

Perspektiven der Hirnforschung



Neuro forum

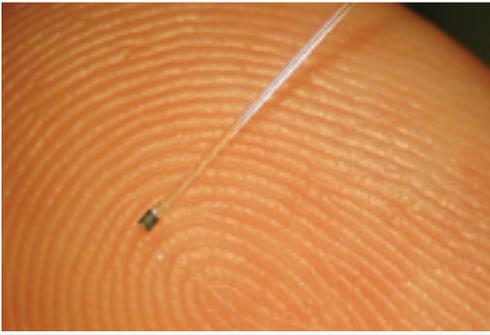
Organ der Neurowissenschaftlichen Gesellschaft



Medialer Frontalkortex und subjektive Verhaltenskontrolle

Dimensional veränderte Lernmechanismen statt Reifizierung von Kategorien?

Dem Innenleben der Synapsen auf der Spur



HUGO SACHS ELEKTRONIK
HARVARD APPARATUS



ICP-Messung nach Trauma

... mit Samba Preclin Drucksensor System:

Kein Problem!

Nicht größer als ein Salzkorn auf einem Haar messen diese ultra-feinen auf Faseroptik basierenden Sensoren mit einer Sample-Rate von bis zu 40 kHz hochauflösende Druckdaten in Luft und Flüssigkeiten.

Die schnelle Messung und die gute Positionierbarkeit mit Hilfe von Ultraschall oder Röntgen bieten erhebliche Vorteile.

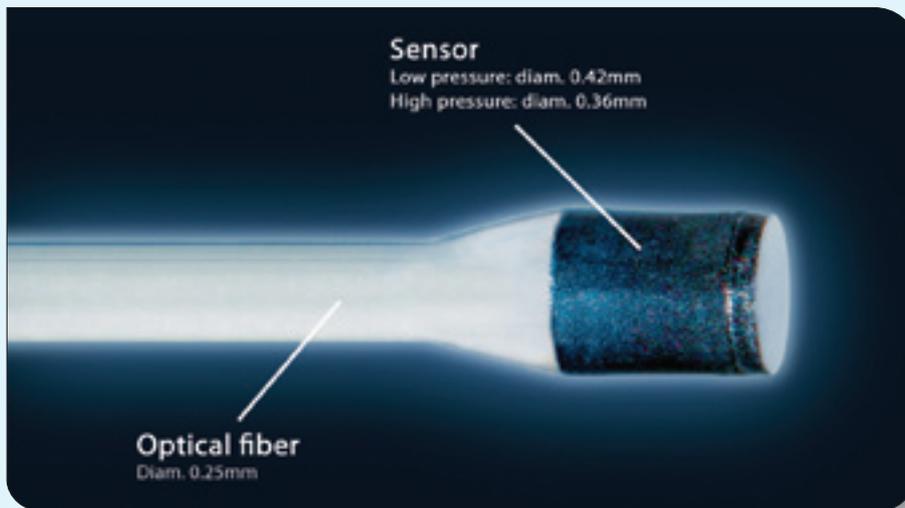
Das Samba Preclin Drucksensor System gewährleistet einfachstes Monitoring und ist unempfindlich gegenüber allen elektromagnetischen Feldern.

Die wichtigsten Features auf einen Blick:

- Komplettes Drucksensor System mit Software

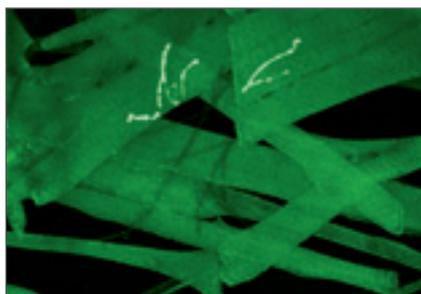


- Ein- oder Zwei-Kanal System ermöglicht die Messung von zwei Drücken gleichzeitig
- Druckdaten können während des Scannens (MRI/CT/PET/SPECT) in Echtzeit abgerufen werden
- Low-Pressure und High-Pressure Versionen
- Triggern von MRI Aufnahmen und Filmen bei bestimmten Druck-Ereignissen
- Geringes Totvolumen für physiologisch signifikantere Messungen
- Vielfältige Einsatzmöglichkeiten z. B. in den Forschungsbereichen Herz/Kreislauf, Neurologie, Lunge und Atmung, Verdauungssystem, Nieren und Harnwege
- Beschichtete Version für Sichtbarkeit im Röntgen oder unbeschichtet
- Analogausgang passend für alle gängigen Datenacquisitionsprogramme



Fordern Sie unsere Informationsbroschüre an oder besuchen Sie uns im Internet:

www.hugo-sachs.de



Muskelmuster in einem Abdominalsegment von Drosophila-Larven, von außen gesehen (von Till Andlauer; s. Artikel von Sigrist und Wichmann, S. 146).

INHALT 129

HAUPTARTIKEL
Rüdiger J. Seitz 130
 Medialer Frontalkortex und subjektive Verhaltenskontrolle

Andreas Heinz und Anne Beck 139
 Neurobiologische Forschung in der Psychiatrie – Dimensional veränderte Lernmechanismen statt Reifizierung von Kategorien?

Stephan J. Sigrist und Carolin Wichmann 146
 Dem Innenleben der Synapsen auf der Spur

INTERVIEW
 Schönheit ist der Glanz der Wahrheit 153
 Im Gespräch mit Neuroforum: Der langjährige Direktor des Physiologischen Instituts an der Technischen Universität München, Josef Dudel

NEUES INTERNETPORTAL
 dasGehirn.info – Neurowissenschaften im Dialog 157

NACHRICHTEN AUS DER NEUROWISSENSCHAFTLICHEN GESELLSCHAFT
 Stipendien für das FENS Forum of European Neuroscience – Barcelona 2012 (14. - 18. Juli) 138

BÜCHER
 Der Experimentator: Neurowissenschaften 159

AUSBLICK 160

IMPRESSUM 160



Vorstand der Amtsperiode 2011/2013

Präsident:
Prof. Dr. Herta Flor, Mannheim

Vizepräsident:
Prof. Dr. Helmut Kettenmann, Berlin

Generalsekretär:
Prof. Dr. Ulrich Dirnagl, Berlin

Schatzmeister:
Prof. Dr. Andreas Draguhn, Heidelberg

Sektionssprecher
Computational Neuroscience:
Prof. Dr. Fred Wolf, Göttingen

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. Sigrun Korsching, Köln

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

Systemneurobiologie:
Prof. Dr. Stefan Treue, Göttingen

Verhaltensneurowissenschaften
Prof. Dr. Monika Stengl, Kassel

Zelluläre Neurobiologie:
Prof. Dr. Nils Brose, Göttingen



Medialer Frontalkortex und subjektive Verhaltenskontrolle

Rüdiger J. Seitz

Zusammenfassung

In den vergangenen Jahren wurde die Bedeutung des Kortex an der Medialseite des Frontallappens für die subjektive Kontrolle menschlichen Verhaltens aufgezeigt. Meta-Analysen von funktionellen Bildgebungsstudien ergaben, dass sich im medialen Frontalkortex kritische Knotenpunkte befinden, die in einem kaudo-rostralen Gradienten empathische und abstrakte Bewertungsfunktionen somatischer Reize vermitteln. Die hirnelektrische Aktivität verändert sich im medialen Frontalkortex bis zu 120 ms nach Stimuluspräsentation und moduliert die Wahrnehmung. Diese Funktionen unterliegen einer Reifung in der Adoleszenz und ermöglichen die subjektive Perspektive im sozialen Kontext. Sie können als Ausdruck des menschlichen Spiegelneuronensystems interpretiert werden, wobei subkortikale Projektionen auch Beziehungen zum Belohnungssystem erkennen lassen. Während Läsionen des medialen Frontalkortex, wie z.B. Hirninfarkte oder Hirntumoren, sehr selten sind, finden sich häufig Beeinträchtigungen medialer Frontalhirnfunktionen bei neurologischen, psychiatrischen und psychosomatischen Krankheiten. Der mediale Frontalkortex ist somit eng mit dem Personenkonzept des Menschen verknüpft, was einen Zugang für einen interdisziplinären wissenschaftlichen Diskurs eröffnet.

Abstract

Medial frontal cortex and subjective control of behavior.

The role of the cortex at the medial aspect of the frontal lobe for subjective control of behaviour has been elaborated in recent years. As apparent from meta-analyses of functional imaging studies, the medial frontal cortex accommodates critical nodes in a caudo-rostral gradient that are involved in valuation of sensorimotor, empathic and abstract information. Brain electric activity was found to be changed in the medial frontal cortex as early as 120 ms after stimulus presentation in relation to modulation of perception. These functions become established during adolescence mediating subjective perspective taking in the social context. Most likely they are brought about by dedicated neurons of the mirror neuron system but subcortical connections make relations to the reward system possible as well. While lesions of the medial frontal cortex as in brain infarction and brain tumours are rare, impairments of medial frontal cortex functions occur quite frequently in neurological, psychiatric and psychosomatic disorders. Essentially, the medial frontal cortex is closely connected to the concept of personality opening an approach for an interdisciplinary scientific discourse.

Keywords: frontal cortex; perception-action; social context; subjective perspective; valuation

Einleitung

Die große Kortexregion an der Medialseite des menschlichen Gehirns war bis zu Beginn dieses Jahrtausends hinsichtlich ihrer physiologischen Bedeutung bis auf wenige Einsichten aus Hirndurchblutungsuntersuchungen und der Elektrophysiologie kaum verstanden. So war bekannt, dass unter Ruhebedingungen der Blutfluss im medialen Frontalkortex besonders hoch ist, was als „Hyperfrontality“ bezeichnet wurde (Lassen und Ingvar 1972). Wenige Jahre zuvor

war das sogenannte Bereitschaftspotenzial entdeckt worden. Diese hirnelektrische Aktivität entsteht bis zu 2000 ms vor einer intendierten Bewegung im medialen Frontalkortex und baut sich bis zur Ausführung der Bewegung auf (Kornhuber und Deecke 1962, Hallett 2007). Hierzu korrespondierte die Pionierarbeit von Roland et al. (1980), die zeigte, dass die supplementär motorische Area (SMA) dorsal im medialen Frontalkortex nicht nur bei der Ausführung von Bewegungen besonders aktiv ist, sondern ebenfalls bereits bei der Vorstellung

dieser Bewegung. Aufgrund dieser und weiterer Befunde aus der humanen und experimentellen Forschung an Primaten haben Passingham und Mitarbeiter (2010) die Auffassung vertreten, dass der SMA eine kritische Bedeutung bei der internen Generierung von Handlungen zukommt. Beachtung über die Rolle bei der Motorik hinaus bekam der mediale Frontalkortex durch moderne Untersuchungen mit der funktionellen Bildgebung (siehe Exkurs 1). Raichle und Mitarbeiter beobachteten, dass die spontan hohe Aktivität im medialen Frontalkortex durch gezielte Leistungen im motorischen und perzeptiven Bereich reduziert wird (Gusnard et al. 2001). Diese Autoren haben daher den Begriff des „Default mode“ der Hirnaktivität geprägt. In den nachfolgenden Jahren sind dann zahlreiche Untersuchungen mit der funktionellen Bildgebung publiziert worden, die eine Beteiligung des medialen Frontalkortex bei verschiedenen perzeptiven, handlungsorientierten, kognitiven aber auch emotionalen Vorgängen aufgezeigt haben. Dabei wurde in Meta-Analysen nachgewiesen, dass der mediale Frontalkortex in seinem ventralen Anteil bei der emotionalen Verhaltensregulation wichtig ist (Gilbert et al. 2006, Grabenhorst und Rolls 2011) und dorsal multiple Subareale umfasst, die mit der subjektiven Perspektive verbunden sind (Seitz et al. 2006, van Overwalle et al. 2000). Dies ist schematisch in Abbildung 1 dargestellt.

Menschliches Verhalten beruht auf Wahrnehmung und Handeln. Da menschliches Handeln im Kontext sozialer Beziehungen stattfindet, kommen aber auch mentale Vorgänge wie Kognition und Emotion ins Spiel. Kognition beinhaltet das formale Problemlösen, die abstrakte Logik und das kreative Denken und ist eng mit dem Konzept der Intelligenz verbunden. Emotionen sind mentale Vorgänge, die zu Stimmungen führen und als Affekte wahrgenommen werden. Darüber hinaus verhält sich der Mensch entsprechend individueller Wertvorstellungen und Wünsche sowie kultureller Normen (Vogeley und Roepstorff 2009). Dies beinhaltet die Akzeptanz von Kategorien wie „gut“ oder „böse“ und moralischer Kodizes wie „Du sollst nicht töten“ oder „Wer einmal lügt, dem glaubt man nicht“. Vor allem erlebt der Mensch die Reaktionen seiner Umgebung auf sein Handeln, die er einerseits als physische oder mentale Grenzziehungen oder andererseits als positive Verstärkungen wahrnimmt. Für das im sozialen Kontext handelnde Individuum kommt daher eine dritte Domäne hinzu, nämlich die subjektive Bewertung der wahrgenommenen Information und der

Exkurs 1

Kartierung menschlicher Hirnfunktion

1. Funktionelle Bildgebung

Die menschliche Hirnfunktion beruht auf Potenzialveränderungen an den Nervenzellen, die in der Größenordnung von Millisekunden ablaufen. Depolarisations- und Repolarisationsvorgänge erfordern metabolische Vorgänge, die im Zusammenspiel von Nervenzellen und Astrogliazellen stattfinden (Magistretti und Pellerin 1999). Synaptische Aktivität der Nervenzellen führt zu einer Zunahme der regionalen Hirndurchblutung, die den lokalen Sauerstoffverbrauch deutlich übersteigt (Frostig et al. 1990). Feldpotenziale als Ausdruck synaptischer Aktivität in umschriebenen Nervenzellverbänden korrelieren zeitlich und räumlich mit Änderungen der zerebralen Durchblutung, wie man sie mit der funktionellen Magnetresonanztomographie (fMRT) messen kann (Logothetis et al. 2001). Dabei wird die Veränderung der magnetischen Eigenschaft des oxygenierten Blutes im

Vergleich zum venösen deoxygenierten Blut lokal und zeitlich erfasst. Ereigniskorrelierte MRT-Signale nutzen die Dynamik der lokalen Aktivitätsänderung aus.

Die funktionelle Bildgebung kann die Topographie von Hirnaktivierungen mithilfe von Referenzsystemen anatomisch beschreiben. Dabei erfolgt die Zuordnung mit stereotaktischen Koordinaten im sogenannten Talairach-Raum, der eine millimetergenaue Zuordnung im menschlichen Gehirn ermöglicht (Talairach und Tournoux 1988). Durch geeignete experimentelle Konzeption von Aktivierungs- und Kontrollbedingungen können spezifische Aspekte eines physiologischen Prozesses isoliert werden und als selektive Aktivierungsareale in Erscheinung treten. Neben topographischen Analysen gibt es auch multivariate Analysen, die das Zusammenspiel verschiedener Hirnareale nach Art von Netzwerken aufzeigen (Friston 1997). Betont werden muss, dass Zustandsänderungen der normalen Hirnaktivität untersucht werden und dabei die zeitliche Auflösung der fMRT, die durch die Hämodynamik bedingt ist, in der Größenordnung von Sekunden liegt.

2. Bioelektrische Hirnaktivität

Die im Millisekundenbereich ablaufenden neuronalen Signale können mit der Elektroenzephalographie (EEG) oder Magnetenzecephalographie (MEG) zeitgenau erfasst werden. Die bioelektrische Hirnaktivität umfasst verschiedene Frequenzspektren im alpha- (8-12 Hz, beta- (13-20Hz) und gamma-Bereich (ca. 40 Hz). Die Ableitungen der von der Kopfoberfläche abgeleiteten Summenpotenziale sind hinsichtlich der Lokalisation ihrer elektrischen Quellen auf Annahmen angewiesen und wegen des inversen Problems nicht eindeutig und daher mit zunehmender Tiefe im Hirn weniger unzuverlässig (Hari 1994). Die Mittellung der Hirnaktivität im Sinne von ereigniskorrelierten Potenzialen erlaubt die zeitliche Bestimmung, wann Hirnaktivität sich stimulusbezogen ändert. Interregionale Analysen können die Korrelation von Frequenzspektren darstellen und erlauben die Erfassung von Oszillationen in neuronalen Netzwerken. Das sogenannte Bindungsphänomen von Oszillationen über verschiedene Hirnareale hinweg wird als Grundlage der Wahrnehmung angesehen (Engel und Singer 2001).

potenziellen Folgen eigenen Handelns (Seitz et al. 2009). Diese dritte Domäne beruht auf der subjektiven Wertematrix und umfasst die Bewertung der Information, die subjektive Präferenz und die daraus folgende Auswahl von Handlungsalternativen. Die Beurteilung dessen, was das jeweilige Gegenüber selbst beabsichtigt und wie es das eigene Handeln aufnimmt, steht dabei im Zentrum sozialer Interaktionen.

