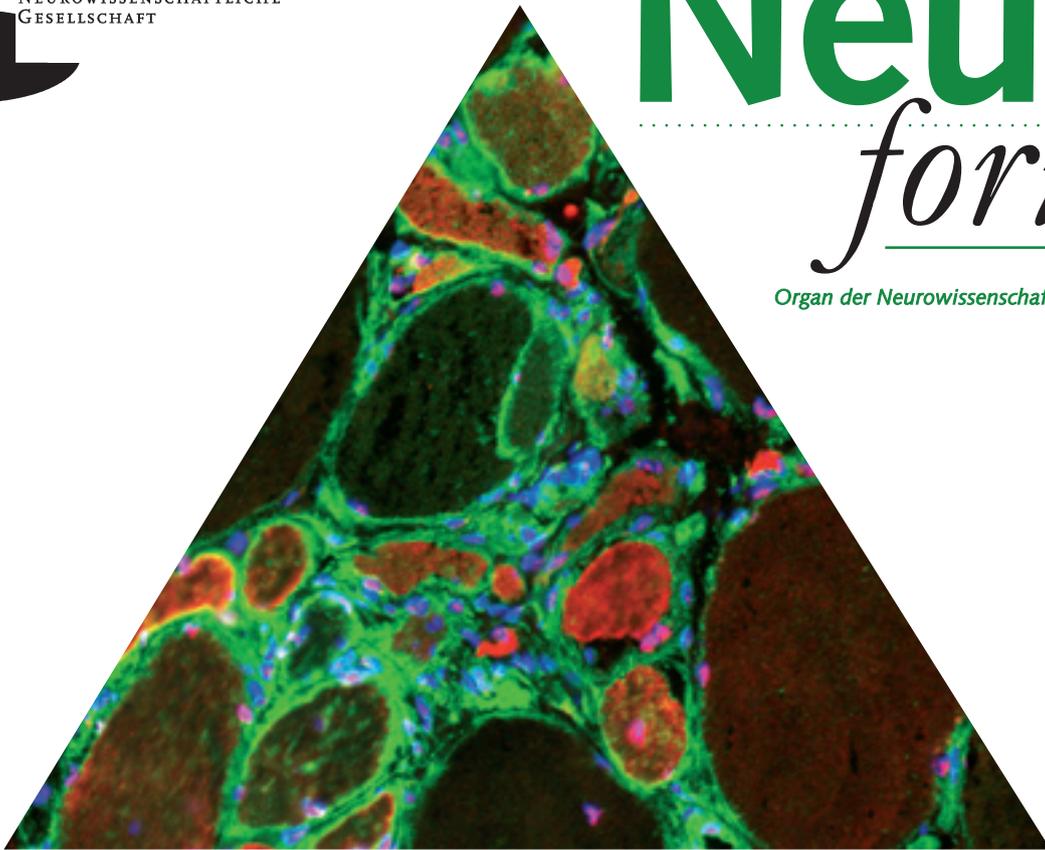


Perspektiven der Hirnforschung



Neuro forum

Organ der Neurowissenschaftlichen Gesellschaft



Ultraschallkommunikation bei Nagern und neuropsychiatrische Erkrankungen

Von Amyloid und Entzündung: was den Muskel chronisch krank macht

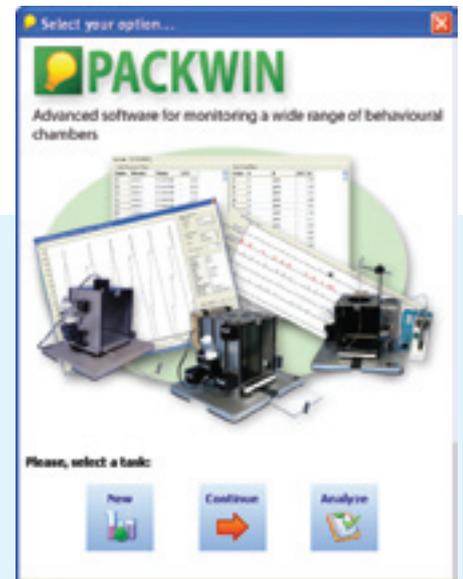
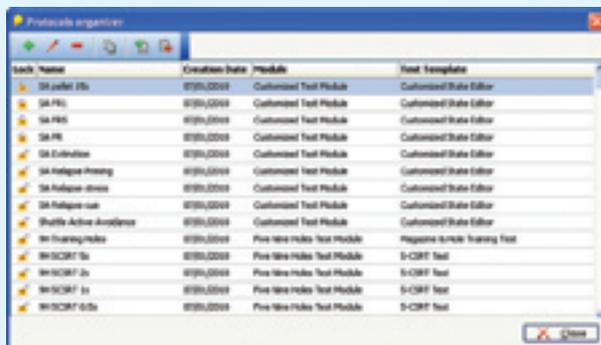
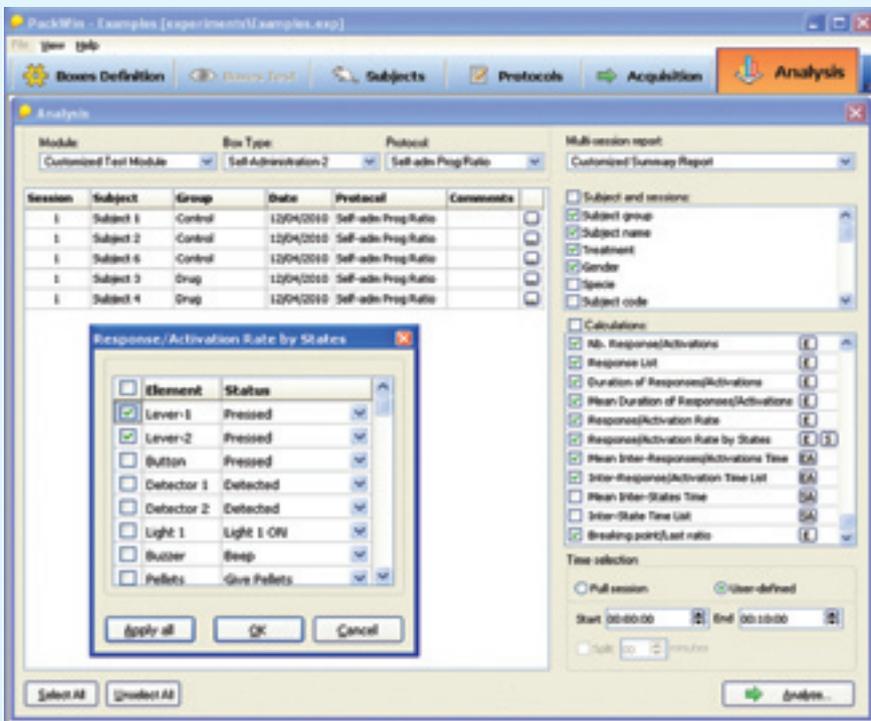
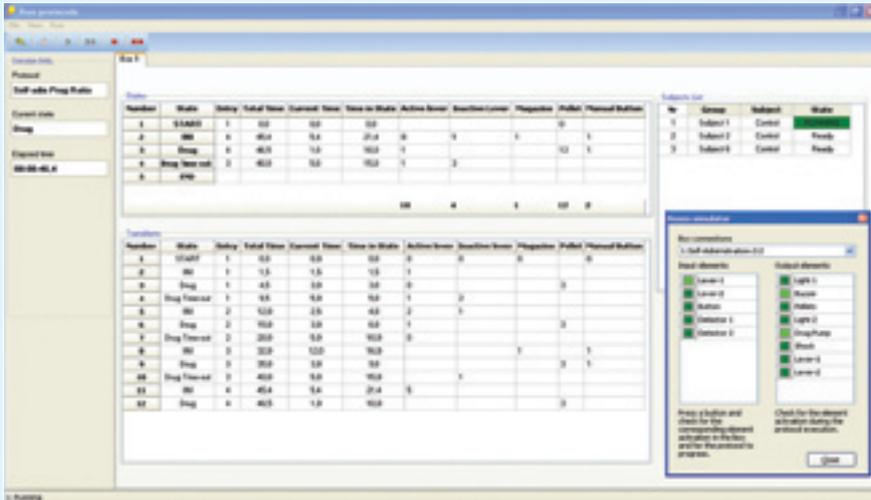
Statistische Verfahren zur Analyse hochdimensionaler neuronaler Messreihen

NEU!

PackWin 2.0

Software für die Verhaltensforschung
– intelligent, sicher, vielseitig –

Harvard Apparatus | One solution | Your challenges

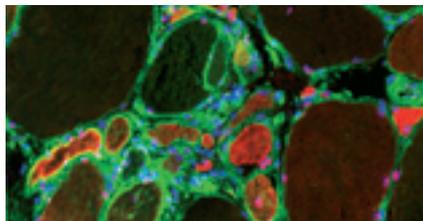


Mit PackWin 2.0 gibt es jetzt die neueste Version einer benutzerfreundlichen und vielseitigen Software, die eine **Vielzahl von Experimenten** in der Erforschung von Tierverhalten ermöglicht. Mit dem PackWin Protokoll Editor können **sowohl verschiedenste Protokolle für die Konfiguration von Basis-Programmen** für operante Verfahren **als auch weitere komplexe benutzerdefinierte Protokolle** gestaltet werden.

Mit der Auswertung erhält man eine Vielzahl von Messparametern, die schnell und individuell definiert werden können. Die Ausgabe der Parameter kann auch in Form von selbst gestalteten Reports erfolgen.

Das System erlaubt den Einsatz von bis zu 8 Kammern – voneinander unabhängig oder synchronisiert. Und: es unterstützt sowohl die bewährten Panlab-Kammern als auch die Hardware anderer Hersteller wie **Coulbourn Instruments** oder **Med Associates Inc.**





Zum Titelbild: Immunhistochemische Doppelfärbung für MHC-I (Zellmembran) und β -Amyloid (Sarkoplasma) in einem Muskel eines Patienten mit sIBM (Kerngegenfärbung mittels DAPI (s. Artikel von J. Schmidt, S. 259).

INHALT 247

HAUPTARTIKEL

Markus Wöhr und Rainer K.W. Schwarting 248
 Ultraschallkommunikation bei Nagern und ihre Bedeutung für Modelle neuropsychiatrischer Erkrankungen

Jens Schmidt 259
 Von Amyloid und Entzündung: was den Muskel chronisch krank macht

Daniel Durstewitz und Emili Balaguer-Ballester 266
 Statistische Verfahren zur Analyse hochdimensionaler neuronaler Messreihen in Bezug auf neurokognitive Vorgänge

ARTIKEL DES QUARTALS

Stephan Junek, Eugen Kludt, Fred Wolf und Detlev Schild 277
 Olfactory Coding with Patterns of Response Latencies

INSTITUTSVORSTELLUNG

Integration und Repräsentation sensorischer Prozesse 281
 (Integration and representation of sensory processes)

NACHRICHTEN AUS DER NEUROWISSENSCHAFTLICHEN GESELLSCHAFT

Programmübersicht Göttinger Jahrestagung 2011 283
 Methodenkursprogramm 2011 284
 Einladung zur Mitgliederversammlung 286

BÜCHER

Spitzer-Dreiklang 286
 Das kleine Buch vom Gehirn. Ein Reiseführer in ein unbekanntes Land. 287

AUSBLICK

288

IMPRESSUM

288

INDEX 2009-2010

289



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



Ultraschallkommunikation bei Nagern und ihre Bedeutung für Modelle neuropsychiatrischer Erkrankungen

Markus Wöhr und Rainer K.W. Schwarting

Zusammenfassung

Mäuse und Ratten verfügen über die Fähigkeit, Rufe im Ultraschallbereich auszusenden und zu detektieren (sogenannte Ultraschallvokalisationen, USV). Dabei können in Abhängigkeit von Entwicklungsniveau, affektivem Zustand und sozialem Kontext verschiedene USV-Klassen mit distinkten Schallmerkmalen unterschieden werden. So senden Mäuse und Ratten während der ersten Lebensstage, wenn sie von Mutter und Nest getrennt sind, isolationsinduzierte USV aus, die maternales Such- und Eintrageverhalten induzieren. Diese Rufe werden in der Angstforschung als frühes Maß angstähnlichen Verhaltens herangezogen. Adulte Ratten emittieren in tatsächlichen oder potenziellen Gefahrensituationen, wie Konfrontation mit einem Fressfeind, furchtinduzierte USV, welche für Artgenossen eine Alarmfunktion besitzen. Auch diese Rufe werden in der Angstforschung verwendet. Eine dritte Klasse von Rufen tritt bei juvenilen und adulten Mäusen und Ratten in vermutlich positiv affektiven (sogenannten appetitiven) Situationen auf, etwa während des sozialen Spiels oder des Erkundens von Artgenossen. Auch können diese Rufe durch potenziell süchtig machende Substanzen induziert werden, weshalb sie in der Sucht- und Depressionsforschung eingesetzt werden. Bedeutsamerweise haben diese Rufe eine affiliative kommunikative Funktion, denn sie induzieren soziales Annäherungsverhalten beim Empfänger. Dieser kommunikative Aspekt hat dazu geführt, dass die interaktionsinduzierten USV als Maß für Defizite in Sozialverhalten und Kommunikation eingesetzt werden. Sie finden daher zunehmend Anwendung bei Tiermodellen für tief greifende Entwicklungsstörungen, insbesondere Autismus.

Abstract

Rodent ultrasonic communication and its relevance for models of neuropsychiatric disorders.

Mice and rats produce and perceive calls in the ultrasonic range (so-called ultrasonic vocalizations, USV). Various USV types can be differentiated on the basis of distinct acoustic features. Their occurrence is dependent on stage of development, affective state and social context. When separated from nest and littermates, young mice and rats emit isolation-induced USV, which induce maternal search and retrieval behaviour. Isolation-induced USV are used as an early marker of anxiety. Adult rats emit fear-induced USV in aversive situations such as predator exposure. They fulfil an alarm function and induce anxiety-related behaviour in conspecifics. Fear-induced USV are also used in the field of anxiety research. Finally, juvenile and adult mice and rats emit interaction-induced USV in presumably appetitive situations such as rough and tumble play or social investigation. As they can also be elicited by drugs of abuse, they are used in the field of addiction and depression research. They have an affiliative communicative function and induce social approach behaviour in the recipient. Focusing on the communicative function of interaction-induced USV, they serve as a measure for deficits in social behaviour and communication and hence are increasingly used in animal models for neurodevelopmental disorders such as autism.

Keywords: behavioural neuroscience; behavioural phenotyping; communication; emotion; social behaviour

Einleitung

Der Nutzen von Tiermodellen steht und fällt mit deren Validität. Von besonderer Relevanz ist hierbei die Frage, inwiefern das Modell

der humanen Störung symptomatisch ähnelt (Augenscheinvalidität). Daran anschließend stellen sich Fragen, wie etwa, ob der Symptomatik bei Mensch und Tier dieselben Ursachen zugrunde liegen (Konstruktvali-

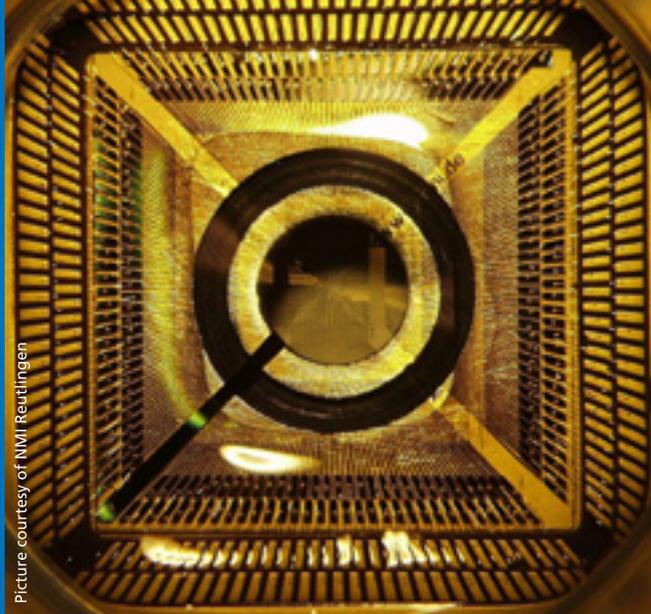
dität) und ob beim Menschen therapeutisch wirksame Substanzen auch im Tiermodell zu einer Verbesserung der Symptomatik führen (Prädiktive Validität). Bereits die Sicherung der Augenscheinvalidität ist jedoch insbesondere im Bereich neuropsychiatrischer Erkrankungen häufig schwierig. Die im Tiermodell nur schwerlich umzusetzenden Symptome vieler neuropsychiatrischer Erkrankungen reichen von Störungen der Affektregulation bis hin zu Defiziten in den Bereichen Sozialverhalten und Kommunikation. Wie gedrückte Stimmung und Freudlosigkeit, typische Symptome der Depression, bei Maus und Ratte erheben? Oder die Merkmale tief greifender Entwicklungsstörungen, wie Autismus, etwa unangemessene Einschätzung sozialer Signale und verzögerte Sprachentwicklung? Zu denken sei auch an die Negativsymptomatik der Schizophrenie: verflachter oder inadäquater Affekt, Sprachverarmung, zumeist sozialer Rückzug.

Im Tiermodell sind die Möglichkeiten, sich diesen Symptomen anzunähern, scheinbar auf das rein sichtbare und damit visuell beobachtbare Verhalten begrenzt. So werden beispielsweise Störungen der Affektregulation meist anhand der Messung von Annäherungs- respektive Vermeidungsverhalten erhoben. Ähnlich verhält es sich bei der Bestimmung von Defiziten in den Bereichen Sozialverhalten und Kommunikation. In den meisten Fällen stellt hier die Beobachtung sozialen Interaktionsverhaltens das einzige Maß dar. Im Folgenden soll gezeigt werden, dass es möglich ist, diesen sich auf das rein beobachtbare Verhalten begrenzten und damit „eindimensionalen“ Zugang um weitere Dimensionen zu ergänzen.

Klassen der Ultraschallvokalisation – Maus und Ratte

Mäuse und Ratten verfügen über die Fähigkeit, Rufe im Ultraschallbereich auszusenden und zu detektieren (sogenannte Ultraschallvokalisationen, USV). Dabei können in Abhängigkeit von Entwicklungsniveau, affektivem Zustand und sozialem Kontext verschiedene USV-Klassen mit distinkten Schallmerkmalen unterschieden werden.

Maus: Hanna-Maria Zippelius und Wolfgang M. Schleidt beschrieben 1956 in *Naturwissenschaften* erstmals, dass junge Mäuse während der ersten Lebensstage USV aussenden, wenn sie von Mutter und Nest isoliert werden („Isolationsinduzierte USV“; 60 kHz-USV; Abbildung 1A). In Anlehnung an Konrad Lorenz bezeichneten sie diesen Stimmfühlungs laut als „Pfeifen des Verlassenseins“, einen zugrunde liegenden



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.



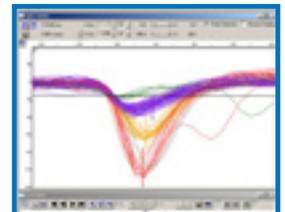
Amplifying:

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.



multichannel*
systems

Innovations in Electrophysiology

www.multichannelsystems.com

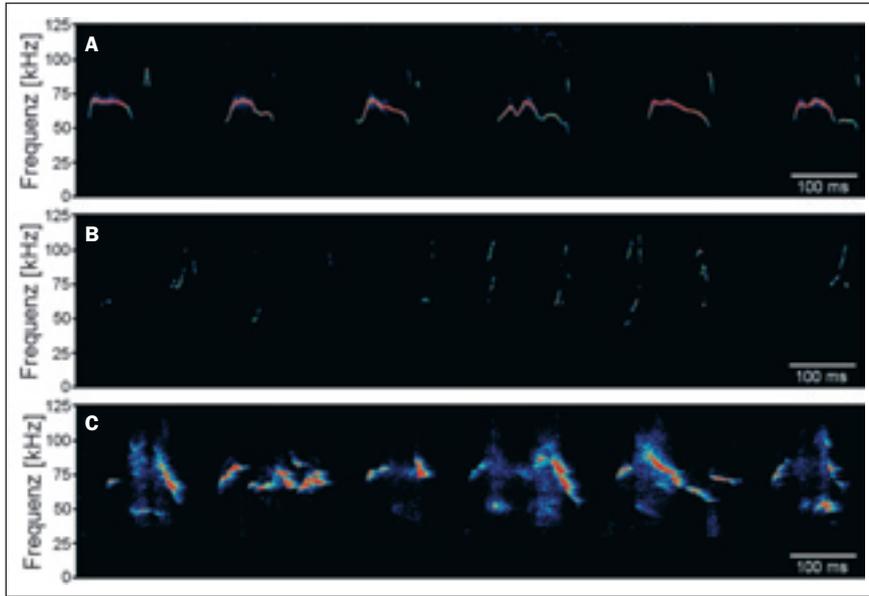


Abb. 1: Klassen der Ultraschallvokalisation (USV) – Maus. A) Isolationsinduzierte USV (60 kHz-USV) einer acht Tage alten männlichen C57BL/6J-Maus während der Isolation von Mutter und Nest. B) Interaktionsinduzierte USV (70 kHz-USV – juvenil) einer 25 Tage alten männlichen C57BL/6J - Maus während der sozialen Interaktion mit einer gleichaltrigen C57BL/6J-Maus. C) Weibcheninduzierte USV (70 kHz-USV – adult) einer drei Monate alten männlichen C57BL/6J-Maus während der Exposition von Weibchenurin. Alle Aufnahmen wurden mit einem UltraSoundGate - Kondensatormikrofon CM16/CMPA vorgenommen (Abtastrate: 250 kHz; 16 bit). Die Spektrogramme wurden mit Avisoft SASLab Pro unter Verwendung einer Fouriertransformation erstellt (zeitliche Auflösung: 0,427 ms; Frequenzauflösung: 0,586 kHz). Alle verwendeten Geräte und Computerprogramme: Avisoft Bioacoustics, Berlin, Deutschland.

negativen affektiven Zustand nahe legend. Auch vermuteten sie eine kommunikative Funktion der USV, da sie beobachteten, dass Mütter sich vokalisierenden Jungtieren annäherten und diese in das Nest eintrugen, wohingegen kein Such- und Eintrageverhalten in Reaktion auf Jungtiere gezeigt wurde, die nicht vokalisiert wurden.

Wie erst seit Kurzem bekannt ist, produzieren auch juvenile Mäuse USV. Jules B. Panksepp et al. beschreiben 2007 in *PLoS One*, dass diese während des sozialen Erkundens eines Artgenossen USV aussenden („Interaktionsinduzierte USV“; 70 kHz-USV; Abbildung 1B). Bereits 1967 hatte Gilian D. Sewell entdeckt, dass adulte Mäuse USV emittieren. Sie beschrieb in *Nature* das Auftreten von USV unter anderem während des Paarungsverhaltens. Es handelt sich hierbei offenbar um USV, die von den Männchen stammen. So wurde wenig später nachgewiesen, dass diese USV auch auftreten, wenn Männchen Weibchenurin exponiert werden, weshalb angenommen wurde, dass diese USV sich positiv auf die Paarungswilligkeit des Weibchens auswirken („Weibcheninduzierte USV“; 70 kHz-USV; Abbildung 1C). Zentraler

Unterschied zwischen den USV juveniler Mäuse während des sozialen Erkundens und jenen, die in Reaktion auf Weibchen auftreten, ist das Fehlen des ansonsten für USV typischen Charakters eines Pfiffs bei letzteren. Weibcheninduzierte USV erscheinen rau und verrauscht.

Mit der Entdeckung interaktionsinduzierter USV bei juvenilen Mäusen müssen heute jedoch die weibcheninduzierten USV als eine Sonderform der interaktionsinduzierten USV betrachtet werden. So treten interaktionsinduzierte USV im juvenilen Alter bei beiden Geschlechtern auf. Bei Männchen nimmt deren Auftreten jedoch schon bald mit der einsetzenden Geschlechtsreife ab. An ihre Stelle treten die rauhen und verrauschten weibcheninduzierten USV. Im Gegensatz hierzu persistieren interaktionsinduzierte USV bei Weibchen und sind bei diesen auch noch im Erwachsenenalter während sozialer Erkundung zu beobachten. Tatsächlich sind interaktionsinduzierte USV adulter Weibchen seit Langem bekannt, wurden bislang aber kaum berücksichtigt, da USV adulter Mäuse meist ausschließlich im Kontext von Paarungsverhalten betrachtet

wurden. Gemeinsam ist beiden, interaktionsinduzierten USV als auch deren Sonderform, den weibcheninduzierten USV, eine affiliative, d.h. die Bereitschaft zur Kontaktaufnahme signalisierende, kommunikative Funktion.

Ratte: Auch bei der Ratte werden drei USV-Klassen unterschieden. Wie Eliane Noirot 1968 in *Animal Behaviour* zeigte, senden junge Ratten gleich der Maus USV aus, wenn sie von Mutter und Nest getrennt wurden, was eine ähnliche Funktion nahe legt („Isolationsinduzierte USV“; 40 kHz-USV; Abbildung 2A).

Bei juvenilen und adulten Ratten sind ferner zwei weitere USV-Klassen bekannt, deren Auftreten bemerkenswerterweise von der emotionalen Valenz einer Situation abhängig ist. Während niederfrequente USV in tatsächlichen oder potenziellen Gefahrensituationen auftreten, wie Konfrontation mit einem Fressfeind, Unterwerfung im innerartlichen Kampf oder in Folge der Applikation von Schmerzreizen („Furchtinduzierte USV“; 22 kHz-USV; Abbildung 2B), treten hochfrequente USV in vermutlich positiv affektiven, d.h. appetitiven Situationen auf, etwa während des sozialen Spiels („Interaktionsinduzierte USV“; 50 kHz-USV; Abbildung 2C). Bei den niederfrequenten 22 kHz-USV handelt es sich um USV mit hoher Amplitude und Dauer. Während alle anderen bekannten USV von Maus und Ratte eine Dauer von bis zu maximal 300 ms aufweisen, beträgt die durchschnittliche Dauer von 22 kHz-USV rund 1000 ms. Womöglich ist es diesen, eine Detektion erleichternden Rufmerkmalen zu verdanken, dass es sich bei den 22 kHz-USV der Ratte um die ersten entdeckten USV bei Nagern handelt: John W. Anderson berichtete 1954 in *Science* von 22 kHz-USV bei Ratten, welche sozial isoliert in Käfigen einzeln gehalten wurden. Er vermutete, dass die 22 kHz-USV der Echoortung und damit der Navigation dienen. Heute würde man das Auftreten von 22 kHz-USV in sozialer Isolation jedoch als Ausdruck eines durch Isolation induzierten negativen affektiven Zustands erklären. Auch wird angenommen, dass 22 kHz-USV als Alarmrufe dienen. Eine den 22 kHz-USV ähnliche USV-Klasse ist bei der Maus nicht bekannt.

Die hochfrequenten 50 kHz-USV, die in Situationen mit vermutlich appetitiven Charakter auftreten, weisen eine große Ähnlichkeit zu den 70 kHz-USV der Maus auf. Tatsächlich wurden auch beide erstmals von Gilian D. Sewell (1967) während des Paarungsverhaltens beobachtet. Neuere Untersuchungen zeigten jedoch, dass die

Produktion von 50 kHz-USV keineswegs auf den sexuellen Kontext begrenzt ist. Vielmehr wurden 50 kHz-USV auch während des Spiels junger Ratten oder dessen Nachahmung durch den Menschen, dem sogenannten „Kitzeln“, beobachtet. Auch nach Verabreichung potenziell suchtinduzierender Substanzen, wie beispielsweise Amphetamin oder Kokain, treten 50 kHz-USV auf. Jaak Panksepp postulierte 2005 in *Science*, dass die 50 kHz-USV der Ratten einen positiven affektiven Zustand reflektieren und Ähnlichkeiten zum menschlichen Lachen aufweisen würden. Wie beim menschlichen Lachen wird auch hier eine affiliative kommunikative Funktion dieser USV-Klasse angenommen.

Funktionale Bedeutung isolationsinduzierter USV

Affektiver Zustand: Die Idee, isolationsinduzierte USV könnten den affektiven Zustand des Tieres widerspiegeln, war bereits in der von Zippelius und Schleidt (1956) gewählten interpretierenden Bezeichnung „Pfeifen des Verlassenseins“ enthalten. Auch heute noch wird aber ein teilweise erbitterter wissenschaftlicher Disput darüber geführt, ob diese USV Ausdruck eines negativen affektiven Zustands sind oder lediglich physiologisches Artefakt eines Thermoregulationsprozesses (Blumberg und Sokoloff 2001). Gegen ein physiologisches Artefakt als Ursache der USV sprechen jedoch eine Reihe unterschiedlichster Befunde.

Im Rahmen einer groß angelegten Zuchtstudie wiesen Brunelli und Hofer (2007) nach, dass es möglich ist, Ratten in Abhängigkeit isolationsinduzierter USV zu züchten und dass sich diese Selektion auf angstähnliches respektive depressionsähnliches Verhalten im Erwachsenenalter auswirkt. So zeigen adulte Ratten, welche der Zuchtlinie der während der ersten Lebensstager stark vokalisierenden Jungtiere entstammen, ein erhöhtes Maß an Neophobie und Anzeichen von Hilflosigkeit im Vergleich zu Ratten, die als Jungtiere kaum vokalisiert. Ferner weisen erstere eine stärker ausgeprägte physiologische Stressreaktion auf. Interessanterweise wirkt sich auch eine Züchtung in Abhängigkeit des adulten angstähnlichen Verhaltens auf die Emission isolationsinduzierter USV junger Ratten (Wigger et al. 2001) und Mäuse (Krömer et al. 2005) aus.

Wichtigstes Argument der Befürworter der affektiven Hypothese ist jedoch die Tatsache, dass die Produktion isolationsinduzierter USV pharmakologisch durch

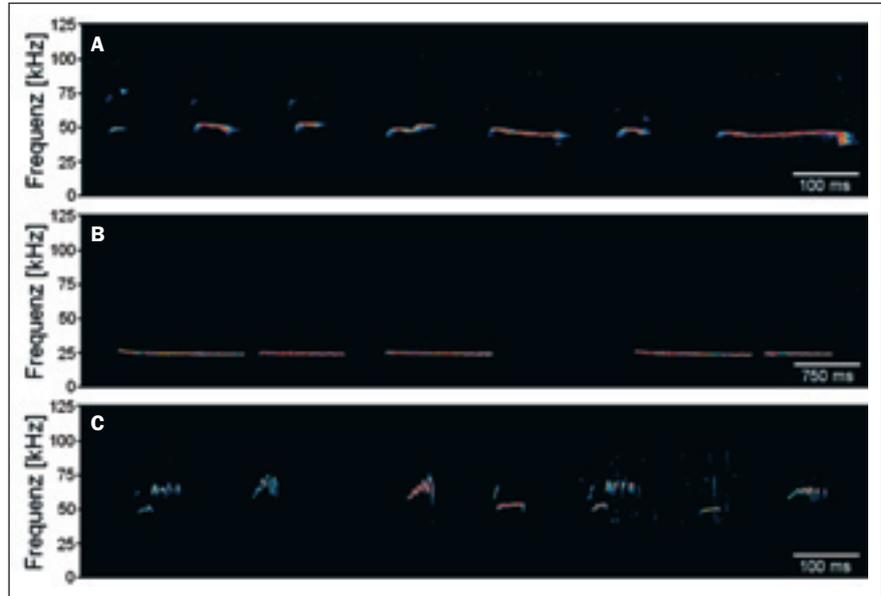


Abb. 2: Klassen der Ultraschallvokalisation (USV) – Ratte. A) Isolationsinduzierte USV (40 kHz-USV) einer elf Tage alten männlichen Wistar-Ratte während der Isolation von Mutter und Nest. B) Furchtinduzierte USV (22 kHz-USV) einer drei Monate alten männlichen Wistar-Ratte während der Furchtkonditionierung. Es ist zu beachten, dass die Zeitachse von B im Vergleich zu A und C gestaucht wurde. Details zu Aufnahme und Spektrogramm: siehe Legende zur Abb. 1. C) Interaktionsinduzierte USV (50 kHz-USV) einer drei Monate alten männlichen Wistar-Ratte während der Suche nach einem Artgenossen.

Substanzen moduliert werden kann, welche beim Menschen das Angsterleben beeinflussen. So konnten Gardner (1985) und Insel et al. (1986) zeigen, dass anxiolytische Substanzen, wie die Benzodiazepine Diazepam und Chlordiazepoxid, das Rufverhalten inhibieren ohne motorisch zu sedieren, wohingegen anxiogene Substanzen, wie Pentylentetrazol, das Rufverhalten steigern. Auch hemmen selektive Serotoninwiederaufnahmehemmer (SSRI), darunter Paroxetin und Citalopram, das isolationsinduzierte Rufverhalten (Winslow und Insel 1990).

Weiterhin stützen Untersuchungen zu den Effekten frühkindlicher Erfahrung die Annahme, wonach isolationsinduzierte USV einen negativen affektiven Zustand reflektieren. So reduziert ein ausgeprägtes maternales Fürsorgeverhalten in den ersten Lebensstagen die Auftretenshäufigkeit angstähnlicher Verhaltensweisen im Erwachsenenalter (Caldji et al. 1998). In Übereinstimmung hiermit konnten wir zeigen, dass junge Ratten, welche in den ersten Lebensstagen ein hohes Maß an maternaler Zuwendung erfuhren, kaum USV in Isolation aussenden, wohingegen jene, die wenig umsorgt wurden, ein stark ausgeprägtes Rufverhalten aufwiesen (Abbildung 3A und 3B; Wöhr und Schwarting 2008a). Ähnliche Effekte konnten wir

auch bei Mäusen beobachten. In einer Embryotransferstudie fanden wir, dass das Rufverhalten junger Mäuse in Isolation stark von frühkindlichen Faktoren, wie beispielsweise maternales Fürsorgeverhalten, abhängig ist (Wöhr et al. 2008a). So beobachteten wir, dass selbst die nahverwandten Mäusestämme C57BL/6Jola und C57BL/6N sich in ihrer Rufproduktion in Isolation unterscheiden. Unabhängig vom Geschlecht vokalisieren C57BL/6Jola mehr als C57BL/6N-Jungtiere. Werden jedoch C57BL/6Jola-Jungtiere von C57BL/6N-Müttern ausgetragen und aufgezogen, so zeigen diese ein deutlich reduziertes Rufverhalten, welches sogar noch unter jenem von C57BL/6N - Jungtieren liegt. Bestimmte Rufparameter, wie beispielsweise die Frequenzhöhe der USV, waren hingegen allein vom Genotyp abhängig. Ein bemerkenswerter Unterschied zwischen den Mäusestämmen C57BL/6Jola und C57BL/6N ist das Fehlen mehrerer Gene auf Chromosom 6 bei C57BL/6Jola aufgrund einer Spontandeletion. Unter anderem ist in diesem Abschnitt normalerweise das *SncA*-Gen für α -Synuclein lokalisiert. Mutationen im *SNCA*-Gen sind verantwortlich für erbliche Formen der Parkinsonkrankheit und der Lewy-Körperchen-Demenz. Um zu prüfen, inwiefern das Fehlen von α -Synuclein zu den Unterschie-



den in der Rufproduktion bei Jungtieren führt, haben wir *Snca*-Knockout-Mäuse mit dem Wildtyp verglichen (Kurz et al. 2010). Hierbei haben wir in Übereinstimmung mit dem Stammesunterschied zwischen C57BL/6J01a und C57BL/6N zeigen können, dass das Fehlen des *Snca*-Gens zu einer erhöhten Rufproduktion in Isolation führt. Bemerkenswerterweise war jedoch nicht allein das Rufverhalten der *Snca*-Knockout-Mäuse verändert, sondern auch die Expression der *Foxp*-Genfamilie, welche wiederholt bei Nagern, Vögeln und Menschen mit der Produktion von USV, dem Erlernen des Gesangs respektive dem Spracherwerb in Zusammenhang gebracht wurde (Shu et al. 2005).

Kommunikative Funktion: Die Beobachtung von Zippelius und Schleidt (1956), wonach Mütter Jungtiere, die außerhalb des Nestes liegen, eintragen, wenn diese USV aussenden, wohingegen die Mütter narkotisierte und damit nicht vokalisierende Jungtiere ignorierten, legt eine kommunikative Funktion der USV nahe. Gleichwohl ist es möglich, dass andere, mit dem Jungtier assoziierte Stimuli, wie olfaktorische Signale für das Such- und Eintrageverhalten der Mutter verantwortlich sind. Den ersten experimentellen Nachweis, dass tatsächlich die isolationsinduzierten USV maternales Such- und Eintrageverhalten induzieren, lieferte Sewell (1970). Sie zeigte, dass laktierende Mäuseweibchen in Reaktion auf das Abspielden isolationsinduzierter USV vom Tonband ihr Nest verließen und das umliegende Gelände explorierten. Diese Exploration war meist auf den Lautsprecher hin ausgerichtet. Kontrollsignale, wie zum Beispiel ein künstlicher 45 kHz - Ton, erweisen sich hingegen als ungeeignet, sodass gefolgert werden kann, dass es sich

bei dem antreibenden Motiv nicht um Neugier, sondern um Brutpflege handelt. Unter Verwendung artifiziellen Stimulusmaterials konnte in späteren Playback-Studien bestimmt werden, welche Rufmerkmale entscheidend für die Verhaltenseffekte sind. Ehret und Haack (1981) gelang es zu zeigen, dass alle Signale maternales Such- und Eintrageverhalten induzieren, welche eine Frequenz von über 35 kHz aufweisen, in den benachbarten Frequenzbändern eine um mindestens 20 dB niedrigere Schalldamplitude aufweisen und mindestens 25 ms andauern.

Den kommunikativen Charakter isolationsinduzierter USV unterstreicht ferner die Tatsache, dass deren Auftreten durch soziale Stimuli moduliert wird. Grundsätzlich gilt, dass soziale Stimuli, die mit dem Kontakt zur Mutter assoziiert sind, eine Reduktion des Rufverhaltens bewirken, wie etwa Nestgeruch (Moles et al. 2004). Auch hemmt die Anwesenheit eines narkotisierten Jungtieres das Rufverhalten. Die Tatsache, dass das narkotisierte Jungtier auf die Umgebungstemperatur abgekühlt sein kann ohne seine rufreduzierende Wirkung zu verlieren, spricht erneut gegen die Annahme, isolationsinduzierte USV seien einem Thermoregulationsprozess geschuldet (Carden und Hofer 1990). Pharmakologische Studien konnten nachweisen, dass die mit der Anwesenheit eines narkotisierten Jungtieres einhergehende Ausschüttung endogener Opioide für die Reduktion der Rufemission verantwortlich ist, denn nach Gabe des Opioidantagonisten Naltrexon konnte eine solche Hemmung des Rufverhaltens nicht länger beobachtet werden (Carden und Hofer 1990). In Übereinstimmung hierzu sind Opioidantagonisten, wie Morphium,

hingegen potente Inhibitoren dieses Rufverhaltens. Die besondere Bedeutung des μ -Opioidrezeptors für die Abhängigkeit der Produktion isolationsinduzierter USV vom sozialen Kontext, konnte auch anhand von Untersuchungen an μ -Opioidrezeptor-Knockout-Mäusen demonstriert werden. Mäuse ohne μ -Opioidrezeptoren können zwar USV aussenden, etwa in Reaktion auf einen nonsozialen Stressor wie deutlicher Temperaturabfall, soziale Stressoren hingegen, wie Isolation von Mutter und Nest, führen aber nicht zur Emission von USV. Auch konnte keine Modulation des Rufverhaltens in Abhängigkeit des sozialen Kontexts beobachtet werden, was auf Defizite bei der Verarbeitung sozialer Signale schließen lässt (Moles et al. 2004).

