebotenen Übungsaufgaben geben noch einmal die Möglichkeit, die Kapitelinhalte zusammenzufassen und Zusammenhänge herzustellen. Darüber hinaus finden sich Angaben zur weiterführenden Literatur sowie Bezugsquellen von Therapieprogrammen.

In Bezug auf kleinere Kritikpunkte ist anzumerken, dass im Text gelegentlich nicht ausreichend Bezug auf Abbildungen hergestellt wird oder Erklärungen zu Abbildungen gänzlich fehlen bzw. andererseits Strukturen im Text erwähnt werden, die in der Abbildung nicht zu finden sind oder umgekehrt. In einem Falle wird eine ganzseitige Abbildung gar nicht im Text erwähnt.

Kritisch muss angemerkt werden, dass der Titel „Neuropsychologische Therapie“ einen stärkeren Fokus auf die psychologisch-psychotherapeutische Behandlung neurologischer Erkrankungen suggeriert, als tatsächlich oft gegeben wird. Die durchaus notwendige Deskription von Symptomatik, Ätiologie und Diagnostik der einzelnen Erkrankungen sowie die theoretischen Grundlagen der neuropsychologischen Therapie werden im Vergleich zu konkreten Therapieanleitungen regelmäßig deutlich stärker dargestellt.

Fazit

Das vorliegende Buch bietet einen sehr guten Überblick über die häufigsten neuropsychologischen Störungen, wobei Beschreibung der klinischen Symptomatik, Hinweise auf Ätiologie und Diagnostik sowie die Therapie, inklusive Angaben zur Evaluation der diagnostischen und therapeutischen Maßnahmen geboten werden.

Sehr gut geeignet für Studenten und Leser, die sich einen Einblick verschaffen wollen. Zur umfassenden Information und konkreten Anleitung bezüglich einzelner Therapieverfahren bei neuro(psychologischen) Krankheitsbildern jedoch zu oberflächlich.

Neuropsychologische Therapie. Grundlagen und Praxis der Behandlung kognitiver Störungen bei neurologischen Erkrankungen

Jascha Rüsseler
Kohlhammer Verlag, Stuttgart 2009
336 S., 22 s-w-Abb., karton./brosh.
ISBN-10: 3-17-020111-5
EUR 35,00

Ausblick

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

Die Charakterisierung des durch Rückenmarksverletzungen verursachten Immune Depression Syndroms (SCI-IDS): ein paratraumatisches Syndrom

Benedikt Brommer, Marcel Kopp, Ines Langhina und Jan Schwab

Künstliche Implantate für die Regeneration peripherer Nerven

Isabell Koxholt und Jörg Mey

Signalwandlung und Signalübertragung:

Die zwei Seiten einer Photorezeptorzelle
Andreas Gießel, Hanna Regus-Leidig, Johann Helmut Brandstätter

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>

Editor in Chief:

Helmut Kettenmann (v.i.S.d.P.)
Max-Delbrück-Centrum für
Molekulare Medizin (MDC)
Robert-Rössle-Str. 10, 13092 Berlin
Tel./Fax: 030 9406 3325/-3819
E-Mail: kettenmann@mdc-berlin.de
www.neuroglia.de

Redaktionsanschrift:

Meino Alexandra Gibson
Max-Delbrück-Centrum für
Molekulare Medizin (MDC)
Robert-Rössle-Str. 10, 13092 Berlin
Tel./Fax: 030 9406 3336/-2813
E-Mail: gibson@mdc-berlin.de

Redaktionsgremium:

Ad Aertsen, Freiburg
Mathias Bähr, Göttingen
Ulrich Dirnagl, Berlin
Andreas Draguhn, Heidelberg
Andreas Engel, Hamburg
Herta Flor, Mannheim
Michael Frotscher, Freiburg
Eckart Gundelfinger, Magdeburg
Hanns Hatt, Bochum
Klaus-Peter Hoffmann, Bochum
Sigismund Huck, Wien
Sigrun Korsching, Köln
Georg W. Kreutzberg, Martinsried
Wolfgang H. Oertel, Marburg
Hans-Joachim Pflüger, Berlin
Rainer Schwarting, Marburg
Monika Stengl, Kassel
Petra Störig, Düsseldorf
Stefan Treue, Göttingen