Soziale Interaktionen sind sprachlicher und non-verbaler Natur. Nichtverbale Information kann mit der Mimik sowie mit Gesten ausgedrückt und dem jeweiligen Gegenüber vermittelt werden. Mimik und Gesten können verbale Äußerungen begleiten. Sie können aber auch isoliert ausgedrückt werden. Menschen besitzen die Fähigkeit, das Minenspiel und die Symbolik von Gesten zu verstehen. Dabei kann der Empfänger die Affektlage des sendenden Gegenübers wahrnehmen. Dieser Vorgang wird als Empathie bezeichnet (Stueber 2006). Darüber hinaus kann der Empfänger sich in die Situation des sendenden Gegenübers hineinversetzen und die Gründe für dessen Verhalten verstehen. Dieser Vorgang wird als „Theorie of Mind“ bezeichnet (Frith und Frith 2003). Bei diesen Vorgängen wird also nicht allein das Minenspiel oder die Gestik beobachtet, sondern sie werden bewertet,

interpretiert und innerlich simuliert. Die interessante Frage nach der zerebralen Verarbeitung dieser Bewertungsvorgänge ist Inhalt dieses Artikels. Es wird gezeigt

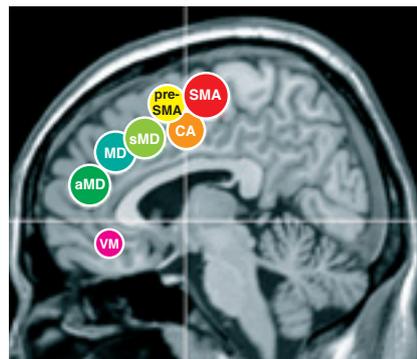


Abb. 1: Areale am der Medialseite des Gehirns, die mit Bewertungsfunktionen verbunden sind. Dorsale Areale nach Meta-Analyse von Seitz et al. (2006), ventrales Areal nach Meta-Analyse von Grabenhorst und Rolls (2011). SMA: supplementär motorische Area, CA: cinguläres Areal, MD: mediales dorsales Areal, s: superior, a: anterior, VM: ventraler medialer präfrontaler Kortex. Die Intercommissurallinie durch die Commissura anterior und posterior und die koronare Ebene durch die Commissura anterior sind gezeigt.

werden, dass hierbei der mediale Frontalkortex eine herausragende Rolle spielt.

Aktions-Perzeptions-Kreislauf

Das Verhalten des Menschen wird als kybernetisches System mit sensorischen Eingangssignalen und motorischen Leistungen verstanden, bei dem ein hierarchisches System von anatomischen Verbindungen die Wahrnehmung mit der Handlung verbindet (Fuster 2000, Guillery 2005). Mit diesem Modell sind auch höhere Hirnfunktionen wie die Handlungsplanung und Handlungsvorstellung vereinbar. Die experimentell gestützte Hypothese der Überlappung von motorischer Vorstellung und der Ausführung von Handlungen folgten diesem Modell (Jeannerod 1995). Besondere Bedeutung hatten diesbezüglich auch die Untersuchungen von Rizzolatti und Mitarbeitern (1996), die experimentell bei Primaten nachweisen konnten, dass Neurone im prämotorischen und inferior parietalen Kortex sowohl bei der Ausführung von Aktionen als auch bei der Wahrnehmung derselben Aktionen aktiv sind. Hierauf basiert die Hypothese des Spiegelneuronensystems (Iacoboni und Mazziotta 2007). Die Verhaltenskontrolle erfolgt nach Fuster (2000) auf höchster Ebene im Frontallappen. Der Frontallappen



Exkurs 2

Frontalkortex des Menschen

Der Frontallappen des Menschen gilt als höchste Struktur für die Verhaltenssteuerung (Fuster (2000)). Er ermöglicht eine kognitive Kontrollfunktion durch das aktive Aufrechterhalten von Aktivitätsmustern, die Ziele und Wege, wie diese Ziele zu erreichen sind, repräsentieren (Miller und Cohen 2001). Er hat in der Phylogenese eine besonders starke Volumenvermehrung gezeigt, wobei die Größe mit der Entwicklung des Sozialverhaltens zusammenhängt und beim Menschen vor allem die linke Großhirnhemisphäre betrifft (Shultz und Dunbar 2010, Smars et al. 2011). Der Frontalkortex des Menschen kann in einen orbitofrontalen, inferioren, dorsolateralen und medialen Teil unterschieden werden. Angrenzend an den Sulcus centralis, die anatomische kaudale Grenze des Frontallappens, liegt der motorische Kortex, der eine zentrale Rolle für die Bewegungsausführung einnimmt und bei Läsionen vor allem mit brachiofazialen Lähmungen einhergeht (Freund 1987). Die klinisch-neurologische Untersuchung von Funktionen des Frontalhirns ist schwierig, da außerhalb der motorischen Regionen offenbar eine geringere Spezifität von Läsionstopo-

graphie und Defizitsyndrom als beispielsweise im Parietallappen besteht. Frontale Funktionsstörungen sind demnach ohne neuropsychologische Testuntersuchungen klinisch schwer zu fassen und können im Alltag sogar nicht in Erscheinung treten.

Weiterführende Information über die Bedeutung des Frontalkortex wurde durch Einzelzellableitungen an Primaten und bildgebende Untersuchungen beim Menschen erzielt. Rostral an den motorischen Kortex folgt der prämotorische Kortex, der zentrale Funktionen bei der Spezifizierung von Bewegungssynergien wahrnimmt (Rizzolatti et al. 1998). Er zeigt eine starke Differenzierung zytoarchitektonischer Eigenschaften und kortiko-kortikaler Verbindungen, was mit unterschiedlichen Aspekten der Bewegungskontrolle distaler und proximaler Armbewegungen, Augenbewegungen und Hand-Mund-Bewegungen zusammenhängen dürfte. Der dorsolaterale wird vor allem mit dem Arbeitsgedächtnis in Beziehung gebracht (Levy and Goldman-Rakic 2000, Duncan und Owen 2000). Der inferiore Frontalkortex beinhaltet Sprachfunktion und höhere motorische Kontrolle (Rizzolatti et al. 1998, Friederici 2006). Der orbitofrontale Kortex spielt eine herausragende Rolle bei der Affektkontrolle und der Verarbeitung von Emotionen (Rolls 2006). Die prämotorischen und präfrontalen Hirnregionen sind somit maßgeblich an der Verarbeitung von

Reizen, die aus der Umgebung auf das Individuum einströmen, beteiligt.

An der Medialseite des Frontallappens liegt die große anatomische Struktur des Gyrus frontalis superior. Am weitesten dorsal befindet sich der mediale Teil der Brodmann Area 4 mit der motorischen Repräsentation des Beines. Hieran schließt sich die prämotorische Brodmann Area 6 an, die zwischen den Individuen sehr verschieden groß ausgeprägt ist (Geyer et al. 1994). An sie grenzt die Brodmann Area 8, die eine herausragende Rolle für die Steuerung von sakkadischen Augenbewegungen spielt (Schlag 2002). Daran schließen rostral die präfrontale Brodmann Area 9 und frontopolar die Area 10 an (Talairach und Tournoux 1988). An den Gyrus frontalis superior grenzt ventral der Gyrus cinguli an, der dem limbischen System zugerechnet wird. Diese anatomische Struktur umfasst mehrere zytoarchitektonisch charakterisierte Subareale und hat eine Reihe von Funktionen bei der Kontrolle der Aufmerksamkeit, des Monitorings von Handlungen und Ereignissen, der Schmerzverarbeitung und der interhemisphärischen Integration von Informationen (Devinski et al. 1995, Vogt et al. 2006). Auch hier gilt, dass isolierte Läsionen in diesem Hirnanteil selten sind, aber in den vergangenen Jahren neue Einsichten durch Untersuchungen mit der funktionellen Bildgebung erzielt wurden.

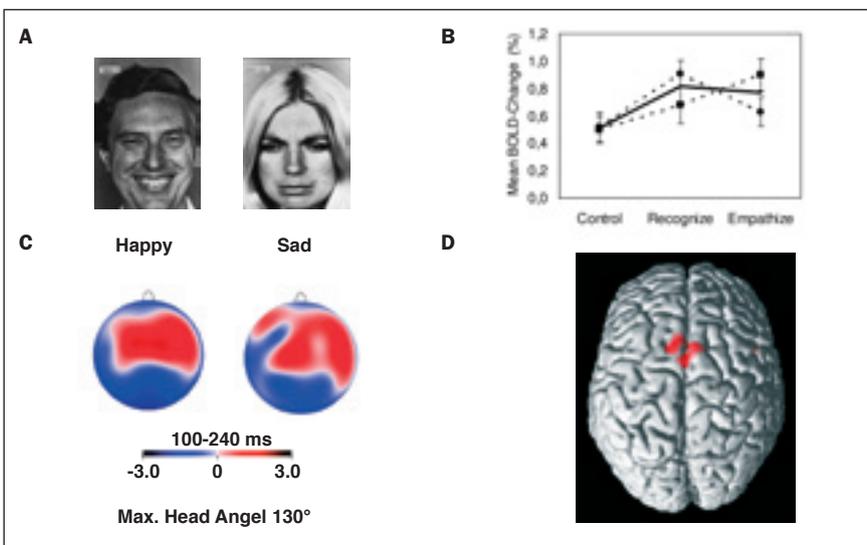


Abb. 2: Erkennen und Nachempfinden von Emotionen. a) Beispielgesichter. b) Signifikanter Anstieg des fMRT-Signals im dorsalen medialen Frontalkortex im Vergleich zum Suchen eines Objekts beim Betrachten der Bilder. c) Signifikante Änderung der EEG-Aktivität beim Nachempfinden der Emotion in dem gezeigten Zeitfenster nach Stimuluspräsentation; Farbkodierung nach T-Wert-Skala. d) Lokalisation der Aktivierung bei dorsaler Aufsicht auf das Gehirn. Von Seitz et al. (2008).

umfasst Teile, die motorische Funktionen beherbergen, und Teile mit komplexer Verhaltenskontrolle, den sogenannten Präfrontalkortex (siehe Exkurs 2).

Experimentelle Untersuchungen von Preston und deWaal (2002) zeigten, dass Primaten auf Verhalten von Artgenossen mit Zuwendung oder Aversion reagieren und somit offenbar Einsichtsfähigkeit in die Affektlage eines Artgenossen besitzen. Diese Fähigkeit wurde als Vermögen, sich in das Gegenüber einfühlen zu können aufgefasst und mit dem traditionellen Konzept der Empathie verbunden (Stueber 2006). Interessanterweise wurde Empathie dabei als eine Ausprägungsform des Aktions-Perzeptions-Kreislaufs interpretiert (Preston und de Waal 2002). Empathisches Erleben findet auch beim Menschen statt und kann mit Skalen qualifiziert werden (Franz et al 2001). Dabei konnten jüngere bildgebende Untersuchungen nachweisen, dass empathisches Erleben mit einer signifikanten Aktivitätssteigerung im dorsalen Anteil des medialen Frontalkortex in enger Lagebeziehung zum ventral angrenzenden Gyrus

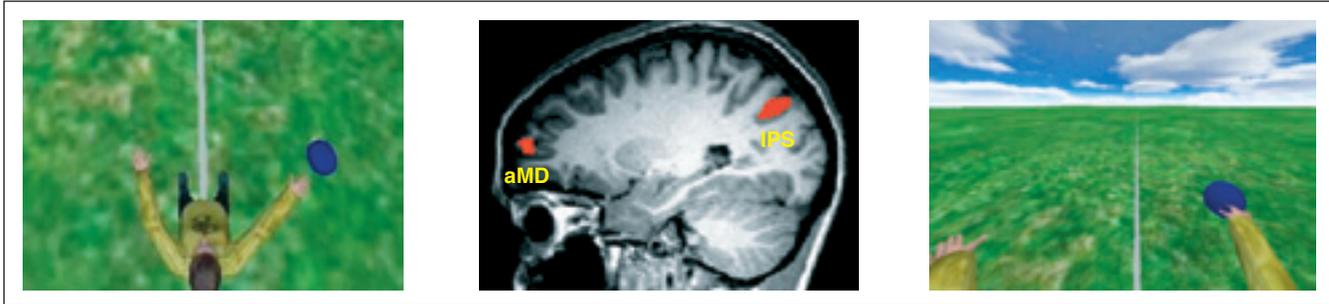


Abb. 3: Aktivierung des anterioren medialen Frontalkortex gemeinsam mit dem Kortex um den intraparietalen Sulcus herum beim Betrachten des Fangens eines Balls durch eine dritte Person (links) im Vergleich zur eigenen Perspektive (rechts). Von Prochnow et al. (2011b).

cinguli einhergeht (Seitz et al. 2006). Auch das Erkennen von Emotionszuständen in Gesichtern aktiviert diese Region, wobei mit der Mehrkanal-Elektroenzephalographie nachgewiesen gefunden wurde, dass der mediale Frontalkortex bereits nach ca. 120 ms nach Gesichtspräsentation seine Aktivität signifikant ändert (Abb. 2). Empathie wird auch als emotionale Perspektive bezeichnet (Shamay-Tsoory et al. 2004). Die Einsichtsfähigkeit in die Aktionen einer anderen Person beinhaltet

das Verstehen der Handlungsgründe. Dieser mentale Vorgang wird als „Theory of Mind“ oder kognitive Perspektive bezeichnet (Frith und Frith 2003, Shamay-Tsoory et al. 2004). Mit funktioneller Bildgebung konnte nachgewiesen werden, dass hierbei der anteriore mediale Frontalkortex aktiv wird (Vogel et al. 2001). Diese Extra-Aktivierung hängt offenbar damit zusammen, dass die beobachtete Handlung einer anderen Person als Akteur zugesprochen wird. Beispielhaft wird

in Abbildung 3 gezeigt, dass das Beobachten des Fangens eines Balls durch eine andere Person signifikant den anterioren Frontalkortex aktiviert.

Im menschlichen Gehirn ist somit die subjektive Perspektive auf die Ereignisse in der Umwelt und im eigenen Innenleben angelegt. Von großer Bedeutung ist daher die Beobachtung, dass die Wahrnehmung des mentalen Selbst den dorsalen medialen Frontalkortex aktiviert (Northoff und



Thomas RECORDING GmbH

High Tech Made in GERMANY - info@ThomasRECORDING.com

Electrodes



Tetrodes

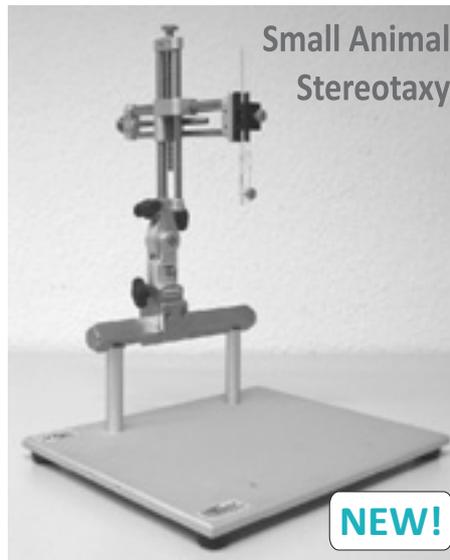
Heptodes



100µm

Microdrive Systems

Small Animal Stereotaxy



NEW!

Slice Recording System



NEW!



For 20 Years complete Neuro-Laboratory Equipment available from:

www.ThomasRECORDING.com



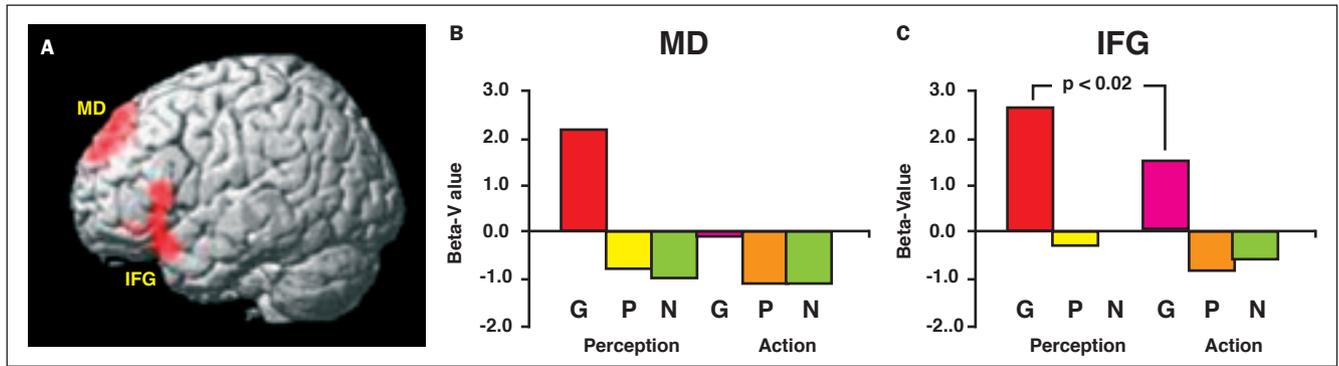


Abb. 4: Wahrnehmen emblematischer Gesten mit Anstieg des fMRT-Signals im medialen Frontalkortex (MD) und dem linken Gyrus frontalis inferior (IFG). **b)** Emblematische Gesten (G) aktivieren den MD in der Wahrnehmungsbedingung, während neutrale Gesten (N) und Handpositionen (P) weder in der Wahrnehmungs- noch in der Handlungsbedingung den MD aktivieren. **c)** Im IFG führen emblematische Gesten sowohl in der Wahrnehmungs- als auch Handlungsbedingung zu einem signifikanten Aktivitätsanstieg, was vermutlich Ausdruck der Bedeutungskodierung im Spiegelneuronensystem ist. Von Lindenberg et al. (2011).