Einsatzmöglichkeiten: Es lassen sich zwei Anwendungsbereiche isolationsinduzierter USV unterscheiden: Zum einen das große, etablierte Feld der Angstforschung - basierend auf der Annahme, dass isolationsinduzierte USV einen negativen affektiven Zustand reflektieren. Zum anderen eine jüngere, auf die kommunikative Funktion fokussierende Forschung mit Modellen tiefgreifender Entwicklungsstörungen. Besonders interessant für beide Forschungsrichtungen sind isolationsinduzierte USV als abhängige Variable, weil sie zu einem besonders frühen Zeitpunkt der Entwicklung erhoben werden können. So ist es beispielsweise möglich, mittels isolationsinduzierter USV das Niveau der Ängstlichkeit des Jungtieres bereits zu einem Zeitpunkt zu erfassen, an welchem typische Verhaltensmaße hierfür aufgrund der nur schwach ausgeprägten motorischen Fertigkeiten des Jungtieres nicht erhoben werden können. Dies wiederum bietet die Möglichkeit, adultes angsthähnliches Verhalten vorherzusagen und damit einen Zugang zur Überprüfbarkeit der Wirksamkeit beim sich entwickelnden Organismus ansetzender Therapieansätze. Ähnliches gilt für die Forschung zu tief greifenden Entwicklungsstörungen. Auch hier ist verständlicherweise eine frühstmögliche Erfassung kommunikativer Fertigkeiten entscheidend. Erste vielversprechende Arbeiten an Mausmodellen humaner Entwicklungsstörungen weisen denn auch tatsächlich Defizite bei der Produktion isolationsinduzierter USV auf (Scattoni et al. 2009). In diesem Bereich wäre auch der Einsatz isolationsinduzierter USV als unabhängige Variable, nämlich als Auslöser maternalen Verhaltensweisen, interessant. Für eine vertiefende Übersicht zu isolationsinduzierten USV siehe: Wöhr et al. 2010.

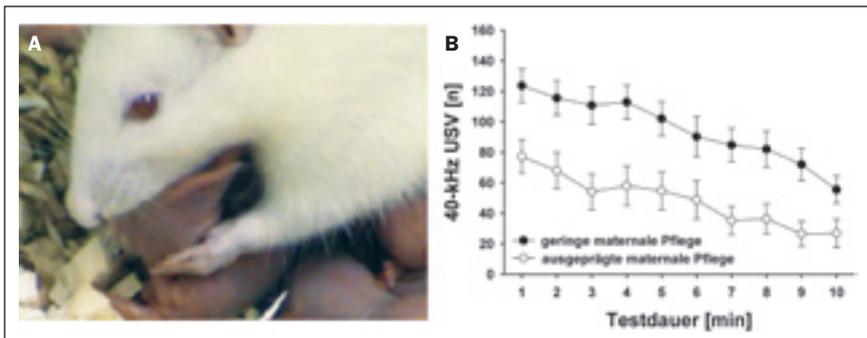


Abb. 3: Affektiver Zustand – 40 kHz - Ultraschallvokalisation (USV). A) Anogenitales Leckverhalten. B) Emission von 40 kHz-USV elf Tage alter männlicher Wistar-Ratten während der Isolation von Mutter und Nest in Abhängigkeit des in den 3.–6. Lebensstagen erfahrenen maternalen Pflegeverhaltens (maternales Leckverhalten): geringe maternale Pflege (schwarze Kreise; N = 10), ausgeprägte maternale Pflege (weiße Kreise; N = 8). Basierend auf Daten aus Wöhr und Schwarting 2008a.

Funktionale Bedeutung furchtinduzierter USV

Affektiver Zustand: Vornehmlich auf der Tatsache, dass 22 kHz-USV in einer Vielzahl aversiver Situationen, wie beispielsweise Konfrontation mit einem Fressfeind, Unterwerfung im innerartlichen Kampf oder infolge der Applikation von Schmerzreizen auftreten, basiert die Vermutung, dass diese einen negativen affektiven Zustand wie Angst und Furcht widerspiegeln. Gestützt wird diese Vermutung auch durch Beobachtungen während der Furchtkonditionierung. Wird hierbei die Applikation eines aversiven Elektroschocks (unkonditionierter Stimulus; US) wiederholt mit einem an sich neutralen Stimulus, beispielsweise einem Ton (konditionierter Stimulus; CS), gepaart, so zeigt das Tier nach einigen CS-US-Paarungen auch nach alleiniger Präsentation des CS eine Furchtreaktion. Bestandteil dieser Furchtreaktion ist bemerkenswerterweise nicht nur die zumeist erfasste Verhaltensstarre, sondern auch das Aussenden von 22 kHz-USV, was bedeutet,

dass 22 kHz-USV auch ohne Schmerzapplikation, nämlich in Reaktion auf ein bloßes Gefahrensignal, dem CS, auftreten. In Übereinstimmung mit der affektiven Hypothese hängen beide Verhaltensweisen stark von der Aversivität der Situation ab. So konnten wir beobachten, dass Ratten, welche intensiveren aversiven Stimuli ausgesetzt waren, nicht nur eine ausgeprägtere Verhaltensstarre zeigen, sondern auch mehr und lauter vokalisieren, als Ratten, welche schwächeren aversiven Stimuli ausgesetzt waren (Abbildung 4A; Wöhr et al. 2005). Darüber hinaus stützen zwei weitere Beobachtungen die affektive Hypothese. Zum einen senden nicht alle Ratten 22 kHz-USV aus. Zum anderen konnten wir zeigen, dass Dauer der Schreckstarre und Rufemission interindividuell positiv korrelieren, d.h. Ratten, die auf der Ebene des sichtbaren Verhaltens eine ausgeprägtere Furchtreaktion zeigen, vokalisieren mehr, als jene, die nicht so lange in der Schreckstarre verharren (Wöhr und Schwarting 2008a). Beide Beobachtungen legen nahe, dass neben situativen Charakteristika einer

Bedrohung, auch Merkmale der Ratte selbst einen Einfluss darauf haben, ob und wie ausgeprägt diese 22 kHz-USV aussendet. Interessanterweise ist seit Langem bekannt, dass sich Ratten in ihrer individuellen Ausprägung der Disposition Ängstlichkeit unterscheiden (Pawlak et al. 2008). Tatsächlich konnten wir zeigen, dass interindividuelle Unterschiede im Rufverhalten mit interindividuellen Unterschieden im angsthellen Verhalten assoziiert sind. So emittieren Ratten, die anhand ihres Angstverhaltens auf dem erhöhten Plus-Labyrinth als ängstlich eingestuft wurden, während der Furchtkonditionierung mehr 22 kHz-USV als weniger ängstliche Ratten - ein Unterschied, welcher nicht auf eine unterschiedliche Schmerzsensitivität zurückzuführen ist (Abbildung 4B; Borta et al. 2006). Schließlich stehen auch die Ergebnisse pharmakologischer und neuroanatomischer Studien in Einklang mit der affektiven Hypothese. So kann die Emission von 22 kHz-USV in Reaktion auf den CS durch anxiolytische Substanzen, wie Diazepam und Buspiron, gehemmt werden

Instruments that are music to your hands.

FINE SURGICAL
INSTRUMENTS
FOR RESEARCH™

SHIPPING GLOBALLY
SINCE 1974

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

F · S · T®
FINE SCIENCE TOOLS

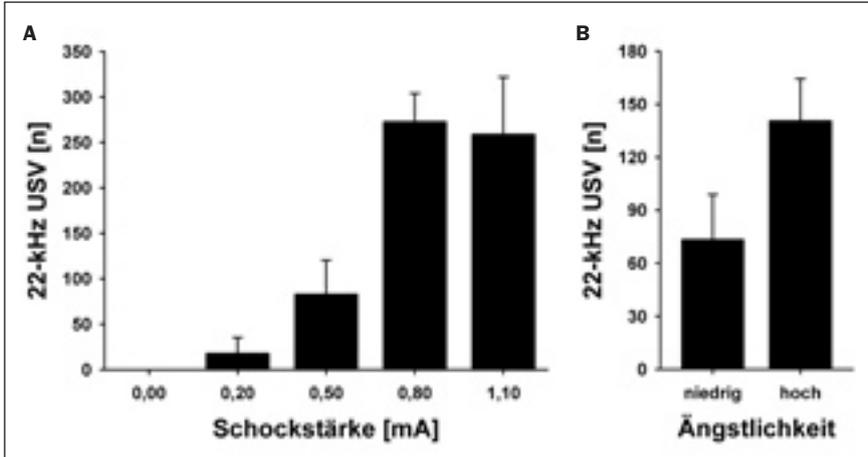


Abb. 4: Affektiver Zustand – 22 kHz - Ultraschallvokalisation (USV). A) Emission von 22 kHz-USV drei Monate alter männlicher Wistar-Ratten während der Furchtkonditionierung in Abhängigkeit der verwendeten Schockstärke: 0,00 mA (N = 7); 0,20 mA (N = 7), 0,50 mA (N = 8), 0,80 mA (N = 8), 1,10 mA (N = 6). Basierend auf Daten aus Wöhr et al. 2005 (mit Ergänzungen). B) Emission von 22 kHz-USV drei Monate alter männlicher Wistar-Ratten während der Furchtkonditionierung in Abhängigkeit der anhand des erhöhten Pluslabyrinth erhobenen Disposition individueller Ängstlichkeit: gering (N = 10), hoch (N = 10). Basierend auf Daten aus Borta et al. 2006.

(Jelen et al. 2003) und ist nach Amygdaläläsion nicht mehr zu beobachten (Choi und Brown 2003).

Kommunikative Funktion: Über die mögliche Funktion von 22 kHz-USV gibt es eine Vielzahl von Hypothesen. Diese reichen von Echoortung bis hin zur Signalisierung der Unterwürfigkeit im innerartlichen

Kampf. Die durch die aktuelle Befundlage am besten gestützte Hypothese besagt, dass 22 kHz-USV eine Alarmfunktion besitzen. So beobachteten Blanchard et al. (1991), dass Ratten bei Anwesenheit eines Fressfeindes, wie etwa einer Katze, vor allem dann 22 kHz-USV aussenden, wenn Artgenossen anwesend sind – die sich daraufhin rasch in

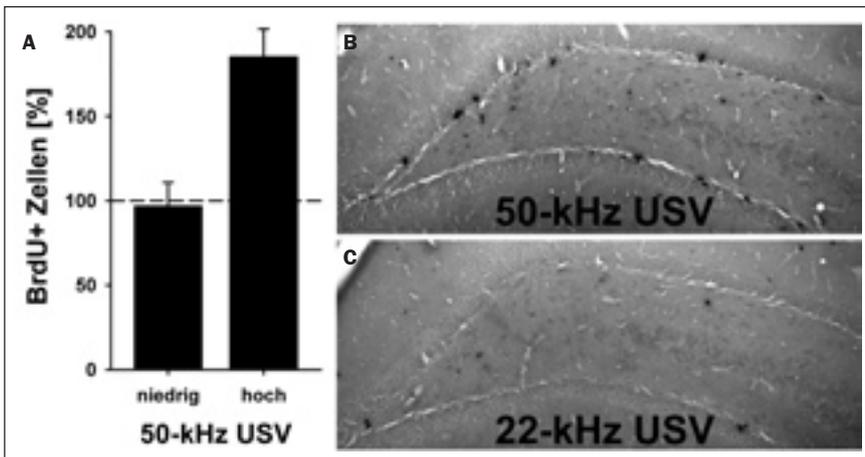


Abb. 5: Affektiver Zustand – 50 kHz - Ultraschallvokalisation (USV). A) Hippocampale Zellproliferation im Gyrus dentatus zwei Monate alter männlicher Wistar-Ratten nach Nachahmung des Spielverhaltens von Ratten durch einen menschlichen Versuchsleiter („Kitzeln“) in Abhängigkeit der Emission von 50 kHz-USV: gering (N = 4); hoch (N = 4). Hippocampale Zellproliferation wurde anhand BrdU markierter Zellen (BrdU+ Zellen) erhoben und in Prozent relativ zu nicht „gekitzelten“ Kontrolltieren dargestellt (gestrichelte Linie). B) Exemplarische Darstellung eines Schnittes durch den Gyrus dentatus einer Ratte, welche während des „Kitzelns“ 50 kHz-USV emittierte. C) Exemplarische Darstellung eines Schnittes durch den Gyrus dentatus einer Ratte, welche während des „Kitzelns“ nicht 50 kHz-USV, sondern 22 kHz-USV emittierte. Basierend auf Daten aus Wöhr et al. 2009.

das geschützte Höhlensystem zurückziehen. Dagegen wurden keine 22 kHz-USV beobachtet, wenn eine Ratte allein einer Katze exponiert wurde, ohne dass Artgenossen anwesend gewesen wären. Auch wenn dieser sogenannte Audienzeffekt von uns in einer stark standardisierten Laborbedingung nicht repliziert werden konnte (Wöhr und Schwarting 2008b), so konnten auch wir beobachten, dass Artgenossen in Reaktion auf 22 kHz-USV angsthohes Verhalten, wie Verhaltensstarre, zeigen. Ähnlich jenen Untersuchungen zur kommunikativen Funktion isolationsinduzierter USV führten wir daraufhin Playback-Studien durch, um zu prüfen, inwiefern 22 kHz-USV tatsächlich für die Verhaltensänderung des Empfängers verantwortlich sind. In diesen Untersuchungen konnten wir zeigen, dass 22 kHz-USV eine ausgeprägte Verhaltenshemmung induzieren, welche auch nach Beendigung der Rufpräsentation noch für mehrere Minuten anhält (Abbildung 6A; Wöhr und Schwarting 2007). In Folgeuntersuchungen konnten wir mittels immunohistochemischer Anfärbung des immediate early genes c-fos, einem neuronalen Aktivitätsmarker, nachweisen, dass die durch 22 kHz-USV induzierte Verhaltensinhibition mit einem Anstieg neuronaler Aktivität in Hirnregionen einhergeht, die an der Regulation von Angst und Furcht beteiligt sind, wie etwa basolaterale Amygdala (Abbildung 6B) und periaquäduktales Grau (Abbildung 6C; Sadananda et al. 2008). Trotz der widersprüchlichen Befundlage zum Audienzeffekt stützen die Ergebnisse der Playback-Studien eindrücklich die Annahme, wonach 22 kHz-USV als Alarmrufe dienen, weshalb vermutet werden kann, dass auch wenn der Sender 22-kHz-USV nicht gezielt als Alarmrufe emittiert, diese dennoch also solche vom Empfänger erkannt werden. Unklar ist jedoch noch, ob dieses Erkennen angeboren oder erlernt ist. Neuere Studien legen nahe, dass Ratten prädisponiert sind, aversive Stimuli mit 22 kHz-USV zu assoziieren, was sich in einer erhöhten Stabilität der Gedächtnisspur niederschlägt (Endres et al. 2007).

Einsatzmöglichkeiten: In Ergänzung zur Verhaltensstarre werden 22 kHz-USV als abhängige Variable zur Erfassung eines negativen affektiven Zustands typischerweise in der Angstforschung eingesetzt. Teilweise werden sie auch in der Suchtforschung erhoben. Hier wiederum als abhängige Variable, nämlich um den während des Drogenentzugs zu erwartenden negativen affektiven Zustand zu quantifizieren. Kaum wird jedoch bislang die Tatsache berücksichtigt, dass 22 kHz-USV beim Empfänger

einen angsthlichen Zustand induzieren. Die Verwendung der 22 kHz-USV als unabhängige Variable wäre nicht nur ein ethologisch valider Ansatz, einen angsthlichen Zustand zu induzieren, sondern würde auch die Möglichkeit bieten, soziale Lernprozesse beim Erwerb von Ängsten zu untersuchen. Für eine vertiefende Übersicht zu furchtinduzierten USV siehe: Wöhr und Schwarting 2010.

Funktionale Bedeutung interaktionsinduzierter USV

Affektiver Zustand: Lange Zeit wurde vermutet, dass 50 kHz-USV der Ratte ebenfalls einen negativen affektiven Zustand reflektieren. So emittieren beispielsweise Ratten nicht nur 22 kHz-USV während des Kampfes mit einem Artgenossen, sondern auch 50 kHz-USV (Sales 1972). Diese Interpretation wurde jedoch in Frage gestellt als Knutson et al. (1998) nachwies, dass juvenile Ratten während des sozialen Spiels 50 kHz-USV aussenden. Ausgehend von diesem Befund begannen Panksepp und Burgdorf (2000) das Spielverhalten der Ratte durch einen menschlichen Versuchsleiter nachzuahmen, was sie als „Kitzeln“ („tickling“) bezeichneten. Wie in Aufsehen erregenden Arbeiten beschrieben, gelang es ihnen hierdurch ebenfalls 50 kHz-USV zu induzieren (Panksepp und Burgdorf 2000). Auch konnten Panksepp und Burgdorf (2003) zeigen, dass vor allem jene Ratten 50 kHz-USV emittieren, welche das „Kitzeln“ als besonders belohnend empfanden und besonders schnell zur Hand des menschlichen Versuchsleiters rannten. Panksepp (2005) stellte deshalb die provokante Hypothese auf, wonach 50 kHz-USV der Ratte nicht nur einen positiven affektiven Zustand reflektieren, sondern auch Ähnlichkeiten zum menschlichen Lachen aufweisen, quasi als ein evolutionär relativ alter Vorläufer. In vielen Untersuchungen konnte diese Hypothese in Teilen untermauert werden. Beispielsweise wurde gezeigt, dass aversive Stimuli, wie Katzengeruch oder grelles Licht, die Emission von 50 kHz-USV reduzieren (Panksepp und Burgdorf 2003). Umgekehrt führt die Verabreichung potenziell suchtinduzierender Substanzen, wie Amphetamin oder Kokain, zu 50 kHz-USV – vor allem, wenn diese direkt in den Nucleus accumbens verabreicht werden (Thompson et al. 2006), also in eine Hirnstruktur, die dem sogenannten Belohnungssystem zugerechnet wird.

Ein lange vernachlässigter Umstand ist die große interindividuelle Variabilität hinsichtlich des Auftretens von 50 kHz-USV.

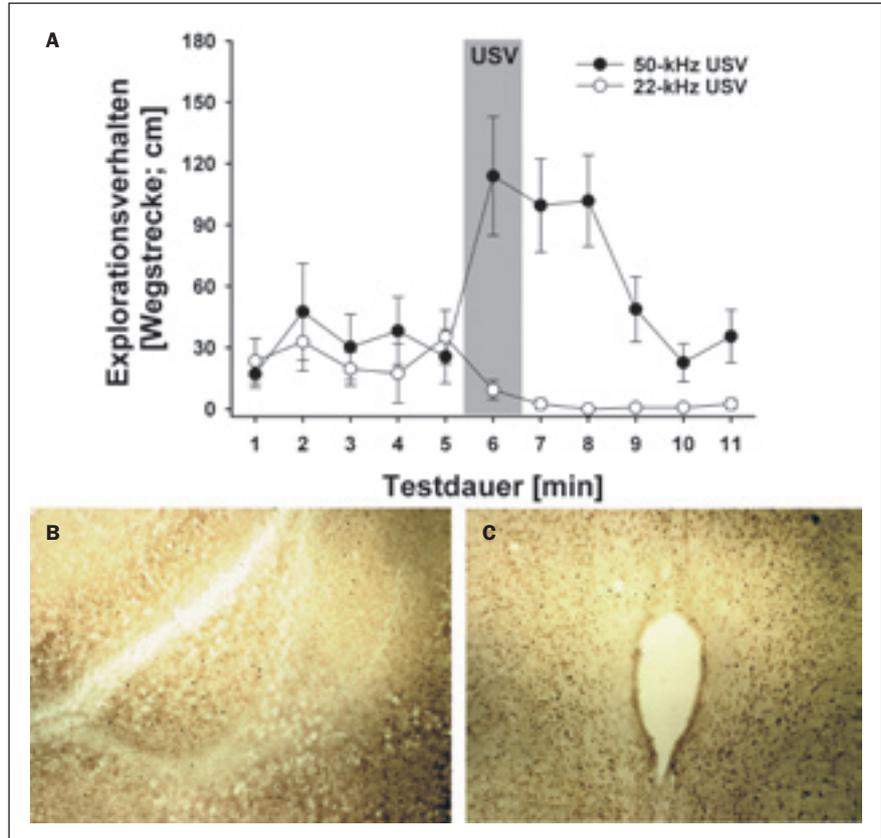


Abb. 6: Kommunikative Funktion – Verhaltensaktivität und neuronale Aktivierung in Reaktion auf Playback von 50 kHz - und 22 kHz - Ultraschallvokalisationen (USV). A) Induktion sozialen Explorationsverhaltens durch Playback von 50 kHz-USV (schwarze Kreise; N = 6) respektive Induktion von Verhaltenshemmung durch Playback von 22 kHz-USV (weiße Kreise; N = 6), dargestellt als zurückgelegte Wegstrecke in Zentimetern (cm). Das Playback der USV wurde in Minute (min) 6 vorgenommen und dauerte 1 min an (grau unterlegter Abschnitt). Zum Vergleich ist die Verhaltensaktivität vor dem Playback der USV in min 1 – 5 (erster weißer Abschnitt) und nach dem Playback der USV in min 7 – 11 (zweiter weißer Abschnitt) dargestellt. Es wurden männliche Wistar-Ratten im Alter von 25 Tagen verwendet. B) Neuronale Aktivierung in der basolateralen Amygdala in Reaktion auf Playback von 22 kHz-USV, dargestellt mittels immunohistochemischer Anfärbung des immediate early gene c-fos. C) Neuronale Aktivierung im periaquäduktalen Grau in Reaktion auf Playback von 22 kHz-USV, dargestellt mittels immunohistochemischer Anfärbung des immediate early gene c-fos. Basierend auf Daten aus Wöhr und Schwarting 2007 (mit Ergänzungen) und Sadananda et al. 2008.

Wie wir beobachten konnten, ist es nämlich keineswegs so, dass alle Ratten während des „Kitzeln“ 50 kHz-USV emittieren, denn einige Tiere emittieren keine USV, andere sogar 22 kHz-USV (Schwarting et al. 2007). Diesen Umstand aufgreifend fragten wir, ob die interindividuellen Unterschiede hinsichtlich 50 kHz-USV mit der Ausprägung adulter hippocampaler Zellproliferation korreliert sind, da diese wiederholt mit Affektregulation in Zusammenhang gebracht wurde. So führen aversive Stimuli, wie Unterlegenheit im innerartlichen Kampf bekanntermaßen zu einer Abnahme hippocampaler Zellproliferation und Santarelli et

al. (2003) wiesen nach, dass hippocampale Zellproliferation für eine antidepressive Wirkung von SSRI notwendig ist. Wir konnten nun zeigen, dass die Emission von 50 kHz-USV während des „Kitzeln“ hoch positiv mit der hippocampalen Zellproliferation korreliert, wohingegen die Emission von 22 kHz-USV hiermit stark negativ korreliert. Bemerkenswerterweise konnten wir ferner bei jenen Ratten, die das „Kitzeln“ vermutlich als belohnend erlebten, da sie viele 50 kHz-USV emittierten, eine im Vergleich zu nicht „gekitzelten“ Kontrolltieren stark erhöhte hippocampale Zellproliferation nachweisen. Da Ratten,

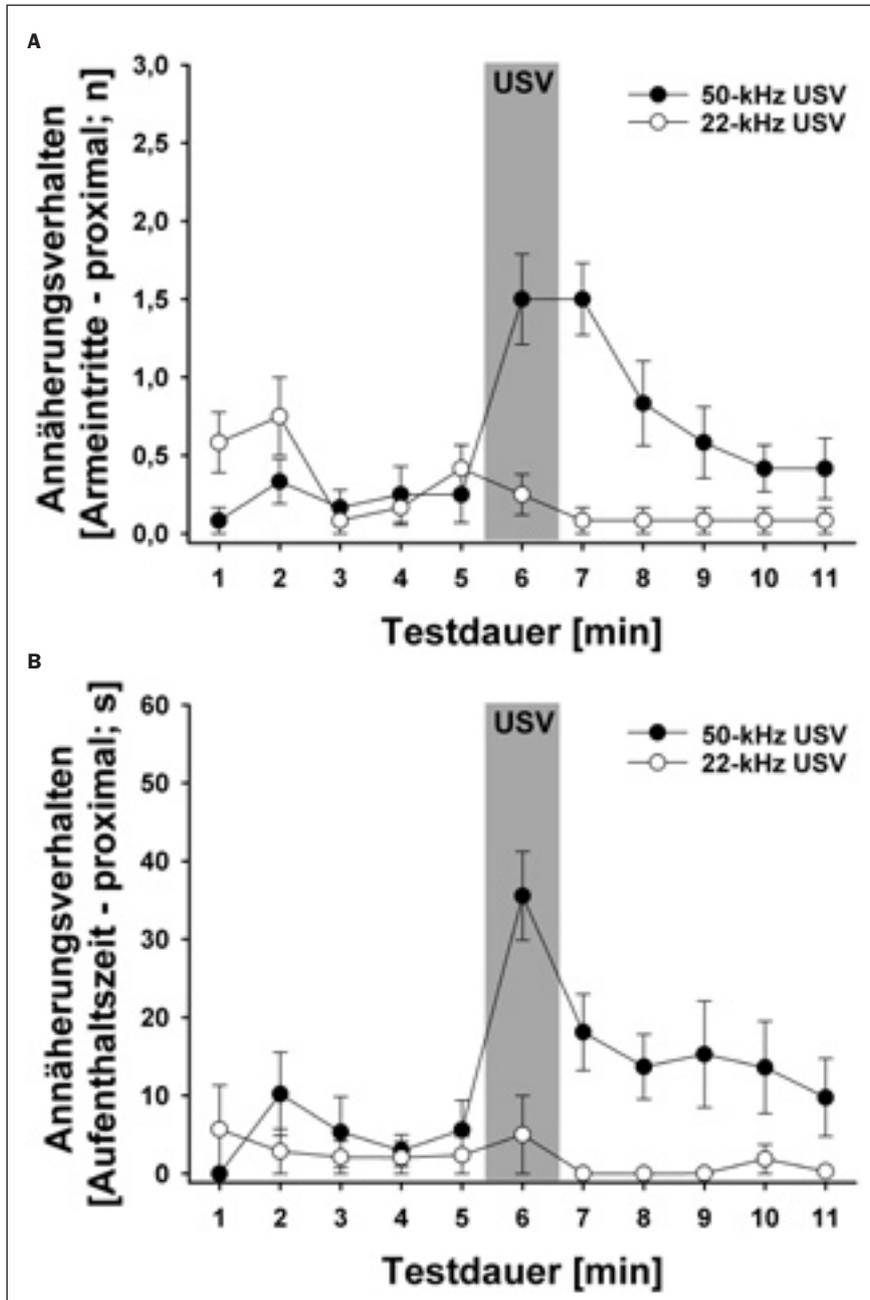


Abb. 7: Kommunikative Funktion – stimulusgerichtete Verhaltensaktivität in Reaktion auf Playback von 50 kHz - und 22 kHz - Ultraschallvokalisationen (USV). A) Induktion sozialen Annäherungsverhaltens durch Playback von 50 kHz-USV (schwarze Kreise, N = 6) respektive Induktion von Verhaltenshemmung durch Playback von 22 kHz-USV (weiße Kreise, N = 6), dargestellt als Anzahl von Armeintritten (n), welche die Ratten in die proximalen, d.h. zur Schallquelle hin ausgerichteten Armen, ausführten. B) Induktion sozialen Annäherungsverhaltens durch Playback von 50 kHz-USV (schwarze Kreise, N = 6) respektive Induktion von Verhaltenshemmung durch Playback von 22 kHz-USV (weiße Kreise, N = 6), dargestellt als Zeit in Sekunden (s), welche die Ratten in den proximalen, d.h. zur Schallquelle hin ausgerichteten Armen, verbrachten. Das Playback der USV wurde in Minute (min) 6 vorgenommen und dauerte 1 min an (grau unterlegter Abschnitt). Zum Vergleich ist die stimulusgerichtete Verhaltensaktivität vor dem Playback der USV in min 1 – 5 (erster weißer Abschnitt) und nach dem Playback der USV in min 7 – 11 (zweiter weißer Abschnitt) dargestellt. Es wurden männliche Wistar-Ratten im Alter von 25 Tagen verwendet. Basierend auf Daten aus Wöhr und Schwarting 2007 (mit Ergänzungen).

die nur sehr wenige 50 kHz-USV während des „Kitzeln“ emittierten, eine mit nicht „gekitzelten“ Kontrolltieren vergleichbare hippocampale Zellproliferation aufwiesen, spricht dies für eine Induktion hippocampaler Zellproliferation bei jenen Ratten, welche das „Kitzeln“ vermutlich als belohnend erlebten (Abbildung 5A, 5B und 5C; Wöhr et al. 2009).

Vor dem Hintergrund dieser Befunde wird die Tatsache, wonach Ratten während des Kampfes mit Artgenossen 50 kHz-USV aussenden, neu interpretiert – nun nicht mehr als Ausdruck eines das Kampfgeschehen widerspiegelnden, negativen affektiven Zustands, sondern vielmehr als die Reflexion des positiven affektiven Zustands der dominanten Ratte (Burgdorf et al. 2008). Auch die Emission von 50 kHz-USV der Ratte respektive die 70 kHz-USV der Maus während des Paarungsverhaltens wird nun ebenfalls als Ausdruck eines hierbei auftretenden positiven affektiven Zustands dieser von negativ nach positiv „gekehrten“ affektiven Hypothese subsumiert.

Kommunikative Funktion: Ratten emittieren jedoch auch 50 kHz-USV in Situationen, deren appetitiver Charakter nur schwerlich vorstellbar ist. So konnten wir zeigen, dass 50 kHz-USV auch nach der Trennung von Artgenossen auftreten (Wöhr et al. 2008b). Nimmt man aus einem Käfig, in welchem sich zwei Ratten befinden, eine von ihnen und isoliert sie in einem leeren Käfig, so beginnt diese zu vokalisieren. Die Emission von 50 kHz-USV tritt vor allem während den ersten Minuten auf und nimmt dann rasch ab. Interessanterweise vokalisiert aber auch jene Ratte, die nach Herausnahme des Artgenossen allein im Käfig zurückbleibt, was deutlich macht, dass nicht das Umsetzen in eine unbekannte Umgebung die Emission von 50 kHz-USV induziert, sondern die Trennung vom Artgenossen. Wir vermuteten daher, dass 50 kHz-USV Ausdruck des Bedürfnisses nach Sozialkontakt sind und als soziale Kontaktrufe dienen. Um dies zu prüfen, führten wir erneut eine Playback-Studie durch. Hierbei stellten wir fest, dass 50 kHz-USV beim Empfänger soziales Explorationsverhalten induzieren (Abbildung 6A), welches auf die Schallquelle hin ausgerichtet ist (Abbildung 7A und 7B; Wöhr und Schwarting 2007). In Übereinstimmung mit einer affiliativen Funktion induzieren 50 kHz-USV also tatsächlich soziales Annäherungsverhalten.

Das soziale Annäherungsverhalten ist hierbei abhängig von der sozialen Motivation des Empfängers. Dies belegt unter anderem eine Studie, in welcher wir die Stärke

der sozialen Motivation pharmakologisch beeinflussten. Bekanntermaßen erhöhen geringe Dosen des μ -Opioidagonisten Morphin das Spielverhalten und damit indirekt die Emission von 50 kHz-USV juveniler Ratten, während der μ -Opioidantagonist Naloxon diese hemmt (Vanderschuren et al. 1995). Dieses experimentelle Design übernehmend konnten wir zeigen, dass Morphin soziales Annäherungsverhalten in Reaktion auf 50 kHz-USV erhöht, während es durch Naloxon reduziert wird (Wöhr und Schwarting 2009). Das opioiderge System spielt also eine wichtige Rolle beim sozialen Annäherungsverhalten. Es drängte sich daher die Frage auf, ob jene μ -Opioidrezeptor-Knockout-Mäuse, die als Jungtiere Defizite bei der Verarbeitung sozialer Signale aufweisen und keine isolationsinduzierten USV aussenden (Moles et al. 2004), durch USV induziertes soziales Explorations- und Annäherungsverhalten im Erwachsenenalter zeigen. Um dies zu prüfen, übertrugen wir das in der Ratte entwickelte Paradigma auf die Maus. Es zeigte sich, dass μ -Opioidrezeptor-

Knockout-Mäuse im Gegensatz zu Wildtypkontrollen in Reaktion auf 70 kHz-USV kein soziales Explorationsverhalten zeigen (Wöhr et al., in press a). Dies stützt nicht nur wiederum die Bedeutung des opioidergen Systems für das Sozialverhalten, sondern belegt auch, dass das Paradigma bei der Maus anwendbar und sensitiv für Defizite im Sozialverhalten transgener Mäuselinien ist. Schließlich legt die Gesamtheit dieser experimentellen Befunde nahe, dass die Annahme, 50 kHz-USV der Ratte respektive 70 kHz-USV der Maus dienten dem Paarungserfolg indem sie das Weibchen anlocken (Pomerantz et al. 1983), verallgemeinert werden muss – denn ganz allgemein, d.h. unabhängig vom sexuellen Kontext, scheint diese USV-Klasse eine affiliative kommunikative Funktion besitzen.

Einsatzmöglichkeiten: Die 50 kHz-USV der Ratte sowie die 70 kHz-USV der Maus eignen sich in besonderem Maße, um Bereiche symptomrelevanten Verhaltens bei Modellen neuropsychiatrischer Erkrankungen abzubilden, die bislang kaum

zugänglich waren, wie Affektregulation und Kommunikation. Die Beobachtung, wonach 50 kHz-USV einen positiven affektiven Zustand reflektieren, lässt an deren Einsatz als abhängige Variable zur Erfassung von Euphorie respektive Dysphorie im Bereich der Depressionsforschung denken. Die Tatsache, dass süchtigmachende Substanzen 50 kHz-USV induzieren, eröffnet ferner Anwendungsmöglichkeiten in der Suchtforschung. So lassen sich mittels 50 kHz-USV beispielsweise Veränderungen des affektiven Zustands im Rahmen von Selbstverabreichungsexperimenten über die verschiedenen Versuchsphasen, Antizipation („Vorfreude“), Akquisition („Konsum“), Extinktion („Entzug“), abgreifen.

Gegenwärtig werden die 50 kHz-USV der Ratte und die 70 kHz-USV der Maus vor allem aber als Maß für Defizite in den Bereichen Sozialverhalten und Kommunikation verwendet. In Übereinstimmung mit einer affiliativen Funktion dieser USV-Klasse konnte wiederholt gezeigt werden, dass Mausmodelle für Autismus zum

Leadership

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

www.heka.com

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

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

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



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

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

HEKA



Teil erhebliche USV-Defizite aufweisen. Der Mäusestamm BTBR T+tf/J (BTBR) zeigt in allen Entwicklungsphasen kaum soziales Interaktionsverhalten und stark ausgeprägte repetitive und stereotype Verhaltensweisen, weshalb er aktuell als eines der vielversprechendsten Mausmodelle für Autismus gilt (Silverman et al. 2010). Ausgehend von diesen Auffälligkeiten vermuteten wir, dass das Autismusmodell BTBR auch Defizite im Bereich der Kommunikation aufweist. Wir exponierten daher männliche Mäuse der Stämme BTBR und C57BL/6J Weibchenurin beider Stämme, was typischerweise 70 kHz-USV induziert. Im Gegensatz zu den sozialen C57BL/6J-Mäusen, welche zwischen 400 und 500 70 kHz-USV in den fünf Minuten der Urinexposition emittierten, produzierten die BTBR-Mäuse in derselben Zeit deutlich weniger als 100 70 kHz-USV (Wöhr et al., in press b). Die BTBR-Mäuse zeigten aber nicht nur Defizite im Bereich der akustischen Kommunikation - auch die olfaktorische Kommunikation war stark eingeschränkt. So zeigten die BTBR-Mäuse kaum Markierungsverhalten in der Nähe des Weibchenurins (Wöhr et al., in press b). Typischerweise sind beide Maße der Kommunikation in Abhängigkeit der biologischen Bedeutsamkeit des sozialen Kontexts hoch positiv korreliert (Roullet et al., in press a).

Zukünftig wird aber sicherlich nicht nur die Produktion von USV, sondern auch die Reaktion hierauf, also deren Einsatz als unabhängige Variable, bei der Arbeit mit Autismusmodellen in den Fokus rücken. Generell bietet die Tatsache, dass 50 kHz-USV soziales Annäherungsverhalten beim Empfänger induziert, vielfache Möglichkeiten für die Untersuchung sozialer Motivation und Kommunikation im Tiermodell. Die bislang hierfür eingesetzten Verfahren setzten nämlich fast alle als sozialen Stimulus die Anwesenheit eines Artgenossen voraus, was verständlicherweise viele methodische Probleme mit sich bringt. Handelt es sich bei dem sozialen Stimulus in jedem Versuchsdurchgang um jeweils verschiedene Tiere, so mag die bei den Empfängern beobachtete Variation auf Unterschiede zwischen diesen zurückgehen. Handelt es sich bei dem sozialen Stimulus wiederholt um dasselbe Tier, so mag sich dieses in der ersten sozialen Interaktion anders verhalten als in der zehnten, was wiederum ein hohes Maß an Variation verursacht. Bei der Induktion sozialen Annäherungsverhaltens mittels 50 kHz-USV jedoch kann der soziale Stimulus in identischer Weise unbegrenzt wiederholt

werden, sodass alle Tiere exakt demselben sozialen Stimulus ausgesetzt sind. Ein weiterer Vorteil ist, dass dieser soziale Stimulus je nach Bedarf in seiner Stärke, mit der er soziales Annäherungsverhalten auslöst, variiert werden kann (Wöhr und Schwarting 2007). Für eine vertiefende Übersicht zu interaktionsinduzierten USV siehe: Wöhr und Schwarting 2010.

Schlussfolgerung

Als kommunikative Signale des motivational-affektiven Zustands bieten die unterschiedlichen USV-Klassen vielfältige Einsatzmöglichkeiten im Bereich der Modelle neuropsychiatrischer Erkrankungen.