Verlag:

Spektrum Akademischer Verlag (Spektrum
Akademischer Verlag ist ein Imprint der
Springer-Verlag GmbH)
Tiergartenstr. 17, 69121 Heidelberg

Tel./Fax: 06221/9126-300 /-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 GmbH
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 65,00, Ausland
EUR 68,00; Firmen, Bibliotheken Inland EUR
211,50, Ausland EUR 214,50; Studenten (bei
Vorlage der Immatrikulationsbescheinigung o.
ä.) Inland EUR 35,00, Ausland EUR 38,00. Einzelheft
Inland EUR 26,75. Alle Preise inkl. Versandkosten
(Abonnement: Inland EUR 20,00,
Ausland EUR 23,00; Einzelheft: Inland EUR
2,86) und MwSt. Eine Abonnement-Bestellung
kann innerhalb von zwei Wochen schriftlich
beim Abo-Service in Heidelberg 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, Erfüllungsort u.
Zahlungsort ist Heidelberg.

Beitrittserklärung:

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

Eintrag in das Mitgliederverzeichnis:

Name _____

Vorname _____

Titel _____

Dienstadresse

Universität/Institut/Firma _____

Straße _____

PLZ, Ort _____

Tel./Fax/eMail _____

Privatadresse

Straße _____

PLZ, Ort _____

Tel./Fax _____

Datum/Unterschrift des neuen Mitglieds

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

Datum/Unterschrift

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

Datum/Unterschrift

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

D-13092 Berlin

Ich optiere für folgende 2 Sektionen: (bitte ankreuzen)

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

Ich bin Student

(Bescheinigung anbei)

ja nein

Jahresbeitrag:

(bitte ankreuzen)

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

Überweisung:

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

Einzug über VISA-Kreditkarte:

Einzug über EUROcard:

Kartennummer _____

Exp.Date _____

Betrag _____

Name _____

Unterschrift _____

BANKEINZUGSERMÄCHTIGUNG

Ich ermächtige die Neurowissenschaftliche Gesellschaft e.V. von meinem

Konto Nr. _____

bei der Bank _____

BLZ _____

einmal jährlich den Mitgliedsbeitrag in Höhe von € _____ einzuziehen

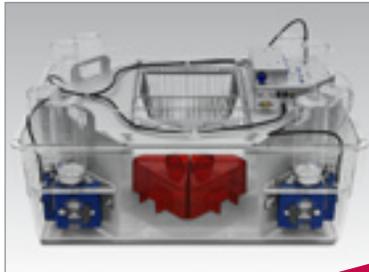
Ort, Datum _____

Unterschrift _____

Kontoinhaber _____

Anschrift _____

In-Vivo-Phenotyping

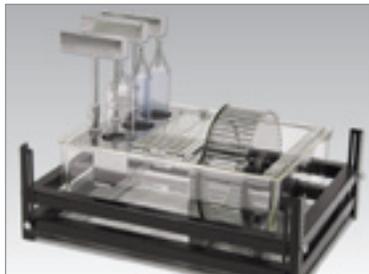


IntelliCage by NewBehavior

NEW!

IntelliCage by NewBehavior

- Fully automated screening for behavioral and cognitive malfunctions of mice living in social groups in a home cage equipped with 4 programmable operant corners
- Programmable; operant, spatial or discrimination tests
- Transponder Technology
- High level of standardization
- Uninterrupted short- or long-term monitoring
- Mechanistic analysis of detected effects



PhenoMaster: Single Home Cage

Physiology & Metabolism

- Drinking & Feeding monitoring
- Calorimetry
- Activity
- Physiological Parameters



Startle Response System

Behavior

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



Multi Conditioning System