Heinzel 2006). Im Gegensatz dazu spielt die temporoparietale Übergangsregion eine wichtige Rolle für die Vermittlung des sensorischen Selbst mit dem Erleben des eigenen Körpers in der Umgebung (Frith und Frith 2003, Molnar-Szakacs und Arzy 2009, Peelen et al. 2010). Das mentale Selbst gründet auf sozialen Bezügen; indem man nämlich über Ziele und Beweggründe anderer Personen nachdenkt, simuliert man sie als ob sie die eigenen wären. Das erlaubt einem, mögliche Aktionen und Reaktionen zu bewerten und vorherzusagen (Molnar-Szakacs und Arzy 2009). Das sogenannte Selbst-Bewusstsein umfasst das spannende Phänomen, dass der Mensch gleichzeitig der Wahrnehmer des Geisteszustands oder seiner mentalen Welt als auch der Beobachter dieser Wahrnehmung ist (Pannu und Kaszniak 2005, Wegner 2005). Diese Funktion, die auch das Meta-Gedächtnis umfasst, ist mit Hirnaktivität im medialen Frontalkortex verbunden und kann bei neurologischen Patienten gestört sein (Pannu und Kaszniak 2005). Der mediale Frontalkortex könnte demnach die subjektive Bewertung als eigenständiges Funktionssystem neben dem Aktions-Perzeptions-Kreislauf ermöglichen.

Subjektive Bewertung

Der Mensch bewertet fortlaufend seine wahrgenommenen Sinnesreize, um sein Handeln im sozialen Kontext einzurichten. Diese Bewertungsfunktion, die eine Verbindung von Wahrnehmung und Handlung vermittelt, kann als kognitive Ausprägungsform des Spiegelneuronensystems interpretiert werden (Seitz et al. 2009). Im sozialen Kontext erfolgt vorzugsweise die Beurteilung von Mimik und Gestik der umgebenden Menschen. Eine kurze Präsentation von Gesichtern mit

emotionalem Ausdruck von 400 ms Dauer ruft ausgedehnte Aktivierungen einschließlich des Gyrus fusiformis, der für die Gesichtswahrnehmung bedeutsam ist, hervor (Seitz et al. 2008). Das Erkennen des in den Gesichtern gesehene Emotionszustands und das Nachempfinden dieses Emotionszustands führt zu einer signifikanten Aktivierung im linksseitigen inferioren Frontalkortex und im dorsalen medialen Frontalkortex (Abb. 2). Entscheidend ist hierbei die Feststellung, dass das bloße Ansehen und Beobachten von emotionalen Gesichtsausdrücken und Gesten etwas Anderes ist als das Erkennen einer Emotion in emotionalen Gesichtsausdrücken und Gesten. Während man im ersten Fall also unbeteiligter Beobachter ist, ist man im zweiten Fall der Empfänger der nicht-verbal kommunizierten emotionalen Information und insofern auch betroffen. Elektroenzephalographische Ableitungen an denselben Versuchspersonen unter denselben experimentellen Bedingungen zeigten, dass sich die Hirnaktivität bereits nach ca. 120 ms nach der Gesichtspräsentation signifikant in dem medialen Frontalkortex änderte (Abb. 2). Im Vergleich dazu änderte sich das evozierte elektrische Potenzial im occipitoparietalen Kortex bei der Wahrnehmung von emotionalen Gesichtsausdrücken und Gesten erst nach ca. 150 bis 170 ms (Schäfer et al. 2007, Fleisch et al. 2009). Zu diesen Ergebnissen korrespondiert einerseits die Beobachtung, dass oszillatorische Gamma-band-Antworten in einem Frequenzbereich von 30 bis 80 Hz bei asynchron präsentierten auditorischen und visuellen Stimuli über dem medialen Frontalen Kortex bereits nach ca. 30 bis 80 ms Veränderungen zeigten, während sie im Occipitalkortex erst nach 60 bis 120 ms auftraten (Senkowski et al. 2007). Diese Präzision temporaler Synchronizität

bedingte somit eine frühe crossmodale Interaktionen im medialen Frontalkortex. Andererseits beeinträchtigen Läsionen im medialen Frontalkortex das Erkennen von emotionalen Gesichtsausdrücken, was mit einer veränderten Ausprägung ereigniskorrelierter Potenziale nach Gesichtspräsentation einherging (Schäfer et al. 2007). Demnach beeinflusst der mediale Frontalkortex die Informationsverarbeitung in visuellen Kortexarealen nach Art eines Top-Down-Mechanismus (Mesulam 2008). Tatsächlich zeigten multivariate Bildanalysen, dass das Erkennen von emotionalen Gesichtsausdrücken auf einem Netzwerk zahlreicher kortikaler und subkortikaler Areale beruht (Nomi et al. 2008). Die subjektive Bewertung beeinflusst also, wie Bilder oder Situationen wahrgenommen werden. Beispielsweise führten Bilder mit subjektiv ruhigen Szenen zu einer verstärkten effektiven Konnektivität von dorsalem medialen Frontalkortex und auditorischem Kortex im Vergleich zu subjektiv lauten Szenen, obwohl das Lärmniveau vergleichbar war (Hunter et al. 2010). Schließlich ist diese subjektive Beurteilung offenbar verhaltensrelevant. Denn einerseits führte die Beobachtung von sozialem Ausschluss zur Aktivierung des dorsalen medialen Frontalkortex, was mit prosozialem Verhalten einherging (Masten et al. 2011). Auch korrelierte die Aktivität im medialen Frontalkortex bei der Zuschreibung von mentalen Zuständen auf sexuell ansprechende Frauenbilder negativ mit hohen Sexismuswerten der männlichen Betrachter (Cikara et al. 2010). Dies wurde als Mechanismus der Dehumanisierung von stigmatisierten Menschen interpretiert. Andererseits wurde bei einem visuellen Auswahlparadigma gezeigt, dass fehlerassoziierte Aktivität im dorsalen medialen

Frontalkortex eine verstärkte Antwort in perzeptiven Arealen und eine verminderte Aktivität in motorischen Arealen voraussetzte (Danielmeyer et al. 2011).

Auch die Bewertung von emotional geladenen, sogenannten emblematischen, Gesten führt zu einer spezifischen Aktivierung des medialen Frontalkortex. Wie bei der Sprache gibt es einen Sender, der die emblematische Geste hervorbringt, und den Empfänger, der den symbolischen Gehalt der Geste interpretieren muss. Mit der fMRT konnte nachgewiesen werden, dass Sender und Empfänger dabei unterschiedliche, aber teilweise überlappende Hirnregionen aktivieren (Lindenberg et al. 2011). Wenn man aber die Hirnaktivität des Empfängers mit der des Senders beim Betrachten emblematischer Gesten kontrastierte, dann verblieben zwei spezifische Regionen des Empfängers, nämlich der linksseitige inferiore Frontalkortex und der dorsale mediale Frontalkortex (Abb. 4). Regionale Analysen ergaben, dass die Aktivierung im inferioren Frontalkortex spezifisch für die emblematischen Gesten war, da sie sowohl unter der Sender- als

auch der Empfängerbedingung, nicht aber bei arbiträren, neutralen Gesten und nicht bei Handpositionen auftrat. Demgegenüber war die Aktivierung des medialen Frontalkortex spezifisch für die Empfängerbedingung der emblematischen Gesten (Abb. 4). Das verdeutlicht, dass der mediale Frontalkortex kritisch für den Informationsgehalt von körperlichen Ausdrucksweisen emotionaler Zustände ist.

Beim Wahrnehmen von emotionalen Gesichtsausdrücken und emblematischen Gesten entsteht im sozialen Kontext beim Empfänger natürlich die Frage, warum er mit dieser Emotion konfrontiert ist. Hier kommen Aspekte der Theorie of Mind ins Spiel. So gibt es eine modalitätsunabhängige emotionsspezifische Aktivierung im anterioren medialen Frontalkortex, wenn Gesichter, Körperbewegungen und vokale Intonationen untersucht werden (Peelen et al. 2010). Eine vergleichbare anteriore Region im medialen Frontalkortex kodiert außerdem nachfolgende Bevorzugungen von gezeigten Objekten/Produkten unabhängig davon, ob sie bewusst oder weniger

bewusst wahrgenommen wurden (Tusche et al. 2010). Auch die subjektive Beurteilung von Risiken und Belohnungen, die im Verlaufe des Lebens unterschiedlich sein kann, geht mit präfrontalen Aktivierungen aber im ventralen Präfrontalkortex einher (Gilbert et al. 2006, Rolls et al. 2006, Schultz 2010). Der ventrale mediale frontal Kortex ist bei der Diskriminierung von angenehmen und unangenehmen Stimuli und Belohnungen, also Erwartungswerten in der Zukunft, beteiligt (Abb. 1, Gilbert et al. 2006, Grabenhorst und Rolls 2008). Die hier diskutierten Zusammenhänge sind in ähnlicher Weise auch bei Grundzügen der ökonomischen Beurteilung und Entscheidungsfindung zu beobachten, wobei dabei die Belohnung als Erwartungswert für künftige Ereignisse von entscheidender Bedeutung ist (Montagne 2007).

Von der Bewertung zur Handlung

Der dorsale mediale Frontalkortex spielt eine zentrale Rolle bei der Planung, Initiierung und Sequenzierung von Handlungen, was

Motorized Stereotaxic

The 3rd generation of stereotaxic instruments



- Atlas Integration
- High Accuracy
- High Reproducibility
- High Throughput

Smart Add-Ons

- **Drill** Robot
- **Microinjection** Robot
- **Microdialysis** Robot



www.neurostar.de
 info@neurostar.de
 +49 7031 415065



durch elektrophysiologische, bildgebende und anatomische Konnektivitätsstudien gerade der jüngeren Zeit bestätigt wurde (Passingham et al. 2010). Diese Areale im dorsalen medialen Frontalkortex, die auch so kritisch in die subjektive Bewertung von inneren und äußeren Wahrnehmungen einbezogen sind, überlappen in der Lokalisation mit der SMA und der sogenannten prä-SMA (Abb. 1). Dabei finden sich deutliche Differenzen zwischen prä-SMA und SMA. Neurone in der prä-SMA zeigen nämlich im Unterschied zur SMA eine Motivation zu und Belohnung für eine Handlung an, aber nicht, ob die Handlung ausgeführt wird oder nicht (Lee 2004, Scangos und Stuphorn 2010). Die prä-SMA und SMA erhalten ausgedehnte Projektionen aus dem Kleinhirn und den Basalganglien, wobei die Neurone im Pallidum, die zur SMA projizieren, mehr dem kaudalen und ventralen sensomotorischen Territorium zugehören, während die Neurone, die zur prä-SMA projizieren in einer rostralen assoziative Region liegen (Akkal et al. 2007). Eine ähnliche differente Topographie betrifft auch die Projektionsneurone des zerebellären Nucleus dentatus (Akkal et al. 2007). Schließlich kommen die kortikalen Verbindungen zur prä-SMA aus dem Präfrontalkortex und dem anterioren prämotorischen Kortex, während Verbindungen zur und aus der SMA zu sensomotorischen Arealen bestehen (Luppino et al. 1993). Eine funktionelle Differenzierung dieser Regionen ist aber noch rudimentär und muss kognitive Funktionen berücksichtigen (Nachev et al. 2008).

Nun kann man zu einem gegebenen Zeitpunkt aber nur eine Handlung vollziehen und muss typischerweise zwischen zwei Handlungsalternativen wählen. Man kann zwar Handlungen wie beim Tower of Hanoi Test sequenziell anordnen. Aber es bleibt bei einer Handlung pro Zeitpunkt, wobei Teilhandlungen zu einem Gesamtergebnis führen. Bei der Planung von Handlungen werden komplexe Situationen dementsprechend auf eine Lösung oder ein Ziel reduziert. Dabei wird die zu beurteilende Information auf die subjektive Sicht mit unterschiedlichen Graden der subjektiven Gewissheit (ich denke, ich finde, ich glaube, ich bin sicher, ich stelle fest, ich weiß) reduziert. Einfache Maße sind Raum, Zeit sowie dichotome Qualitäten wie rechts/links, gut/schlecht, satt/hungrig, bekannt/fremd. Die Vereinfachung auf Hauptmerkmale, ermöglicht eine schnelle Entscheidung. Dabei besteht ein klarer Zusammenhang von Mehrdeutigkeit von Handlungsalternativen und der Höhe des fMRI-Signals (Ullsperger et al. 2007). Je höher aber die

formale Intelligenz ist, desto eher können komplexe Stimuli auf charakteristische Merkmale dekodiert werden und subjektiv plausible Entscheidungen begründen (Duncan et al. 2000). Solche Entscheidungen rufen eine besonders kräftige Aktivierung des dorsolateralen Präfrontalkortex hervor (Duncan und Owen 2000). Kürzlich haben wir versucht, die Hirnareale mit der fMRT zu identifizieren, die der Unterscheidung von positiven und negativen Gesichtsausdrücken und emblematischen Gesten zugrunde liegen (Seitz et al. 2011). Dabei fanden wir, dass die Unterscheidung in positive und negative Stimuli zu einer spezifischen Aktivierung des rechtehemisphärischen dorsolateralen Präfrontalkortex führte und die Aktivität im dorsalen medialen Frontalkortex mit der Valenz der Gesten korrelierte. Diese Befunde unterstreichen einerseits die Rolle des dorsalen medialen Frontalkortex für die Bewertung von körperlichen Ausdrucksformen emotionaler Zustände und zeigen andererseits, dass die Vermittlung der dabei getroffenen Unterscheidung im dorsolateralen Präfrontalkortex erfolgt. Es bleibt eine spannende Frage, inwieweit solche Bewertungen ein bewusstes Abwägen darstellen oder auch als spontanes „Bauchgefühl“ erfolgen können.

Pathologisch veränderte subjektive Bewertung

Die Topographie von strukturellen Hirnläsionen und funktionellen Beeinträchtigungen validiert die bei gesunden Versuchspersonen erzielten kognitionswissenschaftlichen Ergebnisse. Beispielsweise gehen präfrontale Läsionen mit einer Unfähigkeit zum emotionalen Erleben einher, die man als Alexithymie bezeichnet (Hornack et al. 2003). Läsionen im medialen Frontalkortex beeinträchtigen die Verarbeitung emotionaler Gesichtsausdrücke im Gyrus fusiformis (Schäfer et al. 2007). Gleichermaßen können Läsionen des inferioren fronto-occipitalen Fasciculus rechts die Wahrnehmung von Emotionen in Gesichtern nach Art eines Diskonnektionsyndroms beeinträchtigen (Philippi et al. 2009). Bei der Multiplen Sklerose ist das Erkennen von Emotionen vermutlich als Ausdruck der Entmarkungsläsionen solcher Bahnsysteme ebenfalls gestört (Prochnow et al. 2011a). Auch zeigen Ableitungen von ereigniskorrelierten Potenzialen, dass bei präfrontalen Läsionen das N200- und das P300-Potenzial für neue akustische Stimuli reduziert ist (Knight 1984). Schließlich sind Patienten mit Parkinson-Syndrom, die ja eine subkortikale Schädigung in den Basal-

ganglien aufweisen, in der affektiven und kognitiven Perspektive beeinträchtigt, was sogar mit Einschränkungen ihrer Lebensqualität einhergeht (Bodden et al. 2010). Allerdings kann durch Läsionsstudien häufig nur aufgezeigt werden, welche Hirnläsion mit welcher Funktion interferiert. Beim Erkennen von emotionalen Gesichtsausdrücken kann es beispielsweise so sein, dass der Patient noch erkennt, dass es sich um ein Gesicht handelt, er aber nicht mehr sagen kann, wer die gezeigte Person ist. Es liegt also eine assoziative Agnosie auf Grund einer Kommunikationsstörung zwischen den Arealen der Gesichtserkennung und des Gedächtnis pools für bekannte, also zuvor bereits gesehene, Gesichter vor. Im Falle der vollständigen Prosopagnosie kann die Repräsentation Gesicht als solche gestört sein. Dennoch könnte die intuitive emotionale Reaktion auf das bekannte Gesicht nach Art von Blindsight noch erhalten sein, auch wenn keine explizite Zuschreibung mehr möglich ist. Hier knüpft sich die interessante Frage an, wie viele verschiedene Repräsentationen hinlänglich sind, damit das Bewerten eines emotionalen Gesichtsausdrucks erfolgen kann. Kritisch bleibt hierfür offenbar die Rolle des medialen Frontalkortex; denn Patienten, die sich von einer akuten Schizophrenie-Episode erholt hatten, zeigten eine erhöhte Aktivität im medialen Frontalkortex, wobei diese mit der Zunahme der Einsichtsfähigkeit der Patienten und der sozialen Kompetenz korrelierte (Lee et al. 2006).