Weiterführende Literatur

- Wöhr, M., Oddi, D. und D'Amato, F.R. (2010): Effects of altricial pup ultrasonic vocalization on maternal behavior. In: Brudzynski, S.M. (Ed.) *Handbook of Mammalian Vocalization. An Integrative Neuroscience Approach*. Elsevier.
- Wöhr, M. und Schwarting, R.K.W. (2010): Activation of limbic system structures by replay of ultrasonic vocalization in rats. In: Brudzynski SM (Ed.) *Handbook of Mammalian Vocalization. An Integrative Neuroscience Approach*. Elsevier.

Eine vollständige Literaturliste kann bei den Autoren angefordert werden.

Danksagung

Wir danken der Deutschen Forschungsgemeinschaft, dem National Institute of Mental Health Intramural Research Program und der Gustav-Adolf-Lienert-Stiftung für die Finanzierung unserer Forschung.

Kurzbiografien

Dr. Markus Wöhr: studierte Psychologie an der Eberhard-Karls-Universität Tübingen und der Philipps-Universität Marburg (2000-2006). Promotion am Fachbereich für Psychologie, Philipps-Universität Marburg, über „Ultraschallvokalisationen bei Maus und Ratte – Kommunikative Signale des motivational-affektiven Zustands?“ (2006-2008). Währenddessen Forschungsaufenthalte an verschiedenen Forschungseinrichtungen in Europa: Division of Medical Pharmacology (Prof. Dr. de Kloet), Leiden/Amsterdam Center for Drug Research & Leiden University Medical Center, Niederlande; Division of Ethology and Welfare (Prof. Dr. Spruijt), Faculty of Veterinary Medicine, Utrecht University,

Niederlande; Division of Psychobiology and Psychopharmacology (Prof. Dr. D'Amato), CNR Institute of Neuroscience, Rom, Italien. Dann Post-doctoral Visiting Fellow im Laboratory of Behavioral Neuroscience (Prof. Dr. Crawley), National Institute of Mental Health, National Institutes of Health, Bethesda, USA (2008-2009). Seit 2009 wissenschaftlicher Mitarbeiter in der Abteilung Allgemeine und Biologische Psychologie am Fachbereich für Psychologie der Philipps-Universität Marburg.

Prof. Dr. Rainer K.W. Schwarting: studierte Psychologie in Hamburg und Düsseldorf (1976-1982). 1983 Forschungsaufenthalt am Psychological Research Department, VA Medical Center, Syracuse New York, USA. Promotion zum Dr. rer. nat. 1987 in Düsseldorf. 1993 Habilitation mit *Venia legendi* für Psychologie in Düsseldorf. 1994-98 Heisenberg-Stipendiat am Institut für Physiologische Psychologie und Forschungsgruppenleiter im Biologisch-Medizinischen Forschungszentrum der Universität Düsseldorf. 1997-99 Arbeitsgruppenleiter im Graduiertenkolleg „Pathologische Prozesse des Nervensystems: Vom Gen zum Verhalten“ der Medizinischen und der Math.-Nat. Fakultät der Universität Düsseldorf. 1998-99 Vertretung einer Professur für Physiologische Psychologie der Universität Düsseldorf. 1999-2008 W2-Professor und seit 2008 W3-Professor für Allgemeine und Biologische Psychologie an der Universität Marburg. 2001-2003 Dekan am Fachbereich Psychologie der Universität Marburg. 2004-2010 Arbeitsgruppenleiter im interdisziplinären Marburger und Gießener Graduiertenkolleg „Neuronale Repräsentation und Handlungssteuerung (NeuroAct)“.

Korrespondenzadresse

Dr. rer. nat. Markus Wöhr
Allgemeine und Biologische Psychologie
Philipps-Universität Marburg
 Gutenbergstr. 18
 35032 Marburg
 Fax: +49 6421 2823612
 Tel.: +49 6421 2823610
 E-Mail: markus.woehr@staff.uni-marburg.de

Von Amyloid und Entzündung: was den Muskel chronisch krank macht

Jens Schmidt

Zusammenfassung

Klassische entzündliche Muskelerkrankungen wie die Polymyositis und Dermatomyositis führen oft zu einer sich schnell entwickelnden Schwäche der Muskulatur an Armen und Beinen. Die zugrunde liegende Entzündung im Muskel wird überwiegend durch Immunzellen und Antikörper verursacht. Den meisten Patienten kann durch eine standard-immunsuppressive Therapie geholfen werden. Bei der sporadischen Einschlusskörpermyositis (*sporadic inclusion body myositis*, sIBM) spielen sehr ähnliche entzündliche Mechanismen eine Rolle mit zytotoxischen T-Lymphozyten, die die Muskelfasern attackieren und dadurch zunehmend schädigen. Zum anderen kommt es bei der sIBM auch zu einer charakteristischen Ablagerung von fehlerhaften Molekülen, die sonst bei neurodegenerativen Krankheiten eine Rolle spielen, allen voran β -Amyloid. Diese Degeneration mit der Entstehung von Einschlusskörpern und Vakuolen ist möglicherweise der Grund für die langsame, jedoch unaufhaltsam voranschreitende Muskelschädigung und ein fehlendes Ansprechen auf eine Standard-Immunsuppression bei der sIBM. Neuere Untersuchungen belegen, dass es zwischen der Entzündung im sIBM-Muskel mit vermehrter Bildung typischer Botenstoffe wie Interleukin (IL)-1 β und der Amyloid-assoziierten Degeneration einen spezifischen Zusammenhang gibt. Die hier dargestellten molekularen Mechanismen im Skelettmuskel sind wichtig, um eine gezielte Verbesserung zukünftiger Therapiestrategien für chronische Muskelentzündung zu erzielen. Zum anderen können diese Mechanismen auch zum Verständnis der Pathogenese neurodegenerativer Erkrankungen beitragen.

Abstract

Of amyloid and inflammation: cause of chronic muscle disease.

Classical inflammatory diseases of the skeletal muscle like polymyositis and dermatomyositis often lead to a rapid weakness of the muscles of arms and legs. The inflammation in the muscle is caused by immune cells and antibodies. Most patients respond well to standard immunosuppressive therapy. In sporadic inclusion body myositis (sIBM), similar pathomechanisms play a role, including cytotoxic T-lymphocytes, which attack and damage muscle fibers. At the same time, sIBM is characterized by an accumulation of aberrant molecules, particularly β -amyloid, which play a role in neurodegenerative diseases. This degeneration with formation of inclusion bodies and vacuoles may be the cause for the slowly, yet relentlessly progressive damage of the skeletal muscle and the lack of treatment efficacy of standard immunosuppression. Recent reports demonstrate that there is a specific interrelationship between inflammation with generation of mediators like interleukin (IL)-1 β and the amyloid-associated degeneration. The molecular mechanisms discussed here are important for the future design of better treatment strategies for chronic muscle inflammation. Furthermore, these mechanisms can contribute to a better understanding of the pathogenesis of neurodegenerative diseases.

Keywords: muscle inflammation; cell stress; β -amyloid; myopathy; autophagy; T-cell

Einleitung

Vor über vierzig Jahren wurden erstmals tubulofilamentäre Strukturen in Muskelfasern beschrieben (Chou 1967), die aufgrund der ähnlichen Morphologie auf eine chronische Entzündung durch Myxoviren zurückgeführt wurden. Aufgrund weiterer ähnlicher Fälle mit Ablagerungen im Sinne von Einschlüs-

sen von Proteinen wurde vier Jahre später erstmals eine eigene Entität mit der Bezeichnung „sporadische Einschlusskörpermyositis“ (sporadic inclusion body myositis, sIBM) vorgeschlagen (Yunis und Samaha 1971). Bei der Erkrankung kommt es zu einem zunehmenden Schwund der Muskulatur („Atrophie“), wobei insbesondere die Oberschenkel-Strecker und die langen Fin-

gerbeuger betroffen sind. Hierdurch kommt es bei den Patienten zum einen zu einem fortschreitenden Kraftverlust der Beine mit einer zunehmenden Einschränkung der Steh- und Gehfähigkeit. Zum anderen verlieren die Patienten im Verlauf die Kraft für einen Faustschluss und gezielte Feinbewegung der Finger. Auch die Speiseröhre ist oft mitbeteiligt, sodass die Patienten eine Schluck- bzw. Speisetransportstörung entwickeln. Nach einem Verlauf von über fünf Jahren sind viele Patienten oft auf eine Gehhilfe angewiesen, z.T. auf einen Rollstuhl. Die Lebensqualität wird durch die Erkrankung insgesamt deutlich eingeschränkt und eine wirksame Therapie ist bisher nicht verfügbar. In verschiedenen Berichten führten Medikamente, die die Entzündungsreaktion im Muskel reduzieren bzw. modulieren könnten wie z.B. Immunglobuline, Glukokortikosteroide, Azathioprin und Methotrexat, bei den meisten Patienten zu keiner wesentlichen Besserung der Muskelkraft (Griggs 2006).

Erste Kräfteinbußen durch die Erkrankung werden bei der sIBM oft erst nach dem 50. Lebensjahr beobachtet. Die Erkrankung gehört mit einer Prävalenz von über 50 pro Million zu den seltenen Erkrankungen. Jedoch ist die sIBM vor allem bei älteren Patienten die häufigste erworbene Muskelerkrankung. Sie unterscheidet sich deutlich von anderen entzündlichen Erkrankungen der Muskulatur wie der Dermatomyositis und Polymyositis. Zu den Unterscheidungsmerkmalen gehören zum einen die überwiegende Beteiligung von Muskeln des Schultergürtels und Beckens, was bei der sIBM nicht im Vordergrund steht. Dermatomyositis und Polymyositis treten oft bereits im jüngeren Alter bzw. sogar in der Jugend auf und sprechen üblicherweise gut auf eine immunsuppressive oder immunmodulatorische Therapie an. Der größte Unterschied jedoch besteht in einer deutlich unterschiedlichen Pathologie, die in der Biopsie erkennbar ist: Nur bei der sIBM kommt es zu einer typischen Ausbildung von Vakuolen (sog. red rimmed vacuoles) und Einschlusskörpern, die zusätzlich zu der deutlichen Entzündung vorliegen (Abbildung 1).

Neben der häufigsten Form der sporadischen IBM gibt es genetisch bedingte Formen: Durch eine Mutation im UDP-N-acetylglucosamin-2-epimerase/N-acetylmannosamin-Gen entsteht eine autosomal-rezessiv vererbte IBM. Eine autosomal-dominant vererbte Form kommt durch eine Mutation im *valosin containing protein* zustande und ist mit Erkrankungen des Gedächtnisses sowie des Knochens assoziiert. Diese insgesamt sehr seltenen, genetisch bedingten Formen der IBM unterscheiden sich jedoch deutlich von der sporadischen Variante, zum

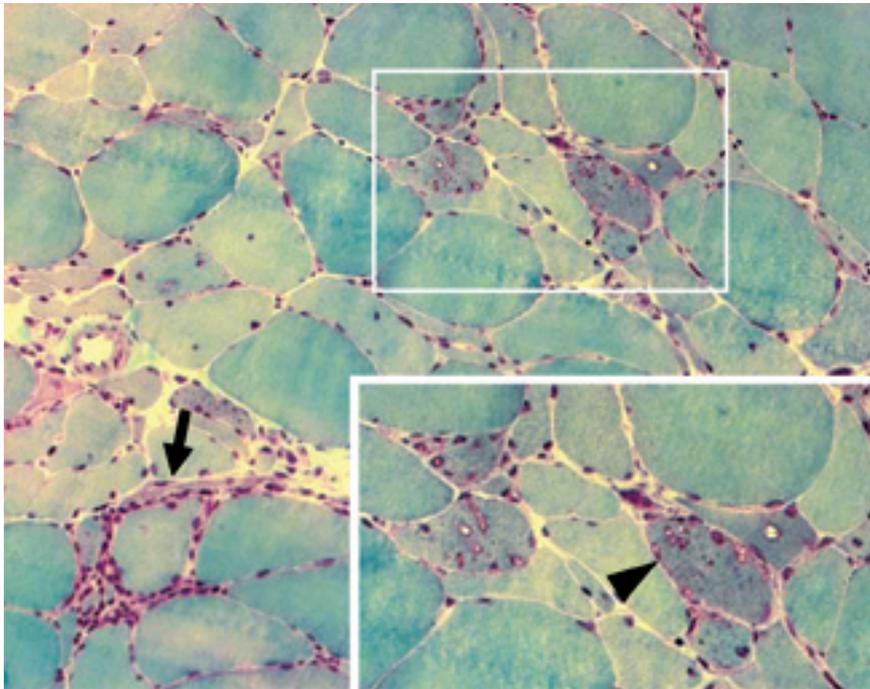


Abb. 1: Trichrom-Histochemie einer Muskelbiopsie eines Patienten mit sIBM. Es finden sich Muskelfasern, die von Entzündungszellen vollständig umgeben sind (Pfeil). Gleichzeitig zeigen sich Muskelfasern mit typischen *red rimmed vacuoles* und Einschlusskörpern (siehe Pfeilspitze in der Ausschnittvergrößerung).

einen durch ein ganz unterschiedliches Verteilungsmuster der betroffenen Muskeln und zum anderen durch die fehlende Entzündung in der Gewebeprobe.

In dieser Übersicht soll das komplexe Netzwerk der Mechanismen dargestellt werden, die bei der sIBM zu finden sind.

Entzündungszellen im Skelettmuskel

Bestimmte Oberflächenmoleküle, die eine körpereigene, individuelle Signatur tragen, sind bei der sIBM vermehrt vorhanden, insbesondere die sogenannten HLA (*human leukocyte antigen*)-B8 und HLA-DR3. Eine ähnliche Häufung bestimmter HLA-Moleküle gibt es vor allem bei klassischen autoimmun vermittelten Erkrankungen wie der Rheumatoiden Arthritis oder der Multiplen Sklerose. Dieses ist ein Hinweis dafür, dass bei der sIBM spezifische, autoimmun vermittelte Mechanismen eine Rolle spielen. Darüber hinaus kommt es bei Patienten mit sIBM oft auch gleichzeitig zum Auftreten von anderen Autoimmunerkrankungen wie der Schilddrüse oder des Bindegewebes, z.B. einer Rheumatoiden Arthritis. Im Muskel findet sich bei der sIBM eine schwerwiegende Entzündung mit einer Produktion von verschiedenen entzündlichen Botenstoffen (sogenannte Zytokine wie z.B. Tumor Nekrosefaktor [TNF]- α) und Chemokinen (z.B.

Chemokin Ligand [CXC-L] 9). Zum einen kann durch solche Botenstoffe eine direkte Schädigung von Muskelfasern zustande kommen. Zum anderen werden bestimmte Zellen des Immunsystems in den Muskel gerufen wie z.B. Fresszellen (Makrophagen) und die weißen Blutkörperchen T- sowie B-Lymphozyten. Eine Vielzahl an Arbeiten konnte demonstrieren, dass es bei der sIBM analog zur Polymyositis zu einer Vermehrung von T-Zellen im Skelettmuskel kommt. Eine solche Vervielfältigung von Immunzellen direkt im entzündeten Gewebe wird „lokale klonale Expansion“ genannt, da die Zellen entsprechend eines Klons von einer einzigen Ursprungszelle ausgegangen sind. Mittels der sehr eleganten und sensitiven Methode des sogenannten *spectratyping* mit initialer PCR und anschließender hochauflösender Elektrophorese wurde eine klonale Expansion auch bei der sIBM belegt (Dimitri et al. 2006; Salajegheh et al. 2007). Eine solche Analyse erfasst quasi den „genetischen Fingerabdruck“ aller T-Zellen, die sich in der entsprechenden Probe befunden haben.

Um bei einer T-Zelle ein entsprechend starkes und spezifisches Wachstumssignal hervorzurufen, wird die Bindung ganz bestimmter Oberflächenmoleküle auf den Lymphozyten benötigt. Eine solche spezifische Interaktion ist üblicherweise den professionellen, antigenpräsentierenden Zellen

wie den dendritischen Zellen vorbehalten: Diese können nach der Verstoffwechslung z.B. von untergegangenen Muskelgewebe entsprechende Eiweißmoleküle auf der Oberfläche präsentieren, um eine Aktivierung von T-Zellen gegen genau dieses Molekül zu bewirken. Wie bei anderen Autoimmunerkrankungen auch kann es bei der sIBM in dem entsprechend entzündeten Gewebe selbst zu einer solchen Aktivierung von T-Zellen kommen. Im Muskel kann diese Antigenpräsentation sogar von den Muskelfasern selbst übernommen werden: Wie in einer Arbeit der Gruppe um Heinz Wiendl und eigene Daten zeigen konnten, verfügen Muskelfasern selber über die entsprechenden Moleküle, um T-Zellen zu aktivieren (Schmidt et al. 2004; Wiendl et al. 2003). Neben der Expression von MHC (*major histocompatibility complex*), welches bei der sIBM im Gegensatz zum gesunden Muskel praktisch auf jeder Faser vorhanden ist, kommt den sogenannten ko-stimulatorischen Faktoren eine wichtige Rolle zu. Es konnte demonstriert werden, dass das ko-stimulatorische Molekül (*inducible co-stimulator*, ICOS) und dessen Ligand (ICOS-L) im Muskel bei der sIBM hochreguliert werden. Des Weiteren zeigte sich, dass ICOS-L auf den Muskelfasern in Kontakt mit zellschädigenden, zytotoxischen (CD8-positiven) T-Zellen kam. Eine entsprechende „Ko-Stimulation“ mittels ICOS könnte auch die Zerstörungskraft von zytotoxischen T-Zellen mit beeinflussen.

Somit können Muskelfasern bei der sIBM an allen drei Schritten der T-Zell-Autoimmunität beteiligt sein: 1. Rekrutierung durch entsprechende Sezernierung von Botenstoffen; 2. lokale Antigenpräsentation, 3. Aktivierung von T-Lymphozyten (Wiendl et al. 2005).

Entstehung von β -Amyloid bei der sIBM

Neben der deutlichen Entzündungsreaktion kommt es im Muskel bei der sIBM zu einer Ablagerung von fehlerhaften Proteinen. Dabei kommen alle Moleküle vor, die auch bei neurodegenerativen Erkrankungen wie der Alzheimer Demenz, Parkinson und Huntington eine Rolle spielen wie zum Beispiel Tau, Ubiquitin, APO-E, α -Synuklein (Askanas und Engel 2008). Das am häufigsten vorkommende Protein ist β -Amyloid, das vor allem bei der Alzheimer Demenz im Gehirn abgelagert wird und aus dem Vorläufermolekül *amyloid-precursor-protein* (APP) durch Sekretasen herausgeschnitten wird. Im Gegensatz zur Alzheimer Demenz, bei der β -Amyloid vorwiegend als sog. Plaques extrazellulär zu finden ist, bleibt dieses bei der sIBM innerhalb der Muskelfasern. In

einem Zellkulturmodell führte eine Überexpression von APP zu einer Ausbildung von Vakuolen und nachfolgenden Degeneration von Muskelzellen (Askanas et al. 1996). Auch in genetisch veränderten Mäusen führte die vermehrte Bildung von APP zu einer Anhäufung von β -Amyloid und einer krankhaften Veränderung der Muskulatur, die der IBM sehr ähnlich war (Kitazawa et al. 2006; Sugarman et al. 2002). Als wesentliche Ursache der Anhäufung von krankhaften Molekülen wurde bereits vor einiger Zeit eine Fehlfunktion des sogenannten Ubiquitin-Proteasom-Systems angesehen (Askanas und Engel 2008). Dieses ist eine von zwei wesentlichen Kaskaden, die innerhalb der Zelle ein Gleichgewicht zwischen benötigten und nicht (mehr) benötigten Proteinen herstellen, indem ältere Eiweißstoffe durch Ubiquitin markiert und über das Proteasom abgebaut werden. Generell führt ein Versagen dieses Mechanismus zu einer unerwünschten Anhäufung von Proteinen, die innerhalb der Zelle zu anderen Fehlfunktionen bzw. einer Zellschädigung führen können. Durch eine Ausbildung von Kompartimenten wie Vakuolen oder Einschlusskörpern kann das Schädigungspotenzial dieser Proteine vermindert werden.

Ein zweiter Mechanismus des Abbaus von zelleigenen Proteinen ist das Autophagie-System, welches einen sehr stark konservierten Ablauf in Zellen darstellt (Mizushima 2007). Die Autophagie gehört zu dem lysosomalen System, bei dem der Abbau von Proteinen innerhalb von Vesikeln stattfindet. Diese Vesikel sind aus einer doppelten Membran aufgebaut, die sowohl freie Proteine als auch ganze Organellen umschließen können. Die Vesikel fusionieren danach mit Lysosomen, die entsprechende Enzyme enthalten, um die in den autophagischen Vesikeln enthaltenen Proteine zu zerlegen und für eine erneute Verwendung der Zelle wieder zur Verfügung zu stellen, ganz im Sinne eines Recyclingprozesses. Autophagie ist für eine Zelle unabdingbar, um zu verhindern dass sich unerwünschte Proteine in der Zelle anhäufen und sich womöglich zu schädlichen Klumpen („Aggregaten“) zusammenfügen. Autophagische Mechanismen kommen vor allem auch bei neurodegenerativen Erkrankungen zum Tragen, bei denen eine Anhäufung von unerwünschten Proteinen eine Rolle bei der Krankheitsentstehung spielt (Hara et al. 2006; Komatsu et al. 2006; Ravikumar et al. 2004). Neuere Daten aus unserer Arbeitsgruppe konnten zeigen, dass es sich bei den Vakuolen im Muskel der sIBM auch um autophagische Vesikel handelt, die bei der Bildung von β -Amyloid eine Rolle zu spielen scheinen (Lunemann et al. 2007). Ein wesentlicher Marker für eine autophagische Aktivität ist das light chain (LC) Protein-3, da dieses bei der Entstehung von Vakuolen mit eingebunden wird und mittels Immunoblot nachweisbar ist. Zunächst wurde demonstriert, dass sich GFP-LC-3 nach der Hinzugabe von Chloroquin in den Muskelzellen ansammelte. Dieses belegte, dass Makroautophagie in den Muskelzellen kontinuierlich vorhanden war. In den autophagischen Vakuolen ließ sich zelleigenes APP nachweisen, jedoch kein von außen zugeführtes Ovalbumin. Bei Patienten mit sIBM fanden sich 7,2% LC-3 positive Fasern im Vergleich zu gesundem Muskel mit 1,4%. Obwohl es in anderen, typisch vakuolären Muskelerkrankungen wie dem Morbus Pompe mit 32,9% eine wesentlich höhere Rate an vakuolären Fasern gab, zeigte sich nur bei der sIBM eine deutliche Ko-Anfärbung für β -Amyloid (bei 81% der Fasern), nicht aber bei Kontrollen. Zusammengenommen deuten diese Daten darauf hin, dass die autophagische Aufspaltung von APP/ β -Amyloid eine Rolle bei der Entstehung der sIBM spielen kann. Bisher ist jedoch noch unklar, ob diesem Mechanismus bei der sIBM eine schützende oder sogar schädliche Funktion zukommt, da Autophagie auch mit dem Selbstmordprogramm (Apoptose) einer Zelle zusammen auftreten kann (Tsujiimoto und Shimizu 2005).

Zusammenhang zwischen Entzündung und β -Amyloid im Muskel

Neben der oben beschriebenen Degeneration mit vermehrter Bildung von β -Amyloid sowie der Einwanderung durch Entzündungszellen werden bei der sIBM viele verschiedene entzündliche Botenstoffe gebildet, die jeweils bestimmte Zellen der Immunantwort in den Muskel dirigieren können (Übersicht in De Paepe et al. 2008), vor allem die CC- und CXCL-Chemokine CCL-3, CCL-4, CXCL-9 und CXCL-10. Daneben werden sowohl von den Immunzellen ebenso wie von Muskelfasern selbst Entzündungsbotsstoffe (Zytokine) gebildet wie IL-1 β , TNF- α und TGF- β (Übersicht in Tournadre und Miossec 2007). In einem unlängst veröffentlichten Projekt hat unsere Arbeitsgruppe zunächst die mRNA-Menge der entsprechenden krankheitsrelevanten Marker bei der sIBM untersucht und mit Dermatomyositis und Polymyositis als den anderen entzündlichen Muskelerkrankungen verglichen. Mittels quantitativer (*real-time*) PCR zeigte sich dabei, dass die Chemokine CXCL-9, CCL-3 und CCL-4 sowie die Zytokine IFN- γ , TNF- α und IL-1 β bei der sIBM signifikant mehr gebildet wurden als in nicht muskelkranken Kontrollmuskeln (Abbildung 2A).

Außerdem war die mRNA-Menge für diese Moleküle bei der sIBM zumeist deutlich größer als bei Polymyositis oder Dermatomyositis. Mittels Gewebefärbung zeigte sich, dass auch die Proteinmenge der entzündlichen Marker wie MHC-I, CXCL-9, CCL-3 und IL-1 β bei sIBM jeweils von den Muskelfasern selbst gebildet wurden, wohingegen diese Moleküle bei Polymyositis/Dermatomyositis vorwiegend von Entzündungszellen

World Precision Instruments

Anaesthesia
Blood Pressure
Stereotaxics
Behaviour
Biosensing
Electrophysiology

Neuroscience Solutions from
World Precision Instruments

Product Focus

The TAXIC Systems combine the WPI Stereotaxic frames with the unique UltraMicro Pump UMP3 to reliably deliver picoliter volumes - the ideal system for microinjection in stereotaxic procedures on small animals.

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

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



bzw. im Bindegewebe oder von Blutgefäßen gebildet wurden (Abbildung 2B). Auch Marker, die mit Amyloid, Zellstress oder Degeneration/Regeneration assoziiert waren wie APP, α B-Crystallin, Desmin oder NCAM,

zeigten sich bei der sIBM im Vergleich zu Kontrollen erhöht, jedoch nicht im Vergleich zu Polymyositis oder Dermatomyositis. Eine weitergehende Analyse der mRNA-Daten erbrachte, dass APP als das wesentliche Dege-

nerationsmolekül mit den relevanten Entzündungsmarkern CXCL-9, CCL-3, CCL-4 und IFN- γ signifikant korrelierte (Abbildung 3A). Bei Polymyositis und Dermatomyositis ließ sich kein solcher Zusammenhang finden. Ein ebensolcher Beleg für einen Zusammenhang zwischen Entzündung und Degeneration ließ sich mittels Gewebefärbung demonstrieren: Der Entzündungsmarker MHC-I fand sich in denselben Muskelfasern, die auch positiv waren für β -Amyloid (Abbildung 3B). Auf der funktionellen Ebene zeigte sich, dass das Zytokin IL-1 β in primären humanen Muskelzellkulturen zu einer Hochregulierung von APP führte (Abbildung 4A). Die zusätzliche Stimulation mit IFN- γ bewirkte eine Verstärkung dieses Effektes, was am ehesten auf eine vermehrte Bildung des Bindemoleküls (Rezeptor) für IL-1 β auf der Oberfläche der Muskelzellen zurückzuführen ist. Mittels Western-Blot konnte diese Hochregulierung bestätigt und der Zeitverlauf der Zunahme genauer untersucht werden (Abbildung 4B). In diesen Muskelzellen kam es dann auch zu einer Zunahme des letztendlich abgelagerten Moleküls Amyloid (Abbildung 4C).

Der molekulare Mechanismus dieses Zusammenhanges zwischen β -Amyloid und IL-1 β im Muskel ist bisher noch nicht genau untersucht worden. Hierfür kommt zum Beispiel BACE1 in Frage, was auch unter entzündlichen Bedingungen vermehrt gebildet bzw. aktiviert werden und zu einer vermehrten Abspaltung von β -Amyloid aus APP führen kann, wie es in anderen Zellsystemen bereits gezeigt werden konnte (Hong et al. 2003). Ein weiterer Mechanismus, der Zusammenhänge zwischen Entzündung und Degeneration bei der sIBM erklären könnte, ist die Autophagie: Wie oben dargestellt sprechen neuere Daten dafür, dass die Vakuolen im sIBM-Muskel bei der Bildung von β -Amyloid eine Rolle spielen. Gleichzeitig ist bereits seit einigen Jahren bekannt, dass das Aufschließen von Proteinen durch Makroautophagie zu deren Präsentation als Antigen führen kann, indem die Fragmente über den MHC-II Weg an die Zelloberfläche gelangen (Paludan et al. 2005). Somit könnte die durch entzündliche Zytokine bedingte Hochregulierung von MHC-II, wie sie bei einer Entzündung im Muskel von Patienten mit sIBM vorkommt, gleichzeitig auch zu einer Präsentation der degenerationsassoziierten Moleküle wie β -Amyloid führen. Passend dazu konnten eigene Untersuchungen demonstrieren, dass mit 94% praktisch alle Muskelfasern, die für MHC-II und β -Amyloid doppelt positiv waren, auch ein Färbesignal für LC3 enthielten und somit makroautophagischen Vakuolen entsprachen (Lunemann et al. 2007).

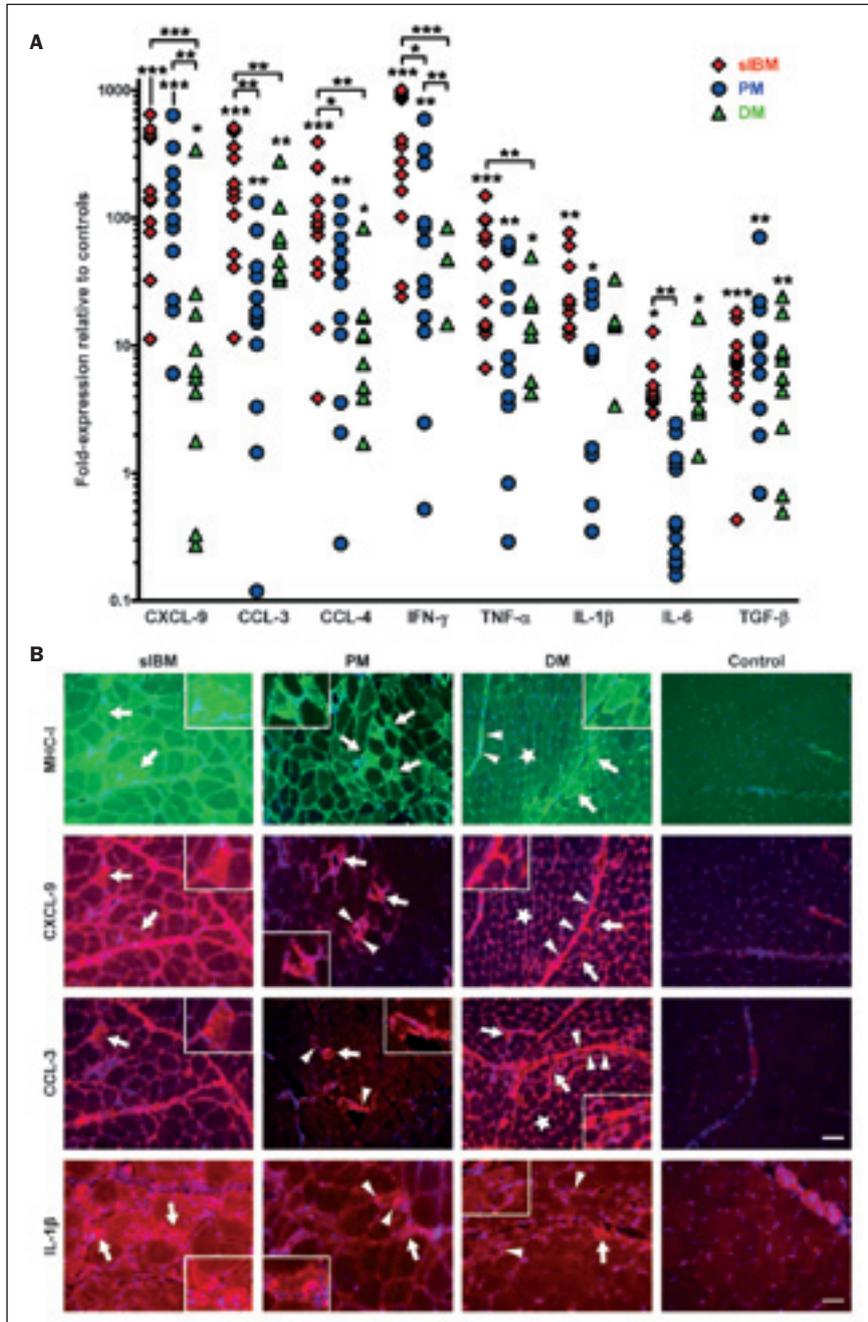


Abb. 2: A) mRNA-Expression in Relation zu GAPDH mittels quantitativer PCR bei Patienten mit sIBM (n= 12), PM (n= 12) und DM (n= 11). Expression der Marker im Verhältnis zu nicht-myopathischen Kontrollen (n= 12). *P< 0,05, **P< 0,01 und ***P< 0,001. **B)** Immunhistochemische Doppel- und Serienfärbung für MHC-I, CXCL-9, CCL-3 und IL-1 β . Im Muskel von Patienten mit sIBM findet sich vor allem in Muskelfasern ein Färbesignal, wohingegen das Signal bei der Dermatomyositis vor allem in bindegewebigen Zellen und Kapillaren zu finden war und bei der Polymyositis vorwiegend auf einzelne Areale mit vermehrter Entzündung reduziert blieb. (Grafiken aus open access Publikation Schmidt et al. 2008 mit Genehmigung des Verlages).

Zellstressmechanismen

Ein möglicher Weg des Zusammenhangs zwischen Entzündung und Degeneration im sIBM-Muskel ist sogenannter „Zellstress“. Es gibt unterschiedliche Arten von Zellstress, der z.B. entzündlich oder durch die Bildung von freien Radikalen bedingt sein kann. In Muskelzellen ist α B-Crystallin als Zellstressmolekül bereits vor einiger Zeit beschrieben worden (Goldfarb et al. 2004): α B-Crystallin kann als Hitzeschockprotein z.B. bestimmte Filament-Proteine wie Aktin oder Desmin schützen i.S. einer sogenannten Chaperon-Funktion. Darüber hinaus wurde α B-Crystallin auch eine Rolle bei der Beseitigung von β -Amyloid bzw. dessen zellschädigender Wirkung zugeschrieben (Goldfarb et al. 2004). Im IBM-Muskel konnte gezeigt werden, dass α B-Crystallin in Fasern vorhanden ist, die keinerlei Auffälligkeiten in der Form oder dem innerem Aufbau aufwiesen, also morphologisch normal erschienen (Banwell und Engel 2000). Diese Muskelfasern wurden als „X-Fasern“ bezeichnet, da angenommen wurde, dass sie eine sehr frühe krankhafte Veränderung in sich tragen, die sich im weiteren Verlauf auch durch eine Veränderung im Zellaufbau wie z.B. Vakuolen zeigen würde. In einer kürzlich erschienenen Arbeit konnte unsere Arbeitsgruppe zeigen, dass α B-Crystallin und β -Amyloid signifikant miteinander korrelieren (Muth et al. 2009). Vor allem sogenannte „X-Fasern“ waren oft positiv für APP oder sogar β -Amyloid, was auch mit anderen Markern für Regeneration oder Degeneration wie z.B. NCAM oder Desmin zusammen in der gleichen Faser nachweisbar war. Fasern mit Vakuolen oder anderen morphologischen Anzeichen einer Degeneration waren ebenfalls doppelt positiv für α B-Crystallin und APP/ β -Amyloid. In funktionellen Untersuchungen mit Muskelzellkulturen fand sich, dass das entzündliche Zytokin IL-1 β zusammen mit IFN- γ zu einer Hochregulierung von α B-Crystallin und zeitgleich zu einer vermehrten Bildung von APP führte. Die Daten sprechen somit für eine frühe Zellstressreaktion, die im Muskel der sIBM einer Anhäufung von β -Amyloid vorangehen kann.

Eine zweite Form von Zellstress ist die Bildung von freien Radikalen wie z.B. Stickoxid (NO), das von einer induzierbaren Synthase (iNOS) gebildet werden kann.

Ein weiterer Zusammenhang zwischen einer Zellstressreaktion und der Anhäufung von krankhaften Proteinen im Muskel besteht durch eine sogenannte endoplasmatische Retikulum-Zellstressreaktion, z.B., indem die intrazelluläre Maschinerie eine Vielzahl von MHC-I Molekülen bildet. Die negative

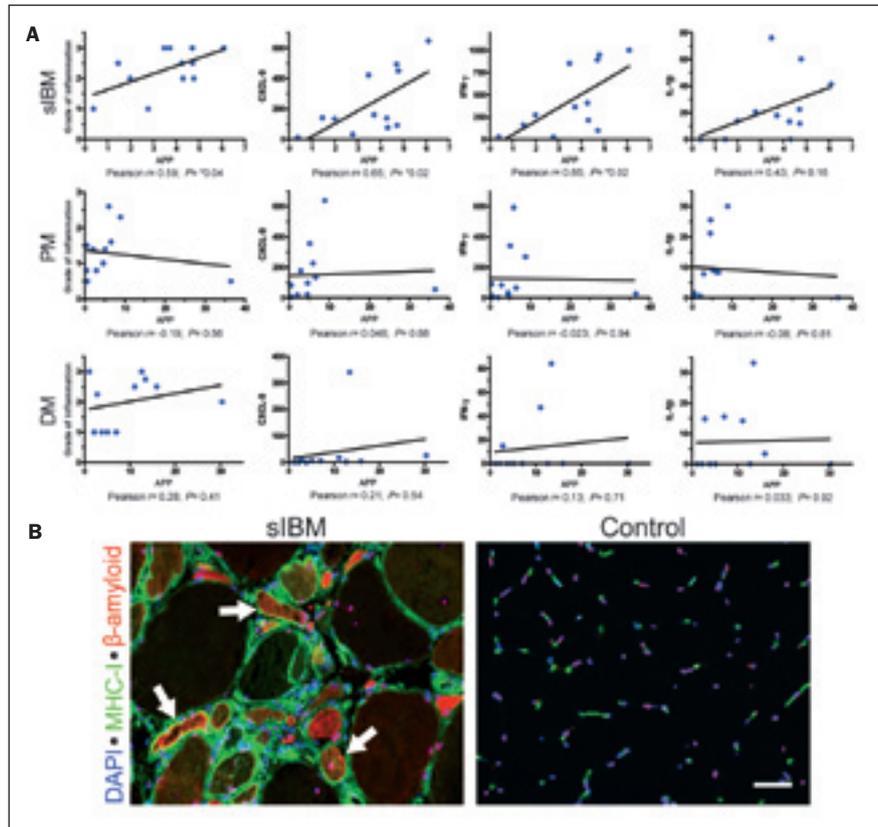


Abb. 3: A) Korrelation der mRNA-Expression von APP mit relevanten entzündlichen Markern wie dem Grad der Entzündung in H&E-Schnitten sowie der mRNA-Expression von Chemokinen und Zytokinen (mRNA-Daten aus Abb. 2). B) Immunhistochemische Doppelfärbung für MHC-I (Zellmembran) und β -Amyloid (Sarkoplasma) in einem repräsentativen Muskel eines Patienten mit sIBM (Kerngegenfärbung mittels DAPI). Die Pfeile markieren Muskelfasern, die für MHC-I und β -Amyloid doppelt positiv sind. (Grafiken aus open access Publikation Schmidt et al. 2008 mit Genehmigung des Verlages).