Entwicklung der subjektiven Bewertung

Der mediale Frontalkortex und der ventral angrenzende paracinguläre Kortex vermitteln also Wissen über Ereignisse des sozialen Kontext durch Einbindung an ein Netzwerk mit limbischen Strukturen und posterioren Hirnarealen (Walter et al. 2004, Krüger et al. 2009). Dabei gibt es eine kaudal-rostrale Achse, die mit Aspekten von Selbst-Schemata, Personen und mentalen Phänomenen befasst ist. Interessanterweise entsteht in der Amygdala auf emotionale Stimuli eine frühe, aufmerksamkeitsunabhängige Reaktion (40 bis 140 ms) und eine späte Reaktion (280 bis 410 ms), die durch Aufmerksamkeit moduliert wird (Luo et al. 2010). Tierexperimente mit Einzelzellaufzeichnungen an Makaken haben ergeben, dass der mediale präfrontale Kortex Neurone enthält, die das Ergebnis von Verhaltensantworten kodierten. Insbesondere kodierten diese Neurone die Intention der Tiere und die Güte des Ergebnisses (Luk und Wallis

2009). Auch wurden Belohnung und subjektive Anstrengung sowie verschiedene Aspekte von Bewertungen einschließlich der Ursache des subjektiven Wertes kodiert (Kennerly und Wallis 2009). Damit wurden Neurone im medialen Frontalkortex nachgewiesen, die komplexe Bewertungsfunktionen vermitteln. Vermutlich treten bei der subjektiven Bewertung iterative neurale Vorgänge zwischen sensorisch-fugalen Verbindungen, welche die physische Natur von Ereignissen in der Umgebung vermitteln, und sensorisch-petalen Verbindungen auf, welche überwiegend aus dem präfrontalen Kortex stammen und über einen Top-Down-Mechanismus die Natur von Ereignissen beschreiben (Mesulam 2008). Dabei werden Gedächtnisinhalte kodiert. So geht das Wiedererkennen von kongruenten visuotaktilen Stimuli im Vergleich zu nicht-kongruenten visuotaktilen Stimuli mit einer verstärkten Aktivität im dorsalen medialen Frontalkortex einher, wobei die kongruenten Stimuli besser erinnert wurden (van Kesteren et al. 2010). Dies zeigt die Integrationsfunktion des Frontalkortex

an, die auch crossmodal erfolgen kann (Senkowski et al. 2007). Im Gegensatz dazu deaktiviert das Erinnern von episodischen Gedächtnisinhalten den medialen Frontalkortex (Sestieri et al. 2011).

Von der Jugend zum Erwachsenenalter findet sich eine Zunahme der Anzahl und Stärke von Verbindungen des Frontalkortex zu anderen Hirnrindenarealen und subkortikalen Strukturen, wie durch eine Netzwerkanalyse von fMRT-Daten bei der inhibitorischen Kontrolle von Augenbewegungen nachgewiesen wurde (Hwang et al. 2010). Auch das Default-Netzwerk entwickelt sich erst in der Adoleszenz (Fair et al. 2008). Das akustisch-evozierte Potenzial N1B über dem medialen Frontalkortex entwickelt sich ab dem 12. Lebensjahr und erlaubt dann eine rasche sensorisch-motorische Kopplung (Bender et al. 2006). Diese N1-Antwort hat eine Latenz von ca. 100 ms. In ähnlicher Weise verbessert sich die Fähigkeit zur kognitiven Perspektive in der späten Adoleszenz und zeigt eine zunehmende Interaktion mit exekutiven Funktionen (Dumontheil et al. 2010). Es

wurde sogar eine positive Korrelation von der Stärke der Aktivierung des dorsalen medialen Frontalkortex beim Ausführen von Aufgaben mit subjektiver Perspektive und dem Lebensalter im Zeitraum von 9 bis 16 Jahren beobachtet (Moriguchi et al. 2007). Schließlich konnte gezeigt werden, dass in der Adoleszenz eine höhere funktionelle Verbindung von dem anterioren Frontalkortex zu posterioren Hirnarealen bei der Wahrnehmung von Schuldgefühlen und Scham als bei Erwachsenen besteht (Burrnett und Blakemore 2009). Dies zeigt die altersbedingte Entwicklung von kognitiver und emotionaler Perspektivfähigkeit an.

Ausblick

Die Erforschung des Zusammenhangs von subjektiver Verhaltenskontrolle und dem medialen Frontalkortex eröffnet neue Perspektiven für die Kognitionsforschung und die Klinischen Neurowissenschaften. Dabei ergeben sich viele neurobiologische Fragen bis hin zu den beteiligten Neurotransmittersystemen und Möglichkeiten der

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



Electrophysiology

Electrochemistry

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



Pharmakotherapie. In dem hier skizzierten systemphysiologischen Zusammenhang soll ausdrücklich festgehalten werden, dass Perzeption die mentale Verarbeitung sensorischer Reize und Aktion die mentale Vorstellung der auszuführenden Handlung umschließt. Im menschlichen Gehirn besteht also eine innige und untrennbare Interaktion von physischen und mentalen Ereignissen (Fuchs 2009). Für den im sozialen Kontext handelnden Menschen ist aber ein dritter Bereich von gleichermaßen wichtiger Bedeutung, der die Bewertungsfunktion (Valuation) ausmacht und den Menschen zur Person erhebt (Seitz et al. 2009). Valuation beinhaltet neben der Bewertung der Wahrnehmung im engeren Sinne auch die Unterscheidung verschiedener innerer und äußerer Wahrnehmungen als Voraussetzung adäquat und begründet handeln zu können. Der kulturelle Kontext steht dabei in kontinuierlichem Austausch mit dem Individuum und beeinflusst somit soziale Interaktionen (Vogeley und Roepstorff 2009). Das hier vorgestellte Konzept der Bewertungsfunktion hat viele Berührungspunkte zu den sogenannten Creditionen, die kürzlich als dritter psychologischer Bereich neben Kognition und Emotion postuliert wurden und das individuelle menschliche Verhalten maßgeblich beeinflussen dürften (Angel 2011). Im Gegensatz zur heute weit verbreiteten Auf-

fassung hat bereits Descartes den Bereich der Emotionen als wichtiges Kriterium von Personen erkannt und darin einen Zusammenhang von geistiger und physischer Sphäre vermutet (Harrison 2009). Insofern wird erkennbar, dass hier eine wichtige Schnittstelle für einen interdisziplinären Diskurs zwischen Neurowissenschaften und Geisteswissenschaften entstehen kann.

Literatur

Grabenhorst, F., Rolls, E.T. (2011) Value, pleasure and choice in the ventral prefrontal cortex. *Trends Cogn Sci* 15: 56-67

Krueger, F., Barbey, A.K., Grafman, J. (2009) The medial prefrontal cortex mediates social event knowledge. *Trends Cogn Sci* 13: 103-109

Mesulam, M. (2008) Representation, inference, and transcendent encoding in neurocognitive networks of the human brain. *Ann Neurol* 64: 367-378

Seitz, R.J., Nickel, J., Azari, N.P. (2006) Functional modularity of the medial prefrontal cortex: involvement in human empathy. *Neuropsychology* 20: 743-751

Seitz, R.J., Scherfeld, D., Friederichs, S., Popp, K., Wittsack, H.-J., Azari, N.P., Franz, M. (2008) Valuating other people's emotional face expression: A combined fMRI and EEG study. *Neuroscience* 152: 713-722

Eine vollständige Literaturliste ist bei e-Neuroforum, der englischen-Online-Version bei Springer-Link, zu finden.

Kurzbiographie

Rüdiger J. Seitz studierte Medizin an der Universität Hamburg und promovierte 1981. Nach einer Post-Doc Zeit am PET-Zentrum des Karolinska-Institut in Stockholm habilitierte er sich 1991 an der Heinrich-Heine-Universität Düsseldorf und ist seitdem dort Leiter der Arbeitsgruppe „Funktionelles Neuroimaging“. Er ist seit 1998 stellvertretender Klinikdirektor der Neurologischen Klinik und wurde 2001 auf eine C3-Professur berufen. 2006/2007 war er Distinguished Fellow an der LaTrobe University und dem National Stroke Research Institute in Melbourne, Australien. Er wurde 1992 mit dem Hugo-Spatz-Preis der Deutschen Gesellschaft für Neurologie ausgezeichnet und ist seit 2010 Honorary Professor der Florey Neuroscience Institutes in Melbourne.

Korrespondenzadresse

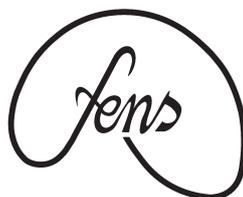
Prof. Dr. Rüdiger Seitz
 Neurologische Klinik
 Universitätsklinikum Düsseldorf
 Moorenstrasse 5
 40225 Düsseldorf
 Tel: +49-211-81-18974
 Fax: +49-211-81-18485
 E-Mail: seitz@neurologie.uni-duesseldorf.de

Stipendien für das FENS Forum of European Neuroscience – Barcelona 2012 (14. - 18. Juli)

Wie schon in den vergangenen Jahren stellt die Neurowissenschaftliche Gesellschaft auch diesmal wieder Stipendien für die Teilnahme am 8. Forum of European Neuroscience in Barcelona im Sommer 2012 zur Verfügung.

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

- Bewerben können sich Studenten oder Doktoranden.
- Das Höchstalter ist 35 Jahre.
- Mitzusenden sind ein einseitiger Lebenslauf und eine Publikationsliste,
- eine Kopie des Abstracts sowie
- zwei kurze Empfehlungsschreiben.



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

Eine Bewerbung ist ab Dezember 2011 bis 1. Februar 2012 über die Website der Neurowissenschaftlichen Gesellschaft e.V. (<http://nwg.glia.mdc-berlin.de>) möglich.

Neueintritte

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

- Beth, Nathalie Hatice (Ulm)
- Endres, Dr. Kristina (Mainz)
- Gisslen, Dr. Linus (Manno, Schweiz)
- Grando Soria, Marilia (Tübingen)
- Gründemann, Dr. Jan (Basel, Schweiz)
- Hsu, Chun-Ting (Berlin)
- Lassek, Melanie (Frankfurt/Main)
- Lee, Herr Sze Chim (Tübingen)
- Mertes, Marcel (Bielefeld)
- Moliadze, Dr. Vera (Frankfurt/Main)
- Pelko, Miha (Edinburgh, UK)
- Pötschke, Rebecca (Halle)
- Roese, Rasmus (Bremen)
- Rotermund, Natalie (Hamburg)
- Schmeißer, Dr. Michael (Ulm)
- Steller, Laura (Freiburg)
- Weingarten, Jens (Frankfurt/Main)
- Werner, Christian (Würzburg)

Der Mitgliedsstand zum 1. November 2011 beträgt 2.189 Mitglieder.

Neurobiologische Forschung in der Psychiatrie – Dimensional veränderte Lernmechanismen statt Reifizierung von Kategorien?

Andreas Heinz und Anne Beck

Zusammenfassung

Die neurowissenschaftliche Untersuchung psychischer Erkrankungen wird kompliziert durch unklare nosologische Grenzen zwischen den Krankheitsbildern, phänotypische Variabilität und die hohe inter- und intraindividuelle Varianz ihrer neurobiologischen Korrelate. Auch genetische Untersuchungen verweisen oft auf Polymorphismen, die das Risiko für mehrere Krankheitsbilder erhöhen. Eine Forschungsstrategie der letzten Dekade versuchte deshalb, genetische Varianz nicht mit klinisch definierten komplexen Krankheitsbildern zu korrelieren, sondern mit neurobiologisch näherliegenden Variablen wie der Verfügbarkeit von Rezeptoren oder neuronalen Aktivierungsmustern. Wir diskutieren ein Beispiel dieses Ansatzes und zeigen, dass solche intermediären Phänotypen (wie z.B. die neuronale Aktivierung der Amygdala bei Präsentation aversiver Reize) ähnlich wie das manifeste Verhalten vielfältigsten Einflüssen unterliegen und die versprochene Komplexitätsreduktion oft nicht erreichen. Eine alternative Strategie versteht psychische Erkrankungen nicht als separate Einheiten mit eindeutig abgrenzbaren neuronalen Korrelaten, sondern als das Resultat der Interaktion basaler Lernmechanismen (wie des Pavlovschen und operanten Konditionierens) mit komplexen Umweltfaktoren. Die Auswirkungen systematischer Veränderungen einzelner Lernparameter können dann in Tiermodellen computationally erfasst und beim Menschen geprüft werden.

Abstract

Neurobiological research in psychiatry – classification dimensions of learning mechanisms instead of reification of categories?

Neuroscientific research in mental disorders is plagued by unclear nosological boundaries, phenotypic diversity and high intra- and interindividual variability of identified neurobiological correlates. Likewise, genotypes associated with an increased risk for e.g. schizophrenia are regularly found to also increase the risk for uni- and/or bipolar affective disorders. Therefore, one major research strategy of the last decade was to avoid correlation of genetic variation with complex clinical disorders and instead to focus on so – called intermediate or endophenotypes, i.e. neurobiological variables such as *in vivo* receptor expression or neuronal activation patterns which are hypothetically more closely related to direct gene effects. We describe one such attempt and show that intermediate phenotypes such as brain activation patterns elicited by more or less complex cognitive tasks underlie complex regulations and influences and may thus not be the best target for neurobiological research. We suggest that instead of reifying brain activation as correlates of mental disorders, such disorders may best be conceptualized as results of alterations/biases in basic learning mechanisms (e.g. Pavlovian and operant conditioning) interacting with individual and social environments and that neuroscientific research can rely on animal models and computationalized modelling to reveal their neurobiological correlates.

Keywords: research strategy; mental disorders; learning mechanisms; conditioning; computational modeling

Einleitung

Mit der Überarbeitung der internationalen Klassifikationssysteme, des Diagnostic and Statistical Manuals (DSM) der Amerikanischen Psychiatriervereinigung und der International Classification of Diseases (ICD) der WHO, wird ein Dilemma psychiatrischer Forschung nur um so deutlicher – ist es wirklich plausibel, dass den über 300 Störungsbildern jeweils reliabel definierbare neurobiologische Korrelate zugeordnet werden können? Während man sich noch gut vorstellen kann, dass sich eine schwere (majore) von einer leichteren, minoren Depression einfach nur im Ausprägungsgrad der neurobiologischen Veränderungen unterscheidet – ist es wirklich plausibel, anzunehmen, dass einer lang andauernden dysthymischen Verstimmung, einer depressiven Anpassungsstörung oder einer Depression im Rahmen einer Suchterkrankung jeweils ein differentes, reliabel abgrenzbares neurobiologisches Korrelat zugrunde liegt? Auf bildgebender Ebene wird derzeit eine für das Gesamtgebiet der Psychiatrie kaum noch überschaubare Vielfalt von Einzelbefunden publiziert, die jeweils relativ plausibel auf Aktivierungsdifferenzen bei Patienten mit unterschiedlichen Krankheitsbildern und Medikationen im Vergleich zu gesunden Kontrollpersonen hinweisen. Kaum verbreitet ist dem gegenüber ein systematischer Vergleich von Befunden über Krankheitsgrenzen hinweg. Wo dies stattgefunden hat, sind die Ergebnisse meistens ernüchternd – so finden sich Störungen des Arbeitsgedächtnisses eben nicht nur bei Menschen, die an schizophrenen Psychosen leiden, sondern auch bei einer Vielzahl von affektiven und Suchterkrankungen (bsp. Bustamante et al. 2011; Deserno et al. *im Druck*; Heinz und Batra 2003; Pan et al. 2011; Park et al. 2011). Aber selbst innerhalb der Krankheitskategorien ist die Befundlage eher ernüchternd – die hohe intra- wie inter-individuelle Variabilität neuronaler Aktivierungsmuster führt dazu, dass selbst hochstandardisierbare Untersuchungen wie beispielsweise die Präsentation von alkohol-bezogenen Bildern im Vergleich zu neutralen Kontrollbildern, die nach Valenz und Arousal gematched sind, zwar zu vergleichbaren Aktivierungsmustern in einzelnen Studien führt, jedoch keinesfalls zu identischen Befunden, die sich diagnostisch verwenden ließen. So liegen bei der einen Studie Aktivierungsmaxima bei Präsentation suchtspezifischer vs. neutraler Reize im Bereich des zentralen Striatums und relativ dorsaler Anteile des medialen präfrontalen Kortex, in der näch-

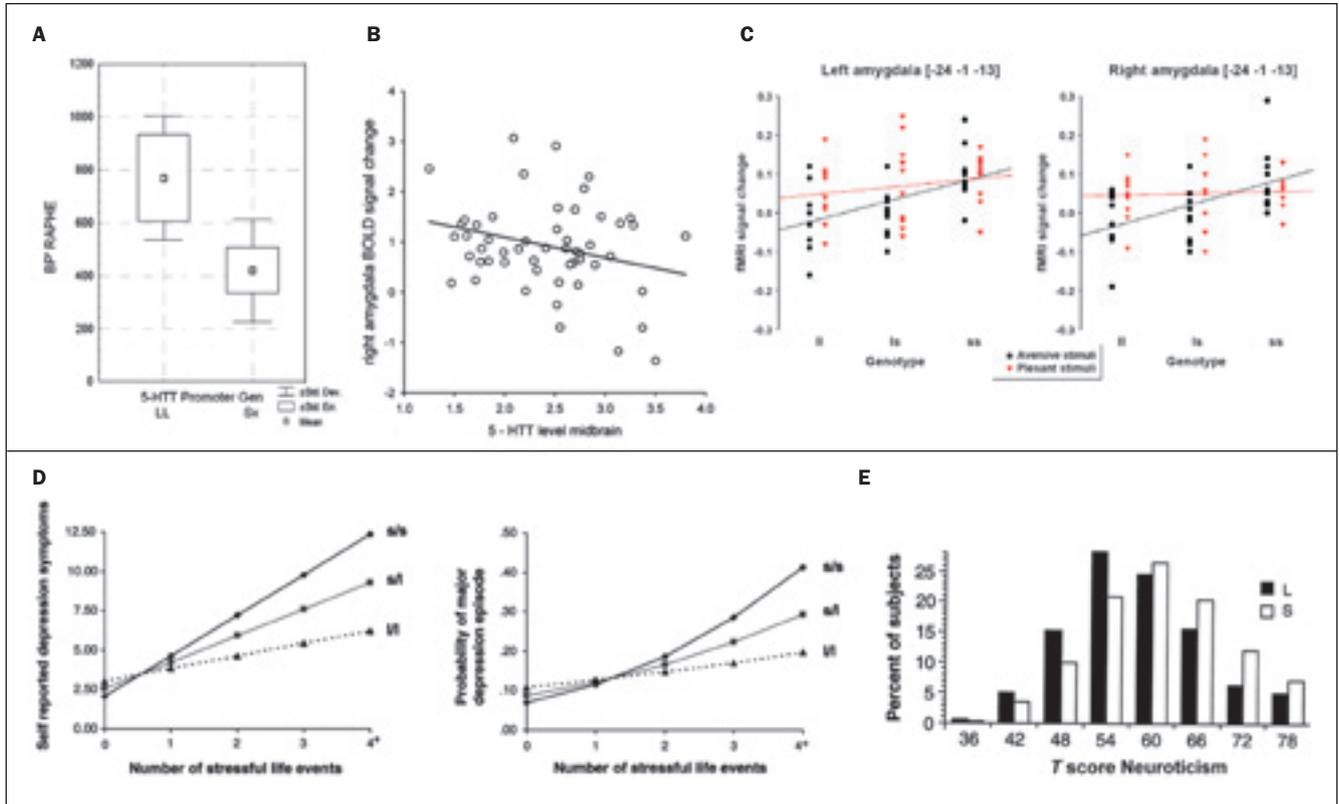


Abb. 1: “Verdünnungseffekt” eines funktionellen genetischen Polymorphismus (hier in der regulieren Region des Serotonintransportergens (5-HTTLPR)) bezüglich dessen Beeinflussung der Verfügbarkeit des Serotonintransporters im Hirnstamm (A) (Heinz et al. 2000), versus der Ängstlichkeit (E) (Lesch et al. 1996). Die Wirkung des 5-HTTLPR erklärt sich zum Teil durch die Interaktion zwischen der Serotonintransporter – Verfügbarkeit und der Aktivierung der Amygdala bei Präsentation aversiver versus neutraler Reize (B) (Kobiella et al. 2011); der 5-HTTLPR wirkt sich signifikant auf die Aktivierung der Amygdala bei Präsentation aversiver versus neutraler aber nicht positiver versus neutraler Bildreize aus (linke und rechte Amygdala; Kreis = aversiv vs. neutral; Dreieck = positiv versus neutral) (C) (Heinz et al. 2005). Der 5-HTTLPR wirkt sich noch signifikant nachweisbar auf das Auftreten von Depression bei belastenden Lebensereignissen aus (D) (Caspi et al. 2003). Der Zusammenhang von 5-HTTLPR und Angst ist signifikant aber schwach (E) und oft nicht nachweisbar (Gelernter et al. 1998).

sten aber eher im Bereich des anterioren Cingulums und ventraler Anteile des medialen präfrontalen Kortex und in weiteren Studien eher im ventralen als im zentralen oder gar dorsalen Striatum (Grüsser et al. 2004; Wrase et al. 2007; Beck et al. *in Revision*). Aus solchen Befunden lässt sich ein generelles Muster störungstypischer Unterschiede in der neuronalen Aktivierung und Konnektivität abstrahieren, welches durch Tiermodelle validiert werden kann und bei Suchterkrankungen beispielsweise auf die wesentliche Rolle fronto-striärer Regelkreise in der Verhaltenssteuerung verweist. Zudem kann gezeigt werden, dass solche Untersuchungen klinisch relevant sind, weil sie helfen können, Menschen zu identifizieren, die ein besonders hohes Rückfallrisiko aufweisen und ggf. einer speziellen Behandlung bedürfen (Beck et al. *in Revision*; Grüsser et al. 2004). Zur Validierung der Krankheitskategorien eignen sie sich aber aufgrund der hohen Variabilität

und des großen Überlappungsbereichs mit den Aktivierungsmustern bei gesunden Kontrollpersonen nicht.

Nicht viel besser sieht es aus für den Bereich der genetischen Untersuchungen, auch in Kombination mit bildgebenden Studien. Einerseits ist auch hier die Zahl der nicht replizierten Befunde hoch, andererseits erhöhen verschiedene Kandidatengene, sobald sie einmal identifiziert wurden, offenbar das Risiko für mehrere, klinisch unterschiedlich klassifizierte Krankheitsbilder, wie beispielsweise für schizophrene und bipolare Psychosen sowie für unipolare Depressionen (Chen et al. 2010; Prasad et al. 2010). Ein Ansatz zur Lösung dieser Problematik bestand in der Untersuchung von sogenannten Endophänotypen, das heißt, von neurobiologischen Mechanismen, die näher an der Genwirkung verortet werden können als dies bei beobachtbaren Verhaltensweisen der Fall ist. So konnte beispielsweise gezeigt werden, dass die

genetische Konstitution der Promoterregion des Serotonin-Transporters die Funktion und Dichte der Transporter im Zellmodell signifikant beeinflusst (Lesch et al. 1996) und sich ebenfalls signifikant auf die Verfügbarkeit der Serotonin-Transporter im Hirnstamm *in vivo* auswirkt (Heinz et al. 2000, Reimold et al. 2007; Praschak-Rieder et al. 2007). Weiterhin konnte gezeigt werden, dass die genetische Konstitution der Serotonin-Transporter einen Einfluss auf die Aktivierung der Amygdala bei Präsentation von aversiven vs. von neutralen Bildreizen hat (Hariri et al. 2002; Heinz et al. 2005). Es wurde nun angenommen, dass die genetische Variabilität in der Promoterregion des Serotonin-Transporters sich direkt auf die Verfügbarkeit der Transporter *in vivo* auswirkt, welche die Aktivierung von zentralnervös relevanten Strukturen bei der Verarbeitung bedrohlicher Reize (wie der Amygdala) beeinflussen und, darüber vermittelt, eben nur noch leichtgradig auf

das Vorliegen von Ängstlichkeit selbst auswirken. Während also 0 - 3% des ängstlichen Verhaltens beim Menschen durch den Serotonin-Transporter-Polymorphismus erklärt werden können (Lesch et al. 1996), sind dies zwischen 5 und 20% der Amygdala-Aktivierung bei gesunden Personen (Hariri et al. 2006; Smolka et al. 2007), während die Funktion und Verfügbarkeit der Transporter um das Doppelte ansteigt (Abbildung 1). Allerdings zeigten nachfolgende Studien, dass weitere genetische Variationen einerseits in der Region des Serotonin-Transporter-Polymorphismus und andererseits in interagierenden Neurotransmittersystemen wie dem dopaminergen System mit den Auswirkungen der genannten Variation in der Promoterregion des Serotonin-Transporters interagieren (Smolka et al. 2007). Hinzu kommt, dass die Aktivierung einer limbischen Hirnregion wie der Amygdala, so relevant sie auch für die Verarbeitung aversiver Reize ist, nicht per se das Ausmaß der Ängstlichkeit eines Menschen erklärt, sondern nur in funktioneller Interaktion mit Hirnregionen wie dem anterioren Cingulum

und dem medialen präfrontalen Kortex, die zur Emotionsregulation beitragen (Heinz et al. 2005; Kienast et al. 2008). Bewusst angestrebte Steuerung und Reduktion der eigenen emotionalen Ansprechbarkeit kann dementsprechend genetische Differenzen in der Aktivierbarkeit der Amygdala ausgleichen, was zur hohen intra-individuellen Variabilität der Befunde beitragen kann (Schardt et al. 2010).

Schließlich wurde gezeigt, dass Umweltfaktoren wie der Nikotinkonsum mit dem Einfluss der genetischen Konstitution der Promoterregion des Serotonin-Transporters auf die *in vivo* Verfügbarkeit der Transporter im Hirnstamm interferieren und dass die Verfügbarkeit dieser Serotonin-Transporter per se nur einen moderaten Einfluss auf die Aktivierung der Amygdala bei Präsentation aversiver vs. neutraler Reize ausübt (Kobiella et al. 2011). Unabhängig von der tatsächlichen Verfügbarkeit der Serotonin-Transporter im Hirnstamm wirkt sich die genetische Konstitution dieser Transporter offenbar noch über einen zweiten Weg auf die Aktivierbarkeit der Amygdala aus,

nämlich durch Einfluss auf die Größe bzw. das Volumen der Amygdala, höchstwahrscheinlich also durch Einfluss auf die Entwicklung des Zentralnervensystems in der Ontogenese (Kobiella et al. 2011).

Die genannten Interaktionen wurden so ausführlich dargestellt, um zu zeigen, dass die vor zehn Jahren noch bestehende Hoffnung, die Lücke zwischen der Komplexität menschlichen Verhaltens einerseits und genetischen Wirkungen auf das Zentralnervensystem andererseits durch bildgebende Untersuchungen zu schließen dort an ihre Grenze kommt, wo die beobachtbaren Aktivierungsmuster und Alterationen in Neurotransmitter-Transportern und -Rezeptoren durch eine Vielzahl von Faktoren beeinflusst werden, zu denen das Rauchen ebenso gehört wie die Interaktion mit weiteren Neurotransmittersystemen sowie funktionelle Interaktionen mit verschiedenen Hirnregionen. In dieser Situation kann die Anwendung innovativer mathematischer Verfahren wie der Einsatz von Support-Vector-Maschinen helfen, die komplexen Interaktionen zwischen Geno- und Phäno-



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



typen zu analysieren. Die einfache Hereingabe von immer mehr Variablen mit genetischer oder phänotypischer Information ist jedoch nicht die Lösung und dem Versuch vergleichbar, bei einer multiplen Regression die erklärte Varianz dadurch zu erhöhen, dass immer mehr unabhängige Faktoren zur Erklärung herangezogen werden. Um zu entscheiden, ob ein solches Verfahren tatsächlich einen Informationsgewinn bringt oder zu individuell sehr guten aber schlecht reproduzierbaren Lösungen führt, können Informationskriterien wie das Bayesian Information Criterion (BIC) oder das Akaike Information Criterion (AIC) herangezogen werden. Erste Untersuchungen mit diesem Ansatz zeigen, dass Haplotypanalysen oder die Einbeziehung komplexer genetischer Interaktionen zur Erklärung von Volumendifferenzen oder Aktivierungsunterschieden der einfachen Assoziation von singulären genetischen Polymorphismen mit den genannten phänotypischen Variablen unterlegen sein können (Puls et al. 2008; Abbildung 2).

All diese Überlegungen zeigen, dass die Komplexität menschlichen Verhaltens, welche diagnostisch in einer Vielzahl von

Verhaltenstypen klassifiziert wird, offenbar neurobiologisch zumindest mit den bisherigen Ansätzen nicht konsequent auf reliabel beobachtbare Mechanismen reduziert werden konnte. Welche Lösungsansätze bieten sich hier für die weitere Forschung?

Dimensionale statt kategoriale Ansätze in der Psychiatrie und Psychotherapie

Bei der Konstruktion des derzeitigen DSM 5, das heißt der neuen Krankheitsklassifikation der amerikanischen psychiatrischen Gesellschaft, werden explizit dimensionale Ansätze in die Krankheitsklassifikation aufgenommen. Beispielsweise wird davon ausgegangen, dass Frühstadien schizophrener Psychosen der manifesten Erkrankung insofern ähnlich und hinreichend reliabel zu identifizieren sind, dass ein solches Frühstadium diagnostiziert werden kann und damit eine eigene Störungsentität darstellen soll. Weiterhin wird angenommen, dass Persönlichkeitsauffälligkeiten, wie sie bei nahen Verwandten von Menschen mit schizophrenen Psychosen häufig vorkommen, ein der schizophrenen

Psychose assoziiertes Störungsbild darstellen und deshalb aus dem großen Bereich der Persönlichkeitsstörungen ausgegliedert und den schizophrenen Psychosen im Klassifikationssystem direkt benachbart verortet werden sollen. Diese Ansätze bergen aber die große Schwierigkeit, dass relativ unreliabel diagnostizierbare Persönlichkeitsstörungen, die letztlich Variationen menschlichen Seins ohne Vorliegen kulturübergreifend valider Diagnosekriterien darstellen, zu milden Formen schizophrener Psychosen reifiziert werden. Ein Beispiel ist die Diagnostik der schizotypen Persönlichkeitsstörung, bei der Kriterien wie seltsame (z.B. vage oder umständliche) Denk- und Sprechweisen, Argwohn oder der Mangel an engen Freunden als Klassifikationskriterien gelten. Anders als bei den Leitsymptomen schizophrener Psychosen, zu denen von den Patienten selbst berichtete und relativ reliabel und eindeutig klassifizierbare Symptome wie das Gefühl gehören, dass die eigenen Gedanken von außen gesteuert oder eingegeben werden oder das Stimmen (im Sinne akustischer Halluzinationen) das eigene Verhalten kommentieren, handelt es sich bei den Leitsymptomen der Persönlichkeitsstörungen um ubiquitär vorkommende Phänomene, deren Bewertung als Anzeichen einer psychischen Störung deutlichen gesellschaftlichen Einflüssen unterliegt. Denn wie viel soziale Zurückgezogenheit wird in einer Kultur gefordert und ab welchem Grad der Eigenbrötelei wird ein solches Verhalten als auffällig gewertet?

Während also die einfache dimensionale Aufreihung von leichten gegenüber schweren Krankheitsbildern bzw. Beeinträchtigungs- oder Störungsformen nicht wirklich zielführend erscheint, stellt sich die Frage, ob biologische Korrelate psychiatrischer Krankheiten nicht ganz anders verstanden werden sollten – nämlich als relativ einfache aber systematisch wirksame Verschiebungen bei Lernmechanismen, welche erst in Interaktion mit Persönlichkeit und Umwelt zu den komplexen Persönlichkeitsformen und Beeinträchtigungsmustern führen. Der große Vorteil eines Ansatzes, der sich auf Lernstörungen und ihre neurobiologischen Korrelate spezifiziert, ist also einerseits die Möglichkeit, grundlagennah den Einfluss von neurochemischen und neurobiologischen Faktoren auf Neurotransmittersysteme zu untersuchen, die an den jeweiligen Lernvorgang beteiligt sind, und andererseits, die Notwendigkeit, dass eher eine Vielzahl unterschiedlicher menschlicher Entwicklungen und ihre Beeinflussung durch gesellschaftliche wie autobiografische Faktoren explizit zuzulassen.

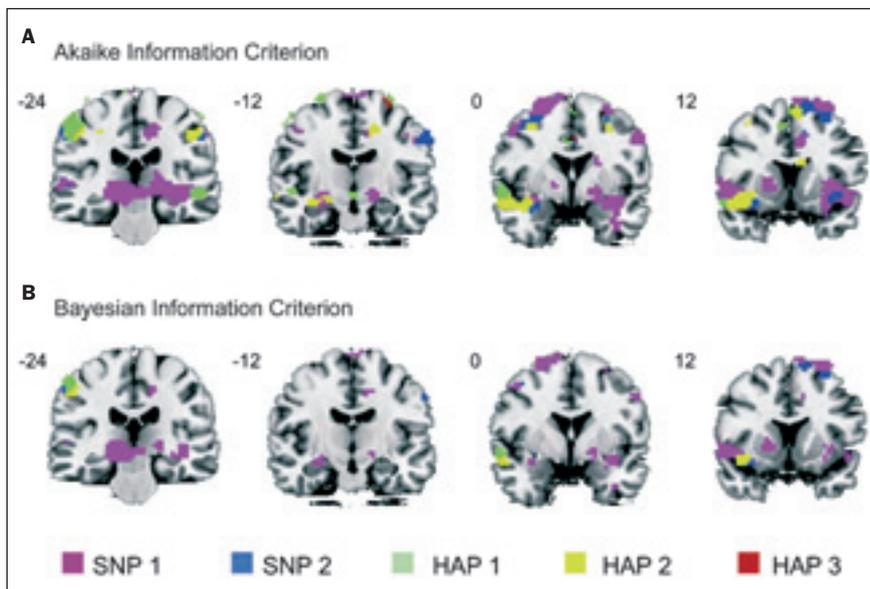


Abb. 2: Darstellung von Hirnregionen, in denen die Verarbeitung von emotional aversiven Bildern mit genetischen Varianten des COMT verbunden ist. Puls et al. (2009) verglichen den Einfluss individueller Einzelnukleotid-Polymorphismen (SNPs) mit Haplotypen in Hinblick auf die Einflüsse des Catechol-O-Methyltransferase (COMT) Polymorphismus auf die neuronale Verarbeitung von affektiv negativen vs. neutralen Reizen mithilfe verschiedener mathematischer Ansätze („Akaike Information Criterion (AIC)“ und „Bayesian Information Criterion (BIC)“). Es zeigte sich, dass (ähnlich wie bei einer multiplen Regression) mehr unabhängige Variablen (d.h. mehr SNPs beziehungsweise Haplotypkonstruktionen) zwar einen leichten Zuwachs an erklärter Varianz liefern (in der Abbildung zusätzliche Voxel, deren Aktivierung durch die genetische Information erklärt wird), aber dass dann die Lösungen „übergenu“ („overfitted“) werden, mit der Gefahr mangelnder Replizierbarkeit. Deshalb wurde der einfache SNP (SNP 1) von beiden Informationskriterien für die Erklärung der bildgebenden Varianz bevorzugt.