Auswirkung einer solchen endoplasmatischen Retikulum-Stressreaktion auf Muskelfasern ist in einem Tiermodell ebenso wie im Zellkultursystem beobachtet worden (Casciolaro et al. 2005; Nagaraju et al. 2000). Weitere Untersuchungen deuten darauf hin, dass bei diesen Abläufen insbesondere auch eine autophagische Verstoffwechslung von Proteinen eine Rolle spielt (Nagaraju et al. 2005; Vattemi et al. 2004).

Zusammenfassend gibt es im Muskel bei der sIBM Hinweise auf eine frühe Zellstressreaktion, die für die Entstehung einer chronischen Entzündung sowie für die Anhäufung von fehlerhaften Proteinen von wesentlicher Bedeutung sein kann.

Zusammenfassung

Die sIBM ist die häufigste erworbene Muskelerkrankung bei Patienten mit über 50 Jahren. Es kommt zu einem fortschreitenden Muskelschwund mit einer zunehmenden Schwäche, die auch eine verminderte Geh-

unfähigkeit mit sich bringt. Eine effektive Therapie ist bisher nicht verfügbar, unter anderem auch deshalb, weil die Ursache bisher unzureichend verstanden ist. Ein Modell der möglichen Faktoren ist in Abbildung 5 dargestellt. Zu den Krankheitsmechanismen gehören eine deutliche, spezifische Entzündungsreaktion sowie auch eine Anhäufung von fehlerhaften Molekülen in Muskelfasern. Bei den entzündlichen Mechanismen kommt es zu einer Vermehrung von selbst-aggressiven T-Lymphozyten, die die Muskelfasern attackieren. Auch B-Lymphozyten und eine Produktion von selbstreaktiven Antikörpern scheinen von Bedeutung zu sein. Bei der Immunreaktion im Muskel können die Fasern das gesamte Repertoire der autoimmun-reaktiven Kaskade mitbedingen: 1. die Bildung von Chemokinen trägt zur Einwanderung von Immunzellen in den Muskel bei; 2. kostimulatorische Moleküle auf der Oberfläche der Muskelfasern können an der Präsentation von Auto-Antigenen beteiligt sein; 3. die Ausschüttung von Zytokinen trägt zu einem

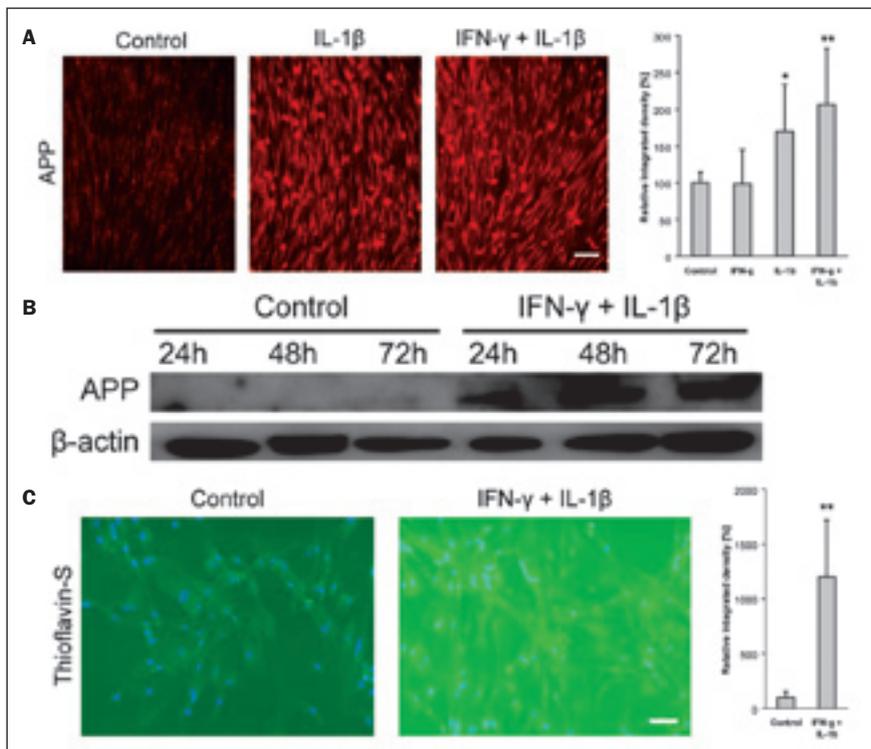


Abb. 4: Humane primäre Muskelzellkulturen nach Exposition zu IFN- γ und IL-1 β . Mittels Immunzytochemie (A) sowie Western Blot (B) zeigt sich eine deutliche Hochregulation der Proteinexpression von APP nach 24 bis 72 Stunden. Die Akkumulation von β -Amyloid wird durch eine Thioflavin-S Färbung nach 48 Stunden deutlich (C). (Grafiken aus open access Publikation Schmidt et al. 2008 mit Genehmigung des Verlages).

dauerhaft entzündlichen Milieu bei, in dem eine Vermehrung von Immunzellen i.S. einer klonalen Expansion stattfinden kann. Neben β -Amyloid kommt es im Muskel zu einer vermehrten Ablagerung von anderen Molekülen, die bei degenerativen Erkrankungen eine Rolle spielen wie Tau, Presenilin und weiteren. Bei der Bildung von β -Amyloid spielen auch autophagische Mechanismen eine Rolle, die gleichzeitig auch die Entzündungsreaktion verstärken bzw. triggern können. Bei dieser Entzündung kommt IL-1 β eine wesentliche Bedeutung zu, da dieses Zytokin in Muskelzellen auch zu einer vermehrten Bildung von APP und β -Amyloid führt. Bereits vor dieser Entzündungskaskade und erkennbaren degenerativen Mechanismen kommt es zu einer Bildung von Zellstressmolekülen wie α B-Crystallin, was auf eine mögliche Fehlfunktion von Molekülen hindeutet, die bei Zellstress wichtig sind.

Die in dieser Übersichtsarbeit zusammengestellten Daten zeigen, dass unser Verständnis der Ursache der sIBM in den letzten Jahren deutlich besser geworden ist. Dennoch sind wesentliche Zusammenhänge bisher unzureichend verstanden. Nur durch ein besseres Verständnis der Krankheitsmechanismen wird es möglich sein, gezielte,

erfolgsversprechende Therapiestrategien zu entwickeln. Darüber hinaus können diese Mechanismen auch für das Verständnis von neurodegenerativen Erkrankungen einen wesentlichen Beitrag leisten.

Literatur

Askanas, V. und Engel, W.K. (2008): Inclusion-Body Myositis: Muscle-Fiber Molecular Pathology and Possible Pathogenic Significance of Its Similarity to Alzheimer's and Parkinson's Disease Brains. *Acta Neuropathol* 116: 583-595.

Askanas, V., McFerrin, J., Baque, S., Alvarez, R.B., Sarkozi, E. und Engel, W.K. (1996): Transfer of Beta-Amyloid Precursor Protein Gene Using Adenovirus Vector Causes Mitochondrial Abnormalities in Cultured Normal Human Muscle. *Proc Natl Acad Sci U S A* 93: 1314-1319.

Banwell, B.L. und Engel, A.G. (2000): Alpha B-Crystallin Immunolocalization Yields New Insights into Inclusion Body Myositis. *Neurology* 54: 1033-1041.

Casciola-Rosen, L., Nagaraju, K., Plotz, P., Wang, K., Levine, S., Gabrielson, E., Corse, A. und Rosen, A. (2005): Enhanced Autoantigen Expression in Regenerating Muscle Cells in Idiopathic Inflammatory Myopathy. *J Exp Med* 201: 591-601.

Chou, S.M. (1967): Myxovirus-Like Structures in a Case of Human Chronic Polymyositis. *Science* 158: 1453-1455.

De Paepe, B., Creus, K.K. und De Bleecker, J.L. (2008): Chemokines in Idiopathic Inflammatory Myopathies. *Front Biosci* 13: 2548-2577.

Dimitri, D., Benveniste, O., Dubourg, O., Maisonnebe, T., Eymard, B., Amoura, Z., Jean, L., Tiev, K., Piette, J.C., Klatzmann, D., Herson, S. und Boyer, O. (2006): Shared Blood and Muscle CD8+ T-Cell Expansions in Inclusion Body Myositis. *Brain* 129: 986-995.

Goldfarb, L.G., Vicart, P., Goebel, H.H. und Dalakas, M.C. (2004): Desmin Myopathy. *Brain* 127: 723-734.

Griggs, R.C. (2006): The Current Status of Treatment for Inclusion-Body Myositis. *Neurology* 66: S30-S32.

Hara, T., Nakamura, K., Matsui, M., Yamamoto, A., Nakahara, Y., Suzuki-Migishima, R., Yokoyama, M., Mishima, K., Saito, I., Okano, H. und Mizushima, N. (2006): Suppression of Basal Autophagy in Neural Cells Causes Neurodegenerative Disease in Mice. *Nature* 441: 885-889.

Hong, H.S., Hwang, E.M., Sim, H.J., Cho, H.J., Boo, J.H., Oh, S.S., Kim, S.U. und Mook-Jung, I. (2003): Interferon Gamma Stimulates Beta-Secretase Expression and SAPPbeta Production in Astrocytes. *Biochem Biophys Res Commun* 307: 922-927.

Kitazawa, M., Green, K.N., Caccamo, A. und LaFerla, F.M. (2006): Genetically Augmenting Abeta42 Levels in Skeletal Muscle Exacerbates Inclusion Body Myositis-Like Pathology and Motor Deficits in Transgenic Mice. *Am J Pathol* 168: 1986-1997.

Komatsu, M., Waguri, S., Chiba, T., Murata, S., Iwata, J., Tanida, I., Ueno, T., Koike, M., Uchiyama, Y., Kominami, E. und Tanaka, K. (2006): Loss of Autophagy in the Central Nervous System Causes Neurodegeneration in Mice. *Nature* 441: 880-884.

Lunemann, J.D., Schmidt, J., Schmid, D., Barthel, K., Wrede, A., Dalakas, M.C. und Munz, C. (2007): Beta-Amyloid Is a Substrate of Autophagy in Sporadic Inclusion Body Myositis. *Ann Neurol* 61: 476-483.

Mizushima, N. (2007): Autophagy: Process and Function. *Genes Dev* 21: 2861-2873.

Muth, I.E., Barthel, K., Bahr, M., Dalakas, M.C. und Schmidt, J. (2009): Proinflammatory Cell Stress in Sporadic Inclusion Body Myositis Muscle: Overexpression of AlphaB-Crystallin Is Associated With Amyloid Precursor Protein and Accumulation of Beta-Amyloid. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 80: 1344-1349.

Nagaraju, K., Casciola-Rosen, L., Lundberg, I., Rawat, R., Cutting, S., Thapliyal, R., Chang, J., Dwivedi, S., Mitsak, M., Chen, Y.W., Plotz, P., Rosen, A., Hoffman, E. und Raben, N. (2005): Activation of the Endoplasmic Reticulum Stress Response in Autoimmune Myositis - Potential Role in Muscle Fiber Damage and Dysfunction. *Arthritis Rheum* 52: 1824-1835.

Nagaraju, K., Raben, N., Loeffler, L., Parker, T., Rochon, P.J., Lee, E., Danning, C., Wada, R., Thompson, C., Bahtiyar, G., Craft, J., Hooft, V.H. und Plotz, P. (2000): Conditional Up-Regulation of MHC Class I in Skeletal Muscle Leads to Self-Sustaining Autoimmune Myositis and Myositis-Specific Autoantibodies. *Proc Natl Acad Sci U S A* 97: 9209-9214.

Paludan, C., Schmid, D., Landthaler, M., Vockeroth, M., Kube, D., Tuschl, T. und Munz, C. (2005):

Endogenous MHC Class II Processing of a Viral Nuclear Antigen After Autophagy. *Science* 307: 593-596.

Ravikumar, B., Vacher, C., Berger, Z., Davies, J.E., Luo, S., Oroz, L.G., Scaravilli, F., Easton, D.F., Duden, R., O'Kane, C.J. und Rubinsztein, D.C. (2004): Inhibition of MTOR Induces Autophagy and Reduces Toxicity of Polyglutamine Expansions in Fly and Mouse Models of Huntington Disease. *Nat Genet* 36: 585-595.

Salajegheh, M., Rakocevic, G., Raju, R., Shatunov, A., Goldfarb, L.G. und Dalakas, M.C. (2007): T Cell Receptor Profiling in Muscle and Blood Lymphocytes in Sporadic Inclusion Body Myositis. *Neurology* 69: 1672-1679.

Schmidt, J., Barthel, K., Wrede, A., Salajegheh, M., Bahr, M. und Dalakas, M.C. (2008): Interrelation of Inflammation and APP in SIBM: IL-1 Beta Induces Accumulation of Beta-Amyloid in Skeletal Muscle. *Brain* 131: 1228-1240.

Schmidt, J., Rakocevic, G., Raju, R. und Dalakas, M.C. (2004): Upregulated Inducible Co-Stimulator (ICOS) and ICOS-Ligand in Inclusion Body Myositis Muscle: Significance for CD8(+) T Cell Cytotoxicity. *Brain* 127: 1182-1190.

Sugarman, M.C., Yamasaki, T.R., Oddo, S., Echegey, J.C., Murphy, M.P., Golde, T.E., Jannatipour, M., Leissring, M.A. und LaFerla, F.M. (2002): Inclusion Body Myositis-Like Phenotype Induced by Transgenic Overexpression of Beta APP in Skeletal Muscle. *Proc Natl Acad Sci U S A* 99: 6334-6339.

Tournadre, A. und Miossec, P. (2007): Cytokine Response in Inflammatory Myopathies. *Curr Rheumatol Rep* 9: 286-290.

Tsujimoto, Y. und Shimizu, S. (2005): Another Way to Die: Autophagic Programmed Cell Death. *Cell Death Differ* 12 Suppl 2: 1528-1534.

Vattemi, G., Engel, W.K., McFerrin, J. und Askanas, V. (2004): Endoplasmic Reticulum Stress and Unfolded Protein Response in Inclusion Body Myositis Muscle. *Am J Pathol* 164: 1-7.

Wiendl, H., Hohlfeld, R. und Kieseier, B.C. (2005): Immunobiology of Muscle: Advances in Understanding an Immunological Microenvironment. *Trends Immunol* 26: 373-380.

Wiendl, H., Mitsdoerffer, M., Schneider, D., Melms, A., Lochmuller, H., Hohlfeld, R. und Weller, M. (2003): Muscle Fibres and Cultured Muscle Cells Express the B7.1/2-Related Inducible Co-Stimulatory Molecule, ICOSL: Implications for the Pathogenesis of Inflammatory Myopathies. *Brain* 126: 1026-1035.

Yunis, E.J. und Samaha, F.J. (1971): Inclusion Body Myositis. *Lab Invest* 25: 240-248.

Danksagung

Teile der in dieser Übersicht dargestellten eigenen Arbeiten wurden gefördert durch die DFG (Schm 1669/1-1, 1669/2-1), die Association Française contre les Myopathies (AFM; AM/NM/2006.1377/12087), die Universität Göttingen (Rückkehrer-Freistellungsprogramm) sowie das *intramural* program vom NINDS. Ich bedanke mich bei allen Ko-Autoren für die gute Zusammenarbeit und bei Hanns Lochmüller für Gewebeproben von Patienten mit Polymyositis, die

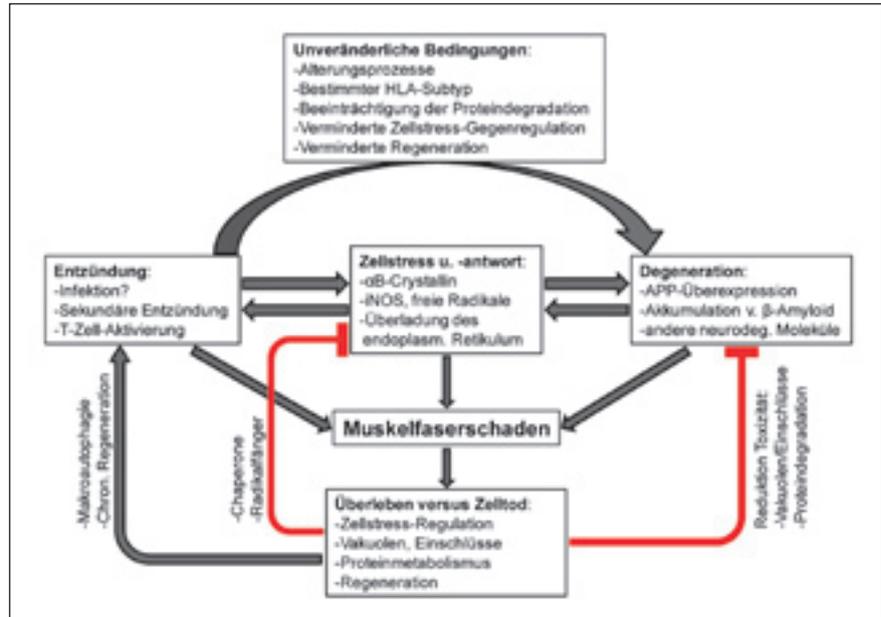


Abb. 5: Gegenwärtiges Modell der möglichen Krankheitsentstehung der SIBM: Unveränderliche Bedingungen wie genetische Faktoren führen dazu, dass eine entzündliche Reaktion wie z.B. durch eine Infektion oder einen anderen Schädigungsmechanismus des Muskels zu einer Degeneration mit vermehrter Bildung von APP und Ablagerung von β -Amyloid führen kann. Gleichzeitig kommt es zu einer Zellstressreaktion, die wiederum zum einen die Degeneration verstärken kann und zum anderen eine Entzündungsreaktion triggern bzw. fördern kann. Nach der Schädigung des Muskels hängt es von bestimmten gegenläufigen Mechanismen ab, ob die Faser überlebt oder stirbt: Schutzmoleküle wie Chaperone können eine Zellstressreaktion bzw. deren Auswirkung auf die Zelle abschwächen; die Kompartimentierung von fehlerhaften Molekülen wie β -Amyloid in Vakuolen oder Einschlusskörpern kann deren schädigende Wirkung reduzieren. Zum einen kann ein vermehrter Proteinmetabolismus der fortschreitenden Degeneration entgegen wirken, zum anderen ist jedoch durch eine Präsentation von Antigenen über den Autophagie/MHC-II-Weg eine Verstärkung der Entzündung möglich.

über die Muskelbiobank (Servicestruktur S1 des BMBF-geförderten MD-NET) zur Verfügung gestellt wurden.

Kurzbiografie

Jens Schmidt: 1991-1997: Medizinstudium an der Universität Würzburg
 1998-1999: Arzt im Praktikum, Abt. Neurologie der Universität Würzburg
 2000: Promotion mit einer experimentell-neuroimmunologischen Arbeit in der Abt. Neurologie der Universität Würzburg
 2000-2002: wissenschaftlicher Mitarbeiter in der AG Neuroimmunologie, Univ. Würzburg
 2002-2005: DFG-Stipendium für ein *post-doc* in der Neuromuskulären Abteilung, NINDS, NIH (USA)
 2005-2008 Assistenzarzt in der Abteilung Neurologie, Universitätsmedizin Göttingen (UMG)
 seit 2005: Leiter der Arbeitsgruppe Muskelimmunobiologie, Abt. Neurologie, UMG
 seit 2008: Oberarzt und Leiter des klinisch-

neurophysiologischen Labors der Abteilung Neurologie, UMG

seit 2008: Leiter der neuromuskulären Ambulanz und Sprecher des neuromuskulären Zentrums, UMG

2009: Habilitation an der UMG, *venia legendi* für Neurologie

Preise und Auszeichnungen:

2003: Sobek Juniorpreis (Dt. Multiple Sklerose Gesellschaft)

2005: *Fellow recognition of exceptional mentoring* (NINDS, NIH)

2009: Felix-Jerusalem-Preis (1. Preis; Dt. Gesellschaft für Muskelkranke)

Korrespondenzadresse

Priv.-Doz. Dr. med. Jens Schmidt

Oberarzt und Leiter der AG

Muskelimmunobiologie, Abteilung Neurologie
 Robert-Koch-Str. 40, 37075 Göttingen

Tel.: +49 551 398484

Fax: +49 551 398405

E-Mail: j.schmidt@med.uni-goettingen.de

www.neuroimmunologie.uni-goettingen.de



Statistische Verfahren zur Analyse hochdimensionaler neuronaler Messreihen in Bezug auf neurokognitive Vorgänge

Daniel Durstewitz und Emili Balaguer-Ballester

Zusammenfassung

Die jüngsten Fortschritte bei multiplen Einzelzellmessungen und Verfahren der optischen Bildgebung erlauben uns inzwischen, die Aktivität von bis zu Hunderten von Neuronen gleichzeitig zu registrieren. Das Ergebnis solcher Messungen sind hochdimensionale, multivariate Zeitreihen, die noch nie da gewesene Möglichkeiten bieten, Einblicke in Details raum-zeitlicher neuronaler Dynamiken zu erhalten, die kognitiven Prozessen zugrunde liegen. Beispielsweise können sie den Weg bahnen für reliable Einzel-Trial-Analysen, für die Erforschung der Rolle Korrelationen höherer Ordnung bei der neuronalen Codierung, der Mechanismen, die der neuronalen Ensemble-Formierung zugrunde liegen, oder allgemeiner für Übergänge zwischen Attraktorzuständen, die mit kognitiven Prozessen einhergehen. Um dieses Informationspotenzial multivariater neuronaler Zeitreihen auszuschöpfen, werden oftmals fortgeschrittene statistische Methoden benötigt, die über das üblicherweise verwendete Repertoire hinausgehen. In diesem Artikel diskutieren wir anhand spezifischer experimenteller Beispiele einige dieser Methoden zur Visualisierung von Struktur in hochdimensionalen Datensätzen, zur statistischen Inferenz über solche Strukturen, zur Einzel-Trial-Analyse von neuronalen Zeitreihen und zur Rekonstruktion dynamischer Eigenschaften neuronaler Systeme, die sich nur durch simultane Ableitung vieler Zellen gewinnen lassen.

Abstract

Statistical Approaches for Reconstructing Neuro-Cognitive Dynamics from High-Dimensional Neural Recordings.

Recent advances in multiple single-unit recording and optical imaging techniques now routinely allow to observe the activity from tens to hundreds of neurons simultaneously. The result are high-dimensional multivariate time series which offer an unprecedented range of possibilities for gaining insight into the detailed spatio-temporal neural dynamics underlying cognition. For instance, they may pave the way for reliable single-trial analyses, for investigating the role of higher-order correlations in neural coding, the mechanisms of neural ensemble formation, or more generally of transitions among attractor states accompanying cognitive processes. At the same time, exploiting the information in these multivariate time series may require more sophisticated statistical methods beyond the commonly employed repertoire. Here we review, along some specific experimental examples, some of these methods for visualizing structure in high-dimensional data sets, for statistical inference about the apparent structure, for single-trial analysis of neural time series, and for reconstructing some of the dynamical properties of neural systems that can only be inferred from simultaneous recordings.

Keywords: neural dynamics; statistics; machine learning; prefrontal cortex; multiple single-unit recordings

Einleitung

Die Lebenswissenschaften im Allgemeinen, und die Neurowissenschaften im Besonderen, produzieren Datensätze von stetig zunehmendem Umfang und zunehmender

Komplexität. Simultane Ableitungen von bis zu Hunderten von Neuronen durch optische Bildgebungsverfahren oder mehrere Tetroden werden inzwischen zur Routine, und nicht-invasive bildgebende Verfahren wie die funktionelle Magnetresonanztomografie

(fMRI) erfassen gar die Aktivität von bis zu Tausenden von Einheiten als Funktion der Zeit. Statistisch gesehen sind all diese Datensätze Beispiele für multivariate Zeitreihen (Abbildung 1), in denen ein Vektor (oder eine zusätzlich topologische Beziehungen widerspiegelnde Matrix) von Aktivitätswerten als Funktion der Zeit betrachtet wird. Diese Techniken, wie etwa fMRI und Elektroenzephalografie (EEG), werden immer häufiger auch miteinander kombiniert, was zu Datensätzen führt, die nicht nur multivariat sondern auch multimodal sind. Üblicherweise werden diese multivariaten neuronalen Ableitungen auch nicht isoliert betrachtet, sondern mit einer Fülle von simultan aufgenommenen behavioralen, genetischen, molekularen oder anderen Informationen verglichen.

Diese häufig enorm großen und komplexen Datensätze stellen eine schwierige Herausforderung für Verfahren der Datenanalyse und statistischen Inferenz dar, womit hier Verfahren gemeint sind, mit deren Hilfe sich relevante Informationen aus den multivariaten Zeitreihen extrahieren und mit Wahrscheinlichkeitsangaben versehen lassen (d.h. Rückschlüsse auf die einer Stichprobe zugrunde liegende Population ziehen lassen). Natürlich lassen sich diese multivariaten Zeitreihen auch weiterhin mit traditionelleren Methoden analysieren, z.B. die Betrachtung stimulusabhängiger Feuerratenänderungen oder paarweiser Kreuzkorrelationen zwischen Neuronen. Aus dieser Sicht bedeuten die Fortschritte in den Bereichen der Multizellableitungen und Bildgebung vor allem, dass sehr viel mehr Daten in kürzerer Zeit gewonnen werden können, die dann in gleicher Weise wie z.B. traditionelle Einzelzellableitungen analysiert werden. Die simultane Erfassung der Aktivität von Hunderten neuronaler Elemente bietet jedoch völlig neue und spannende Möglichkeiten, die für ihre volle Erschließung fortgeschrittene mathematische Techniken benötigen, von denen einige bereits seit Jahrzehnten zum Repertoire der multivariaten Statistik gehören. Wir werden hier einige dieser Methoden zusammenfassen mit Fokus auf multiple Einzelzellableitungen von sich verhaltenden Tieren. Die diskutierten Methoden sind jedoch sehr viel universeller anwendbar.

Visualisierung multivariater Datensätze: Reduktion der Dimensionalität und neuronale Zustandsräume

Das Ziel vieler multivariater Datenanalyseverfahren kann als die Aufdeckung raumzeitlicher Muster und Strukturen gesehen werden, die dann in dem durch das Experiment vorgegebenen kognitiven oder verhal-

tensbezogenen Kontext interpretiert werden. Ein erster Schritt kann die Visualisierung der multivariaten Aktivität sein, um ein Gefühl dafür zu entwickeln, wie sich die neuronale Dynamik mit der Zeit entwickelt (Abbildung 1) oder wie sie von verschiedenen Aufgaben oder Verhaltensbedingungen abhängt (Abbildung 3). Eine übliche Vorgehensweise bei der Visualisierung ist die Reduktion der ursprünglich hohen Datendimensionalität auf nur zwei oder drei Dimensionen, indem Redundanzen in den Daten ausgenutzt werden (Abbildung 2). Andere Methoden versuchen die Daten in Form von Prototypen oder Klassen zusammenzufassen, z.B. verschiedene clusteranalytische Verfahren. Die statistische Literatur ist reich an diesbezüglichen mathematischen Techniken (z.B. Krzanowski 2000, Hastie et al. 2009), von denen einige bereits seit mehr als hundert Jahren existieren. Abbildung 2 veranschaulicht die Funktionsprinzipien einiger der am häufigsten eingesetzten Techniken. Die wahrscheinlich am häufigsten verwendete Methode ist die Hauptkomponentenanalyse [Principal Component Analysis (PCA), Abbildung 2A], ein lineares Verfahren, mit dem die Daten in einen niederdimensionalen Raum projiziert werden, der am meisten von der ursprünglichen Variabilität erhält. Genauer gesagt führt die PCA eine Rotation der Achsen des ursprünglichen Raumes durch, und zwar so, dass sie a) in Richtung der höchsten Datenvarianz ausgerichtet werden und b) orthogonal zueinander sind, d.h. also gewissermaßen „unabhängig“ voneinander (unkorreliert nach Abzug der Mittelwerte), sodass jede neue Achse einen „neuen Aspekt“ der Daten reflektiert. Dabei hofft man, mit nur einigen wenigen Dimensionen den Hauptteil der Datenvariation erfassen zu können, sodass Dimensionen, entlang derer die Daten nur wenig streuen, ohne großen Informationsverlust verworfen werden können (Abbildung 2A). Eine (oberflächlich) verwandte Technik, die besonders in der Psychologie lange Zeit beliebt war, ist die Faktoranalyse (FA). Auf den ersten Blick scheint die FA der PCA sehr ähnlich und wird daher häufig mit dieser verwechselt, denn ähnlich wie die PCA versucht die FA die Daten durch das Ausnutzen von Redundanzen als Linearkombination weniger unkorrelierter Faktoren zu beschreiben. Es gibt jedoch einen äußerst wichtigen Unterschied: Während die PCA versucht die Dimensionen in Richtung maximaler Varianz auszurichten, basiert die FA auf einem statistischen Modell mit explizitem Fehlerterm (die Daten werden als Resultat unkorrelierter latenter Faktoren und dieses Fehlerterms angesehen) und versucht Dimensionen zu finden, die *Korrelationen* zwischen den ursprünglichen Variablen

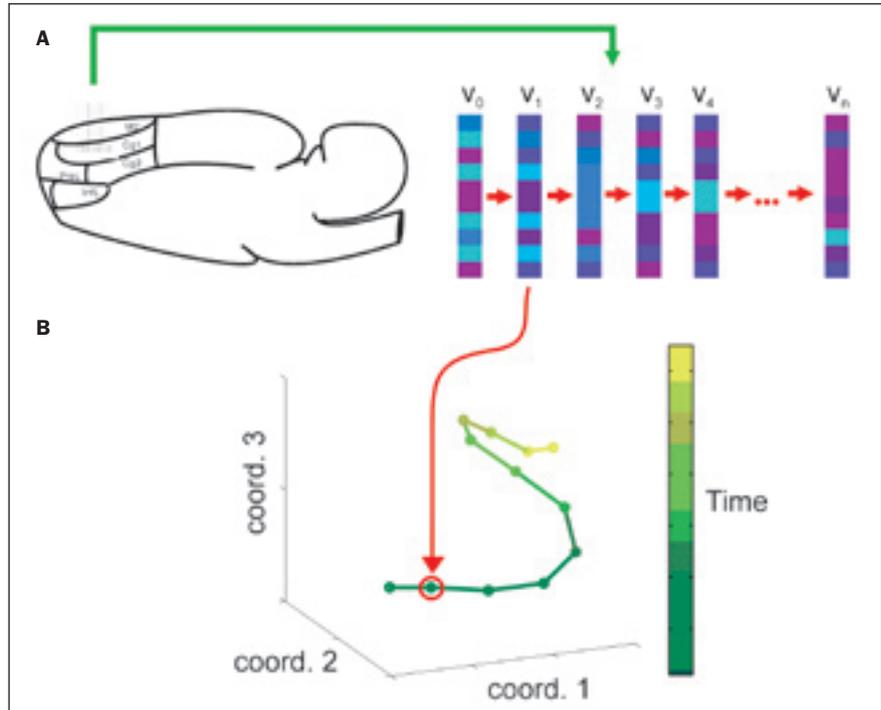


Abb. 1: Illustration von aus Multielektrodenableitungen gewonnenen multivariaten (Vektor-) Zeitreihen und deren Projektion in einen 3-dimensionalen Raum (unterer Teil) mit dem Ziel der Datenreduktion und Visualisierung (siehe auch Abb. 2). Teil A, links, nachgedruckt mit freundlicher Genehmigung aus Lapish et al. (2008), *Proceedings of the National Academy of Sciences USA* (Copyright: National Academy of Sciences of the USA).

möglichst gut erfassen. Daher können die durch PCA und FA gefundenen Lösungen sehr unterschiedlich sein (s. Fig. 4 in Yu et al. 2009). Sowohl PCA als auch FA wurden bereits für die Visualisierung multipler Einzelzelleableitungen eingesetzt (z.B. Mazor und Laurent 2005; Yu et al. 2009).

Eine grundsätzlich andere Technik der Dimensionalitätsreduktion verbirgt sich hinter einer Klasse von Verfahren, die unter dem Begriff multidimensionale Skalierung (MDS) bekannt sind. Das Ziel bei der MDS ist, die Daten so in einen viel niedrigerdimensionalen Raum zu projizieren, dass die *Abstände* oder *Unähnlichkeiten* zwischen den ursprünglichen Datenpunkten bestmöglich erhalten bleiben (Abbildung 2B; bzw. im Fall nicht-metrischer MDS ihre ordinalen Relationen). Dies funktioniert im Allgemeinen gut, wenn die Daten im Wesentlichen in einem näherungsweise linearen Unterraum liegen oder bei Erweiterungen wie Isomap (siehe unten) auf eine niederdimensionale Mannigfaltigkeit beschränkt bleiben. In Hinblick auf die Visualisierung neuronaler Dynamiken haben diese Techniken eine Reihe deutlicher Vorteile gegenüber der PCA: Distanzen zwischen Punkten im PCA-Raum können stark von den Distanzen im ursprünglichen hochdimensionalen Raum abweichen, da bei

der Projektion auf die varianzmaximierenden Dimensionen Vektorcomponenten komplett ignoriert werden, die rechtwinklig zu diesen Dimensionen stehen. Daher ist bei der PCA nicht klar, wie die geometrischen Strukturen im ursprünglichen Raum mit denen im reduzierten PCA-Raum zusammenhängen, während MDS die ursprüngliche Geometrie der Datenwolke bestmöglich zu erhalten sucht. Außerdem kann die PCA zu ungünstigen Visualisierungen führen, wenn die Datenvarianz sehr ungleichmäßig entlang der Achsen verteilt ist, während bei der MDS jede neue Dimension gewissermaßen gleichberechtigt ist. Diese Vorteile werden allerdings damit erkauft, dass MDS als iteratives Optimierungsverfahren einen potenziell hohen Speicher- und Rechenzeitbedarf hat und die Gefahr besteht, dass nur suboptimale (lokal optimale) Lösungen gefunden werden. Im Gegensatz dazu kann bei der PCA der neue Satz von Achsen schnell und explizit durch die Lösung eines einfachen Eigenwertproblems berechnet werden. (Eine Variante der metrischen MDS, die sogenannte „klassische MDS“, liefert jedoch zur PCA äquivalente Lösungen im Falle euklidischer Distanzen). Wie oben angedeutet, gibt es auch „nicht-metrische“ Varianten der MDS, bei denen niedrigdimensionale Räume allein aufgrund

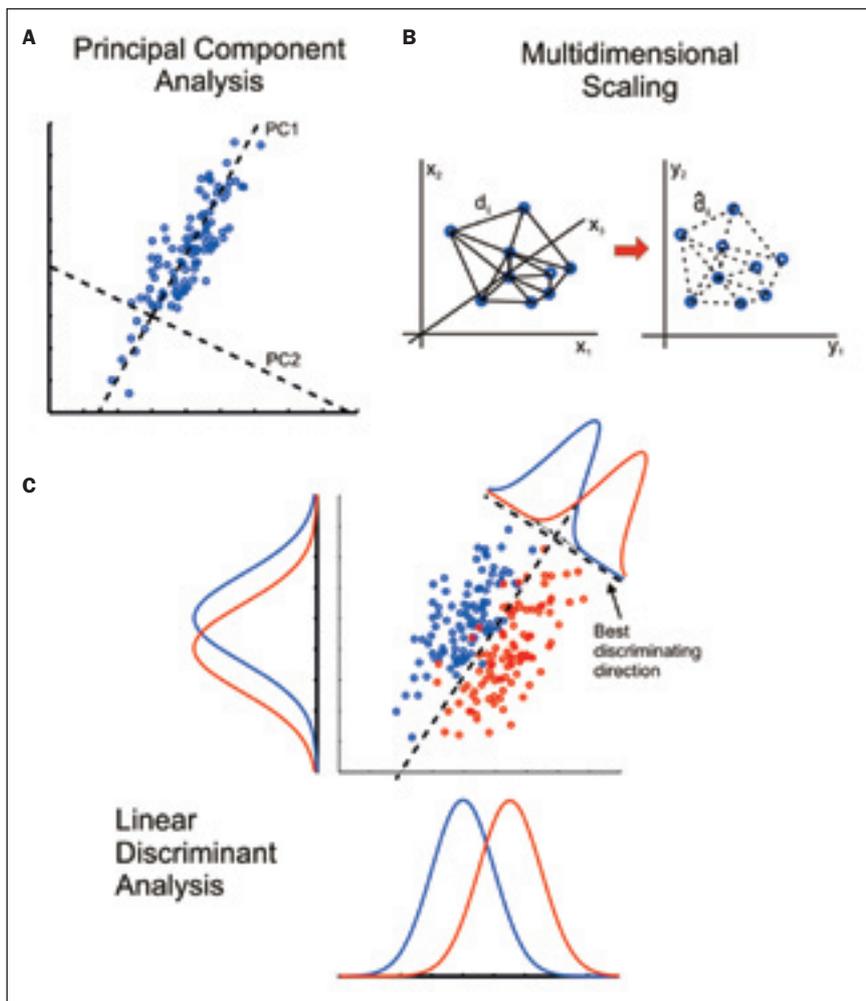


Abb. 2: Methoden zur Dimensionalitätsreduktion. A) Die Hauptkomponentenanalyse (principal component analysis, PCA) rotiert die Achsen des ursprünglichen Raumes so, dass sie in Richtung der größten Datenvarianz ausgerichtet und orthogonal zueinander sind. Wie illustriert, wird durch die erste Hauptkomponente (PC) der größte Teil der Varianz erfasst, durch die zweite PC der zweitgrößte Anteil der Varianz, senkrecht zur ersten PC streuend, und so weiter. Dabei hofft man, dass einige wenige Dimensionen ausreichen, um den größten Teil der Datenvarianz abzubilden. Zum Beispiel könnte PC2 im dargestellten Beispiel entfallen, da die Datenpunkte im Wesentlichen entlang der PC1 streuen. B) Multidimensionale Skalierung (MDS) versucht eine niedrigdimensionalere Einbettung der Daten in der Form zu finden, dass Distanzen im ursprünglichen Raum (gekennzeichnet durch verbundene Linien) in der Einbettung so weit wie möglich erhalten bleiben. C) Fishers Diskriminanzanalyse findet einen Satz neuer Achsen (auch kanonische Variablen genannt), entlang derer die Unterschiede zwischen vordefinierten Gruppen am stärksten hervortreten. Für g Gruppen ergeben sich maximal $g-1$ solcher Achsen, die nicht notwendigerweise orthogonal zu einander stehen müssen. Die Punkte in diesem Beispiel wurden aus zweidimensionalen Gaussverteilungen gezogen. Die abgebildeten Dichtefunktionen zeigen, dass die zwei Klassen von Punkten entlang der ursprünglichen x - und y -Achsen stark überlappen, aber entlang der durch die FDA bestimmten Richtung recht gut separiert sind.

von Ranginformationen zwischen Objektpaaren rekonstruiert werden. Das auf der MDS basierende kürzlich entwickelte Isomap-Verfahren (Tenenbaum et al. 2000) versucht, eine niedrigdimensionale Mannigfaltigkeit, auf der die Daten mutmaßlich liegen, zu rekonstruieren, indem die Distanzen zwischen

Punkten als die auf dieser Mannigfaltigkeit definiert werden (geodätische oder kürzester Pfad-Distanz). Ein ähnliches Ziel verfolgt die Methode des lokalen Einbettens (Locally-Linear-Embedding, LLE; Roweis und Saul 2000), eine andere kürzlich vorgeschlagene Technik zur Dimensionalitätsreduktion.