Störungen im Lernen aus positiver und negativer Verstärkung – neurobiologische Korrelate und klinische Relevanz

Am weitesten fortgeschritten ist der Versuch, psychische Erkrankungen als Manifestationen von neurobiologisch relativ klar bestimmbar Veränderungen im Lernen aus Belohnung und Bestrafung zu erklären, bei den Suchterkrankungen. So war schon lange bekannt, dass alle Drogen mit Abhängigkeitspotenzial Dopamin freisetzen und dass ein verstärktes Auftreten des Drogensuch- und Konsumverhaltens von der Aktivierung der dopaminergen Neurotransmission abhängig ist (Beck et al. 2011; Di Chiara 2002; Heinz 2002). Weitere Untersuchungen ergaben nun, dass die chronische Einnahme von Drogen zu neuroadaptiven Veränderungen im Bereich der dopaminergen Neurotransmission führt, beispielsweise zu einer Down-Regulierung striärer Dopamin-D2-Rezeptoren, welche klinisch rückfallprädiktiv und neurobiologisch mit einer veränderten Reagibilität auf alkoholassozierte vs. sonstige belohnungsanzeigende Reize verbunden ist. So zeigten bildgebende Untersuchungen, dass das Ausmaß der Down-Regulierung der Dopamin-D2-Rezeptoren im ventralen Striatum bei alkoholabhängigen Patienten direkt mit einer erhöhten neuronalen Aktivierung des medialen präfrontalen Kortex und anterioren Cingulums verbunden ist, wenn entgiftete alkoholabhängige Patienten mit Alkoholbildern konfrontiert sind (Heinz et al. 2004). Sowohl eine erhöhte Reagibilität im Bereich des medialen präfrontalen Kortex bei Konfrontation mit Alkoholbildern wie die verminderte Sensitivität von Dopamin-D2-Rezeptoren sind nun prädiktiv für den Rückfall (Beck et al. *in Revision*; Grüsser et al. 2004; Heinz et al. 1996). Während die dopaminerge Funktionsstörung also dazu beiträgt, dass alkoholbezogene Bilder in bestimmten Hirnregionen verstärkt prozessiert werden, führt sie offenbar gleichzeitig dazu, dass nicht-alkoholbezogene belohnungsanzeigende Reize eine verminderte Aktivierung im ventralen Striatum, dem Kernbereich des sogenannten hirneigenen Belohnungssystems, auslösen (Beck et al. 2009; Wrase et al. 2007). Aktuelle Untersuchungen weisen darauf hin, dass bei alkoholabhängigen Patienten über die veränderte Reagibilität bei belohnungsanzeigenden Reizen hinaus eine quantifizierbare Verminderung der belohnungsabhängigen Lerngeschwindigkeit und Lernleistung vorliegt (Park et al. 2010; Abbildung 3). Sie wird durch eine gestörte funktionale Interaktion zwischen der Enkodierung von Vorhersagefehlern im ventralen Striatum und Regionen des präfrontalen Kortex erklärt, die an der Verhaltensplanung beteiligt sind. Ausgehend von einfachen Untersuchungen im Tiermodell (Di Chiara und Bassareo 2007; Schulz et al. 1992) kann die Auswirkung von Veränderungen der phasischen und tonischen Dopaminfreisetzung im Tiermodell mit computational berechenbaren Veränderungen im Lernen aus Belohnung und Bestrafung (dem sogenannten Vorhersagefehler) in Verbindung gebracht und in Modellen neuronaler Netzwerke simuliert werden (Frank et al. 2004; Schultz et al. 1997). Hier führt also ein direkter Weg vom Tiermodell und der systematischen Evaluation der möglichen Auswirkungen der neurobiologisch beobachtbaren Veränderungen in Netzwerkmodellen zur Hypothesenbildung, die beim Menschen falsifiziert werden kann.

In ähnlicher Weise konnte gezeigt werden, dass die chaotische oder stressabhängige Aktivierung der dopaminergen Transmission, die sich indirekt in verschiedenen Studien

mit Positron-Emissions-Tomographie bei schizophrenen Patienten nachweisen lässt (Abi Dargham et al. 2000; Kumakura et al. 1997) zu Veränderungen der neuronalen Aktivierbarkeit bei der Erwartung von Gewinn und Verlust führen kann und das belohnungsabhängige Lernen bei schizophrenen Patienten beeinträchtigt (Juckel et al. 2006; Schlagenhauf und Heinz 2010). Durch Kombination von genetischen Untersuchungen sowie neurochemischer und funktioneller Bildgebung (mittels Spektroskopie, Positron-Emissions-Tomographie und funktioneller Kernspintomographie) und die parallele computationale Modellierung der Verhaltensweisen, die in den jeweiligen Paradigmen untersucht werden, können mehrere Fragen beantwortet werden: Erstens, welche genetischen und/oder neurochemischen Faktoren Einfluss nehmen auf Neurotransmittersysteme, die – wie aus Tiermodellen bekannt – eine zentrale Rolle bei bestimmten Pavlovschen oder operanten Lernmechanismen spielen, und zweitens, ob die erhobenen Faktoren tatsächlich mit den beobachtbaren und computationalisierbaren Veränderungen im Lernverhalten beim Menschen assoziiert sind.

In ähnlicher Weise kann bei affektiven Erkrankungen das Lernen aus Bestrafung und Störungen im Bereich des negativen Affekts (anstelle des Lernens aus Belohnung und der damit hypothetisch assoziierten Störungen im Bereich des positiven Affekts) untersucht werden. So postulierten beispielsweise Peter Dayan und Quentin Huys, dass das serotonerge System eine zentrale Rolle für das Lernen aus aversiven Zuständen spielt (Dayan und Huys, 2008). Tatsächlich zeigen die eingangs genannten Untersuchungen, dass genetische Va-

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

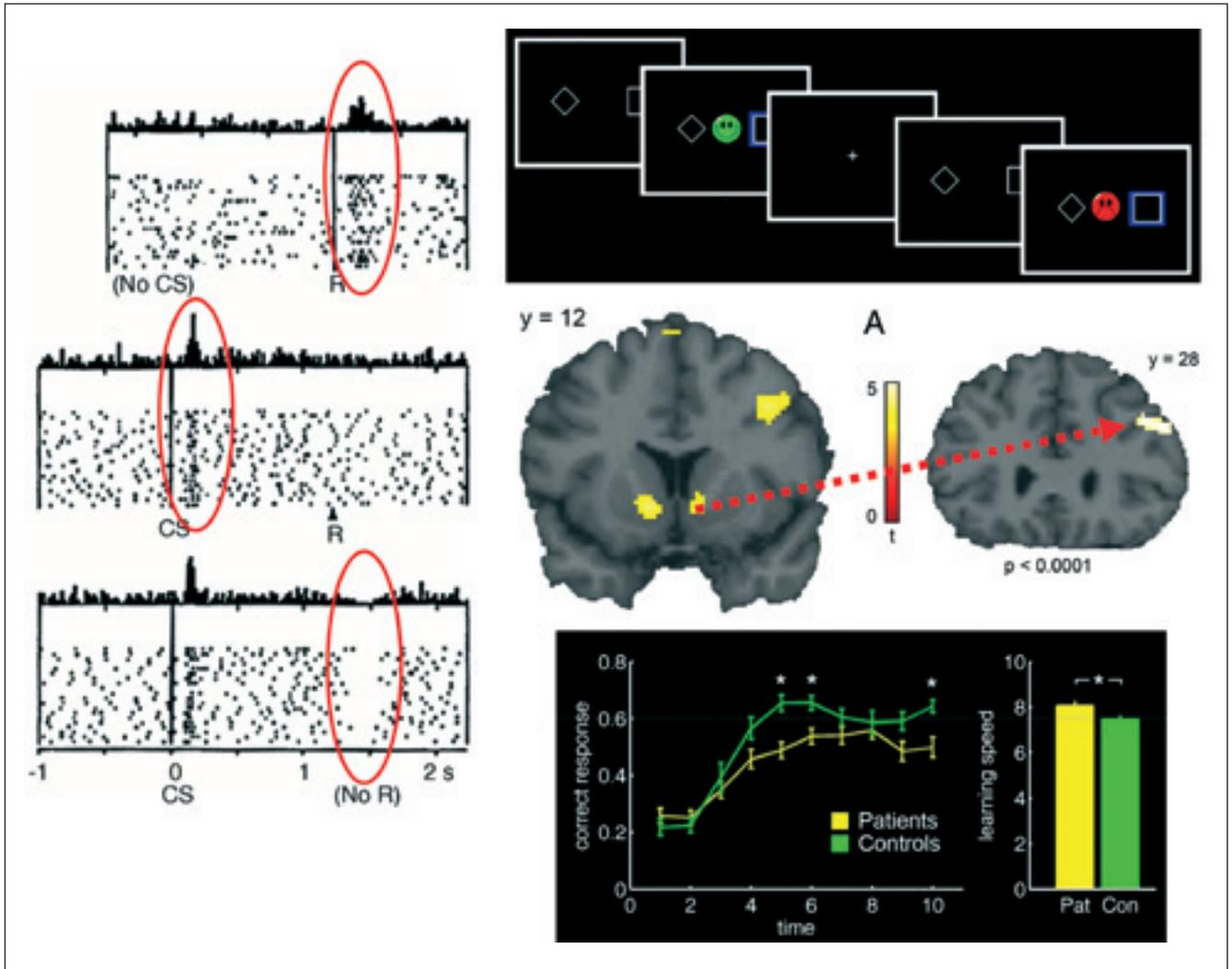


Abb. 3: Dysfunktionen im belohnungsassoziierten Lernen bei alkoholabhängigen Patienten.

Linke Seite: In einer Primatenstudie untersuchten Schultz und Kollegen (1997) den Zusammenhang zwischen Dopamin, Belohnung und Lernen. Sie zeigten, dass eine unangekündigte Belohnung eine phasische Dopaminausschüttung auslöst (obere Reihe der linken Abbildung). Anschließend assoziierten sie die Belohnung mit einem ankündigenden Hinweisreiz. Jetzt zeigte der Affe nur noch während des belohnungsanzeigenden Ankündigungsreizes die Dopaminausschüttung und nicht mehr beim tatsächlichen Erhalt der Belohnung, die vollständig angekündigt wird, d.h. nicht überraschend ist (mittlere Reihe der linken Abbildung). Beim Ausbleiben der Belohnung trotz vorangegangener Ankündigung gab es einen deutlichen Abfall in der Dopaminausschüttung. Diese Beobachtung führte zu der Erkenntnis, dass dieses „Feuern“ der dopaminergen Neurone, die zum ventralen Striatum hin projizieren, eng verknüpft ist mit dem sogenannten „Vorhersagefehler“ (prediction error), welcher immer dann auftritt, wenn etwas besser oder schlechter als erwartet ist. Dieses Fehlersignal wird gebraucht, um belohnungsrelevante Assoziationen immer wieder zu aktualisieren und das Verhalten dementsprechend anzupassen, also zu lernen. Park et al. (2010) untersuchten solche Lernprozesse im Sinne einer Verhaltensanpassung durch Lernen und Umlernen bei wechselnden Stimulus-Belohnungskontingenzen in einer Gruppe von alkoholabhängigen Patienten versus gesunden Kontrollen mittels eines sogenannten „Reversal Learning“ Paradigmas (rechts: obere Abbildung): Hier wurden die Studienteilnehmer gebeten, eine von zwei geometrischen Figuren mittels Tastendruck auszuwählen und dann den „besseren“ der beiden Stimuli durch Versuch und Irrtum zu finden. Auf der Verhaltens-ebene zeigte sich, dass alkoholabhängige Patienten signifikant mehr Fehler machten und langsamer lernten. Auf neurobiologischer Ebene zeigte sich eine signifikant reduzierte funktionelle Konnektivität zwischen dem ventralen Striatum, der Kernregion des Belohnungssystems, wo der Vorhersagefehler enkodiert wird, und dem dorsolateralen präfrontalen Kortex. Die Verminderung der Konnektivität war wiederum mit der Lerngeschwindigkeit korreliert: Je geringer die funktionale Konnektivität, desto langsamer lernten die Probanden.

riationen mit funktioneller Auswirkung auf die Serotoninwiederaufnahme die Aktivierung zentralnervöser Strukturen beeinflussen, welche auf die Präsentation aversiver und bedrohlicher Umweltreize

reagieren. Stressbedingte Veränderungen in der serotonergen Neurotransmission, wie sie sich beispielsweise bei sozial isolierten Primaten als langdauernde Veränderung finden (Heinz et al. 1998; 2001) können

demnach die zentral-nervöse Verarbeitung bedrohlicher Umweltreize und das Lernen aus aversiven Situationen („Bestrafung“) systematisch beeinflussen. Während bildgebende Untersuchungen zu Lernme-

chanismen bei affektiven Erkrankungen weitgehend noch ausstehen, erscheint es auch im Bereich aller Erkrankungen mit negativem Affekt (Angst- und Depressionserkrankungen) als sinnvoll, nach relativ basalen Veränderungen in computabilisierbaren Lernmechanismen wie dem Pavlovschen oder operanten Konditionieren zu suchen.

Das hier vorgeschlagene Prozedere beinhaltet also die enge Kooperation bzw. den engen Informationsaustausch zwischen der Grundlagenforschung, insbesondere zur quantifizierten Erfassung neurochemischer und genetischer Effekte auf basale Lernmechanismen im Tiermodell, mit der computational modellierten Erfassung individueller Lernstrategien einerseits und der Bestimmung ihrer neurochemischen und funktionalen Korrelate mittels bildgebender Untersuchungen andererseits. Als zentraler Ansatzpunkt wird bewusst Nosologie-übergreifend der Fokus auf einfache Mechanismen des Lernens, einerseits anhand von Umweltreizen im Sinne des Pavlovschen Konditionierens und andererseits anhand positiver und negativer Verstärkung im Sinne des operanten Konditionierens gewählt. Denn es wird postuliert, dass sich neurobiologische Faktoren direkt auf solche basalen Mechanismen auswirken. Eine beispielsweise durch den Stressfaktor sozialer Isolation ausgelöste Veränderung im serotonergen System kann demnach systematisch das Lernen aus aversiven Reaktionen und die Reaktion auf bedrohliche Umweltreize verändern. Ob dies im Endeffekt zu ängstlichem, depressiv zurückgezogenem oder aggressivem Verhalten führt, hängt dann aber im Sinne einer individuellen Lerngeschichte von einer Vielzahl von Faktoren ab, die sich nur teilweise neurobiologisch objektivieren lassen (Heinz et al. 2011) und die teilweise tief in den Einflussbereich gesellschaftlicher und kultureller Faktoren führt, welche neben biologischen Faktoren die individuell zur Verfügung stehenden Manifestationsmuster psychischen Leidens beeinflussen (Kleinman 1987; Penka et al. 2008).

Neurobiologische Forschungsstrategien und -befunde entbinden nicht von der Notwendigkeit, im klinischen Alltag reliable Diagnosekriterien und eine überschaubare, klinisch sinnvolle Auswahl an Krankheitskategorien zu definieren. Gegenüber der Vervielfältigungssucht psychischer Störungsbilder empfiehlt sich aber eine Konsensbildung bezüglich universell anwendbarer, kulturübergreifender Krankheitsbilder (wie sie bei De-

menzen und Delirien möglich ist und bei schizophrenen Psychosen und schweren affektiven Erkrankungen als zumindest konsensuell möglich erscheint), während eine neurobiologische Reifizierung der Vielfalt psychischer Leidenszustände, wie sie sich in verschiedenen gesellschaftlichen Entfremdungssituationen manifestieren können, nicht zielführend erscheint. Sie sind deswegen nicht weniger ernst zu nehmen, da es sich um genuine Ausprägungen menschlichen Leidens handelt, aber sie bedürfen weder der Rechtfertigung noch der Verdinglichung durch neurobiologische Forschung.

Literatur

- Beck, A., Grace, A.A. und Heinz, A. (2011): Reward Processing. Im: Adinoff, B. und Stein, E.A. (Hrsg.) *Neuroimaging in Addiction*. New York: Wiley-Blackwell. 107-132.
- Frank, M.J., Seeberger, L.C., O'reilly, R.C. (2004): By carrot or by stick: cognitive reinforcement learning in parkinsonism. *Science* 306(5703):1940-3.
- Heinz, A.J., Beck, A., Meyer-Lindenberg, A., Sterzer, P. und Heinz, A. (2011): Cognitive and neurobiological mechanisms of alcohol-related aggression. *Nature Reviews Neuroscience* 12(7):400-13.
- Kienast, T., Hariri, A.R., Schlagenhaut, F., Wrase, J., Sterzer, P., Buchholz, H.G., Smolka, M.N., Gründer, G., Cumming, P., Kumakura, Y., Bartenstein, P., Dolan, R.J. und Heinz, A. (2008): Dopamine in amygdala gates limbic processing of aversive stimuli in humans. *Nature Neuroscience* 11(12):1381-2.
- Schultz, W., Dayan, P. und Montague, P.R. (1997): A neural substrate of prediction and reward. *Science* 275(5306):1593-9.

Eine vollständige Literaturliste ist bei e-Neuroforum, der englischen Online-Version bei Springer Link zu finden.

Kurzbiografien

Anne Beck, Dr. Dipl. Psych. ist wissenschaftliche Mitarbeiterin und Leiterin der Arbeitsgruppe „Emotional Neuroscience“ an der Klinik für Psychiatrie und Psychotherapie der Charité – Universitätsmedizin Berlin mit dem Schwerpunkt Suchtforschung. Sie studierte Psychologie an der Freien Universität und promovierte im Bereich der medizinischen Wissenschaften an der Charité. Ihr aktueller Forschungsschwerpunkt liegt auf der Untersuchung der neurobiologischen Grundlagen von Belohnungsverarbeitung und assoziierten Lernmechanismen sowie vermittelnder Persönlichkeitsfaktoren, insbesondere der Impulsivität.