So wie PCA und FA sind auch MDS (Lapish et al. 2008), Isomap (Compte et al. 2003) und LLE (Broome und Laurent 2006) bereits verschiedentlich zur Visualisierung neuronaler Aktivität verwendet worden. Abbildung 3 zeigt ein Beispiel aus unserer eigenen Arbeit, bei der gleichzeitige Ableitungen von 10 bis 40 Neuronen aus dem anterioren Cingulate-Cortex (ACC) von Ratten durch metrische MDS in einen dreidimensionalen Raum eingebettet wurden, sodass jeder Punkt in diesem Raum die simultane Aktivität der abgeleiteten Population zu einem gegebenen Zeitpunkt repräsentiert. Die Daten stammen aus Ableitungen während der in Abbildung 3 dargestellten Arbeitsgedächtnis- und Entscheidungsaufgabe: Während einer Trainingsphase hatten die Ratten Zugang zu vier von acht mit Futterbelohnungen versehenen Armen in einem Radiallabyrinth, während die vier anderen (zufällig ausgewählten) Arme physikalisch blockiert wurden. Nach Futteraufnahme in allen vier zugänglichen Armen wurde die Ratte in dem zuletzt besuchten Arm für eine Minute oder länger eingeschlossen (die Delay-Phase). Nach dieser Zeit wurden alle Barrieren entfernt, sodass die Ratte nun in der Testphase auch zu den verbliebenen vier noch mit Futter versehenen Armen Zugang hatte. Um die Aufgabe effizient zu lösen, muss das Tier also während der Delay-Phase Informationen über die Labyrintharme, die schon besucht wurden (oder noch zu besuchen sind), aufrechterhalten und diese Informationen in der Testphase verwerten, um bei jedem Armeingang die richtige Wahl zu treffen. Optimale Performanz in dieser Aufgabe hängt stark von verschiedenen Arealen des Frontalkortex (einschl. des ACC) ab. In Bezug auf ihre kognitiven Anforderungen kann diese Aufgabe in verschiedene Perioden unterteilt werden: Entscheidungsphasen (Abbildung 3A), in denen die Tiere ihre Entscheidungen über einen Armeintritt fällen, Belohnungsphasen, in denen die Tiere Zugriff auf das Futter haben, generell die Trainings- und die Testphase, in der sich die Tiere jeweils von einem Arm zum nächsten bewegen, sowie die Delay-Phase. Da die Gedächtnisanforderungen während der Trainings- und Testperiode unterschiedlich sind, kann man weiterhin vermuten, dass sich die neuronale Dynamik bei Entscheidungen und Belohnungen während dieser beiden Perioden unterschiedlich entwickelt. Um den Zusammenhang zwischen der neuronalen Populationsaktivität im MDS-Raum und den verschiedenen kognitiv definierten Aufgabenphasen zu illustrieren, wurden die Punkte im MDS-Raum entsprechend der kognitiven Phasen farblich markiert (Abbildung 3B). Wie die Abbildung zeigt,

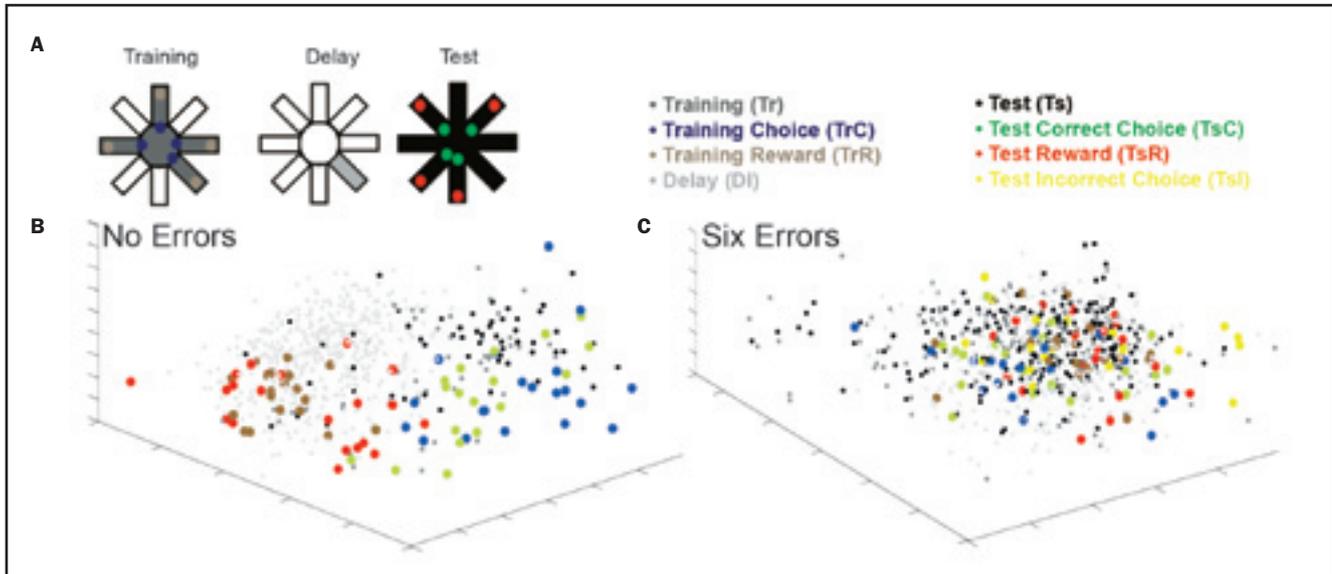


Abb. 3: Populationscodierung verschiedener kognitiv definierter Aufgabenphasen in einer Arbeitsgedächtnis- und Entscheidungsaufgabe. A) Illustration der Labyrinthaufgabe mit ihren verschiedenen, entsprechend der Legende farblich markierten Aufgabenphasen (definiert aufgrund ihrer unterschiedlichen kognitiven Anforderungen). **B)** und **C)** Darstellung der via MDS (vgl. Abb. 2B) aus multiplen Einzelzellableitungen gewonnen neuronalen Zustandsräume. Links ist der Zustandsraum für ein Tier während der fehlerfreien Ausführung der Aufgabe abgebildet, während rechts der Zustandsraum für das gleiche Tier für einen Trial rekonstruiert wurde, in dem es insgesamt sechsmal fälschlicherweise in einen bereits vorher besuchten Arm eintritt. Jeder farbcodierte Punkt stellt den Zustand des abgeleiteten Netzwerkes (d.h. des Populationsvektors der instantanen Feuerraten) in einem anderen 200 ms-Zeitfenster während der Aufgabe dar. Die Punkte wurden entsprechend der in A definierten Aufgabenphasen farblich codiert. Die verschiedenen Aufgabenphasen entsprechenden Populationsmuster lassen sich relativ gut trennen während der fehlerfreien (links) aber nicht der stark fehlerbehafteten (rechts) Durchführung der Aufgabe. Nachdruck mit freundlicher Genehmigung aus Lapish et al. (2008), *Proceedings of the National Academy of Sciences USA* (Copyright: National Academy of Sciences of the USA).

scheinen die verschiedenen oben definierten Aufgabenphasen im MDS-Raum zu separieren, d.h. verschiedene Phasen gehen mit verschiedenen Mustern von Populationsaktivität einher und bilden daher separate Cluster im MDS-Raum. Diese Organisation der Populationsaktivität im MDS-Raum bricht jedoch zusammen, wenn die Tiere viele Fehler begehen, d.h. bereits erkundete Arme erneut besuchen (Abbildung 3C). Dies legt nahe, dass die mit den Aufgabenphasen korrelierte Separierung der Populationsaktivität im MDS-Raum funktionell bedeutsam für die Durchführung dieser Aufgabe ist.

Abbildung 2C veranschaulicht noch ein weiteres Verfahren für die niedrigdimensionale Darstellung neuronaler Populationsaktivität, das verwendet werden kann, wenn der Fokus auf der Visualisierung von Unterschieden zwischen Populationsmustern liegt, die mit wohldefinierten Ereignissen einer Aufgabe assoziiert sind. Fishers Diskriminanzanalyse (FDA) ist der PCA vom Grundgedanken her ähnlich, jedoch mit dem Unterschied, dass hier die Achsen so rotiert werden, dass die mittleren Unterschiede zwischen Punktemengen, die zu unterschiedlichen Klassen gehören, maximiert werden, während gleichzeitig die Variabilität innerhalb der Klassen minimiert wird

(Abbildung 2C, siehe auch Abbildung 5B). Mit anderen Worten, sowohl FDA als auch PCA sind lineare Transformationen des ursprünglichen Datenraumes, jedoch versucht FDA im ursprünglichen Raum Richtungen zu finden, entlang derer zwei oder mehr a-priori-definierte Klassen optimal separiert werden, anstatt die Varianz entlang dieser Richtungen zu maximieren. In Abbildung 5B wurde diese Näherung verwendet, um Unterschiede in der neuronalen Aktivität zu visualisieren, die mit zwei verschiedenen Verhaltensregeln und zwei Stimulusbedingungen einhergehen. Diese Daten wurden während eines Set-Shifting-Paradigmas aufgenommen, das weiter unten im Detail erklärt wird.

Statistische Inferenz bezüglich der Struktur in neuronalen Zustandsräumen

Die oben beschriebenen Methoden sind hauptsächlich Werkzeuge zur Visualisierung und Komplexitätsreduktion, obwohl sie auch im Kontext genuiner Probleme der quantitativen statistischen Analyse zur Anwendung kommen können. Eine große Frage in Bezug auf die visualisierten Muster und Dynamiken ist, ob die z.B. im MDS-Raum beobachteten Eigenschaften, wie etwa die Separierung neuronaler Aktivität in Abhängigkeit von

der Aufgabenphase, tatsächlich signifikante Eigenschaften der Populationsdynamik darstellen oder nur zufälliger Natur sind. Die „klassische“ Statistik bietet sowohl exakte als auch asymptotische Tests an, wobei sich letztere zumeist auf den zentralen Grenzwertsatz stützen, der besagt, dass die Verteilung einer Summe von Zufallsvariablen gegen eine Normalverteilung konvergiert, wenn die Anzahl der Beobachtungen (der Stichprobenumfang) gegen Unendlich geht. Viele der üblichen statistischen Tests gehen von der Annahme aus, dass die Beobachtungen unter der Nullhypothese unabhängig voneinander und identisch verteilt sind (d.h. derselben Verteilung entstammen). In allen oben genannten Beispielen handelt es sich aber um *Zeitreihen*, die von biologischen bzw. biophysikalischen Systemen erzeugt wurden. Solche Zeitreihen sind naturgemäß autokorreliert, d.h. zeitlich unmittelbar aufeinander folgende Datenpunkte haben eine größere Ähnlichkeit zueinander als Messpunkte mit einem großen zeitlichen Abstand, womit die Annahme der statistischen Unabhängigkeit verletzt wäre. Unter bestimmten Bedingungen ist es auch in solchen Fällen möglich, asymptotische Tests zu konstruieren. Wenn allerdings über die Art und Verteilungseigenschaften der



der Zeitreihe zugrundeliegenden Dynamik nur wenig bekannt ist, bieten Methoden des parametrischen und nicht-parametrischen Bootstrapping eine mächtige Alternative. Diese Methoden sind im Allgemeinen recht einfach zu implementieren und universell einsetzbar, allerdings z.T. auch ausgesprochen rechenintensiv.

Abbildung 4 illustriert das Bootstrapping-Verfahren anhand der Separierung von z.B. Aufgabenphasen wie in Abb. 3 gezeigt. Um die durch die MDS-Darstellung suggerierte Separierung von Aufgabenphasen auf Signifikanz zu testen, wurde zunächst ein Klassifika-

tionsfehler wie folgt definiert: Für jedes Paar von Ereignissen oder Phasen während der Aufgabe wurde eine Hyperebene so in den ursprünglichen (hochdimensionalen) Raum der multiplen Ableitungen gelegt, dass die beiden Phasen optimal separiert wurden (Abbildung 4A). Optimalität wurde in diesem Fall anhand des oben eingeführten Fisherschen linearen Diskriminanzkriteriums definiert (Abbildung 4A), d.h. die Trennebene wird so im Raum orientiert, dass Unterschiede zwischen den Klassen maximiert und innerhalb der Klassen minimiert werden. Unter Normalverteilungsannahmen minimiert dieses Vorgehen den

Klassifikationsfehler (Abbildung 4A). Es gibt noch andere Möglichkeiten, Optimalität zu definieren, z.B. indem man die Hyperebene so orientiert, dass die Abstände zu den nächstliegenden Datenpunkten maximiert werden. Dies führt dann zu den maximum margin classifiers, die in den sogenannten Support Vector Machines (SVM) eingesetzt werden. Auch lassen sich natürlich nichtlineare (z.B. quadratische) Hyperflächen bestimmen, die Klassen von Datenpunkten optimal trennen. Allgemein führt dies in das weite Feld der (überwachten) Klassifikationsverfahren, von denen viele, unter anderem auch die erwähnten SVM, in jüngster Zeit eingesetzt wurden, um mentale Zustände von Probanden aus fMRI-Messungen abzulesen oder Verhaltensentscheidungen vorherzusagen (siehe z.B. Haynes und Rees 2006). Im Falle der in Abbildung 3 gezeigten Daten wurde allerdings nur ein einfacher linearer Klassifikator wie oben definiert verwendet, da es hier primär um die Definition einer geeigneten Teststatistik als Maß der Separierung zwischen Aufgabenphasen ging, und nicht per se um optimale Klassifikation oder Vorhersagen. Ein linearer Klassifikator auf Basis des Fisherschen Diskriminanzkriteriums hat zudem den Vorteil, dass er einfach zu berechnen und zu verstehen ist und keinerlei untersucherabhängiges manuelles Parametertuning erfordert.

Als Prüfstatistik wurde nun der Anteil falsch klassifizierter Punkte verwendet, d.h. die relative Häufigkeit von Punkten, die auf die falsche Seite der Trennebene fallen (Abbildung 4A). Zum Test der Nullhypothese, dass keine überzufällige Trennung der Verhaltensphasen vorliegt, kann die Verteilung dieser Statistik durch Bootstrapping aus den Daten gewonnen werden, d.h. die beobachteten Daten definieren eine empirische Verteilung, aus der neue Stichproben gezogen werden können. Im einfachsten Falle sind die Daten unabhängig und identisch verteilt, sodass man die beobachteten Datenpunkte einfach zufällig einer der beiden zu vergleichenden Aufgabenphasen zuordnen kann (ohne die Gesamtzahl der Punkte in jeder Klasse zu ändern; Abbildung 4A, rechts), wonach die Statistik (der Klassifikationsfehler) neu berechnet wird. Da wir es aber mit Zeitreihen zu tun haben, könnte eine Clustering im neuronalen Aktivitätsraum auch einfach durch die zeitlichen Relationen zwischen den Datenpunkten bedingt sein, statt durch die Zugehörigkeit zu einer bestimmten kognitiven Kategorie. Daher sollten die originären Autokorrelationen auch in den Bootstrap-Daten bis zu einem gewissen Grade erhalten bleiben, etwa bis zu einer Korrelationslänge von der Dauer einer einzelnen Aufgabenphase. Dies kann erreicht werden, indem man statt einzelner Datenpunkte

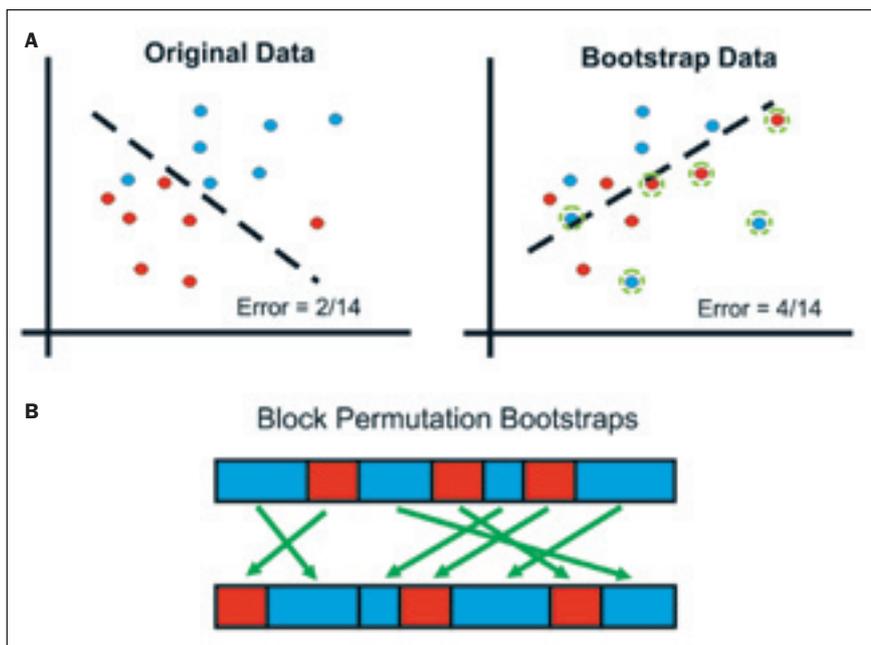
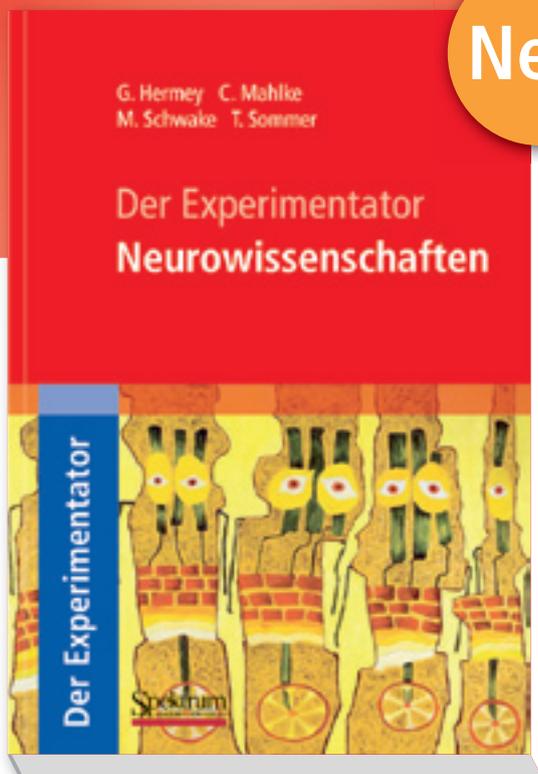


Abb. 4: Statistiken und Bootstrap-Verfahren zur Bestimmung der Signifikanz der Trennung der Populationsaktivität in Abb. 3B in verschiedene, den Aufgabenphasen entsprechende Punktwolken. A) Links: Für jedes Paar von Aufgabenphasen lässt sich ein Klassifikationsfehler (KF) als relativer Anteil der von einem linearen Klassifikator (einer optimalen Trennlinie, -ebene oder hyperebene; vgl. Abb. 2C) falsch zugeordneten Punkte berechnen. Optimalität lässt sich hier in Bezug auf verschiedene Kriterien definieren, z.B. unter Normalverteilungsannahmen. Der Anteil der Datenpunkte, der auf die falsche Seite der Trennebene fällt, kann als Maß für die Trennbarkeit der Aufgabenphasen durch die neuronale Populationsaktivität aufgefasst werden. **Rechts:** Im einfachsten Fall lassen sich Bootstrap-Daten so erzeugen, dass man die Datenpunkte einer der beiden Aufgabenphasen zufällig zuordnet, wobei man jedoch die in den Originaldaten für die beiden Aufgabenphasen gegebenen Gesamthäufigkeiten unverändert lässt. Wiederholt man diese zufälligen Zuordnungen N -mal, erhält man N Bootstrap-Schätzer KF^* für den Klassifikationsfehler unter der Nullhypothese (H_0), dass jegliche Clusterung im neuronalen Zustandsraum rein zufällig bedingt ist. Die H_0 -Verteilung wird also durch wiederholtes Ziehen aus den Originaldaten erzeugt, daher der Ausdruck Bootstrapping. **B) Die oben beschriebene** Prozedur vernachlässigt jedoch mögliche Autokorrelationen in den Daten, die in nahezu jeder Zeitreihe realer Systeme enthalten sind. Eine angemessenere Nullhypothese wäre daher, dass Gruppenbildungen im Zustandsraum durch die zeitlichen Autokorrelationen bedingt sind (aufgrund derer zeitlich benachbarte Punkte auch im Zustandsraum näher beieinander liegen), und nicht durch die Aufgabenphasenzugehörigkeiten. Die Bootstrap-Daten müssen daher Autokorrelationen bis zur Länge eines Aufgabenabschnittes erhalten. Dies kann dadurch erreicht werden, dass man ganze Blöcke aufeinanderfolgender Datenpunkte vertauscht, die jeweils einem ganzen Aufgabenabschnitt entsprechen.

Der Experimentator:

Neurowissenschaften

Neu!



- ▶ Standardmethoden der Neurowissenschaften
- ▶ Fokus auf der Analyse des Vertebratengehirns
- ▶ Mit vielen Tipps und Tricks zur Bewältigung des Laboralltags

Dieser neue Band in der erfolgreichen EXPERIMENTATOR-Reihe soll dem angehenden Neurowissenschaftler einen Überblick über Fragestellungen und Methoden der neurowissenschaftlichen Forschung geben. Deshalb beschreiben die Autoren gut etablierte Standardmethoden und geben Einblicke in die aktuellen Trends und Entwicklungen, die die moderne neurowissenschaftliche Forschung vorantreiben. Der Fokus des Buches liegt auf der Erklärung von grundsätzlichen Mechanismen und Versuchsprinzipien. Zudem weist es auf viele „kleine“ Tricks des Laboralltags hin, die dem EXPERIMENTATOR das Leben erheblich erleichtern können.

Inhaltlich ist der Band auf die Analyse des Vertebratengehirns fokussiert, da es die Möglichkeit bietet, komplexe neuronale Vorgänge zu untersuchen, die z.B. für das Lernen, aber auch für die Analyse neuronaler Erkrankungen von Bedeutung sind. Methodisch wird dabei den Bogen gespannt von molekularen, proteinbiochemischen, zellbiologischen und elektrophysiologischen Ansätzen, über die Etablierung transgener Mausmodelle und deren Analyse (z.B. in verhaltensbiologischen Studien) bis hin zu nicht-invasiven Imaging-Methoden, die zur Untersuchung des menschlichen Gehirns einsetzbar sind.

Guido Hermy / Claudia Mahlke / Michael Schwake / Tobias Sommer

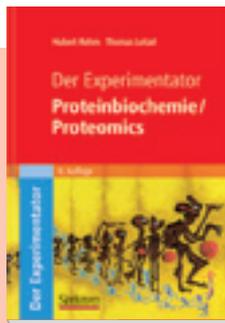
Der Experimentator: Neurowissenschaften

1. Aufl. 2010, 268 S. 100 Abb., kart.
€ (D) 32,95 / € (A) 33,88 / CHF 44,50
ISBN 978-3-8274-2368-9
Erscheint: September 2010

Weitere Experimentatoren:



Cornelia Mühlhardt
Der Experimentator: Molekularbiologie / Genomics
6. Aufl. 2009, 324 S., kart.
€ (D) 32,95 / € (A) 33,88 / CHF 44,50
ISBN 978-3-8274-2036-7



Hubert Rehm / Thomas Letzel
Der Experimentator: Proteinbiochemie / Proteomics
6. Aufl. 2010, 388 S., kart.
€ (D) 32,95 / € (A) 33,88 / CHF 44,50
ISBN 978-3-8274-2312-2



Sabine Schmitz
Der Experimentator: Zellkultur
2. Aufl. 2009, 289 S., kart.
€ (D) 32,95 / € (A) 33,88 / CHF 44,50
ISBN 978-3-8274-2108-1



Werner Luttmann et al.
Der Experimentator: Immunologie
3. Aufl. 2009, 314 S., kart.
€ (D) 32,95 / € (A) 33,88 / CHF 44,50
ISBN 978-3-8274-2026-8

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



ganze Blöcke zeitlich konsekutiver Punkte, die einzelnen Aufgabenphasen entsprechen, permutiert (Abbildung 4B). Es gibt eine Reihe verschiedener Varianten dieser Blockpermutationsverfahren für Zeitreihen, sowie das weiter unten näher beschriebene Verfahren der Phasenrandomisierung, bei dem sowohl die Verteilung der Originaldaten als auch das gesamte Frequenzspektrum (und damit alle Autokorrelationen) erhalten bleiben (in den durch die Abtastrate und die endliche Länge der Zeitreihe gesetzten Grenzen). Zum Test der Nullhypothese wird nun eine Zahl N (z.B. 1000) von Bootstrap-Datensätzen erzeugt und die Statistik für jeden dieser Datensätze neu berechnet. Der üblichen statistischen Logik folgend lässt sich dann ein einfacher nicht-parametrischer Test konstruieren, der die Klassentrennung auf einem Signifikanzniveau von z.B. $p=.05$ prüft, indem ausgezählt wird, wie viele der Bootstrap-Datensätze einen kleineren Klassifikationsfehler aufweisen als die Originaldaten. Im vorliegenden Beispiel konnte so gezeigt werden, dass die neuronale Populationsaktivität zwischen fast allen Aufgabenabschnitten signifikant differenziert (nach Anpassung des Signifikanzniveaus durch die sogenannte Holm-Bonferroni-Prozedur für multiple Tests). Des Weiteren konnten signifikante Unterschiede im Grad der Strukturierung des neuronalen Zustandsraumes nachgewiesen werden zwischen Trials, in denen die Tiere nur wenige Fehler machten, und solchen, in denen es viele waren (Lapish et al. 2008).

Einzel-Trial-Analysen der neuronalen Dynamik

Mithilfe simultaner Ableitungen vieler Neurone lassen sich Fragestellungen angehen, die sich mit Daten von einzelnen oder nur wenigen Zellen nur schwer oder gar nicht beantworten lassen. Beispiele dafür sind die Beiträge neuronaler Korrelationen höherer Ordnung zum neuronalen Code (Ohiorhuan et al. 2010) oder die zeitliche Dynamik neuronaler Ensembles, wie etwa die Übergänge zwischen verschiedenen Ensemblezuständen. Ein weiterer großer Vorteil multipler Einzelzellmessungen besteht darin, dass sie die Analyse einzelner Durchläufe (Trials) ermöglichen: Die Varianzreduktion und erhöhte statistische Power, die normalerweise durch Mittelung über mehrere Trials hinweg erreicht wird, kann zumindest teilweise durch geeignete Kombinationen der vielen gleichzeitig abgeleiteten Neurone während eines einzigen Trials ausgeglichen werden (z.B. ist die Diskriminationsleistung einer abgeleiteten Population in der Regel weit größer als die der besten einzelnen Zelle; s. z.B. Durstewitz et

al. 2010). Mit diesem Ansatz kann eine ganze Reihe neuer bzw. lange unbeantworteter Fragen angegangen werden, die auf die Daten aus einzelnen Trials angewiesen sind, wie etwa die Frage nach den Auswirkungen neuronaler Trial-zu-Trial-Variabilität auf Kognition und Verhalten (siehe z.B. Yu et al. 2009).

Vor Kurzem haben wir diese Strategie genutzt, um neuronale Dynamiken im präfrontalen Kortex der Ratte über einzelne Trials hinweg zu verfolgen, während die Tiere lernten, von einer alten auf eine neue Verhaltensregel umzuschalten (Durstewitz et al. 2010). Die Tiere wurden zunächst auf eine einfache Unterscheidungsregel trainiert, bei der sie einen von zwei möglichen Hebeln gemäß eines visuellen Hinweisreizes betätigen mussten (visuelle Regel). Ab einem bestimmten Trial wurde dann die Regel plötzlich und für die Tiere unerwartet so geändert, dass nun völlig unabhängig vom Hinweisreiz stets die Betätigung nur des einen oder des anderen Hebels (auf der rechten bzw. linken Seite) zur Belohnung führte (räumliche Regel, Abbildung 5A). Diese Art von Regelwechsellaufgabe ist auf einen intakten präfrontalen Kortex angewiesen, wie bereits in früheren Studien gezeigt wurde. Die gesamte Aufgabe wurde so konstruiert, dass sowohl eine ausreichende Anzahl an Trials mit der ersten (visuellen) Regel als auch das Umlernen auf die zweite (räumliche) Regel innerhalb eines Tages erfolgen können, sodass während des gesamten Regelwechsels aller Wahrscheinlichkeit nach dieselbe Neuronenpopulation erfasst wird. Wie in Abbildung 5B zu sehen ist, sind die beiden Regeln nach Erlernen in deutlich unterschiedlichen Bereichen des neuronalen Zustandsraums repräsentiert. Unser Hauptinteresse galt nun der Frage, in welcher Form sich die neuronale Populationsaktivität beim Umschalten von der alten auf die neue Regel ändert, insbesondere ob dies in gradueller Weise (über die gesamte Lernphase hinweg) oder eher abrupt geschehen würde. Detaillierte statistische Analysen von Lernkurven in Verhaltensexperimenten in der Gruppe von Randy Gallistel an der Rutgers Universität, New Brunswick, haben vor Kurzem gezeigt, dass in verschiedenen klassischen und operanten Konditionierungsaufgaben sehr plötzliche Veränderungen in den Verhaltensleistungen auftreten können. Dies widerspricht der weit verbreiteten Ansicht, dass die meisten Lernprozesse in Tieren relativ langsam ablaufen und sich Assoziationen zwischen Stimuli, Reaktionen und Umwelt-Feedback in einem eher inkrementellen Prozess durch graduelle Veränderungen von Synapsenstärken bilden.

In Einklang mit den Ergebnissen der Gallistel-Gruppe fanden wir ebenfalls scharf

definierte Wendepunkte in der Verhaltensleistung, d.h. es gab häufig keine weichen allmählichen Übergänge zwischen einem zufälligen Reaktionsniveau und Beherrschung der neuen Regel, sondern eher sprunghafte Veränderungen innerhalb einiger weniger Trials. Um die Art der Übergänge auf neuronaler Ebene zu quantifizieren, wurden für jeden Trial die Abstände der neuronalen Trajektorie zu den beiden regelrepräsentierenden stationären Zuständen berechnet (Abbildung 5B). Bei einem graduellen Lernprozess würde man erwarten, dass sich der neuronale Zustand nur langsam von der einen Regelrepräsentation zur anderen bewegt, d.h. dass die Distanz zur visuellen Regel langsam anwächst, während die zur räumlichen Regel sinkt. Distanzen im neuronalen Zustandsraum wurden dabei als Mahalanobis-Distanzen definiert, die man sich als auf die Datenstreuung innerhalb der Gruppen normalisierte euklidische Abstände zwischen zwei Gruppenmittelwerten vorstellen kann (die Mahalanobis-Distanz entspricht in der Tat der euklidischen Distanz, nachdem alle Variablen auf eine Varianz von Eins normiert und de-korreliert wurden). Anders als der euklidische Abstand berücksichtigt die Mahalanobis-Distanz also gewissermaßen auch die statistische Unsicherheit über die genaue Position der neuronalen Zustände, oder auch das Faktum, dass stationäre (z.B. regelrepräsentierende) Zustände schon allein aufgrund der Systemdynamik (unabhängig von statistischer Unsicherheit) geometrisch ausgedehnte Objekte sein können. Zur Mahalanobis-Distanz tragen am stärksten diejenigen Richtungen im Zustandsraum bei, entlang derer die mittleren Abstände zwischen relevanten Punktgruppen am größten und die Variation innerhalb dieser Gruppen am geringsten ist. Dies erinnert an das weiter oben eingeführte Fishersche Diskriminationskriterium, und tatsächlich sind Klassifikationen auf Basis von Mahalanobis-Distanzen (mit gepoolter Kovarianzmatrix) formal äquivalent zu einer linearen Diskriminanzanalyse (unterschiedliche a-priori Wahrscheinlichkeiten nicht berücksichtigend).

Abbildung 5C zeigt die Trial-Zeitreihe der Differenz S der Mahalanobis-Distanzen der jeweils aktuellen neuronalen Zustände zu den stationären (nach Lernerfolg) regelrepräsentierenden Zuständen (d.h. $S_i = D_i^{\text{visuell}} - D_i^{\text{räumlich}}$). Wie man der Abbildung entnehmen kann, zeigt dieses Maß keinen graduellen Anstieg, der sich über die gesamte Lernphase erstreckt, sondern eine relativ sprunghafte Veränderung bei etwa Trial 74. Diese Aussage lässt sich auf verschiedene Weise statistisch formalisieren. Eine dieser Formalisie-

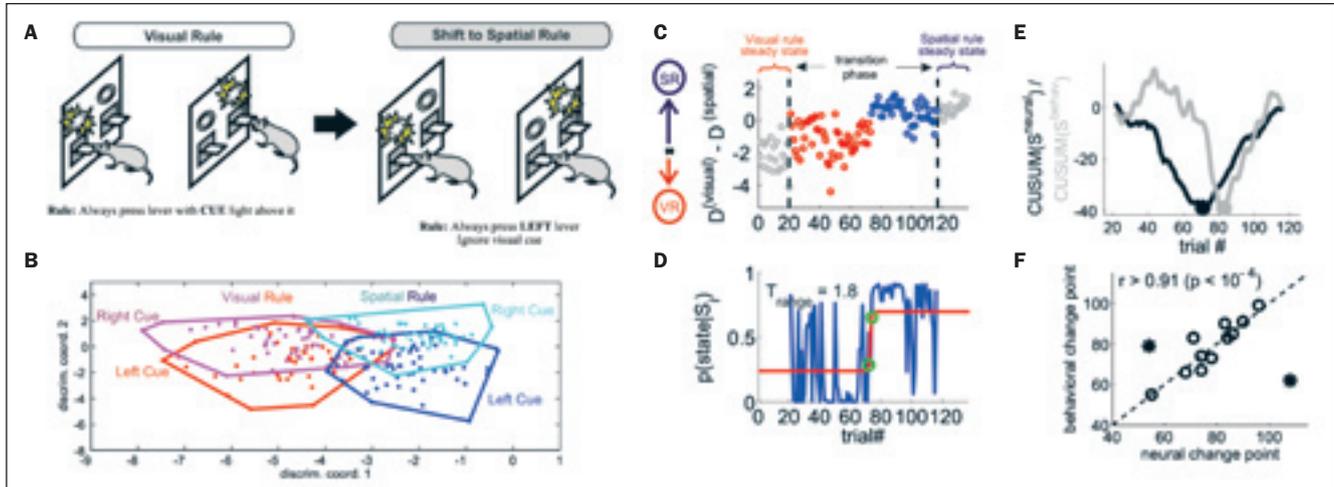


Abb. 5: Einzel-Trial-Analyse von Übergängen zwischen den neuronalen Repräsentationen verschiedener Regeln während einer Umlernaufgabe. **A)** Illustration des Versuchsaufbaus: Die Ratten führen zunächst 20 Trials nach einer zuvor gelernten Regel durch, in der ein visueller Hinweisreiz den korrekten Hebel indiziert. Nach 20 Trials auf dieser visuellen Regel wurden die Belohnungskontingenzen so geändert, dass völlig unabhängig vom Hinweisreiz immer derselbe Hebel (d.h. immer links oder rechts) gedrückt werden musste (räumliche Regel). **B)** Differenzierung der beiden Verhaltensregeln (rötliche und bläuliche Punkte) und der beiden Hinweisreize (hellere oder dunklere Punkte) durch die neuronale Populationsaktivität während des stationären (gut gelernten) Zustandes in der Regelwechsellernaufgabe. Gezeigt ist eine zweidimensionale Projektion des höherdimensionalen Raums der instantanen Feuerraten, die mithilfe der FDA (vgl. Abb. 2C) erzeugt wurde, um Unterschiede zwischen den Regeln und Hinweisreizen möglichst deutlich sichtbar zu machen. Die vier Gruppen umschließenden Linien sind die konvexen Hüllen der jeweiligen Punktwolken, stellen also die maximale Datenausdehnung in jeder Gruppe dar. **C)** Differenz zwischen den Mahalanobis-Distanzen zwischen dem aktuellen neuronalen Zustand und den beiden regelrepräsentierenden stationären Zuständen, aufgetragen als Funktion der Anzahl von Trials. Die beiden stationären Zustände definierenden Bereiche sind durch vertikale gestrichelte Linien gekennzeichnet. Mithilfe eines Hidden Markov-Modells (HMM) lassen sich zwei verschiedene Zustände identifizieren (rote und blaue Kreise), die durch einen recht scharfen Übergang nahe Trial 74 getrennt sind. **D)** Bedingte Wahrscheinlichkeit für das Vorliegen des der räumlichen Regel entsprechenden Zustandes (wie über das HMM identifiziert) als Funktion der Trialanzahl. Um die Steilheit des Übergangs zu bestimmen, wurde eine logistische (Sigmoid-) Funktion an diese Wahrscheinlichkeiten angepasst. Der Bereich der x-Achse (d.h. die Anzahl an Trials), die dem y-Achsenabschnitt entspricht, in dem die angepasste Funktion von 10% auf 90% ihres Maximalwertes klettert (markiert durch die grünen Kreise), wurde als Teststatistik (T_{range}) verwendet. **E)** Eine andere Möglichkeit diese Zeitreihe zu repräsentieren besteht darin, die Abweichung der Distanzendifferenz vom Mittelwert zu kumulieren (siehe Text) und als Funktion der Trialanzahl aufzutragen (schwarze Kurve). Die Kumulation verringert die Variabilität in der Zeitreihe und Übergangspunkte (schwarzer Kreis) in der ursprünglichen Zeitreihe sind leicht als Extrema der kumulierten Zeitreihe zu erkennen. Die graue Kurve (skaliert auf den Minimalwert der neuronalen Kurve) zeigt dieselbe Darstellung für die Verhaltensleistung, und der graue Kreis markiert den entsprechenden Übergangspunkt. **F)** In 11 der 13 erhobenen Datensätze stimmten die Zeitpunkte der Übergänge in den neuronalen und den Verhaltensdaten bemerkenswert gut überein. Die beiden Ausnahmen (durch Sterne markiert) stammen von Datensätzen, die eine insgesamt geringe Variabilität in der neuronalen Zeitreihe aufwiesen, sodass die Übergangspunkte nicht gut lokalisiert werden konnten, bzw. stammen von einem Tier mit schlechter Verhaltensleistung. Nachdruck mit freundlicher Genehmigung aus Durstewitz et al. (2010), Neuron (Copyright: Cell Press, Elsevier).

rungen gründet auf der Annahme, dass die Zeitreihe tatsächlich von einer an sich nicht direkt beobachtbaren Abfolge neuronaler Zustände erzeugt wird. D.h., dass sich das neuronale System in jedem Trial in einem (an sich unbeobachteten) Zustand K befindet, in dem die direkt beobachteten Werte S mit einer bedingten Wahrscheinlichkeit $p(S|K)$ auftreten. Nimmt man an, dass der aktuelle Zustand K_i nur vom vorhergehenden Zustand K_{i-1} abhängt, spricht man von einem Hidden Markov-Modell (HMM) erster Ordnung. Ein HMM ist eindeutig bestimmt durch die Matrix der Übergangswahrscheinlichkeiten zwischen den Zuständen K und den bedingten Wahrscheinlichkeitsverteilungen $p(S|K)$. Solche Modelle werden gewöhnlich mithilfe des Viterbi-Algorithmus an die

Daten angepasst. Es gibt bereits mehrere Beispiele, in denen HMM zur Bestimmung von Zustandsübergängen in multiplen Einzelzelleitungen verwendet wurden (s. z.B. Jones et al. 2007). Die Farbcodierung in Abbildung 5C entspricht den Zuständen, die auf diese Weise identifiziert wurden. Änderungen des Farbcodes entsprechen also Wendepunkten in der neuronalen Dynamik in der Sequenz der Trials. Die Geschwindigkeit des Übergangs in der neuronalen Dynamik lässt sich nun durch Betrachtung der bedingten Wahrscheinlichkeiten $p(K_i = \text{räumliche Regel} | S_i)$ genau quantifizieren, d.h. der Wahrscheinlichkeiten dafür, dass sich das System im die neue räumliche Regel repräsentierenden Zustand K_i befindet, gegeben die beobachtete neuronale Distanzendifferenz S_i . Bei mindestens der

Hälfte der 13 untersuchten Tiere stieg diese Wahrscheinlichkeit innerhalb nur weniger Trials sprunghaft an (Abbildung 5D). Teststatistisch ließ sich dies absichern, indem die Geschwindigkeit der Zustandsübergänge in den Originaldaten mit Bootstrap-Daten verglichen wurde, in denen die Übergangspunkte zufällig entlang der Zeitreihe verschoben wurden. Die durch die HMM-Analyse gefundenen Übergangspunkte sind also tatsächlich besondere, singuläre Punkte, die nicht durch zufällige Fluktuationen erklärt werden können, wie sie auch an anderen Stellen entlang der Zeitreihe auftreten können.