Andreas Heinz, Prof. Dr., hat eine Professur für Psychiatrie und ist Direktor der Klinik für Psychiatrie und Psychotherapie der Charité-Universitätsmedizin Berlin. Er studierte Medizin, Philosophie und Anthropologie an der Ruhr-Universität Bochum, der Freien Universität Berlin und an der Howard University, Washington DC. Er arbeitete mit Markku Linnola und Daniel Weinberger an den National Institutes of Health. Seine Forschungsschwerpunkte sind die dopaminerge and serotonerge Neurotransmission und deren Einflüsse auf belohnungsassoziiertes Lernen, kritische Neurowissenschaft und transkulturelle Psychiatrie. Im Juni 2011 erhielt er einen „Leibniz Chair“ des Leibniz-Instituts für Neurobiologie (LIN) Magdeburg für exzellente Forschungsleistungen im Bereich der Neurowissenschaften.

Korrespondenzadressen

Prof. Dr. Andreas Heinz
Klinik für Psychiatrie und Psychotherapie
Charité - Universitätsmedizin Berlin
Charité Campus Mitte
Charitéplatz 1
10117 Berlin
Tel.: +49 30 450517002
Fax: +49 30 450517921
E-Mail: andreas.heinz@charite.de

Dr. Dipl. Psych. Anne Beck
Klinik für Psychiatrie und Psychotherapie
Charité - Universitätsmedizin Berlin
Charité Campus Mitte
Charitéplatz 1
10117 Berlin
Tel.: +49 30 450517027
Fax: +49 30 450517944
E-Mail: anne.beck@charite.de

Fehlende Mitgliederadressen

Von folgenden Mitgliedern fehlt uns die korrekte Anschrift:

Gress-Heister, Markus
(vormals: Kaiserslautern)
Müller, Iris (vormals: Magdeburg)
Saevarsson, Styrmir
(vormals: Atlanta, USA)
Vogt, Johannes A. (vormals: Berlin)

Für Hinweise sind wir dankbar.



Dem Innenleben der Synapsen auf der Spur

Stephan J. Sigrist und Carolin Wichmann

Zusammenfassung

Chemische Synapsen stellen zentrale Elemente sowohl für Übertragung als auch Speicherung von Informationen in allen Nervensystemen inklusive unseres Gehirns dar. Sie fungieren als schnelle, hochkontrollierte und adaptive Kommunikationsstrukturen, an denen synaptische Vesikel mit spezialisierten Zellmembranen innerhalb von Millisekunden zur Fusion gebracht werden. Diese Leistungen der Synapsen werden durch eine komplexe hochgeordnete Proteinarchitektur (Zytomatrix) ermöglicht, deren Studium bis vor Kurzem eine ausschließliche Domäne der Elektronenmikroskopie war. *Drosophila*-Synapsen zeigen zum einen eine ausgeprägte Zytomatrix (T-bar) und erlauben gleichzeitig die effektive Anwendung genetischer Techniken beim funktionellen Studium dieser Strukturen. Der Artikel illustriert Prinzip und Anwendung unseres methodischen Spektrums beim Studium der molekularen Architektur von *Drosophila*-Synapsen. Hierbei spielt das Aufkommen hochauflösender Verfahren modernster Lichtmikroskopie, die in den letzten Jahren die Auflösungsschärfe bis zu 10-fach steigern konnten, eine Schlüsselrolle.

Abstract

Bringing light to the inner life of synapses.

Chemical synapses are pivotal for information transfer and storage within neuronal circuitry. Same time, various diseases of the nervous system most likely take their origin in disturbances of synapse structure and function. Synapses are very fast, extremely controlled and effective communication devices, with synaptic vesicles fusing at specialized membrane domains associated with a highly-ordered protein architectures (cytomatrices) traditionally seen by electron microscopy. *Drosophila* synapses with prominent cytomatrices called T-bars per se provide a highly suitable model system to apply genetic analysis to the roles of these protein architectures. We here describe the principles behind these techniques as well as their application to the analysis of the molecular architecture of the synapse. Thereby, the advent of super-resolution light microscopy methods yielding 2-10 fold higher resolution than conventional microscopy proved to be important.

Keywords: synapse; active zone; learning and memory; *in vivo* imaging; *Drosophila*

Synapsen: Grundsätzliche Bedeutung

Das Zentralnervensystem (ZNS) besteht aus einer enormen Anzahl von Nervenzellen (Neuronen), welche in Antwort auf externe oder interne Stimuli Informationen prozessieren, um schlussendlich adäquate Verhaltensreaktionen des Körpers abzuleiten. Gleichzeitig werden Informationen gespeichert, um zukünftige Reaktionen des Körpers zu optimieren (Lern- und Gedächtnisprozesse).

Die Kommunikation zwischen Neuronen wird weitgehend von chemischen "Synapsen" getragen. Charles Scott Sherrington prägte diesen Begriff anno 1897, der sich aus dem griechischen "syn" für "zusammen" und "hapsis" für "Verbindung" aufbaut. Synapsen repräsentieren interzelluläre Kontaktstellen,

mittels welcher Neurone mit ihren Partnerzellen (typischerweise andere Neurone, aber auch Muskel oder endokrine Zellen) kommunizieren. Der schnelle Informationsfluss zwischen prä- und postsynaptischer Zelle wird hierbei durch elektrische Ströme vermittelt. Der Strom kann hierbei direkt von einer Zelle zur anderen fließen (elektrische Synapse). Chemische Synapsen hingegen benutzen einen intermediären Schritt, der die Freisetzung und Detektion chemischer Transmittersubstanzen beinhaltet. Zudem sind chemische Synapsen in der Lage, die Stärke der synaptischen Kommunikation stark zu variieren. Hierdurch können chemische Synapsen (von hieran einfach „Synapsen“ genannt) Information filtern, integrieren und modifizieren, wodurch sie

zu Schlüsselkomponenten der komplexen Hirnprozesse werden.

Das menschliche Gehirn beinhaltet etwa 10^{11} Neurone, welche durch etwa 10^{15} Synapsen verknüpft sind. Komplexe genetische Programme steuern die Hirnentwicklung dadurch, dass sie spezifischen Populationen von Nervenzellen spezifische zelluläre Identität verleihen (es werden mindestens einige Dutzend zum Teil sehr verschiedener Typen von Neuronen unterschieden). Neuronale Identität wiederum ist Voraussetzung dafür, die hochkomplexen synaptischen Verbindungen in einer zeitlich-räumlich adäquaten Weise auszubilden. Als ob diese ungeheure Komplexität nicht genug Herausforderung für die Neurobiologen wäre, sind Synapsen in keinsten Weise statische Elemente. Vielmehr kann die Übertragungsstärke der Synapsen im aktiven Nervensystem moduliert werden, ein Prozess der als „synaptische Plastizität“ bezeichnet wird. Die Idee, dass Lernprozesse durch plastische Veränderungen der Synapsenstärke vermittelt werden könnten, und dass Gedächtnisprozesse auf deren langfristiger Konsolidierung beruhen könnten, wurde erstmalig 1894 von Santiago Ramón y Cajal formuliert. Systematische Studien zur Beziehung zwischen synaptischer Plastizität und Lern- und Gedächtnisprozessen wurden am Nervensystem der Fruchtfliege *Drosophila*, der Meeresschnecke *Aplysia* und spezifischen Gedächtnis-relevanten Formationen des Säugerhirns (Hippokampus, Amygdala) durchgeführt. Zusammengekommen konnte eine kausale Beziehung zwischen beiden Phänomenen sehr wahrscheinlich gemacht werden.

Die weitere Abklärung der molekularen Grundlagen des Gedächtnisses ist ein zentrales Anliegen der grundlagenwissenschaftlichen Arbeit an Synapsen. Darüber hinaus sind Synapsen aber auch wichtige Zielstrukturen bei Erkrankungen des Nervensystems. Es ist wahrscheinlich, dass schon subtile ererbte Defizite der Synapsenfunktion Autismus provozieren können. Weiterhin scheinen Defekte an Synapsen auch eine wichtige Komponente bei der Ausbildung degenerativer Erkrankungen des Nervensystems, inklusive der gesellschaftlich besonders bedeutsamen Parkinsonschen und Alzheimerischen Erkrankung, darzustellen.

Analyse synaptischer Funktion und Struktur

Durch Verbesserung der Empfindlichkeit biochemischer Techniken („Proteomics“) wurde eine umfangreiche Liste synaptischer Proteine erarbeitet (Jin und Garner, 2008; Sigrist und Schmitz, 2010). Zum vertieften

Spektrum Sachbücher

Bildungsfutter und Lesespaß in einem!

► Die neue Welt der personalisierten Medizin



NEU

1. Aufl. 2011, 360 S.,
34 Abb., geb. m. SU
ISBN 978-3-8274-2777-9
► (D) 24,95 | € (A) 25,65
*sFr 31,50

Francis S. Collins

Meine Gene – mein Leben

Passgenaue Diagnosen, individuell abgestimmte Therapien, eine für den Einzelnen maßgeschneiderte Medizin? Das ist keine ferne Vision mehr, sondern die sog. personalisierte Medizin rückt immer näher. Francis Collins' Buch ist eine Einladung, sich mit dieser neuen Welt – ihren Grundlagen wie ihren Perspektiven – auseinanderzusetzen.

► Warum wir Gesellschaft so sehr brauchen



NEU

1. Aufl. 2011, 385 S., 15 Abb., kart.
ISBN 978-3-8274-2864-6
► € (D) 19,95 | € (A) 20,51 | *sFr 25,00

John T. Cacioppo / William Patrick

Einsamkeit

Einsamkeit ist ein erstaunlich verbreitetes und für die Betroffenen wie auch für die Gesellschaft sehr ernstes Problem. Einfühlsam und sehr fachkundig erläutern John Cacioppo, der weltweit bedeutendste Forscher zum Thema „Einsamkeit“, und William Patrick in diesem Buch, wie Einsamkeit entsteht und welche negativen Auswirkungen das Gefühl der Einsamkeit zur Folge haben kann. Sie zeigen aber auch auf, wie man ihr entrinnen kann.

► Neuro-Enhancement – ein hochaktuelles und brisantes Thema



NEU

Thomas Grüter
Klüger als wir?
1. Aufl. 2011, 308 S., 15 Abb., geb.
ISBN 978-3-8274-2648-2
► € (D) 24,95 | € (A) 25,65 | *sFr 31,50

Thomas Grüter

Klüger als wir?

1. Aufl. 2011, 308 S., 15 Abb., geb.
ISBN 978-3-8274-2648-2

► € (D) 24,95 | € (A) 25,65 | *sFr 31,50

Können wir klüger werden, als wir heute schon sind? Und wie wäre dies zu erreichen? Ist es überhaupt erstrebenswert? Die Verbesserung der Intelligenz mit chemischen und technischen Mitteln, das sogenannte „Neuro-Enhancement“, wird zur Zeit viel diskutiert. Der Arzt und Hirnforscher Thomas Grüter untersucht, was Intelligenz eigentlich ist, wie man sie misst und welche Bedeutung sie für die Evolution des Menschen hat. Er übt auf wissenschaftlich fundierter Basis deutliche Kritik an der oft unreflektiert geführten Diskussion über das Neuro-Enhancement und erklärt, warum die vorgeschlagenen Methoden nicht zum Ziel führen können.

► Warum erscheint uns die Barbiepuppe als schön?



NEU

1. Aufl. 2011, 385 S.,
10 Abb., kart.
ISBN 978-3-8274-2843-1
► (D) 24,95 | € (A) 25,65
*sFr 31,50

Serge Ciccotti

150 psychologische Aha-Experimente

In 150 Experimenten geht der Autor unterhaltsamen Fragen zum menschlichen Erleben und Verhalten nach: Warum erscheint uns die Barbiepuppe als schön? Was bringt uns zum Lachen? Oder warum können wir im Stimmengewirr einer Party hören, was unser Gesprächspartner sagt? Psychologie mit Aha-Effekt – wissenswert und spannend!

► Was es heißt, verrückt zu sein ...



NEU

1. Aufl. 2011, 230 S., 5 Abb., kart.
ISBN 978-3-8274-2773-1
► € (D) 16,95 | € (A) 17,43 | *sFr 21,50

Neel Burton

Der Sinn des Wahnsinns

Die Zahl psychischer Erkrankungen nimmt vor allem in den Industrieländern stetig zu. Das Buch von Neel Burton, das mit zahlreichen literarisch-philosophischen Bezügen durchsetzt ist, beschreibt und erläutert die wichtigsten dieser Störungen und rückt sie zugleich in ein neues Licht: Könnte der „Wahnsinn“ einen tieferen Sinn für uns Menschen haben?

► Wie Lust und Genuss beim Menschen „funktioniert“



NEU

Paul Bloom
Sex und Kunst und Schokolade
1. Aufl. 2011, 330 S., 2 Abb., geb.
ISBN 978-3-8274-2872-1
► € (D) 24,95 | € (A) 25,65 | *sFr 31,50

Paul Bloom

Sex und Kunst und Schokolade

1. Aufl. 2011, 330 S., 2 Abb., geb.
ISBN 978-3-8274-2872-1

► € (D) 24,95 | € (A) 25,65 | *sFr 31,50

Wir haben Lust auf etwas, Spaß an etwas, finden bestimmte Dinge in höchstem Maße vergnüglich. Aber Vergnügen ist alles andere als ein einfaches Phänomen. Unsere Bedürfnisse, Wünsche, Vorlieben gehen über die Symmetrie eines hübschen Gesichts, über zucker- und fettreiche Nahrung oder über die Schönheit eines Gemäldes hinaus. In *Sex und Kunst und Schokolade* erklärt der Psychologieprofessor Paul Bloom die Wissenschaft hinter unseren Wünschen und Neigungen – von „niederem“ Instinkten bis zur hohen Kultur, von kindlichen Bedürfnissen bis zu typisch männlichen oder weiblichen Süchten, vom Normalen bis zum Abseitigen.

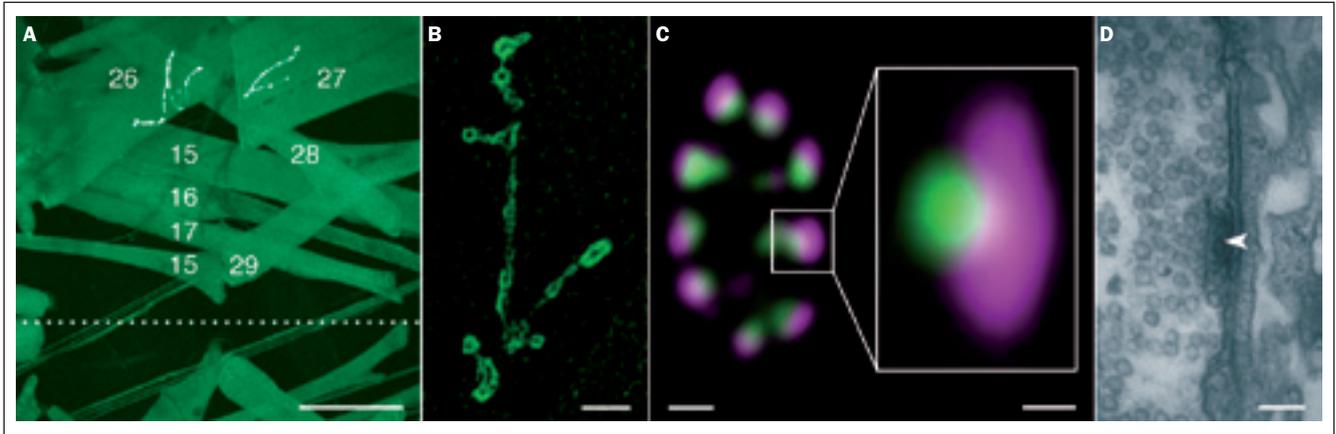


Abb. 1: Neuromuskuläre Synapsen in Drosophila

A) Muskelmuster in einem Abdominalsegment von Drosophila -Larven, von außen gesehen; Maßstabsbalken: 100 μm . **B)** Morphologische Struktur der NMJ einer Drosophila -Larve an Muskel 27. Maßstab: 10 μm . **C)** Immunhistochemische Färbungen eines Boutons einer larvalen NMJ und einer individuellen Synapse in der Seitenansicht (rechts Kasten). Grün: Monoklonaler Antikörper gegen Bruchpilot (Kittel et al. 2006), der die aktive Zone markiert. Magenta: Antikörper gegen die Glutamat-Rezeptor-Untereinheit GluRIID, der die postsynaptische Dichte markiert. Maßstab Bouton: 1 μm , Maßstab Synapse: 100 nm (100 nm sind das Zehntel eines μm). **D)** Elektronenmikroskopische Aufnahme einer einzelnen aktiven Zone. Die Pfeilspitze zeigt auf einen T-bar, der typischerweise „Cluster“ synaptischer Vesikel um sich vereinigt. Maßstab: 100 nm. (Modifiziert aus Andlauer und Sigrist (2010), publiziert in: „to Study Synapse Assembly Drosophila Neurobiology: A Laboratory Manual“ mit Erlaubnis von Cold Spring Harbor Laboratory press).

Verständnis der Funktion dieser Proteine für Synapsenstruktur und -funktion werden sie durch genetische Methoden analysiert. Hierbei werden die Gene, die diese Proteine kodieren, beseitigt oder verändert. Anschließend werden die Konsequenzen dieser Manipulationen untersucht. Oft jedoch ist die genetische Analyse synaptischer Proteine entweder durch „frühe Letalität“ (d.h. die genetische Eliminierung eines bestimmten Proteins verursacht den Tod des Organismus zu einem frühen, nicht-informativen Zustand) oder „funktionelle Redundanz“ zwischen zwei oder mehreren Proteinen kompliziert. Diese Probleme sind besonders in Säugermodellen (typischerweise Nagetiere wie Maus oder Ratte) ausgeprägt. „Einfachere“ genetische Modellsysteme, insbesondere die Fruchtfliege Drosophila und der Fadenwurm *Caenorhabditis elegans*, sind von diesen Komplikationen sehr viel weniger betroffen.