Diese Schlussfolgerung wurde noch durch ein weiteres statistisches Verfahren untermauert, das unter dem Namen Change-Point-Analyse (CP) bekannt ist. Bei diesem



Verfahren wird die Teststatistik meist aus den kumulierten Differenzen der Werte S_i zum Mittelwert der Zeitreihe gebildet. Eine solche Statistik,

$$CUSUM(S_j) = \sum_{j \leq i} (S_j - \langle S \rangle)$$

ist in Abbildung 5E als Funktion der Trials abgebildet. In dieser Darstellung zeigen sich Wendepunkte (change-points) als Minima oder Maxima der Kurve: Solange S_i unterhalb des Mittelwerts bleibt, fällt die Kurve ab, während sie stetig ansteigt für $S_i > \langle S_i \rangle$. Nach Abzug langsamer, sich über die gesamte Zeit erstreckender Änderungen von der ursprünglichen Zeitreihe (Detrending), sollte dieses Maß um Null herum fluktuieren, sofern die neuronale Dynamik keine Zustandsübergänge aufweist, wohingegen abrupte Übergänge von geringen zu hohen S_i -Werten zu deutlichen Minima in den Kurven führen sollten. Daher kann man die größte Abweichung der Kurve von Null,

$$T_{CP} = \max_i \left| \sum_{j \leq i} (S_j - \langle S \rangle) / M \right|,$$

als Indikator für die Existenz von Wendepunkten verwenden. Um die Signifikanz der so gewonnenen T_{CP} Werte zu testen und Konfidenzintervalle für die genaue Position der Wendepunkte (d.h. ihre zeitliche Präzision) zu ermitteln, kann man phasenrandomisierte Bootstrap-Daten verwenden, wie schon weiter oben kurz eingeführt. Diese Bootstrap-Daten erhalten die Verteilung und, wichtiger noch, auch die Autokorrelationen der ursprünglichen Zeitreihe (bzw., äquivalent dazu, ihr Frequenzspektrum). Diese Bootstrap-Daten enthalten also alle linearen Komponenten und Fluktuationen der Originaldaten, nicht jedoch sprunghafte und über die Zeit konsistente Veränderungen im Mittelwert, wie sie für plötzliche Übergänge in der neuronalen Dynamik charakteristisch sind. Tatsächlich wies mehr als die Hälfte der originären Zeitreihen gegenüber den Bootstrap-Daten signifikant erhöhte T_{CP} -Werte auf, und der Wendepunkt konnte ferner in 5/13 Datensätzen mit 95%-iger Wahrscheinlichkeit innerhalb eines Intervalls von nur 6 Trials lokalisiert werden. Außerdem waren die in der neuronalen Dynamik identifizierten Wendepunkte zeitlich eng korreliert mit den im Verhalten identifizierten (Abbildung 5F). Insgesamt weisen diese Einzel-Trial-Analysen sowohl auf neuronaler als auch auf Verhaltensebene also darauf hin, dass die Tiere ihre Verhaltensstrategie relativ plötzlich an die neue Regel anpassen, fast so als hätten sie einen plötzlichen Moment der Einsicht gehabt.

Zusammenfassend zeigen diese Beispiele, wie gleichzeitige Ableitungen von vielen Neuronen zusammen mit geeigneten statistischen Analyseverfahren genutzt werden können, um Phänomenen auf der Einzeltrial-Ebene auf den Grund zu gehen, die ansonsten im Rauschen verborgen bleiben würden.

Ausblick: Rekonstruktion von neuronalen Trajektorien und gerichteter Aktivität im Zustandsraum

Abbildung 3B zeigt, wie sich die neuronale Populationsaktivität gemäß verschiedener kognitiv definierter Abschnitte einer Verhaltensaufgabe im neuronalen Zustandsraum gruppiert. Aus multiplen Einzelzelleableitungen lassen sich aber noch sehr viel mehr Informationen über die Systemdynamik extrahieren als in dieser Abbildung dargestellt. Zum einen ist es aus der Sicht der Theorie dynamischer Systeme von großer Bedeutung zu wissen, wie genau sich die Aktivität zwischen verschiedenen Zuständen im Zustandsraum *zeitlich entwickelt*, d.h., wie genau die neuronalen Trajektorien verlaufen, die verschiedene Aktivitätsmuster miteinander verbinden. Mazor und Laurent (2005) zum Beispiel benutzten einen solchen Ansatz um zu zeigen, dass sehr viel mehr Information über einen sensorischen (olfaktorischen) Stimulus in der *transienten* neuronalen Dynamik enthalten ist als in den stimulus-bedingten stationären Zuständen, in die das System letztlich konvergiert. Genauer gesagt waren die mit verschiedenen olfaktorischen Stimuli assoziierten Trajektorien im neuronalen Zustandsraum in der transienten Phase weiter voneinander entfernt (besser separiert) als in den Fixpunkten (stationären Zuständen), die nach etwa zwei bis drei Sekunden Reizpräsentation erreicht wurden.

Ein weiteres zentrales Konzept in den theoretischen Neurowissenschaften ist die Idee, dass neuronale Berechnungsoperationen als Bewegung neuronaler Trajektorien zwischen verschiedenen Attraktorzuständen implementiert sind. Attraktorzustände kann man sich als stabile Muster neuronaler Aktivität denken, auf die die neuronale Dynamik mit der Zeit zukonvergiert, an denen sie für einige Zeit persistiert und die robust gegenüber (kleinen) Störungen sind. Die aktive Aufrechterhaltung von Informationen über Stimuli oder Reaktionen bei Arbeitsgedächtnisaufgaben oder die räumlichen Repräsentationen im Hippocampus zum Beispiel wurden oft mithilfe neuronaler Attraktoren erklärt. Kognitive Prozesse wie z.B. der Abruf einer zuvor gelernten Gedächtnissequenz können in diesem Rahmen als ein sequenzielles Ablaufen dieser Attraktorzustände verstanden werden. Simultane Einzelzelleableitungen in Verbindung mit

sophistizierten statistischen Methoden für die Rekonstruktion von Zustandsräumen können solche Attraktorzustände visualisieren und dingfest machen. Ein konzeptuelles Problem dabei ist jedoch, dass die neuronale Dynamik hinreichend ‚entfaltet‘ sein muss, um die für Attraktorzustände definitorische Eigenschaft der Aktivitätskonvergenz nachweisen zu können (Abbildung 6): Da selbst simultane Messungen von 20-100 Neuronen letztlich nur einen sehr kleinen Ausschnitt des gesamten an der Aktivitätsdynamik beteiligten kortikalen Netzwerkes erfassen, werden die neuronalen Trajektorien des zugrunde liegenden (gesamten) dynamischen Systems in einen sehr viel niedrigerdimensionalen Raum projiziert (dem experimentell erfassbaren), in dem die Eindeutigkeit über die Richtungen der Aktivitätsänderungen verloren gehen kann. D.h., in diesem experimentell gemessenen, geringdimensionalen Ausschnitt des gesamten Zustandsraumes sind die Trajektorien häufig so vermengt und ineinander gefaltet, dass sie sich oft (annähernd, in Relation zum Rauschen) schneiden und es unmöglich wird, einen konsistenten Fluss der Aktivität in eine der Richtungen auszumachen (Abbildung 6). So wird ein möglicherweise klar konvergierender Aktivitätsfluss im eigentlichen hochdimensionalen neuronalen Raum in der geringdimensionalen experimentellen Projektion zu einem so ungeordneten Durcheinander von Flussrichtungen, dass keine attrahierenden Zustände mehr feststellbar sind. Eine mögliche Lösung für dieses Problem besteht darin, den geringdimensionalen experimentell erfassten Raum wieder in einen sehr viel höherdimensionalen Raum zu transferieren, indem aus den gemessenen Größen (neuronalen Aktivitätswerten) neue Variablen konstruiert werden, die dann als zusätzliche Dimensionen dem ursprünglich erfassten Raum hinzugefügt werden (Abbildung 6). In diesem Sinne haben wir wie in einer kürzlichen Studie (Balaguer-Ballester et al., in Vorbereitung) den ursprünglich abgeleiteten Aktivitätsraum um zeitversetzte Versionen $v_i(t-\tau)$ der ursprünglichen Variablen $v_i(t)$, sowie durch Interaktionsterme höherer Ordnung wie etwa $v_i(t-\tau_i) \times v_j(t-\tau_j)^2$, erweitert. Auf diese Weise wurde es möglich, den Fluss, also die Richtung der neuronalen Aktivitätsänderungen, soweit zu ‚entfalten‘, dass die kognitiv relevanten Attraktorzustände vollständig aufgelöst werden konnten (Abbildung 6). Ein Problem hierbei ist allerdings, dass die rekonstruierten Zustandsräume so extrem hochdimensional werden (bis zu mehreren Tausend Dimensionen), dass es spezieller Algorithmen bedarf (sogenannte Kernel-Methoden, siehe z.B. Hastie et al. 2009), um in diesen Räumen mathematische Operationen



Spektrum Sachbücher

Bildungsfutter und Lesespaß in einem!

Spektrum
AKADEMISCHER VERLAG
Sachbuch

► Denk- und Diskussionsstoff zur Bildungsreform



Neu!

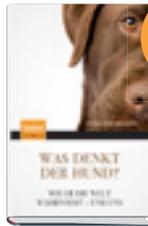
1. Aufl. 2010, 276 S., 56 Abb., geb.
€ (D) 19,95 / € (A) 20,51 / CHF 27,-
ISBN 978-3-8274-2677-2

Manfred Spitzer Medizin für die Bildung

Was kann die Bildung von der Medizin lernen? – Sehr viel! So die überraschende Antwort dieses Buchs. Denn es gibt für die Bildung ebenso einen Weg aus der Krise wie für den entzündeten Blinddarm: indem man die richtigen Diagnosen stellt und die richtigen Therapien sorgfältig erforscht. Damit unsere Kinder gut durch die Schule kommen, sollten wir nicht auf politische Reformen hoffen, sondern auf das Wissen über Lernen und Lernerfolg setzen.

In diesem provozierenden und zugleich ermutigenden Buch geht es um nichts weniger als eine neue Sicht von Bildung. Nicht Leistungsziele und Wissenskanons sind gefragt, sondern die Förderung von Neugier und der Lust am Lernen, die auch die Kraft zum nachhaltigen Üben stiftet. An ganz konkreten Beispielen wird aufgezeigt, wie Bildung – von Geburt an – funktioniert.

► Was wissen Hunde? Wie denken sie?



Neu!

1. Aufl. 2010, 390 S.
24 Abb., geb. m. SU
€ (D) 29,95 /
€ (A) 30,79 / CHF 40,50
ISBN 978-3-8274-2459-4

Alexandra Horowitz Was denkt der Hund?

Dieses Buch wirft einen unbefangenen Blick auf die Welt der Hunde – aus deren Perspektive. Als Kognitionspsychologin und Hundeliebhaberin ist die Autorin begierig zu erfahren, was ihr Hund und andere Hunde denken, wissen und fühlen und wie sie die Welt erfahren. Klar, verständlich und amüsant führt sie den Leser in die perzeptuellen und kognitiven Fähigkeiten der Hunde ein.

► Warum Menschen an übernatürliche Phänomene und Magie glauben



Neu!

1. Aufl. 2010, 361 S.
22 Abb., geb. m. SU
€ (D) 24,95 /
€ (A) 25,65 / CHF 33,50
ISBN 978-3-8274-2543-0
Erscheint: Oktober 2010

Bruce M. Hood übernatürlich? natürlich!

Die Mehrheit der Weltbevölkerung ist religiös oder glaubt an übernatürliche Phänomene. Viele von uns drücken jemandem die Daumen, klopfen auf Holz oder meiden schwarze Katzen. Woher rührt dieses übernatürliche Gedankengut? Werden wir von unseren Eltern, von Kirchen und Medien indoktriniert, oder entstehen diese Glaubensinhalte auf andere Weise? In *übernatürlich? natürlich!* gewährt uns der mehrfach ausgezeichnete Kognitionspsychologe Bruce M. Hood tiefe Einblicke in die Wissenschaft des Glaubens an das Übernatürliche.

Das neue Buch von Gerhard Roth

► Was unterscheidet den Menschen von anderen intelligenten Tieren?



Neu!

1. Aufl. 2010, 434 S.
54 Abb., geb. m. SU
€ (D) 24,95 /
€ (A) 25,65 / CHF 33,50
ISBN 978-3-8274-2147-0

Gerhard Roth Wie einzigartig ist der Mensch?

Wie dieses Buch zeigt, haben sich Wahrnehmungs- und Erkenntnisleistungen, Intelligenz, Geist und Bewusstsein im Laufe der Evolution allmählich entwickelt – in deutlicher Parallelität und gegenseitiger Bedingtheit. Gerhard Roth beleuchtet insbesondere die neuen empirischen Einsichten aus dem Bereich der Kognitionsforschung an Tieren und am Menschen sowie der Hirnforschung. Sie haben die Idee einer Ko-Evolution von Sinnesorganen, Nervensystemen und Gehirnen einerseits und des Wahrnehmungs- und Erkenntnisvermögens sowie schließlich des Entstehens von Geist-Bewusstsein überhaupt erst plausibel gemacht.



Gerhard Roth, Direktor am Institut für Hirnforschung (Uni Bremen), zählt zu den bekanntesten Neurowissenschaftlern Deutschlands. Als erfolgreicher Sachbuchautor ist er regelmäßig Gast von Fernseh- und Rundfunksendungen.

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



sinnvoll durchführen zu können. Solche Ansätze sind jedoch im Bereich der nichtlinearen Dynamik (sogenannte Einbettungstheoreme, Sauer 1991) und statistischen Lerntheorie gut etabliert. Derartige Ansätze ermöglichen einen weitaus detaillierteren Blick auf die neuronale Dynamik und damit auch die neuronale Implementation kognitiver Prozesse.

Literatur

- Balaguer-Ballester, E., Lapish, C., Seamans, J.K. und Durstewitz, D.: Attracting Dynamics of Prefrontal Cortex Ensembles During Memory-Guided Decision-Making. In preparation.
- Broome, B.M., Jayaraman, V. und Laurent, G. (2006): Encoding and decoding of overlapping odor sequences. *Neuron* 51: 467-482.
- Compte, A., Constantinidis, C., Tegnér, J., Raghavachari, S., Chafee, M.V. et al. (2003): Temporally Irregular Mnemonic Persistent Activity in Prefrontal Neurons of Monkeys During a Delayed Response Task. *J Neurophysiol* 90: 3441-3454.
- Durstewitz, D., Vitoz, N.M., Floresco, S.B. und Seamans, J.K. (2010): Abrupt transitions between prefrontal neural ensemble states accompany behavioral transitions during rule learning. *Neuron* 66: 438-448.
- Hastie, T., Tibshirani, R. und Friedman, J. (2009): *Elements of Statistical Learning: Data Mining, Inference and Prediction* (Second Edition, New York: Springer-Verlag).
- Haynes, J.D. und Rees, G. (2006): Decoding mental states from brain activity in humans. *Nat Rev Neurosci.* 7: 523-534.
- Jones, L.M., Fontanini, A., Sadacca, B.F., Miller, P. und Katz, D.B. (2007): Natural stimuli evoke dynamic sequences of states in sensory cortical ensembles. *Proc. Natl. Acad. Sci. USA.* 104: 18772-18777.
- Krzyszowski, W.J. (2000): *Principles of Multivariate Analysis: A User's Perspective* (Oxford: Oxford University Press).
- Lapish, C.L., Durstewitz, D., Chandler, L.J. und Seamans, J.K. (2008): Successful choice behavior is associated with distinct and coherent network states in anterior cingulate cortex. *Proc. Natl. Acad. Sci. USA.* 105: 12010-12015.
- Mazor, O. und Laurent, G. (2005): Transient dynamics versus fixed points in odor representations by locust antennal lobe projection neurons. *Neuron* 48: 661-673.
- Ohirohuan, E., Mechler, F., Purpura, K.P., Schmid, A.M., Hu, Q. und Victor, J. (2010): Sparse coding and high-order correlations in fine-scale cortical networks. *Nature* 466: 617-621.
- Roweis, S.T. und Saul, L.K. (2000): Nonlinear dimensionality reduction by locally linear embedding. *Science* 290: 2323-2326.
- Sauer, T., Yorke, J. und Casdagli, M. (1991): Embedology. *J. Stat. Phys.* 65: 579-616.
- Tenenbaum, J.B., de Silva, V. und Langford, J.C. (2000): Global Geometric Framework for Non-linear Dimensionality Reduction. *Science* 290: 2319-2323.
- Yu, B.M., Cunningham, J.P., Santhanam, G., Ryu, S.I., Shenoy, K.V. und Sahani, M. (2009): Gaussian-process factor analysis for low-dimensional single-trial analysis of neural population activity. *J. Neurophysiol.* 102: 614-635.

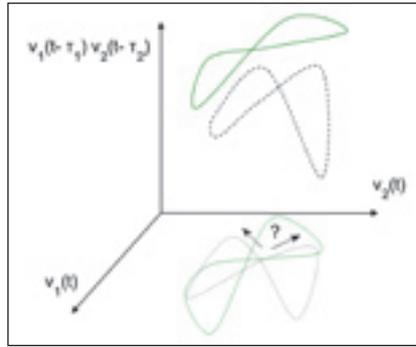


Abb. 6: Entfaltung von Trajektorien neuronaler Populationsaktivität durch Erweiterung des experimentell gegebenen Zustandsraumes. Das Schema zeigt zwei neuronale Trajektorien, die im unteren Teil der Abbildung auf eine Ebene projiziert sind, die von den instantanen Feuerraten zweier abgeleiteter Neurone aufgespannt wird. Die aus einem eigentlich höherdimensionalen System stammenden Trajektorien schneiden sich in der zweidimensionalen Projektion häufig, sodass an mehreren Punkten die zeitliche Entwicklung des Systems nicht eindeutig bestimmt ist (angedeutet durch die beiden Pfeile und das Fragezeichen). Es ist daher nicht möglich, etwa die Konvergenz der Trajektorien auf einen möglichen Attraktorzustand zu untersuchen. Wenn man jedoch eine dritte Achse hinzufügt, die dem Produkt aus zwei zeitversetzten Werten der Originalvariablen, $v_1(t-\tau_1)$ und $v_2(t-\tau_2)$, entspricht, werden die Trajektorien so voneinander getrennt ('entfaltet'; oberer Teil des Schemas), dass die zeitliche Entwicklung rekonstruiert werden kann. Auf diese Weise können fehlende Dimensionen des experimentell bestimmten Zustandsraumes durch Kombinationen gemessener Variablen ersetzt werden.

Danksagung

Diese Arbeit wurde mit Mitteln der Deutschen Forschungsgemeinschaft an DD (Du 354/5-1 & 6-1) und des Bundesministeriums für Bildung und Forschung (BMBF, 01GQ1003B) im Rahmen der Bernstein Center for Computational Neuroscience gefördert. Wir danken unseren kanadischen Kooperationspartnern und Ko-Autoren der Originalpublikationen, Jeremy Seamans, Christopher Lapish, Nicole Vitoz und Stan Floresco, herzlich für die Bereitstellung der experimentellen Daten für die hier besprochenen Analysen. Ferner danken wir Loreen Hertäg und Joachim Hass für die freundliche Übersetzung der englischen Version dieses Artikels.

Kurzbiografien

Daniel Durstewitz studierte Psychologie mit Schwerpunkt Statistik und Nebenfach Mathematik an der Technischen Universität Berlin (1989 bis 1994). Von 1994 bis 1998 war er Doktorand im Graduiertenprogramm „Kognition, Gehirn und neuronale Netze“ an der Ruhr-Universität Bochum. Von 1998 bis 2000 war er Postdoktorand (research associate) am Salk Institute for Biological Studies (Computational Neurobiology Lab) in La Jolla, USA. Von 2001 bis 2005 arbeitete er als Juniorgruppenleiter (Computational Neuroscience Lab) im Rahmen des Emmy-Noether-Programms der DFG am Institut für Kognitive Neurowissenschaften der Ruhr-Universität Bochum. Von 2005 bis 2008 war er Reader for Computational Neuroscience am Centre for Theoretical & Computational Neuroscience an der Universität Plymouth in Großbritannien. Seit Oktober 2008 hat er im Rahmen des Heisenberg-Programms eine Gruppenleiterstelle am Zentralinstitut für Seelische Gesundheit in Mannheim inne und ist Koordinator des Bernsteinzentrums für Computational Neuroscience Heidelberg-Mannheim.

Emili Balaguer-Ballester studierte von 1992 bis 1997 Physik (Theoretische Physik) an der Universität Valencia in Spanien. Von 1998 bis 2001 war er Doktorand an der Universität Valencia in der Abteilung für Elektroingenieurwesen (Physik) und Pflanzenbiologie (Fakultät für Biologie), wo er an der Analyse und Verlaufsvorhersage atmosphärischer Schadstoffe arbeitete. Von 2001 bis 2005 war er als wissenschaftlicher Mitarbeiter in der Abteilung für Künstliche Intelligenz und Maschinelles Lernen bei der Firma TISSAT (ein in Valencia, Spanien, ansässiges Software-Unternehmen) beschäftigt (Datenbankauswertung). Von 2005 bis 2008 war er Postdoktorand am Centre for Theoretical and Computational Neuroscience an der Universität Plymouth, Großbritannien. Seit Dezember 2008 ist er Senior Postdoktorand am Zentralinstitut für Seelische Gesundheit.

Korrespondenzadresse

Dr. Daniel Durstewitz
 Bernstein Center for Computational
 Neuroscience Heidelberg-Mannheim
 Zentralinstitut für Seelische Gesundheit
 J 5
 68159 Mannheim
 Tel.: +49 621 1703 3401
 Fax: +49 621 1703 2005
 E-Mail: daniel.durstewitz@zi-mannheim.de

ARTIKEL DES QUARTALS

Vorgestellt von Hartwig Spors, Max-Planck-Institut für Biophysik, Max-von-Laue-Str. 3, 60438 Frankfurt am Main

Olfactory Coding with Patterns of Response Latencies

Stephan Junek, Eugen Kludt, Fred Wolf und Detlev Schild

Erschienen in *Neuron* 67 (2010): 872-884.

Eine der wichtigsten Funktionen unseres zentralen Nervensystems ist es, eine immense Zahl verschiedener Reize unserer Umwelt zu detektieren und zu unterscheiden. Wie werden diese Stimuli von unseren sensorischen Systemen möglichst robust und effizient codiert? Die hier vorgestellte Arbeit von Junek et al. widmet sich vor allem der Frage, welche Eigenschaften der Muster elektrischer neuronaler Aktivität die sensorischen Stimuli am besten repräsentieren. Dies wurde am Beispiel des olfaktorischen Bulbus der Krallenfroschkaulquappe (*Xenopus laevis*) untersucht. Die Arbeit von Stephan Junek und Kollegen zeichnet sich sowohl durch technische und konzeptionelle Fortschritte als auch durch ausgefeilte Quantifizierung der qualitativ hochwertigen Daten aus. Durch Korrelation einer Reihe ethnologisch relevanter Stimuli (Aminosäuren und Amphibiennahrung) in verschiedenen Konzentrationen und der jeweils durch sie hervorgerufenen Aktivitätsmuster im Bulbus olfactorius wurde der Informationsgehalt der neuronalen Repräsentationen untersucht. Da Informationen von einer zur nächsten Gehirnregion durch Aktionspotenziale (AP) übertragen werden, wurden deren Zahl und der Zeitpunkt des ersten evozierten AP genauer untersucht. Ein von Junek et al. aufgebautes konfokales Mikroskop mit einer maximalen Bildrate von 100 Hz erlaubte es, Veränderungen der Kalziumkonzentration von mehreren Dutzend Neuronen mit hoher zeitlicher Auflösung abzuleiten. Simultane optische und elektrische Ableitung einzelner Neurone diente der Kalibrierung der konfokal gemessenen Veränderungen der Kalziumkonzentration. Der Zeitpunkt des ersten AP wurde mit einer Abweichung von weniger als 10ms, der Bildwiederholungsrate, bestimmt. Dekonvolution (Entfaltung) der Kalziumantworten diente der Abschätzung der instantanen AP-Frequenz.

AP-Latenz und AP-Frequenz gehören zu den häufig untersuchten Eigenschaften

sensorischer Antworten und zu den aus theoretischer Sicht mehr oder minder geeigneten Informationsträgern: Die durchschnittliche Zahl der in einem festgelegten Zeitfenster ausgelösten AP (firing rate) von Neuronen ist besonders dann ein guter Prädiktor verschiedener Stimuli, wenn das festgelegte Zeitfenster lang genug ist und wenn genügend Neurone zur Verfügung

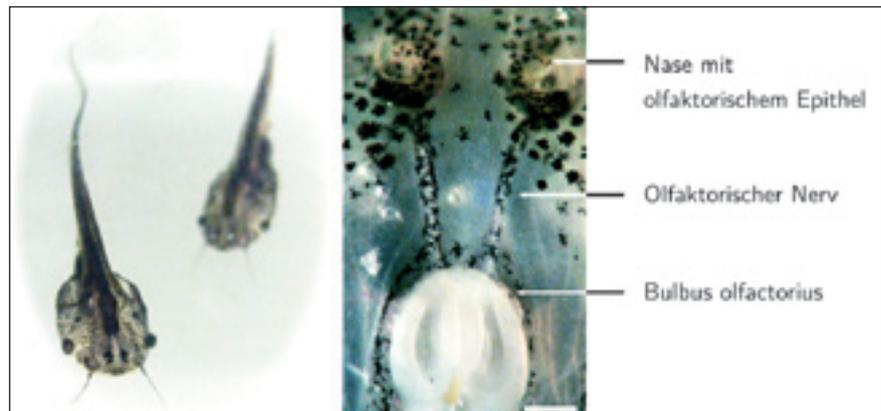


Abb. 1: Die Untersuchungen wurden an Kaulquappen der Gattung *Xenopus laevis* ausgeführt (links). Eine Schnittpräparation des olfaktorischen Systems (rechts) erlaubt die Präsentation von Duftstoffen und gleichzeitig die Untersuchung der räumlich-zeitlichen Antwortmuster der Neurone des *Bulbus olfactorius* (siehe auch Abb. 2).

stehen. Ein Referenzsignal zur Bestimmung des Zeitpunkts ‚Null‘ erscheint zur Codierung durch Feuerraten nicht nötig zu sein. Psychophysische Verhaltenstest z.B. mit Mäusen haben jedoch gezeigt, dass die zur Geruchsunterscheidung notwendige Zeit inklusive der Zeit für sensorische Transduktion und Ausführung der adäquaten motorischen Antwort im Bereich von wenigen 100 Millisekunden liegt (Abraham et al. 2004). Bei Beschränkung auf die AP-Frequenz könnte also die Bandbreite zur Codierung vieler Stimuli nicht ausreichen. Sind die Latenzmuster der Neurone doch der bessere Prädiktor für verschiedene Stimuli und verschiedene Sti-

muluskonzentrationen? Die ausreichend genaue Bestimmung eines Referenzzeitpunktes hat hierfür entscheidende Bedeutung: Häufig werden Latenzen relativ zum Beginn eines Stimulus gemessen. Hierbei bleiben jedoch aktive ‚Sampling Vorgänge‘ (z.B. Sakkaden im optischen System, Schnüffeln im olfaktorischen System) und die Spontanaktivität des sensorischen Systems vor Stimulusapplikation unberücksichtigt (Arieli et al. 1996). Beide können die Art der evozierten Antworten entscheidend beeinflussen. Die Messung des aktiven Samplings kann dem Experimentator als externem Beobachter helfen (Cury and Uchida 2010) und könnte den decodierenden Neuronen der nachgeschalteten Gehirnregion in Form einer Efferenzkopie des aktiven Samplings vorliegen und als Referenz dienen. Ob im olfaktorischen System eine Efferenzkopie des Schnüffeln vorliegt ist umstritten. Relative Latenzen der einzelnen Neurone könnten also sowohl aktives Sampling als auch Spontanaktivität mitberücksichtigen. Sowohl theoretische (Tempotron, Gutig und Sompolinsky 2006; Feed-forward shunting inhibition, Thorpe et

al. 2001) als auch kombinierte theoretische und experimentelle Studien (Branco et al. 2010) bieten Decodierungsmechanismen zum Auslesen der relativen AP-Latenzen verschiedener Neurone an.

Experimentell kann jedoch die Codierung anhand relativer Latenzen nur untersucht werden, wenn von genügend Neuronen simultan abgeleitet wird. Stattdessen werden häufig sequenziell durchgeführte Ableitungen von verschiedenen Neuronen über Wiederholung derselben Stimuli in einem oder sogar über verschiedene Experimente kombiniert. Junek et al. ist es gelungen, von einer ausreichenden Zahl Neuronen mit hervorragendem Signal-

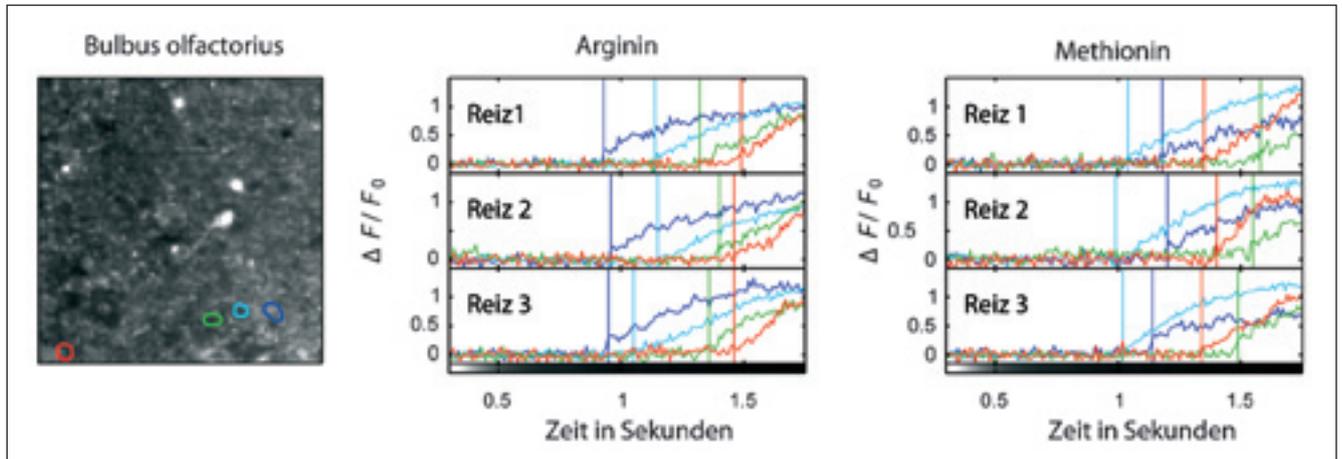


Abb. 2: Durch Färbung der Neurone mit einem kalziumsensitiven Farbstoff ist es möglich, die Aktivität vieler Neurone gleichzeitig zu untersuchen (links). Daneben sind die zeitlichen Aktivitätsverläufe von vier Neuronen (farblich in dem Übersichtsbild markiert) auf wiederholte Präsentation des Duftstoffs Arginin gezeigt. Die Neurone antworten in einer bestimmten zeitlichen Abfolge auf den Reiz (vertikale Linien). Wird ein anderer Duftstoff präsentiert (Methionin, rechts), ändert sich diese Reihenfolge. Dadurch können verschiedene Duftstoffe durch die gleiche Zellgruppe codiert werden.

Rausch-Abstand abzuleiten. Mittelung der Daten über Wiederholungen desselben Stimuli oder wiederholter Experimente konnte so vermieden werden. Die gemessenen relativen Latenzmuster waren in der Tat hoch korreliert, solange der Geruchsstimulus nicht verändert wurde. Da verschiedene Gerüche überlappende Gruppen von Neuronen aktivieren, konnten die Muster relativer Latenzen nicht nur über verschiedene Konzentrationen desselben Stimulus sondern auch über verschiedene Gerüche untersucht werden. Die Ähnlichkeiten der relativen Latenzmuster wurden durch Konzentrationsveränderungen signifikant herabgesetzt. Die Veränderung des Geruchs führte zu einer weiteren signifikanten Reduktion der Ähnlichkeiten der Latenzmuster. Dies belegt, dass die Latenzmuster in der Tat stimuluspezifische Information enthalten.

Im nächsten Schritt haben Junek et al. untersucht, ob die Information der Latenzmuster ausreicht, um die verschiedenen Stimuli zu identifizieren und gefragt, wie viele Neurone hierfür notwendig sind. Hierzu haben sie einerseits die Korrelationskoeffizienten nach Pearson und andererseits die Reihenfolge der Aktivierung (Rangkorrelationskoeffizient) genutzt. Schon die relativen Latenzen von drei Neuronen reichten aus, um signifikant häufiger als per Zufall den richtigen Stimulus zu identifizieren. Ab einer Zahl von elf Mitralzellen konnte der Richtige von drei möglichen Stimuli mit 100%iger Genauigkeit identifiziert werden. Überraschenderweise erwies sich hierbei die Identifizierung anhand der Reihenfolge robuster als die Identifizierung durch den Vergleich der relativen Latenzen. D.h., die genauen Zeitabstände

zwischen der Aktivierung der jeweiligen Mitralzellen war weniger bedeutend als die Abfolge der Aktivierung der Mitralzellen. Weiterhin überraschte, dass zwar die Zahl der berücksichtigten Zellen nicht aber die Länge des Zeitfensters, in denen die Latenzen einer festgelegten Anzahl von Zellen auftraten, die Präzision der Geruchserkennung beeinflusste.

Im Gegensatz zu den Latenzmustern waren die Muster der AP-Frequenz (Zahl der evozierten AP pro Zeitfenster, instantane AP-Rate, oder auch Feuerrate) derselben Messungen weniger reproduzierbar bei Wiederholung der identischen Stimuli und folglich auch weniger gut geeignet zur post-hoc Identifizierung der applizierten Stimuli. Enthalten Latenzmuster und Muster der AP-Frequenz dieselbe Information? Latenz und Feuerraten der abgeleiteten Mitralzellen waren im Mittel nur minimal miteinander korreliert und die Verteilung der Korrelationswerte einzelner Neurone streute breit. Hieraus folgt, dass die in der zeitlichen Abfolge enthaltene Stimulusinformation nicht nur besser sondern auch noch unabhängig oder zusätzlich zu der in den Feuerraten enthaltenen Information ist. Abschließend untersuchen Junek et al. ob ähnlich wie in der Maus (Spors et al. 2006) auch in der Kaulquappe schon relative Latenzen der Eingangssignale in den *Bulbus olfactorius* geruchsspezifische Information tragen. Dies erscheint insbesondere interessant, da für die Eingangssignale in den *Bulbus olfactorius* anderen Vertebraten (z.B. dem Zebrafisch) keine Latenzunterschiede beschrieben wurden. Selektives Anfärben der Rezeptorneurone des Riechepithels

(Friedrich und Korsching 1997) mit einem kalziumsensitiven Farbstoff (fluo-4-dextran) per Elektroporation und optische Messungen im *Bulbus olfactorius* zeigten, dass auch auf der Eingangsebene in den *Bulbus olfactorius* der Kaulquappe bereits geruchsspezifische Latenzmuster vorliegen, auch wenn diese weniger reproduzierbar erscheinen als die Latenzmuster der Mitralzellen. Neuronale Berechnungen im Netzwerk des *Bulbus olfactorius* sind eine attraktive Erklärung für die Zunahme der Reproduzierbarkeit der Mitralzellantworten und die verbesserte Stimulusidentifikation im Vergleich zu den Eingangsmustern. Da die Messungen der Eingangssignale in den *Bulbus olfactorius* allerdings nicht ganz den hervorragend Signal-Rausch-Abstand erreichten wie die Messungen der Mitralzellen, bleibt es schwer abzuschätzen, in wie weit alleine die Veränderung der Güte der Messungen die Reproduzierbarkeit der Geruchsantworten auf der Ebene der Rezeptorneurone herabgesetzt hat.

Junek et al. haben durch elektrophysiologisch kalibrierte simultane Messungen der Kalziumantworten vieler Mitralzellen im *Bulbus olfactorius* der Krallenfroschkaulquappe eindrucksvoll belegt, dass im olfaktorischen System dieses Vertebraten Informationscodierung durch relative Latenzen schon mit einer geringen Zahl von 10-15 aktiven Neuronen nahezu perfekt möglich ist. Die Beschränkung auf die Reihenfolge der Aktivierung allein bringt dem externen Beobachter sogar einen weiteren Gewinn an Geruchserkennungsdaten. Neue Modelle zur Decodierung von Latenzmustern sowie neue optogenetische Methoden zur künstlichen

❖ Call for Symposia

8th
FENS

FORUM OF

NEUROSCIENCE

July 14–18, 2012

Barcelona | Spain

Organized by the
Federation of European Neuroscience
Societies | FENS
<http://www.fens.org>

Hosted by the
Sociedad Española de Neurociencia
<http://www.websenc.es/>

Submission for proposals:
February 1–28, 2011

The Programme Committee will establish the scientific programme of the FENS Forum 2012 on the basis of proposals from scientists from all over the world and all areas of neuroscience research.

For instructions and application for symposium and technical workshop proposals, please connect to <http://forum.fens.org/2012>

A must in Europe for neuroscientists all over the world





Stephan Junek und Detlev Schild

Erzeugung zeitlicher Aktivierungsmuster im intakten Gehirn sollten in naher Zukunft helfen zu klären, ob Latenzmuster ein reines Epiphänomen der Stimulation und Transduktion sind oder ob nachgeschaltete Gehirnregionen Latenzmuster tatsächlich nutzen.

STELLENMARKT



Max-Planck-Institute for Brain Research, Frankfurt am Main

At the Department of Neurophysiology of the Max Planck Institute for Brain Research a

Post-doctoral position with experience in electrophysiology

(TVöD EG 13)

is available for a period of 24 months with the possibility of a prolongation.

We offer fully equipped and functional laboratories both for recordings in awake behaviorally trained monkeys and for acute experiments with anesthetized animals. All laboratories are equipped with hardware for massive parallel recordings of local field potentials and unit activity. The labs for acute experiments are in addition equipped for optical recordings of intrinsic signals or signals from voltage sensitive dyes. In addition, there is secure access to a brain imaging center with the option to obtain high resolution MRT scans for the optimization of implantations, localization of intra-cerebral electrodes and, if required, fMRI analyses of global brain activity.

Ideally, candidates should have experience with electrophysiological recordings from acute or chronic preparations and should be interested in the neurobiological under-pinnings of higher cognitive or executive functions. Because of close co-operations with the Frankfurt Institute of Advanced Studies and the Brain Imaging Center, which is on campus, there is considerable expertise in computational neuroscience and advanced evaluation methods of high dimensional time series. Candidates are expected to play an active role in these collaborations as well as in the activities of the recently founded Loewe program NeFF, a planned Graduate School for Neurosciences and the Interdisciplinary Center for Neuroscience Frankfurt (ICNF) that coordinates initiatives in the neurosciences in the Frankfurt area.

The Max Planck Society is committed to employing more disabled individuals and especially encourages them to apply. The Max Planck Society aims to increase the number of women in those areas where they are underrepresented and urges them to apply.

Applications comprising a CV and a brief description of previous research experience should be sent **within 2 weeks after publication to Prof. Dr. Dr. h.c. mult. Wolf Singer, Max Planck Institute for Brain Research, Deutschordenstr. 46, D-60528 Frankfurt am Main or to singer@mpih-frankfurt.mpg.de, Tel +49 69 96769 218.**

Literatur

- Abraham, N.M., Spors, H., Carleton, A., Margrie, T.W., Kuner, T. und Schaefer, A.T. (2004): Maintaining accuracy at the expense of speed; stimulus similarity defines odor discrimination time in mice. *Neuron* 44: 865-876.
- Arieli, A., Sterkin, A., Grinvald, A. und Aertsen, A. (1996): Dynamics of ongoing activity: explanation of the large variability in evoked cortical responses. *Science* 273: 1868-1871.
- Branco, T., Clark, B.A. und Haussler, M. (2010): Dendritic Discrimination of Temporal Input Sequences in Cortical Neurons. *Science* 329: 1671-1675.
- Cury, K.M. und Uchida, N. (2010): Robust Odor Coding via Inhalation-Coupled Transient Activity in the Mammalian Olfactory Bulb. *Neuron* 68: 570-585.
- Friedrich, R.W. und Korsching, S.I. (1997): Combinatorial and chemotopic odorant coding in the zebrafish olfactory bulb visualized by optical imaging. *Neuron* 18: 737-752.
- Gutig, R. und Sompolinsky, H. (2006): The tempotron: a neuron that learns spike timing-based decisions. *Nat Neurosci* 9: 420-428.
- Richard, M.B., Taylor, S.R. und Greer, C.A. (2010): Age-induced disruption of selective olfactory bulb synaptic circuits. *Proc Natl Acad Sci USA* 107: 15613-15618.
- Spors, H., Wachowiak, M. Cohen, L.B. und Friedrich, R.W. (2006): Temporal dynamics and latency patterns of receptor neuron input to the olfactory bulb. *J Neurosci* 26: 1247-1259.
- Thorpe, S., Delorme, A. und Van Rullen, R. (2001): Spike-based strategies for rapid processing. *Neural Networks* 14: 715-725.

Kurzbiografien

Stephan Junek studierte Biophysik an der Humboldt-Universität Berlin und der University of California, San Diego, USA. Im Rahmen der International Max-Planck-Research School for Neurosciences Göttingen erhielt er 2005 seinen Master of Science und promovierte 2009, beides bei Detlev Schild an der Universität Göttingen. Nach einem kurzen PostDoc mit Detlev Schild setzt er seit Februar 2010 seine Untersuchungen des Riechsystems bei Gilles Laurent am Max-Planck-Institut für Hirnforschung in Frankfurt am Main fort.

Detlev Schild geboren am 21. Dezember 1951
1970 Humanistisches Abitur
1979 Diplom in Physik
1980 DAAD - Stipendiat an der Universität Siena
1982 MD
1984 European Science Foundation Fellow, Universität Sussex, Experimentelle Psychologie
1985 Promotion zum Dr. rer. nat. in Physik
1987 Promotion zum Dr. med. in Medizin
1995 Außerordentliche Professur in Physiologie
1997 Professur in Physiologie und Leiter der Abteilung Neurophysiologie und Zelluläre Biophysik an der Universität Göttingen
Forschungsinteressen und Fachgebiete: Biophysik von Membranen, quantitative Mikroskopie, olfaktorisches System, neuronales Modellierung, synaptische Übertragung, Untersuchungen zur Einzelmolekyldynamik mit FCS

Korrespondenzadresse

Prof. Dr. Dr.med. Detlev Schild
Universität Göttingen, Medizinische Fakultät
Neurophysiologie und Zelluläre Biophysik
Humboldtallee 23, 37073 Göttingen
Tel./Fax: +49 551 39 5915/8399
E-Mail: dschild@gwdg.de



SFB 874: Integration und Repräsentation sensorischer Prozesse (Integration and representation of sensory processes)

Denise Manahan-Vaughan

Seit Mitte 2010 fördert die Deutsche Forschungsgemeinschaft den neuen Sonderforschungsbereich „Integration und Repräsentation sensorischer Prozesse“ („Integration and representation of sensory processes“) an der Ruhr-Universität Bochum. Der SFB wird getragen durch Arbeitsgruppen an der Ruhr-Universität Bochum, die auf eine lange Tradition der interdisziplinären Forschung sowie auf eine umfangreiche neurowissenschaftliche Infrastruktur in Bochum zurückgreifen können.

Gebündelt wurde diese Infrastruktur im neu geschaffenen transfakultativen Research Department of Neuroscience, das mit der International Graduate School of Neuroscience (IGSN) sowohl auszubildende als auch forschende Einrichtung ist. Die Teilprojektleiter des Sonderforschungsbereichs kommen aus den Lehrstühlen für Neuro- und Biopsychologie und dem Lehrstuhl für Kognitive Psychologie (Fakultät für Psychologie), sowie den Lehrstühlen für Neurophysiologie und Experimentelle Neurophysiologie (Medizinische Fakultät). Außerdem sind beteiligt der Lehrstuhl für Zellphysiologie (Fakultät für Biologie und Biotechnologie) sowie das Institut für Neuroinformatik und die Neurologische Universitätsklinik Bergmannsheil.

Der neue Sonderforschungsbereich befasst sich mit der Frage: Wie wird die Umwelt in unserem Gehirn wahrgenommen und repräsentiert? Ziel des SFB ist es, mithilfe einer systemorientierten neurowissenschaftlichen Strategie wesentliche Aspekte der sensorischen Verarbeitung zu erforschen. Die Integration eines systemneurowissenschaftlichen Ansatzes mit modernsten Methoden aus benachbarten Disziplinen eröffnet dem SFB die Möglichkeit, die sensorische Verarbeitung auf der Ebene der zellulären Prozesse, kognitiven Integration und der daraus resultierenden Wahrnehmung und Handlung zu erforschen. Dem SFB stehen hierfür zahlreiche Methoden zur Verfügung, sodass Untersuchungen von molekularen und zellulären Aspekten (Zwei-Photonen- und Multiphotonen-Mikroskopie, Optical-Imaging, Einzelzel-

ableitungen, Multielektrodenableitungen *in vivo* und *in vitro*) sowie Untersuchungen kognitiver Prozesse mithilfe von EEG- und TMS-Untersuchungen, funktioneller Kernspintomografie (7 Tesla, 3 Tesla) und Verhaltensuntersuchungen durchgeführt werden können.

Bei Wirbeltieren leiten sich die Sinneswahrnehmung und ihre Umsetzung in darauffolgendes Verhalten aus sechs allgemeinen Systemen ab: dem auditiven, vestibulären, Geruchs-Geschmacks-, somatosensorischen, nozizeptiven und dem visuellen System. Viele Jahrzehnte lang wurde daran gearbeitet, ein Verständnis der molekularen Basis von Sinneswahrnehmungen zu entwickeln. Pionierarbeit wurde zum Beispiel geleistet durch die Aufklärung der molekularen Grundlagen des Sehens (1960er Jahre) und der Somatosensorik (1970er), später dann des Hörens (1980er) und des Riechens (1990er). So gelangte man zwar zu den Grundbegriffen dessen, was Sinneswahrnehmung ermöglicht, aber die genauen Mechanismen (oder Verarbeitungsschritte), durch die wahrgenommene sensorische Signale auf kortikaler Ebene integriert und repräsentiert werden, sind noch immer unklar. Nur über einen systemorientierten Ansatz bei der Erforschung der sensorischen Prozesse werden wir verstehen, wie sensorische Information auf der ersten Ebene der kortikalen Integration umgewandelt und höherrangig weiterverarbeitet wird, sodass über eine feinabgestimmte, sensorische Wahrnehmung Verhalten und Gedächtnisbildung ausgelöst werden. Dies wurde bisher selten versucht. Zielsetzung des SFB 874 ist es daher, eine systemorientierte neurowissenschaftliche Strategie anzuwenden, um wesentliche Aspekte der sensorischen Verarbeitung zu erforschen. Um zu einem ganzheitlichen Verständnis davon zu gelangen, wie sensorische Signale zu komplexem Verhalten und Gedächtnisbildung führen, werden deshalb drei exemplarische sensorische Systeme (Geruch, Somatosensorik und Sehsinn) sowohl im Tiermodell als auch am Menschen untersucht und dabei die Verarbeitung

Lernen und Gedächtnis

- ▶ Disziplinübergreifendes Thema
- ▶ Didaktisch perfekt
- ▶ Vierfarbig illustriert
- ▶ Mit ausführlichem Glossar



Mark A. Gluck / Catherine E. Myers / Eduardo Mercado

Lernen und Gedächtnis
Vom Gehirn zum Verhalten

1. Aufl. 2010, 628 S., 340 Abb. in Farbe, geb.
€ (D) 59,95, € (A) 61,63 / CHF 80,50
ISBN 978-3-8274-2102-9

Dieses exzellente Lehrbuch für das Grundstudium vermittelt einen umfassenden Überblick über die Forschung zu Lernen und Gedächtnis und die praktische Bedeutung in Psychologie, Pädagogik, Medizin und auch Verhaltensbiologie.

„Ein Lehrbuch, das als Einführung (ohne Vorkenntnisse) gut zu verstehen ist, das aber auch die Verzahnung zwischen Neurowissenschaft als Grundlage und Verhaltenswissenschaft auf Anwendungsebene (Interdisziplinarität) hervorragend zu vermitteln versteht. Das englisch-/deutschsprachige Glossar ist sehr hilfreich.“

Dr. Gerd Pfeiffer, Universität Köln

Erhältlich in jeder Buchhandlung oder direkt unter www.spektrum-verlag.de

Spektrum
AKADEMISCHER VERLAG



Neueintritte

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

Abdulazim, Amr Nabil (Bochum)
 Ache, Jan Marek (Bielefeld)
 Ackels, Tobias (Aachen)
 Ahlf, Sönke (Erlangen)
 Asede, Douglas (Tübingen)
 Auferkorte, Olivia (Frankfurt)
 Backen, Theda (Göttingen)
 Backofen-Wehrhahn, Bianca (Hannover)
 Baron, Olga (Hannover)
 Barth, Jonas (Göttingen)
 Bech, Miklós (Marburg)
 Becherer, Ute (Homburg)
 Berg, Eva (Köln)
 Bernard, René (Berlin)
 Binzer, Marlene (Marburg)
 Bolek, Siegfried (Ulm)
 Bosch, Oliver (Regensburg)
 Bosch, Daniel (Tübingen)
 Braganza, Oliver (Bonn)
 Brandt, Nicola (Hamburg)
 Bretzger, Jennifer (Würzburg)
 Brill, Martin (Würzburg)
 Christ, Peter (Marburg)
 Cremer, Harold (Marseille)
 Depner, Manfred (Erlangen)
 Diegelmann, Sören (Würzburg)
 Dippel, Stefan (Göttingen)
 Doron, Guy (Berlin)
 Eckenstaler, Robert (Magdeburg)
 Einem, Björn von (Ulm)
 Fraessle, Stefan (Marburg)
 Frank, Sergius (Marburg)
 Gerhard, Holly (Tübingen)
 Giessl, Andreas (Erlangen)
 Glowina, Michaela (Ulm)
 Goethe, Roman (Gießen)
 Goldammer, Jens (Köln)
 Greenlee, Mark W. (Regensburg)
 Grendel, Jasper (Hamburg)
 Griesemer, Désirée (Kaiserslautern)
 Grimpe, Barbara (Düsseldorf)
 Haag, Natja (Jena)
 Hallermann, Stefan (Leipzig)
 Harder, Ben (Oldenburg)
 Hellrung, Anke (Ulm)
 Hilger, Maximilian (Marburg)
 Huebner, Cora (Tübingen)
 Huebner, Neele (Freiburg)
 Hummel, Jennifer (Frankfurt/Main)
 Jaeger, Katharina (Frankfurt)
 Kabanova, Anna (Bonn)
 Kalve, Ieva (Hannover)
 Kaule, Falko (Magdeburg)
 Keary, Nina (Bielefeld)
 Kleene, Ralf (Hamburg)
 Kollmann, Martin (Marburg)
 Krishna, Suresh (Göttingen)
 Kropf, Jan (Würzburg)
 Kugler, Eva (Freising)
 Kullmann, Jan (Kaiserslautern)
 Kunz, Lars (Martinsried)
 Lam, Judith (Tübingen)
 Lange-Malecki, Bettina (Göttingen)
 Laudes, Thomas (Magdeburg)
 Lehenheim, Lydia (Berlin)
 Leichsennig, Anna (Leipzig)
 Leslie, Theunissen (Bielefeld)
 Loerwald, Andrea Carolin (Wilhelmsfeld)
 Maas, Almuth (Magdeburg)
 Maass, Sandra (Magdeburg)
 Mannewitz, Anja (Magdeburg)
 Marinc, Christiane (Berlin)
 Mayer, Uwe (Bielefeld)
 Meka, Praveen (Hamburg)
 Messemer, Nanette (Leipzig)
 Milkereit, Daniel (Hamburg)
 Mombaerts, Peter (Frankfurt am Main)
 Moritz, Christian (Kaiserslautern)
 Mueller, Jochen (Berlin)

S. 285 >>



dieser Signale von der Ebene der kortikalen Integration bis hin zum endgültigen Erwerb eines auf Sinneswahrnehmung basierenden Gedächtnis-Engramms verfolgt.

Dabei wird die Integration und Repräsentation der sensorischen Verarbeitung auf drei Ebenen untersucht:

- Auf der Ebene der ersten Wahrnehmung und neuronalen Integration.
 - Auf der Ebene der Weiterverarbeitung und primären Repräsentation im Archikortex.
 - Auf der weitergehenden Ebene der Repräsentation und Modifikation der sensorischen Wahrnehmung im Neokortex.
- Um dieses Ziel zu erreichen, legt der Sonderforschungsbereich 874 ein Forschungsprogramm vor, das sich in zwei Projektbereiche gliedert. Projektbereich A (Neuronal processing and integration of sensory information) untersucht die Bedingungen, die eine neuronale Verarbeitung und die Integration von sensorischer Information (Geruch, Somatosensorik und Sehsinn) ermöglichen. Projektbereich B (Sensory representation and memory) untersucht, wie sensorische Information (wieder exemplarisch die drei zuvor genannten Systeme) auf einer höheren kortikalen Ebene wahrgenommen wird und wie diese Repräsentation in die Bildung eines beständigen Gedächtnisses mündet, sowie zu verhaltensspezifischen Anpassungen und Änderungen des sensorischen Perzepts führt.

Ein interdisziplinärer Forschungsansatz ist erforderlich, in dem mehrere Teilprojekte ihre Expertise zur Lösung eines gemeinsamen wissenschaftlichen Problems einbringen. Ein Beispiel hierfür ist die Untersuchung, wie sensorische Information auf der Ebene des Hippokampus integriert wird und in die Ausbildung eines deklarativen Gedächtnisses dieser sensorischen Erfahrung mündet. Hierzu werden elektrophysiologische Ableitungen vom Hippokampus bei sich frei bewegenden Nagern während des räumlich-sensorischen Lernens und der Bildung der synaptischen Plastizität durchgeführt (Denise Manahan-Vaughan). In einem anderen Teilprojekt (von Laurenz Wiskott und D. Manahan-Vaughan) wird die Selbstorganisation von Orts- und Kopfrichtungszellen im Hippokampus sowohl

von Zellen sich frei bewegender Nager in einer virtuellen Umgebung abgeleitet, sowie andererseits mit einem mathematischen Modell simuliert. Sen Cheng untersucht von theoretischer Seite, wie bei Lernprozessen, die anfangs vom Hippokampus abhängig sind, der Abruf des Gelernten nach und nach unabhängig vom Hippokampus wird. Hierbei ist insbesondere die Reaktivierung von neuronalen Netzwerken und der Metaplastizität bei der Verarbeitung und Speicherung sensorischer Informationen von Interesse. Schließlich untersucht Christian Bellebaum mit funktioneller Bildgebung und EEG-Methoden den Einfluss sensorischer Erfahrungen auf die neuronale Repräsentation von Objekten im semantischen Gedächtnis beim Menschen und Boris Suchan und Irene Daum die perzeptuellen Funktionen im Perirhinalen Kortex und Hippokampus.

Die Förderung des wissenschaftlichen Nachwuchses ist dem Sonderforschungsbereich ein besonderes Anliegen. Die „Integrated Research Training Group“ bietet mit Unterstützung der International Graduate School of Neuroscience (IGSN) eine breite Ausbildung mit dem Schwerpunkt in sensorischen Neurowissenschaften. Ein dreijähriges PhD-Programm wird ebenso angeboten, wie Stipendien für ein Qualifikationsjahr und ein Promotionsprogramm für Mediziner.

Auch für diesen Sonderforschungsbereich neu war die Möglichkeit, ein Teilprojekt im Bereich Öffentlichkeitsarbeit zu beantragen. Da sich Neurowissenschaftler in Bochum schon von jeher sehr für die Vermittlung neurowissenschaftlicher Erkenntnisse an die breite Öffentlichkeit interessiert haben, war es uns ein großes Anliegen, in diesem Bereich fortzuschreiten. Aufbauend auf den zahlreichen Projekten der letzten Jahre (Schülerwettbewerbe, Veröffentlichungen, Vortragsreihen) kann jetzt eine Vielzahl neuer Projekte umgesetzt werden.

Durch dieses interdisziplinäre Forschungsprogramm hofft der SFB 874 in den nächsten Jahren einen wesentlichen Beitrag zur Erforschung der Integration und Repräsentation sensorischer Prozesse zu leisten.

Kontakt

Prof. Dr. Denise Manahan-Vaughan
 Sprecherin des SFB 874
 LS Neurophysiologie
 Fakultät für Medizin
 Ruhr-Universität Bochum
 Tel.: +49 234 3222042
 Fax: +49 234 3214490
 E-Mail: sfb874@rub.de
www.rub.de/sfb874

Programmübersicht Göttinger Jahrestagung 2011 (23. – 27. März)

Wednesday, March 23, 2011

▷ Satellite Symposium

2nd Schram Foundation Symposium „From the synapse to neurological disease“

Chair: Michael Kreutz, Magdeburg (MPI für Experimentelle Medizin, Göttingen)

Thursday, March 24, 2011

▷ 9:00 - 12:00

Symposia I (S1 - S6)

Symposium 1

Molecular mechanisms controlling neurogenesis and tumorigenesis in the CNS stem cell niches

Chair: Rainer Glass and Michael Synowitz, Berlin

Symposium 2

Levels of olfactory plasticity in insects

Chair: Sylvia Anton and Wolfgang Roessler, Versailles (France) and Würzburg

Symposium 3

Perspectives of small-animal PET and SPECT imaging in neuroscience

Chair: Heide Endepols and Jürgen Goldschmidt, Köln and Magdeburg

Symposium 4

Principles of neural function – how theories inspire experiments

Chair: Jan Benda and Rüdiger Krahe, Martinsried and Montreal (Canada)

Symposium 5

Neuropeptides and endocannabinoids - key players in the modulation of behavioral processes

Chair: Markus Fendt and Michael Koch, Basel (Switzerland) and Bremen

Symposium 6

Motor neuron disease models: Loss of function or gain of toxic function? Molecular mechanisms and therapeutic perspectives

Chair: Albrecht Clement and Christian Behl, Mainz

▷ 12:00 - 13:00

Lunch Break

▷ 12:45 - 14:45

Poster Session I: Posters A

▷ 13:00 - 14:00

Nanion Patch Clamp Workshop

▷ 14:45 - 15:00

Opening Ceremony

▷ 15:00 - 16:00

Plenary Lecture (Opening Lecture)

The epigenome of neurodegenerative disease: Novel strategies to treat dementia

Chair: Sigrun Korsching, Göttingen
André Fischer, Göttingen

▷ 16:00 - 18:00

Poster Session II: Posters A

▷ 18:00 - 19:00

Plenary Lecture (K.J. Zülch Lecture)

The future of depression research

Chair: Mathias Bähr, Göttingen
Florian Holsboer, München

▷ 19:00 - 20:00

Cold Buffet in the Foyer

▷ 20:00 - 21:00 Plenary Lecture

Chair: Stefan Treue, Göttingen

John Maunsell, Boston (USA)

Neuronal mechanisms of attention in monkey visual cortex

Friday, March 25, 2011

▷ 9:00 - 12:00

Symposia II (S 7 - S 12)

Symposium 7

Adult neural stem cells in physiology and disease

Chair: Jürgen Winkler and Dieter Chichung Lie, Erlangen and Neuherberg

Symposium 8

Peripheral mechanisms in olfaction

Chair: Benjamin Kaupp and Sigrun Korsching, Bonn and Köln

Symposium 9

Plasticity in the human visual system - Probing dysfunction with functional magnetic resonance imaging

Chair: Michael B. Hoffmann and Mark W. Greenlee, Magdeburg and Regensburg

Symposium 10

Information technology meets brain research

- *New developments in neuroinformatics*

Chair: Andreas Herz and Thomas Wachtler, Martinsried

Symposium 11

Development of fear and anxiety in humans: Behavioural, cognitive and neural changes

Chair: Paul Pauli, Würzburg

Symposium 12

Epilepsy – a hyperexcitation syndrome with multiple causes

Chair: Carola Haas and Ute Häussler, Freiburg

▷ 12:00 - 13:00

Lunch Break

▷ 12:00 - 13:00

DFG-Seminar on Funding Opportunities in Neuroscience

▷ 13:00 - 15:00

Poster Session III: Posters B

▷ 15:00 - 16:00

Prize Lectures

Schilling Research Award Lecture

Till Photonics Technologies Prize Lecture

▷ 16:00 - 18:00

Poster Session IV: Posters B

▷ 18:00 - 19:00

Cold Buffet in the Foyer

▷ 19:00 - 20:00

Plenary Lecture (Roger Eckert Lecture)

Visualizing circuits in the visual system

Chair: Erwin Neher, Göttingen

Josh Sanes, Cambridge (USA)

Saturday, March 26, 2011

▷ 9:00 - 12:00

Symposia III (S 13 - S 18)

Symposium 13

Translational regulation in neurons and glial cells of the central nervous system

Chair: Martin Theis, Bonn

Symposium 14

Dynamic processes in the auditory system

Chair: Eckhard Friauf and Hans Gerd Nothwang, Kaiserslautern and Oldenburg

Symposium 15

Light sensors in new light: A comparative and integrative view on photoreceptors, their function, differentiation and degeneration



Chair: Uwe Wolfrum and Francois Paquet-Durand, Mainz and Tübingen

Symposium 16

Barrel cortex function: From single cells to behaving animals

Chair: Heiko Luhmann and Fritjof Helmchen, Mainz and Zürich

Symposium 17

Neurobiology of complex social behaviour: from bonding to autism

Chair: Inga D. Neumann and Sabine Herpertz, Regensburg and Heidelberg

Symposium 18

ALS, Huntington's disease and Parkinson's disease: From molecular pathogenesis to target validation in aggregopathies

Chair: Jochen Weishaupt and Pawel Kerner, Göttingen

▷ **12:00 - 13:00**

Annual General Assembly of the Neurowissenschaftliche Gesellschaft (NWG)

▷ **13:00 - 15:00**

Poster Session V: Posters C

▷ **15:00 - 16:00**

Plenary Lecture (Ernst Florey Lecture)

Neurobiology of insect acoustic communication

Chair: Monika Stengl
Berthold Hedwig, Cambridge (UK)

▷ **16:00 - 18:00**

Poster Session VI: Posters C

▷ **18:00 - 19:00**

Cold Buffet in the Foyer

▷ **19:00 - 20:00**

Plenary Lecture (Otto Creutzfeldt Lecture)

The memory function of sleep
Chair: Herta Flor, Mannheim
Jan Born, Lübeck

Sunday, March 27, 2011

▷ **9:00 - 12:00**

Symposia IV (S 19 - S 24)

Symposium 19

Neural cell adhesion molecule NCAM and its post-translational modifications at the crossroad of signalling pathways and neural functions

Chair: Alexander Dityatev and Evgeni Poni-maskin, Genova (Italy) and Hannover

Symposium 20

Cellular actions of neuropeptides and biogenic amines in invertebrates

Chair: Wolfgang Blenau and Arnd Baumann, Potsdam and Jülich

Symposium 21

Optogenetics in neuroscience: From basic principles to applications

Chair: Tobias Moser, Stefan Treue and Hartwig Spors, Göttingen and Frankfurt

Symposium 22

Unravelling the activity-dependent mechanisms of network formation in the neonatal cortex

Chair: Ileana L. Hanganu-Opatz and Kai Kaila, Hamburg and Helsinki (Finland)

Symposium 23

The social brain - in health and disease

Chair: Markus Wöhr and Konstantin Radyushkin, Marburg and Göttingen

Symposium 24

How do neurodegenerative diseases develop and how to cure them: What can we learn from diverse animal models?

Chair: Roland Brandt and Rolf Heumann, Osnabrück and Bochum

▷ **12:00 - 13:00**

Plenary Lecture

A neurobiological approach towards insect photoperiodism

Chair: Sakiko Shiga, Osaka (Japan)

▷ **13:00**

Departure

Methodenkursprogramm 2011

der neurowissenschaftlichen Graduiertenkollegs
in Verbindung mit der Neurowissenschaftlichen Gesellschaft e.V.



Auch 2011 bietet die Neurowissenschaftliche Gesellschaft eine Reihe von Methodenkursen an, an denen Mitglieder der NWG kostenlos teilnehmen können.

▷ **22. - 24. Februar 2011: Transcranial magnetic and electrical stimulation**

Ort der Veranstaltung: Abteilung Klinische Neurophysiologie, Universitätsmedizin Göttingen, Robert-Koch-Straße 40, 37075 Göttingen

Themen: Transcranial magnetic-, direct current-, alternating current- and random noise stimulation, theoretical background of the electrical and magnetic stimulation, animal models, clinical applications

Organisation und Anmeldung: Prof. Dr. rer. nat. Andrea Antal, Tel.: 0551 398461, Fax: 0551 398126, E-Mail: AAntal@gwdg.de

Maximale Teilnehmerzahl: 60
Teilnehmergebühr für Nicht-NWG-Mitglieder: 100 Euro
Anmeldeschluss: 31. Januar 2011

▷ **29. März - 1. April 2011: 6th M-Bic fMRI school**

Ort der Veranstaltung: Maastricht Brain Imaging Center, Faculty of Psychology and Neuroscience, Maastricht University, Universiteitssingel 40/50, Maastricht, The Netherlands.

Themen: Physikalische und Physiologische Grundlagen der funktionellen Magnetresonanztomografie (fMRT), experimentelle Versuchsanordnungen zur Verwendung der fMRT in der modernen Hirnforschung, Einführung in die fMRT-Analyse Software Brainvoyager, konzeptionell-theore-

tische Einführung und konkret praktische Übungen zur fMRT-Datenanalyse, experimentelle und klinische Anwendungen, multi-modale Bildgebung: Kombination von fMRT und EEG (Elektroencephalographie) sowie fMRT und TMS (transkranielle Magnetstimulation), Echtzeit-fMRT und Neurofeedback

Organisation und Anmeldung: Christl van Veen, Tel.: +31 43 3884273, Fax: +31 43 3884125, E-Mail: c.vanveen@maastrichtuniversity.nl

Maximale Teilnehmerzahl: 100
Teilnehmergebühr für Nicht-NWG-Mitglieder: 400 Euro für Seniors bzw. 200 Euro für Juniors

▷ **11. - 15. April 2011: Neurobiological Practical Course – HEARING**
Ort der Veranstaltung: Universitäts-

HNO-Klinik, Elfriede-Aulhorn-Str. 5, 72076 Tübingen

Themen: Mutation analysis of hearing impairment genes, in-situ hybridisation, patch clamping of outer hair cells, vibration measurements of the organ of Corti, microdissection of the cochlea, otoacoustic emissions, laseraudiometry.

Organisation und Anmeldung: Frau R. Lauf, Universitäts-HNO-Klinik, Tel.: 07071 2988191, Fax: 07071 294174, E-Mail: anthony.gummer@uni-tuebingen.de

Maximale Teilnehmerzahl: 20

Teilnehmergebühr für Nicht-NWG-Mitglieder: 160 Euro bzw. 60 Euro für Studierende

Anmeldeschluss: 28. Februar 2011

▷ **13. - 15. April 2011: Data analysis in gene expression profiling using microarrays**

Ort der Veranstaltung: Labor für Molekulare Neurobiologie, Neurologische Klinik, Heinrich-Heine-Universität, Moorenstr. 5, 40225 Düsseldorf

Themen: Experimental design: array design, replicates (biological vs technical), conditions, probes, controls, validation; raw data analysis (MAS5, MBEI, RMA, GC-RMA, PLIER), statistical analysis, biological pathways and gene ontology information

Organisation und Anmeldung: Dr. Frank Bosse, Tel.: 0211 8118984, E-Mail: bosse@uni-duesseldorf.de

Maximale Teilnehmerzahl: 18

Teilnehmergebühr für Nicht-NWG-Mitglieder: 125 Euro

Anmeldeschluss: 1. März 2011

▷ **18. - 19. April 2011: Cerebral ischemia: *in vivo* and *in vitro* models**

Ort der Veranstaltung: Abteilung für Experimentelle Neurologie, Charité Universitätsmedizin Berlin, Charité Platz 1, 10098 Berlin

Themen: This course presents a compact introduction into the pathophysiology of cerebral ischemia and the preclinical methods used to study it. The seminars include video and live demonstrations of the most relevant *in vitro* and *in vivo* models of cerebral ischemia (in particular stroke), including behavioral analysis. Special focus will be on quality aspects, pitfalls, and clinical relevance.

Organisation und Anmeldung: Gabriela Seidel-Hart, Tel.: 030 450560122, Fax: 030 450560942, E-Mail: gabriela.seidel@charite.de

Maximale Teilnehmerzahl: 15

Teilnehmergebühr für Nicht-NWG-Mitglieder: 50 Euro

Anmeldeschluss: 1. März 2011

▷ **22. - 24. September 2011: Augenbewegungen als Biosignal und Indikator psychologischer Konstrukte**

Ort der Veranstaltung: Universität zu Köln, Anatomisches Institut, Josef-Stelzmann-Straße 9, Gebäude 35, 50931 Köln

Themen: Physiologie und Evolution von Augenbewegungen; Augenbewegungsregistrierungsmethoden; Registrierung von Augenbewegungen mit dem Elektrookulogramm; Auswertung des EOGs mit spezieller Software; Interpretation von Sakkaden- und Lidschlagparametern.

Organisation und Anmeldung: Prof. Dr. Niels Galley, Tel.: 02275 1505 oder 0171 1934291, E-Mail: nielsgalley@t-online.de

Maximale Teilnehmerzahl: 18

Teilnehmergebühr für Nicht-NWG-Mitglieder: 100 Euro bzw. 50 Euro für Studierende

Anmeldeschluss: 1. Juli 2011

▷ **5. - 7. Oktober 2011: Methods and application of magnetoencephalography**

Ort der Veranstaltung: MEG-Center, Universitätsklinikum Tübingen, Otfried-Müller-Str. 47, 72076 Tübingen

Themen: theoretische Vorträge zu physiologischen Grundlagen und Auswertemethoden, anwendungsbezogene Vorträge, fetales MEG, praxisorientierte Sitzungen am fetalen und adulten MEG

Organisation und Anmeldung: Dipl.-Psych. Sabine Frank, Tel.: 07071 2987655, Fax: 07071 295706, E-Mail: s.frank@medizin.uni-tuebingen.de

Maximale Teilnehmerzahl: 50

Teilnehmergebühr für Nicht-NWG-Mitglieder: 150 Euro

Anmeldeschluss: 1. August 2011

▷ **10. - 14. Oktober 2011: Detecting gene expression in the nervous system by *in situ* hybridisation**

Ort der Veranstaltung: Department of Physiological Chemistry, University Medical Center of the Johannes Gutenberg University, Duesbergweg 6, 55128 Mainz

Themen: Tissue isolation and preparation for ISH, colorimetric, radioactive and fluorescent probe labeling methods, working on tissue sections and whole embryos, co-localisation studies I: detecting two RNA at the same time, co-localisation studies II: combining immunodetection with ISH

Organisation und Anmeldung: Dr. Krisztina Monory, Tel.: 06131 3924551, Fax.: 06131 3923536, E-Mail: monory@uni-mainz.de

Maximale Teilnehmerzahl: 12

Teilnehmergebühr für Nicht-NWG-Mitglieder: 150 Euro

Anmeldeschluss: 31. August 2011

▷ **16. - 21. Oktober 2011: Analysis and models in neurophysiology**

Ort der Veranstaltung: Bernstein Center Freiburg, Lecture Hall and CIP-Pool, Hansastr. 9a, 79104 Freiburg

Themen: Lectures and exercises (in Mathematica and Matlab) about: Neuron models and point processes; systems and signals; spike train statistics and correlation measures; local field potentials; synaptic plasticity; Exercises in FIND – ‘Finding Information in Neuronal Data’.

Organisation und Anmeldung: Dr. Janina Kirsch, Tel.: 0761 2039575, Fax: 0761 2039559, E-Mail: nwg-course@bcf.uni-freiburg.de

Maximale Teilnehmerzahl: 20

Teilnehmergebühr für Nicht-NWG-Mitglieder: 175 Euro

Anmeldeschluss: 30. Juni 2011

Details sind unter <http://nwg.glia.mdc-berlin.de/de/courses/method/2011/> zu finden.

Münch, Thomas (Tübingen)
Neumann, Sonja (Frankfurt am Main)
Neupert, Christian (Münster)
Noelle, Anna (Hannover)
Outeiro, Tiago (Göttingen)
Pfau, Doreen (Mannheim)
Pryanova, Anastasia (Bonn)
Polascheck, Nadine (Hannover)
Pröls, Felicitas (Hamburg)
Psotta, Laura (Magdeburg)
Pyrski, Martina (Homburg)
Regus-Leidig, Hanna (Erlangen)
Reifenrath, Anna (Marburg)
Richlitzki, Antje (Berlin)
Röckle, Iris (Hannover)
Rodriguez Plazas, Maria Mónica (Bogotá)
Rosenbaum, Philipp (Köln)
Ruhl, Tim (Bonn)
Ruploh, Tim (Bielefeld)
Sachse, Silke (Jena)
Scherberger, Hansjörg (Göttingen)
Scheunemann, Lisa (Berlin)
Schlentherr, Désirée (Frankfurt)
Schnack, Cathrin (Ulm)
Schnichels, Sven (Tübingen)
Schoebel, Andreas (Bochum)
Scholz, Sabrina (Berlin)
Sedmak, Tina (Erlangen)
Seffer, Dominik (Marburg)
Seifert, Bianca (Magdeburg)
Seitter, Hartwig (Tübingen)
Sepideh, Fazeli Neishabour (Göttingen)
Siegel, Markus (Tübingen)
Singer, Tania (Leipzig)
Spanou, Elena (Göttingen)
Starosta, Sarah (Dortmund)
Stieb, Sara (Würzburg)
Stockebrand, Malte (Hamburg)
Sungur, Ayse Özge (Magdeburg)
Szygnecka, Katja (Leipzig)
Takagaki, Kentaroh (Magdeburg)
Tesler, Noemi Agneta (Zürich)
Tikidzi-Khamburyan, Alexandra (Tübingen)
Tolnai, Sandra (Oxford)
Vogel, Tanja (Göttingen)
Weyhersmüller, Annika (Leipzig)
Wilkars, Wibke (Hamburg)
Winkelmann, Andrea (Bielefeld)
Wobst, Hilke (Bonn)

Der Mitgliedsstand zum 15. November 2010 beträgt 2.156 Mitglieder.



Einladung zur Mitgliederversammlung auf der 9. Göttinger Tagung der Neurowissenschaftlichen Gesellschaft (23. - 27. März 2011)

Termin: Samstag, 26. März 2011, 12.00 – 13.00 Uhr

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. Wahl des neuen Vorstandes
7. Aktivitäten der Gesellschaft
8. Verschiedenes

Vorschläge für weitere Tagesordnungspunkte reichen Sie bitte **bis spätestens 1. März 2011** bei der Geschäftsstelle ein.

Neurowissenschaftliche Gesellschaft e.V.
Max-Delbrück-Centrum für Molekulare Medizin (MDC)
Robert-Rössle-Str. 10
13125 Berlin
E-Mail: gibson@mdc-berlin.de

Spitzer-Dreiklang

Besprochen von Anja Hoffmann; Bayer Schering Pharma AG, Müllerstr. 178, 13342 Berlin

„Was gibt es eigentlich Neues in den Neurowissenschaften?“ Diese Frage ging mir Ende des letzten Jahres durch den Kopf. „Und was macht eigentlich Herr Spitzer?“ kam mir gleich danach in den Sinn. Bei dieser Gelegenheit fiel mir zweierlei auf: Zum einen haben wir die Anthologien von 2008 und 2009 noch nicht vorgestellt. Das sei hiermit nachgeholt. Zum anderen stellen diese Aufsatzsammlungen für mich tatsächlich eine Art Jahresüberblick über die Neuigkeiten aus dem Bereich der kognitiven Neurowissenschaften dar – den ich offensichtlich sogar vermisste, wenn er länger ausbleibt.

Was für Neuigkeiten enthalten nun diese beiden Bücher? Wie auch in den vorigen Jahren handelt es sich um eine Zusammenstellung von Beiträgen aus der Zeitschrift *Nervenheilkunde*, die dort im ca. zweiwöchigen Abstand erschienen sind und auf aktuelle Publikationen Bezug nehmen. Dabei stellt der 2009 erschienene Band ein kleines Jubiläum für Herrn Spitzer dar. Handelt es sich dabei doch bereits um den 10. Band, der in dieser Folge erschienen ist.

Wie die Titel vermuten lassen, hat sich der Autor auch dieses Mal wieder Themen gewidmet, die nicht nur im Bereich der Neurowissenschaften angesiedelt sind, sondern die in verschiedene Bereiche der Gesellschaft weisen. So finden sich einige Beiträge zu neuen Erkenntnissen aus eher grundlegenden Bereichen wie der Gehirnentwicklung (z. B. „Das starke Gehirn des

schwachen Geschlechts“ oder „Pubertät im Kopf“) oder zu Lernprozessen, wie dem „Aktiven Vergessen“ oder der „Unbewussten Logik“. Des Weiteren beschäftigen sich eine Reihe von Texten mit Themen aus dem Bereich der Neuroökonomie (besonders interessant der Artikel zur „Qual der Wahl“ – viel Auswahl macht ab einem gewissen Grad nicht mehr glücklich oder „Geben ist seliger denn Nehmen 2.0 – Wie man Geld ausgibt, um glücklich zu sein“) und mit Fragen der Sozialpsychologie/sozialen Neurowissenschaft. Spitzer beschreibt dabei u. a. die Wirkung, die bestimmte Ideen auf unser Denken und Handeln haben, z.B. die Idee der Freiheit oder die Vorstellung von Gott. Dabei weiß er auch über interessante Zusammenhänge zur Psychologie der Kaffeekasse zu berichten. Spannend sind aber auch die Artikel, die sich mit kognitiven Prozessen beschäftigen, die wir oft für exklusiv dem Menschen vorbehalten wännen, und die sich doch in ähnlicher Weise bei Tieren finden (Planen, Entscheiden, Lehren). Hier spannt Herr Spitzer den Bogen zwischen kalifornischen Raben und Heidegger. Am besten gefallen haben mir persönlich die Artikel über Zusammenhänge zwischen Hand- und Gehirnentwicklung („Zeige mir Deine Hand und ich sage Dir...“) und der Artikel zur langfristigen Wirkung von Liebesbriefen (das Schreiben von solchen ist wärmstens zu empfehlen). Neben diesen eher amüsanten und erbaulichen Themen verweist der Autor

aber ebenfalls auf ernstere Zusammenhänge („Heim oder Familie?“) und findet dabei auch deutliche Worte für unbequeme Wahrheiten, z.B. was den Einfluss von Werbung und Medien auf die kindliche Entwicklung angeht.

Einige dieser Aspekte sind in den Aufsatzsammlungen der letzten Jahre bereits mehrfach aufgegriffen worden, aber ähnlich wie bei den wissenschaftlichen Ursprungspublikationen, die zu dem jeweiligen Artikel den Anlass gegeben haben, zeugt das von der Entwicklung oder Relevanz eines bestimmten Bereiches, und es gibt auch immer wieder neue Facetten zu entdecken. Spitzer selber bezeichnet seine Artikel im 9. Band als Meditationen. Diese Aussage beschreibt die Beiträge meiner Meinung nach sehr gut. Sind sie doch ein Herumstreifen um einen Kerngedanken, ein Nachdenken und Beleuchten bestimmter Ergebnisse von verschiedenen Seiten. Und gerade das Einbetten in allgemeine Zusammenhänge, das sehr anschaulich erfolgt und mitunter auch zu überraschenden Erkenntnissen führt, hinterlässt mitunter eine leise nachdenkliche Stimmung. Insgesamt also wieder zwei sehr lesenswerte und kurzweilige Bände, mit denen man sich gut über aktuelle Entwicklungen in den Neurowissenschaften informieren kann.

Wer zum Lesen keine Lust hat, dem sei dieses Mal noch ein anderes Medium empfohlen, nämlich das Hörbuch „Wie Erwachsene denken“, das als Autorenlesung 2010 im Verlag Galila erschienen und Teil einer sechsbändigen Reihe ist. Mitautor der Reihe und dieses Buches ist Norbert Herschkowitz, emeritierter Kinderarzt und Neurowissenschaftler der Universität Bern,

der sich mit der Entwicklung des Gehirns in verschiedenen Lebensphasen beschäftigt. Dies spiegelt sich in der Hörbuchserie, die verschiedene Altersstufen umfasst - beginnend mit „Wie Babys lernen – Das erste Jahr“ und endend mit der oben genannten CD, auf der das Denken und Lernen von Erwachsenen im Alter von 20 bis 40 Jahren genauer beleuchtet wird. Dabei werden so unterschiedliche Themen wie motorisches Lernen („Tennispielen wie Roger Federer“), das Lernen von Sprachen, aber auch komplexere Aspekte wie die Entwicklung von kontrolliertem Verhalten („Frontalhirn an Mandelkern: Komm bleib ruhig!“), die Ausbildung von Temperament und Charakter oder die Bildung einer eigenen Ethik angesprochen.

Schon allein wegen dieser Thematik finde ich das Hörbuch interessant, denn obwohl es inzwischen recht viele Publikationen gibt, die sich mit dem Lernen von Kindern und Jugendlichen befassen, finden sich immer noch vergleichsweise wenig zu den Prozessen bei Erwachsenen. Und es macht natürlich Freude zu hören, dass auch jenseits der 30 noch nicht alle Hirnzellen verloren sind, und es nicht einfach nur bergab geht. Aber auch die Darbietung finde ich gelungen. Trotz des

breiten Themenspektrums zerfällt der Text nicht in zusammenhangloses Stückwerk. Er ist zwar in unterschiedliche Kapitel gegliedert, diese schließen aber nahtlos aneinander an. Die gesamte Darstellung folgt einem roten Faden, und so ergibt sich insgesamt ein sehr rundes Bild. Man meint, einer fortlaufenden Erzählung zuzuhören. Diese Wahrnehmung wird positiv unterstützt durch das dialogische Lesen der beiden Autoren. Dadurch gewinnt man den Eindruck, einem interessanten Austausch zweier von der Entwicklungsneurobiologie faszinierten Wissenschaftlern zu lauschen. Mir hat diese Form der Aufarbeitung sehr gut gefallen und mit dieser Geschlossenheit setzt sie sich positiv gegen andere wissenschaftliche Hörbücher ab. Auch das Begleitheft ist im Vergleich zu anderen Hörbüchern deutlich besser, da es einige erläuternde Abbildungen und Erklärungen von Fachtermini enthält. Ich hätte es mir zusätzlich noch um Literaturhinweise ergänzt gewünscht, damit der interessierte Hörer, der sich in die einzelnen Thematiken nun weiter vertiefen möchte, auch gleich zu den richtigen Büchern greifen kann. Insgesamt handelt es sich aus meiner Sicht aber um ein empfehlenswertes, rundum gelungenes Hörbuch. Und – als kleine Anre-

gung an die Autoren – vielleicht kommt ja noch eine 7.CD? Schließlich gibt es ja auch noch ein Leben - und ein Gehirn! - jenseits von 40.

Manfred Spitzer

Liebesbriefe und Einkaufszentren - Meditationen im und über den Kopf
Auflage 2008, 213 S. mit 69 Abb. und 6 Tab.
Schattauer Verlag
ISBN 978-3-7945-2627-7
EUR 19,95

Manfred Spitzer

Das Wahre, Schöne, Gute - Brücken zwischen Geist und Gehirn
Auflage 2009, 194 S. mit 71 Abb. und 5 Tab.
Schattauer Verlag
ISBN 978-3-7945-2698-7
EUR 19,95

Manfred Spitzer und Norbert Herschkowitz

Wie Erwachsene denken – Auf dem Weg zum Erfolg (Hörbuch)
Galila Verlag, 2010
EUR 14,95

Das kleine Buch vom Gehirn. Ein Reiseführer in ein unbekanntes Land.

Besprochen von Johannes Dichgans; Bei der Ochsenweide 6, 72076 Tübingen

Das Gehirn ist der Sitz von Persönlichkeit und Geist des Menschen. Die raschen Fortschritte der Hirnforschung verändern unser Weltbild, vor allem aber unser Selbstverständnis. Die Hirnforschung gehört zu den erfolgreichsten Leitwissenschaften der letzten Jahre. Was an Neuerwerb von Faktenwissen dahintersteckt, ist dem Laien jedoch meist unverständlich. Michael Madeja unternimmt es, den nach diesem Verständnis Durstigen eine Anschauung von den Wundern des Aufbaus und der Funktionen des Gehirns zu geben. Er tut dies im Bewusstsein, dass dies nur ein Etappenbericht während des anhaltend raschen Fortschreitens der Hirnforschung ist.

Schon die Einleitung des handlichen Bandes ist eine didaktische Meisterleistung. In geschliffener Sprache wird das ambitionierte Projekt vorgestellt. Dem erstaunten Leser sollen auf gerade einmal 200 Seiten Bau und Funktion des Gehirns in seinen

Grundzügen vorgestellt werden, ohne dass naturwissenschaftliches Vorwissen gefordert und Fachausdrücke, Tabellen oder Schemazeichnungen verwendet werden. Es soll dabei nicht so sehr der Erwerb von Faktenwissen gefördert werden, sondern über „Aha-Erlebnisse“ ein Begreifen, ein abtastendes, von vergnüglichem Interesse geleitetes und angeregtes, grundlegendes Verstehen erreicht werden. Das ist entschieden gelungen. Die acht Kapitel - Einführung, Bausteine (Nervenzellen und Glia), Input (Sinne), Output („was herauskommt und wie das Gehirn das macht“), Veränderungen (Plastizität), Höchstleistungen (höhere Hirnfunktionen, Denken, Emotionen und Bewusstsein), Hirnerkrankungen und Methoden – geben einen guten, im wahren Sinn des Wortes orientierenden, Überblick über dieses komplexeste und komplizierteste Organ, welches den Menschen erst eigentlich

ausmacht. Die Faszination des Autors springt über. Seine Kunst besteht nicht nur in der anschaulichen, sogar spannenden Darstellung auch schwieriger Sachverhalte, sondern vor allem in der Auswahl des Wesentlichen.

Eindrücklich ist die Darstellung von Zahl und Größenrelationen der Elemente des Gehirnes. Das soll an einem Beispiel aus dem Buch erläutert werden. So hat „jede Nervenzelle im Mittel mit sechs- bis zehntausend anderen Nervenzellen Kontakt“. Um diese Anzahl zu verdeutlichen, empfiehlt der Autor „sich selbst mit einer Nervenzelle im Gehirn zu vergleichen und sich vor Augen zu führen, mit wie vielen Menschen man selbst täglich Kontakt hat, vom flüchtigen Augenkontakt in der Straßenbahn dem Zunicken eines Kollegen, über Telefongespräche bis zum Zusammensein mit den Menschen, die einem am nächsten stehen. Wenn man sich jetzt weiter vorstellt, dass auch alle weiteren Menschen auf der Erde in etwa so viele Kontakte an einem Tag haben, wie man selbst, so vermittelt die gesamte an einem Tag ablaufende Kommunikation der Menschheit, ein Bild davon, was im Gehirn an Nervenkommunikation vor sich geht – nur mit dem Unterschied, dass wir vielleicht zehnmal mehr Nervenzellen im Gehirn haben, als es



Menschen auf der Erde gibt, dass jede von ihnen vielleicht hundertmal mehr Kontakte hat als ein einzelner Mensch und dass das, was bei uns an einem Tag passiert, im Gehirn in jeder Sekunde passiert.“ Mit diesem Beispiel will der Autor einen Eindruck der komplexen Struktur „Gehirn“ vermitteln.

Prof. Michael Madeja, Arzt, Hirnforscher aus der Schule von Erwin Speckmann in Münster, inzwischen Hochschullehrer an der Medizinischen Fakultät der Universität Frankfurt/M. und zugleich Geschäftsführer der Gemeinnützigen Hertie-Stiftung in Frankfurt/M., scheut sich trotz der selbst auferlegten Einschränkungen nicht, komplexe und damit schwierige Sachverhalte darzustellen. Er bedient sich dabei vieler origineller und anschaulicher Analogien aus der Alltagswelt. Wie schwierig das ist, zeigt sich an wenigen, etwas gesucht wirkenden Beispielen. Meist jedoch sind die Bilder meisterlich gewählt. Es ist eine Freude, das zu lesen.

Eine weitere Besonderheit ist das Glossar. Madeja erläutert auf 31 Seiten in vorbildlicher Kürze und Klarheit 186 der gängigen Fachbegriffe. Der Laie kann so nachschlagen, was ihm, in Zeitungen beispielsweise, an Begriffen aus der Fachsprache unverständlich blieb. Er kann aber auch umgekehrt über Fußnoten ermitteln, wie der Fachbegriff zum Gelesenen heißt.

Michael Madeja mangelt es nicht an Selbstgewissheit in seiner Neurowissenschaft, aber er ist sich daneben wohlthuend bewusst, „dass die Neurowissenschaften nur einen Erkenntnisansatz unter vielen bieten. Es gibt auch andere, wie Philosophie, den Glauben oder die praktische Alltagserfahrung des Menschen. ...Diese sind genauso wichtig.“

Wer unter den Hirnforschern und Neurobiologen nach einem Buch sucht, das er Laien raten oder schenken kann, sei es, damit sie teilhaben an der staunenden Erkenntnis des biologischen Wunders Gehirn oder damit sie ganz pragmatisch die Bedeutung der Hirnforschung für die Pädagogik oder das Altern und die Gehirnerkrankungen verstehen, wird hier fündig. Aber nicht nur der Laie, sondern auch der Fachmann. Er findet Vergnügen an der Art der Darstellung und wertvolle Anregungen, nicht nur für den Unterricht.

Michael Madeja

*Das kleine Buch vom Gehirn
Reiseführer in ein unbekanntes Land
2. Auflage 2010
223 S. mit 12 Abb., gebunden
Verlag C. H. Beck, München
ISBN 978-3-406-60097-5
EUR 17,95*

Ausblick

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

Dendritische Spines: eine geniale Erfindung der Evolution

J. Simon Wiegert und Thomas Oertner

Die Regulation neuronaler Genexpression durch Actin-Dynamik am Beispiel des Transkriptionsfaktors SRF

Bernd Knöll

Wie topographische Karten entstehen: Erkenntnisse aus *in vitro* Experimenten

Christioph Gebhardt, Franco Weth und Martin Bastmeyer

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, 13125 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, 13125 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
Hammelbächerstr. 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 Nichtlieferung aus Gründen, die nicht vom Verlag zu vertreten sind, besteht kein Anspruch auf Nachlieferung o. Erstattung vorausbezahlter Bezugsgelder. Gerichtsstand, Erfüllungsort u. Zahlungsort ist Heidelberg.

Index 2009-2010

Hauptartikel

- NO als Regulator neuronaler Motilität und Regeneration in einfachen Nervensystemen (Gerd Bicker und Michael Stern) *1/09, 4-12*
- Genetisch codierte optische Sensoren des neuronalen Membranpotenzials: Was sind die Perspektiven für die hochauflösende Messung elektrischer Signale in kortikalen Hirnstrukturen? (Walther Akemann und Thomas Knöpfel) *1/09, 13-20*
- Epigenetik: Nadelöhr neuronaler Erkrankungen? (André Fischer) *1/09, 21-28*
- Im gemachten Nest – Struktur und Funktionen neuraler Stammzellnischen (Alexander von Holst und Andreas Faissner) *2/09, 44-55*
- Neuropeptid S: Ein neues Transmittersystem im Gehirn (Kay Jüngling, Thomas Seidenbecher, Jörg Lesting, Rainer K. Reinscheid und Hans-Christian Pape) *2/09, 56-62*
- Die modifizierte Amyloid-Hypothese der Alzheimer-Demenz – intraneuronales Abeta induziert Neurodegeneration (Oliver Wirths und Thomas A. Bayer) *3/09, 76-82*
- Die Mobilität der synaptischen Vesikel (Dirk Kamin und Silvio O. Rizzoli) *3/09, 84-92*
- Spreading depolarization, Tsunami im Hirn (Jens P. Dreier) *4/09, 108-113*
- Die synaptische Architektur des Zapfen-Endfüßchens (Christian Puller und Silke Haverkamp) *4/09, 114-123*
- Ereigniskorrelierte Potenziale: Ansatz, Parametrisierung und Analyseverfahren (Patrick Darius Gajewski, Nele Wild-Wall, Sven Hoffmann und Michael Falkenstein) *4/09, 124-129*
- Das Mittelohr-Cholesteatom: eine Reise zur Aufklärung der Ursache dieser aggressiven Form der chronischen Mittelohrentzündung (Jürgen-Theodor Fränzer und Holger Sudhoff) *1/10, 141-150*
- Das neuronale Netzwerk der Inneren Uhr (Charlotte Helfrich-Förster) *1/10, 151-156*
- Soziale Signale erschnüffeln: Chemische Kommunikation und das Vomeronasalorgan (Marc Spehr) *1/10, 157-164*
- Schmerzverarbeitung in multisensorischer Umgebung (Marion Höfle, Michael Hauck, Andreas K. Engel und Daniel Senkowski) *2/10, 172-180*
- Intrazelluläre Ionenhomöostase und deren Beeinträchtigung bei hepatischer Enzephalopathie (Tony Kelly und Christine Rosemarie Rose) *2/10, 181-188*
- Auf dem Weg zu einer kognitiven Neurowissenschaft intentionalen Handelns und Nicht-Handelns (Marcel Brass und Simone Kühn) *2/10, 189-193*
- Sekundäre Immundefizienz (Immunparalyse) nach Rückenmarkverletzung (Benedikt Brommer,

Marcel A. Kopp, Ines Laginha und Jan M. Schwab) *3/10, 208-217*

Künstliche Implantate für die Regeneration peripherer Nerven (Isabell Koxholt und Jörg Mey) *3/10, 218-225*

Signalwandlung und Signalübertragung: Die zwei Seiten eines Fotorezeptors (Andreas Gießl, Hanna Regus-Leidig und Johann Helmut Brandstätter) *3/10, 226-234*

Ultraschallkommunikation bei Nagern und ihre Bedeutung für Modelle neuropsychiatrischer Erkrankungen (Markus Wöhr und Rainer K.W. Schwarting) *4/10, 248-258*

Von Amyloid und Entzündung: was den Muskel chronisch krank macht (Jens Schmidt) *4/10, 259-265*

Statistische Verfahren zur Analyse hochdimensionaler neuronaler Messreihen in Bezug auf neurokognitive Vorgänge (Daniel Durstewitz und Emili Balaguer-Ballester) *4/10, 266-276*

Artikel des Quartals

Connectivity-based segregation of the human striatum predicts personality characteristics (Michael X. Cohen, Jan-Christoph, Schoene-Bake, Christian E. Elger und Bernd Weber) vorgestellt von Marc Tittgemeyer und Markus Ullsperger, *1/09, 29-30*

Functional proteomics identify cornichon proteins as auxiliary subunits of AMPA receptors (Schwenk, J., Harmel, N., Zolles, G., Bildl, W., Kulik, A., Heimrich, B., Chisaka, O., Jonas P, Schulte U, Fakler B. und Klöcker, N.) vorgestellt von Dietmar Schmitz, Stephan Sigris, Sarah Shoichet, *2/09, 62-63*

Brain extracellular matrix affects AMPA receptor lateral mobility and short-term synaptic plasticity (Renato Frischknecht, Martin Heine, David Perrais, Constanze I. Seidenbecher, Daniel Choquet und Eckart D. Gundelfinger) vorgestellt von Michael Frotscher, *3/09, 94-95*

Energy-efficient action potentials in hippocampal mossy fibers (Henrik Alle, Arnd Roth und Jörg R. P. Geiger) vorgestellt von Christian Alzheimer, *4/09, 130-131*

Formation and maintenance of Alzheimer's disease beta-amyloid plaques in the absence of microglia (Grathwohl, S.A., Kälin, R.E., Bolmont, T., Prokop, S., Winkelmann, G., Kaeser, S.A., Odenthal, J., Radde, R., Eldh, T., Gandy, S., Aguzzi, A., Staufenbiel, M., Mathews, P.M., Wolburg, H., Heppner, F.L. und Jucker, M.) vorgestellt von Michael Heneka, *1/10, 164-167*

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.) vorgestellt Andreas Püschel, *2/10, 193-195*

Dendritic organization of sensory input to cortical neurons in vivo (Jia, H., Rochefort, N.L., Chen, X. und Konnerth, A.) vorgestellt von Ulf Eysel, *3/10, 236-237*

Olfactory coding with patterns of response latencies (Stephan Junek, Eugen Kludt, Fred Wolf und Detlev Schild) vorgestellt von Hartwig Spors, *4/10, 277-280*

Forschungsförderung/ Institutsvorstellungen

Forschergruppe 1103: Neurodegeneration und -regeneration bei ZNS-Erkrankungen des Hundes (Wolfgang Baumgärtner, Wolfgang Löscher und Konstantin Wewetzer) *3/09, 96-98*

Das Centrum für Schlaganfallforschung Berlin (CSB) (Matthias Endres, Jens P. Dreier, Golo Kronenberg, Andreas Meisel und Ulrich Dirnagl) *4/09, 132-135*

Das Hertie-Institut für klinische Hirnforschung – ein Institutsporträt (Michael Madeja) *2/10, 200-201*

JARA-BRAIN: Forschungsallianz zwischen der RWTH Aachen und dem Forschungszentrum Jülich (Ilse Trautwein) *3/10, 238-240*

SFB 874: Integration und Repräsentation sensorischer Prozesse (Denise Manahan-Vaughan) *4/10, 282-283*

Glosse

Neurobiologie des Fußballs – Gedankenspiele zur Fußball-WM (Georg W. Kreutzberg) *2/10, 195-199*

Nachrufe

Hansjürgen Matthies (1925 -2008)(Klaus Reymann, Joachim Schmidt und Tilman Ott) *1/09, 31-32*

Rainer Klinke (1936-2008) (Horst-Werner Korf, Thomas Deller und Herbert Zimmermann) *2/09, 64*

Portrait

Johannes Dichgans: Neurologe und Hirnforscher – ein Job für 30-Stunden-Tage? (Rosemarie Grantyn) *1/09, 32-36*

Besprechungen/Vorstellungen

Bernd-Olaf Küppers: Nur Wissen kann Wissen beherrschen: Macht und Verantwortung der Wissenschaft (besprochen von Georg W. Kreutzberg) *1/09, 41-42*

Wissen-Hörbuch „Hirnforschung 2 - Wie wir denken und entscheiden“ (besprochen von Anja Hoffmann) *2/09, 73-74*

Ein Nobelpreisträger als Hollywood-Star – Auf der Suche nach dem Gedächtnis – Der Hirnforscher Eric Kandel (Filmbesprechung von Randolph Menzel) *3/09, 104-105*

Lehrbuch mit Personenkult: Neurowissenschaften. Ein grundlegendes Lehrbuch für Biologie (besprochen von Björn Brembs) *3/09, 105-106*



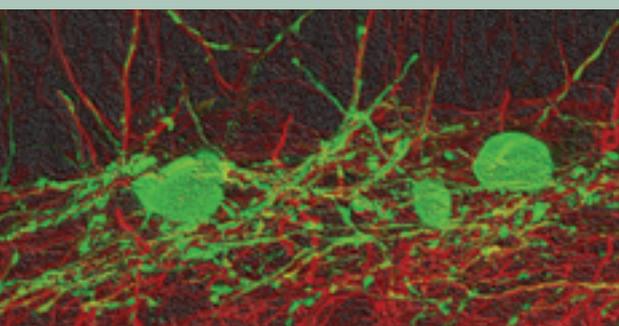
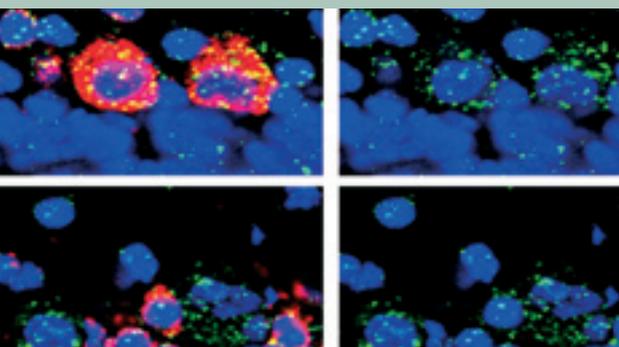
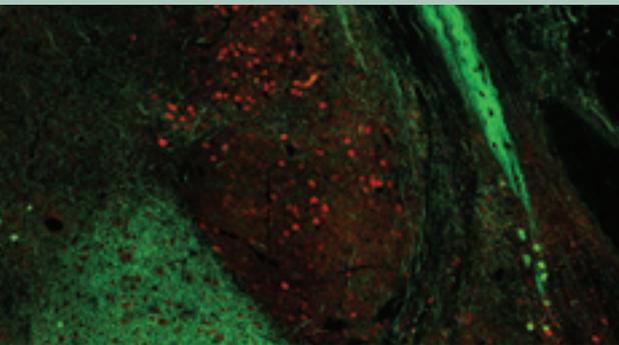
- Dein Gehirn – denken, fühlen, handeln - Eindrücke aus einer Ausstellung im Weltkulturerbe „Völklinger Hütte“ (vorgestellt von Joachim W. Deitmer) 1/10, 168
- Larry R. Squire und Eric Kandel: Vom Geist zum Molekül, and back again - Gedächtnis. Die Natur des Erinnerns (besprochen von Randolph Menzel) 1/10, 169-170
- Jascha Rüsseler: Neuropsychologische Therapie. Grundlagen und Praxis der Behandlung kognitiver Störungen bei neurologischen Erkrankungen (besprochen von Ulrike Beinhoff, Nicole Bührsch und Oliver Peters) 2/10, 205-206
- John Medina und Sebastian Vogel: Gehirn und Erfolg – 12 Regeln für Schule, Beruf und Alltag (besprochen von Ricarda Scheiner) 3/10, 245-246
- Manfred Spitzer und Norbert Herschkowitz: Spitzer-Dreiklang (besprochen von Anja Hoffmann) 4/10, 286-287
- Michael Madeja: Das kleine Buch vom Gehirn. Ein Reiseführer in ein unbekanntes Land. (besprochen von Johannes Dichgans) 4/10, 287-288
- Autoren**
- Akemann, Walthert 1/09, 13-20
 Alzheimer, Christian 4/09, 130-131
 Balaguer-Ballester, Emili 4/10, 266
 Baumgärtner, Wolfgang 3/09, 96-98
 Bayer, Thomas A. 3/09, 76-82
 Beinhoff, Ulrike 2/10, 205-206
 Bicke, Gerd 1/09, 4-12
 Brandstätter, Johann Helmut 3/10, 226-234
 Brass, Marcel 2/10, 189-193
 Brembs, Björn 3/09, 105-106
 Brommer, Benedikt 3/10, 208-217
 Bührsch, Nicole 2/10, 205-206
 Deitmer, Joachim W. 1/10, 168
 Deller, Thomas 2/09, 64
 Dichgans, Johannes 4/10, 287-288
 Dirnagl, Ulrich 4/09, 132-135
 Dreier, Jens P. 4/09, 108-113, 4/09, 132-135
 Durstewitz, Daniel 4/10, 266-276
 Endres, Matthias 4/09, 132-135
 Engel, Andreas K. 2/10, 172-180
 Eysel, Ulf 3/10, 236-237
 Faissner, Andreas 2/09, 44-55
 Falkenstein, Michael 4/09, 124-129
 Fischer, André 1/09, 21-28
 Fränzer, Jürgen-Theodor 1/10, 141-150
 Frotscher, Michael, 3/09, 94-95
 Gajewski, Patrick Darius 4/09, 124-129
 Giebl, Andreas 3/10, 226-234
 Grantyn, Rosemarie 1/09, 32-36
 Hauck, Michael 2/10, 172-180
 Haverkamp, Silke 4/09, 114-123
 Helfrich-Förster, Charlotte 1/10, 151-156
 Heneka, Michael, 1/10, 164-167
 Hoffmann, Anja 2/09, 73-74, 4/2010, 286-287
 Hoffmann, Sven 4/09, 124-129
 Höfle, Marion 2/10, 172-180
 Jüngling, Kay 2/09, 56-62
 Kamin, Dirk 3/09, 84-92
 Kelly, Tony 2/10, 181-188
 Knöpfel, Thomas 1/09, 13-20
 Kopp, Marcel A. 3/10, 208-217
 Korf, Horst-Werner 2/09, 64
 Koxholt, Isabell 3/10, 218-225
 Kreuzberg, Georg W. 1/09, 41-42
 Kronenberg, Golo 4/09, 132-135
 Kuehn, Simone 2/10, 189-193
 Laginha, Ines 3/10, 208-217
 Lesting, Jörg 2/09, 56-62
 Löscher, Wolfgang 3/09, 96-98
 Madeja, Michael 2/10, 200-201
 Manahan-Vaughan, Denise 4/10, 282-283
 Meisel, Andreas 4/09, 132-135
 Menzel, Randolph 3/09, 104-105, 1/10, 169-170,
 Mey, Jörg 3/10, 218-225
 Ott, Tilman 1-09, 31-32
 Pape, Hans-Christian 2/09, 56-62
 Peters, Oliver 2/10, 205-206
 Puller, Christian 4/09, 114-123
 Püschel, Andreas 2/10, 193-195
 Regus-Leidig, Hanna 3/10, 226-234
 Reinscheid, Rainer K. 2/09, 56-62
 Reymann, Klaus 1/09, 31-32
 Rizzoli, Silvio O. 3/09, 84-92
 Rose, Christine Rosemarie 2/10, 181-188
 Scheiner, Ricarda, 3/10, 245-246
 Schmidt, Jens 4/10, 259-265
 Schmidt, Joachim 1/09, 31-32
 Schmitz, Dietmar 2/09, 62-63
 Schwab, Jan M. 3/10, 208-217
 Schwarting, Rainer K.W. 4/10, 248
 Seidenbecher, Thomas 2/09, 56-62
 Senkowski, Daniel 2/10, 172-180
 Shoichet, Sarah, 2/09, 62-63
 Sigrist, Stephan 2/09, 62-63
 Spehr Marc 1/10, 157-164
 Spors, Hartwig 4/10, 278-280
 Stern, Michael 1/09, 4-12
 Sudhoff, Holger 1/10, 141-150
 Tittgemeyer, Marc 1/09, 29-30
 Trautwein, Ilse 3/10, 238-240
 Ullsperger, Markus 1/09, 29-30
 von Holst, Alexander 2/09, 44-55
 Wewetzer, Konstantin 3/09, 96-98
 Wild-Wall, Nele 4/09, 124-129
 Wirths, Oliver 3/09, 76-82
 Wöhr, Markus 4/10, 248-258
 Zimmermann, Herbert 2/09, 64
- Keywords**
- adaptation 3/10, 226-234
 ammonia 2/10, 181-188
 amygdala 2/09, 56-62
 amyloid 3/09, 76-82
 anxiety disorder 2/09, 56-62
 artificial implants 3/10, 218-225
 astrocyte 2/10, 181-188
 autophagy 4/10, 259-265
 baseline 4/09, 124-129
 behavioural neuroscience 4/10, 248-258
 behavioural phenotyping 4/10, 248-258
 beta-amyloid 4/10, 259-265
 biofilm 1/10, 141-150
 biomaterials 3/10, 218-225
 carbon monoxide 1/09, 4-12
 cell stress 4/10, 259-265
 cGMP 1/09, 4-12
 chemoreceptor 1/10, 157-164
 cholesteatoma 1/10, 141-150
 circadian clock 1/10, 151-156
 Ci-VSP 1/09, 13-20
 CNS 3/10, 208-217
 communication 4/10, 248-258
 cone pedicle 4/09, 114-123
 connecting cilium 3/10, 226-234
 cortical networks 1/09, 13-20
 cortical neurons 1/09, 13-20
 cross-modal 2/10, 172-180
 cytokeratins 1/10, 141-150
 cytoskeleton 3/09, 84-92
 Drosophila 1/10, 151-156
 EEG 2/10, 172-180
 electrospinning 3/10, 218-225
 emotion 2/10, 172-180, 4/10, 248-258
 endocytosis 3/09, 84-92
 ERP 4/09, 124-129
 exocytosis 3/09, 84-92
 extracellular matrix 2/09, 44-55
 fear behavior 2/09, 56-62
 fluorescence labeling 3/09, 84-92
 gap junctions 4/09, 114-123
 gene trap 2/09, 44-55
 glutamate receptors 4/09, 114-123
 G-Protein-coupled receptor 2/09, 56-62
 growth cone 1/09, 4-12
 homeostatic plasticity 1/10, 157-164
 immune system 3/10, 208-217
 independent component analysis 4/09, 124-129
 insect embryo 1/09, 4-12
 intentional action 2/10, 189-193
 intentional inhibition 2/10, 189-193
 intersynaptic vesicle movement 3/09, 84-92
 intraneuronal Aβ42 3/09, 76-82
 ischemia 4/09, 108-113
 machine learning 4/10, 266-276
 medial prefrontal cortex 2/10, 189-193
 MEG 2/10, 172-180
 middle ear 1/10, 141-150
 multiple single-unit recordings 4/10, 266-276
 multisensory integration 2/10, 172-180
 muscle inflammation 4/10, 259-265
 myopathy 4/10, 259-265
 neural dynamics 4/10, 266-276
 neural stem cell 2/09, 44-55
 neurodegeneration 3/09, 76-82
 neurogenesis 2/09, 44-55
 neurogenic immune 3/10, 208-217
 neuron 2/10, 181-188
 neuronal network 1/10, 151-156
 neuropeptide S 2/09, 56-62
 olfaction 1/10, 157-164
 pain 2/10, 172-180
 parallel 4/09, 114-123
 PDF 1/10, 151-156
 period 1/10, 151-156
 peripheral nerve 3/10, 218-225
 pH 2/10, 181-188
 photoreceptors 3/10, 226-234
 prefrontal cortex 4/10, 266-276
 primate retina 4/09, 114-123
 processing 4/09, 114-123
 protein kinase G 1/09, 4-12
 reference 4/09, 124-129
 regeneration 3/10, 218-225
 ribbon synapse 3/10, 226-234
 self control 2/10, 189-193
 sensory neurophysiology 1/10, 157-164
 signal transduction 3/10, 226-234
 social behaviour 4/10, 248-258
 social chemosignals 1/10, 157-164
 sodium 2/10, 181-188
 source localisation 4/09, 124-129
 spinal cord injury 3/10, 208-217
 spinal syndroms 3/10, 208-217
 spreading depression 4/09, 108-113
 spreading ischemia 4/09, 108-113
 statistics 4/10, 266-276
 stem cell niche 2/09, 44-55
 subarachnoid hemorrhage 4/09, 108-113
 suppression 3/10, 208-217
 synapse 3/09, 84-92
 synaptic vesicle 3/09, 84-92
 T-cell 4/10, 259-265
 transgenic mice 3/09, 76-82
 treatment 3/09, 76-82
 vertebrate retina 3/10, 226-234
 vesicle cluster 3/09, 84-92
 vesicle mobility 3/09, 84-92
 vesicle recycling 3/09, 84-92
 voltage imaging 1/09, 13-20
 voltage-sensitive fluorescent proteins 1/09, 13-20
 VSFP 1/09, 13-20

EJN BEST PUBLICATION AWARD 2011

RECOGNIZING THE BEST RESEARCH ARTICLE PUBLISHED
IN EJN OVER THE PRECEDING TWO-YEAR PERIOD
(PUBLISHED OR ACCEPTED IN YEARS 2009 AND 2010).

PRIZE: £3,000

**IN COLLABORATION WITH FENS
AND WILEY-BLACKWELL**



Nominations are accepted from the readership of EJN, including from any author on behalf of the first author of an original article published or accepted in 2009 or 2010. The award will be presented at the FENS Featured Regional Meeting (www.sinapsa.org/snc11) in Ljubljana, Slovenia (September 22–25, 2011).

The award winner will be required to give a Special Lecture at the meeting.

The application consists of the following documents, bundled together into a single PDF file:

- One page summary addressing the significance of the work
- PDF of the article
- Short biosketch (2 pages) of the first author (or first authors in case of equal first co-authorship)
- A signed statement by all authors of the article confirming their support for the nomination and that they agree with the selection of the nominee and, in case of multiple first authors, the selection of the speaker for the Ljubljana meeting.

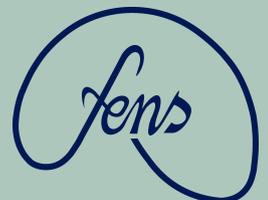
Applications will be evaluated by a Committee consisting of five Associate Editors and the Editors-in-Chief of EJN.

Applications should be submitted in form of a single PDF attachment to the EJN Editorial Office:
editorial.office@ejn.uk.com

Submission deadline: February 28, 2011

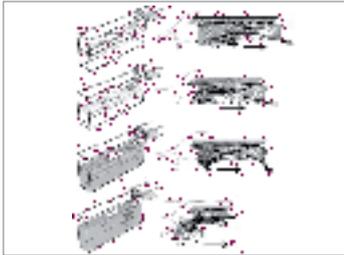
www.ejneuroscience.org

 **WILEY-
BLACKWELL**



PhenoWorld – Modular Integrated Phenotyping

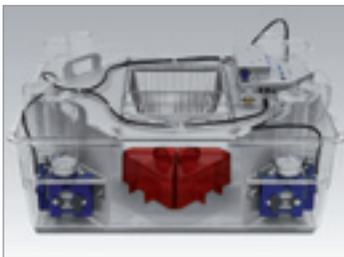
Neuroscience / Phenotyping / Drug Screening for Mice & Rats



MotoRater

NEW Kinematic Analysis

- **MotoRater** – standardized modular system for evaluation of locomotor functions using high-speed video tracking:
Ladder / Walking / Wading / Swimming



IntelliCage by NewBehavior

New In Our Product Portfolio ●● **NewBehavior**

- **IntelliCage** – fully automated screening for behavioral and cognitive malfunctions of up to 16 mice living in a social group within a home cage
Add-ons: **AnimalGate** / **SocialBox**
- **NeuroLogger** – 4 channels wireless EEG & activity recording



AnimalGate by NewBehavior

Automated Multi-Dimensional Phenotyping

- **PhenoMaster** – automated home cage monitoring for behavioral and / or metabolic phenotyping
- **Multi Conditioning** – ALL-IN-ONE solution
9 paradigms incl. active & passive avoidance / latent inhibition / fear conditioning / panic response / place preference / ...



PhenoMaster



Multi Conditioning