Eine weitere Komplikation betrifft die geringe Größe synaptischer Strukturen von nur wenigen hundert Nanometern (d.h. nur ein Bruchteil des Tausendstels eines Millimeters). Synapsenarchitekturen hatten sich bisher der „Standardtechnik“ zellbiologischer Analyse, der Fluoreszenz-Lichtmikroskopie, entzogen. Dies hat seinen Grund darin, dass „normale“ Lichtmikroskopie einer grundsätzlichen Auflösungsgrenze (auch bekannt als „Beugungsgrenze“, englisch diffraction limit) unterliegt (s.u.). Jüngste Fortschritte der Physik haben diese Beugungsgrenze allerdings „durchbrochen“ (Evanko 2006; Huang et al. 2010) und uns tiefere Einblicke

in die die molekularen Architekturen von Synapsen erlaubt (Kittel et al. 2006; Fouquet et al. 2009). Es ist des Weiteren nicht nur wichtig zu verstehen, wie reife Synapsen fein strukturiert sind, sondern auch wie sich diese Architekturen im sich entwickelnden Nervensystem ausbilden („Synaptogenese“). Unten beschreiben wir deshalb auch die Bemühungen unserer Gruppe, Synaptogenese direkt in intakten, sich entwickelnden Larven der Fruchtfliege Drosophila zu visualisieren. Zuerst allerdings soll unser Modellsystem etwas genauer vorgestellt werden.

Glutamaterge Synapsen zur genetischen Funktionsanalyse synaptischer Proteine

Glutamat ist der dominierende erregende Neurotransmitter unseres Gehirns. Primäres Modell unserer Gruppe sind die glutamatergen („Glutamat als Neurotransmitter verwendenden“) Synapsen der neuromuskulären Verbindungen („Neuromuscular Junctions“, kurz NMJs) von Drosophila-Larven. Diese sind den glutamatergen Synapsen des Säugerhirns bzgl. Ultrastruktur und molekularer Zusammensetzung ähnlich. Gleichzeitig allerdings verbindet die NMJ eine vergleichsweise einfache Morphologie (Abbildung 1) mit effektiver genetischer Zugänglichkeit.

Eine NMJ erscheint wie Perlen auf einer Schnur, wobei jede Perle einem synaptischen Bouton entspricht, welche etwa 5 μm (1 μm = ein Tausendstel eines Millimeters) im Durchmesser betragen (Abbildung 1A, B).

Jeder Bouton wiederum enthält etwa 20 individuelle Synapsen. Jede Synapse besteht aus einer präsynaptischen aktiven Zone, an denen die Freisetzung der glutamatgefüllten synaptischen Vesikel in Reaktion auf eingehende Aktivität (Aktionspotenziale) stattfindet. Glutamat gelangt dadurch in den synaptischen Spalt, um die Glutamatrezeptoren zu aktivieren, die wiederum in der postsynaptischen Dichte zusammengezogen sind. NMJ-Synapsen sind elektrophysiologischer (dient der Erfassung der Synapsenfunktion) und ultrastruktureller Analyse gut zugänglich.

Der T-bar, ein Modell zur Analyse der Zytomatrix präsynaptischer aktiver Zonen

An der Membran der präsynaptischen Seite führen Aktionspotenziale (die über die sogenannten Axone den Synapsen zugeleitet werden) zur Bildung von Kalziumsignalen direkt an „strategisch lokalisierten Clustern“ spannungsabhängiger Kalziumkanäle. Diese Kalziumsignale lösen die Freisetzung synaptischer Vesikel aus, ein Prozess, der eine enge physische Kopplung zwischen synaptischen Vesikeln und Kalziumkanälen benötigt, um effizient betrieben zu werden. Der Bereich der Synapse, an dem die Vesikelfusion stattfindet, wird als aktive Zone bezeichnet.

Kalziumkanäle (als Signalgeber) und sogenannte SNARE-Komplexe (als Katalysatoren der Vesikelfusion) machen das Herz der Fusionsmaschinerie an der aktiven Zone aus („Basismaschinerie“). Allerdings

ist eine vergleichbare Basismaschinerie an allen Vesikelfusionsereignissen der Zelle, z.B. auch an intrazellulären Organellen wie dem Golgi-System, beteiligt. Synapsen beeindruckt jedoch oft durch besonders hohe Fusionsgeschwindigkeiten bei gleichzeitig hoher Kontrollierbarkeit, Eigenschaften, die für ihre Funktion im Nervensystem unverzichtbar sind. Welche Maschinerie nun vermittelt diese spezifischen Eigenschaften von Synapsen?

Wie bereits oben angedeutet, sind durch jüngste Proteom- und Genom-Studien viele zusätzliche Proteinspezies an Synapsen nachgewiesen worden. Elektronenmikroskopische Studien wiederum hatten seit Jahrzehnten elektronendichte Spezialisierungen an aktiven Zonen detektiert („cytomatrix at the active zone“, kurz CAZ). Diese Befunde ließen eine hochgeordnete synaptische Proteinarchitektur als Grundlage der CAZ vermuten. Die CAZ ist offenkundig eine Kandidatenstruktur, um die spezifischen Leistungen der Synapsen zu vermitteln. Allerdings waren molekulare Zusammensetzung und detaillierte funktionelle Rolle von CAZs bisher kaum verstanden (Sigrist und Schmitz 2010; Wichmann und Sigrist 2010).

Günstigerweise bilden die *Drosophila*-Synapsen sehr ausgeprägte CAZs, die T-bars (Abbildung 1D) genannt werden (aufgrund ihrer an den Buchstaben T erinnernden Morphologie in der Elektronenmikroskopie). Es bietet sich hier die Chance, effiziente Genetik mit ultrastrukturellen und elektrophysiologische Analysen zu kombinieren. Abbildung 2 zeigt eine ultrastrukturelle Analyse des T-bars, wobei wir hier die „Schnellgefrier-Elektronenmikroskopie“ benutzen. Schockgefrieren (B) schont die natürliche Topologie der Strukturen besser als „traditionelle Protokolle“, welche chemische Fixierung beinhalten (A). Mittels dieses schnellen Einfrierens sehen wir, dass Filamenten aus dem oberen Teil des T-bar hervortreten, die synaptische Vesikel an die CAZ anbinden (Fouquet et al. 2009; Wichmann und Sigrist 2010) (vgl. Abbildung 2A und B).

Um die Rolle des T-bars als einer exemplarischen CAZ-Struktur in *Drosophila* näher zu untersuchen, waren wir darauf angewiesen, ein Protein, das den T-bar (mit)aufbaut, zu identifizieren. Der „molekulare Zugriff“ auf den T-bar gelang durch einen biochemischen Ansatz, den wir in Zusammenarbeit mit dem Labor von Erich Buchner (Univ. Würzburg) verfolgten. Auf diese Weise konnten wir ein neuartiges, großes Protein als eine essenzielle Komponente des T-bars identifizieren (Kittel et al. 2006; Wagh et al. 2006). In ersten Experimenten fanden wir, dass eine Verringerung der Menge (aber nicht vollständige

Beseitigung) des betreffenden Proteins häufig einen „Absturz“ der betroffenen Fliegen im Flug mit sich brachte. So wurde der Name Bruchpilot (BRP) für diesen Faktor geprägt. Zu beachten ist jedoch, dass dieses Protein nicht eine „Fliegen-Spezialität“ darstellt, sondern dass BRP vielmehr zu einer in tierischen Organismen konservierten Proteinfamilie (ELKS-Familie) gehört. Mittlerweile ist bekannt, dass ELKS-Proteine an den aktiven Zonen aller Modellorganismen gefunden werden. Nachdem wir BRP genetisch vollständig eliminiert hatten, kam es zu einem völligen Verlust der T-bars. Die für BRP defizienten Tiere sterben vorzeitig (obwohl sie Synapsen und ein Nervensystem ausbilden) und zeigen eine starke Reduktion der Anzahl der pro Aktionspotenzial fusionierenden synaptischen Vesikel. Darüber hinaus wurden die Kalziumkanäle nicht mehr korrekt an den Membranen der aktiven Zonen zusammengezogen, sondern verteilten sich vielmehr gleichmäßig über Nervenzellmembran. Zusammengefasst, wir konnten zeigen, dass BRP Kalziumkanäle in der Nähe der Andockstellen für synaptische Vesikel konzentriert, wodurch eine hohe Wahrscheinlichkeit für die Fusion der synaptischen Vesikel aufgebaut wird.

Methodisches Intermezzo: Hochauflösungs-Lichtmikroskopie (STED)

Synapsen sind, wie oben bereits erwähnt, sehr schnelle, hochgradig kontrollierte und effektive interzelluläre Kommunikationsstrukturen. Die verfügbaren Daten weisen darauf hin, dass die synaptischen, proteinbasierten Architekturen (CAZs wie z.B. der *Drosophila* T-bar) diese Eigenschaften zu vermitteln helfen. Darüber hinaus dürften Unterschiede in den CAZ-Architekturen den räumlich-zeitlichen Verlauf der Vesikel-

Fusion an verschiedenen Synapsentypen modulieren (sogenannte synaptische Kurzzeit-Plastizität). Der Kurzzeit-Plastizität der synaptischen Funktion kommt wahrscheinlich eine zentrale Rolle für „neuronales Computing“ im Zuge von Informationsverarbeitung im Gehirn zu.

Ein *Drosophila*-T-bar misst etwa 200 nm im Durchmesser und lässt noch feiner strukturierte Substrukturen vermuten. Für eine befriedigende Visualisierung der räumlichen Architektur solcher Strukturen muss die Auflösung während der Bildaufnahme natürlich entsprechend hoch sein. Unter normalen Bedingungen konventioneller Lichtmikroskopie kann jedoch nur eine Auflösung von 200-250 nm senkrecht zur optischen Achse (sogenannte x, y - Orientierung) erreicht werden. Die minimale Größe eines Lichtpunktes (bei Fluoreszenz-Mikroskopie Anregungsspot), mit dessen Hilfe das Bild abgerastert wird, wird nämlich durch Beugung auf minimal etwa die Hälfte der verwendeten Wellenlänge (sichtbares Licht zwischen etwa 400 und 700 nm) begrenzt. Aus diesem Grund kann auch bei konfokalen Laser-Scanning-Mikroskopen (höchstauflösende Form konventioneller Fluoreszenzmikroskopie) der Anregungsspot nicht unter etwa 200 nm gesenkt werden. Diese begrenzte Auflösung erlaubt also keine Analyse „sub-synaptischer“ Organisation. So waren solche Analysen lange Zeit der Elektronenmikroskopie vorbehalten (siehe Abbildung 2), welche aufgrund der kurzen Wellenlänge von Elektronen eine sehr hohe Auflösung liefert. Allerdings ist die Elektronenmikroskopie häufig nur sehr schwer mit der Detektion spezifischer Proteine kombinierbar („Immuno-Elektronenmikroskopie“). Weiterhin ist die Technik sehr arbeitsaufwendig und pro Arbeitsgang kann jeweils nur sehr wenig biologisches Material dargestellt werden. Fluoreszenzbasierte Lichtmikro-

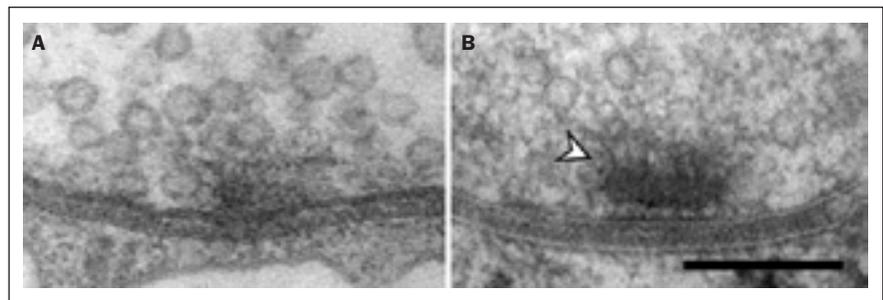


Abb. 2: Ultrastruktur des *Drosophila* T-bars

A) Dargestellt sind elektronenmikroskopische Aufnahmen von klassischen d.h. fixierten Präparaten von *Drosophila* T-bars. Der Fuß des T-bars wird einem „Dach“ abgedeckt. B) Ein T-bar, der schnellgefroren wurde und damit natürlicher erhalten wurde. Statt eines „Dachs“ zeigen sich Filamenten (Pfeilspitze), die aus dem Fuß des T-bar (Pfeil) austreten. Maßstab: 200 nm.

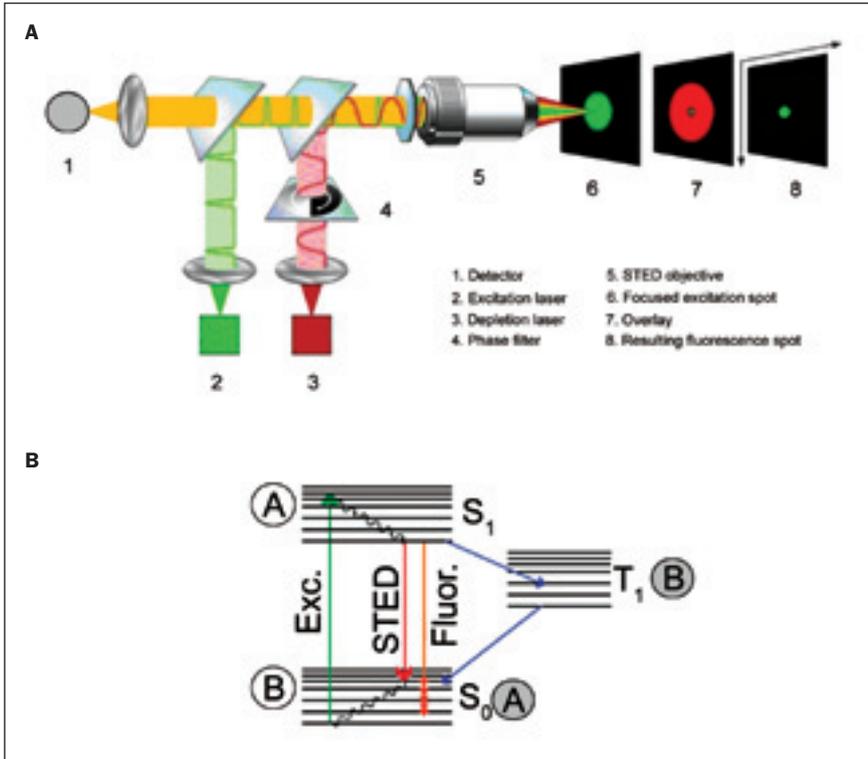


Abb. 3: Prinzip der STED-Mikroskopie

A) Der erste Laser (2-grün) regt die Fluorophore der Probe direkt an, der ringförmige, rot-verschobene Erschöpfung Abregungsstrahl (3-rot) folgt. Durch die Ringform des Depletion-Lasers werden die Fluorophore in den äußeren Bereichen des Anregungsspts abgeregt, bevor sie Fluoreszenz emittieren können. Dies führt zu einem kleinen, aber scharfen Anregungsspts, der die Beugungsgrenze überwindet und damit hochauflösendes Laser-Scanning ermöglicht. (© Leica Microsystems). **B)** Energiediagramm eines organischen Fluorophors. Moleküle gehen durch Photonenabsorption in den angeregten Zustand S_1 aus dem Grundzustand S_0 und kehren durch spontane Fluoreszenz-Emission zurück. Rückkehr zu S_0 kann aber auch durch stimulierte Emission hervorgerufen werden. Um stimulierte über spontane Emission dominieren zu lassen, erfordert STED sehr intensive Lichtpulse mit einer Dauer von nur einem Bruchteil der S_1 -Lebensdauer. Die Wellenlänge des Abregungsstrahls muss so eingestellt werden, dass keine Neuanregung erfolgt. T_1 ist ein dunkler Triplet-Zustand, der durch S_1 erreicht wird, und aus dem das Molekül in S_0 zurückkehren kann. Modifiziert mit Genehmigung aus Hell (2003), *Nat. Biotechnol.* **21: 1347-55.**

skopie erlaubt im Gegensatz dazu die sehr effektive Darstellung spezifischer Proteine in den biologischen Proben und kann vergleichsweise viel biologisches Material in übersichtlicher Zeit sichten.

Zur Überwindung der starren Beugungsgrenze der Lichtmikroskopie (wie um 1870 von Ernst Abbe postuliert) entwickelten Stephan Hell und Kollegen eine elegante Technik, die auf dem quantenmechanischen Phänomen der stimulierten Emission basiert. Unter natürlichen Bedingungen wird ein fluoreszierendes Molekül durch Anregung mit Licht einer bestimmten Wellenlänge in einen angeregten Zustand gebracht (Abbildung 3B). Vom angeregten Zustand fällt das Molekül normalerweise

spontan zurück in den Ruhezustand, wobei Fluoreszenzlicht rot-verschobener Wellenlänge emittiert wird. Stimulierte Emission hingegen meint die gezielte, strahlungsfreie Abregung der angeregten Farbstoffmoleküle in den Grundzustand (siehe Abbildung 3B). Hierbei werden die angeregten Moleküle durch Licht einer ähnlichen Wellenlänge (rot-verschoben gegenüber Anregungsstrahl) abgeregt (der Abregungsstrahl wird auch als Depletions-Laser oder STED-Laser bezeichnet). Durch Aussenden von Photonen mit gleicher Wellenlänge wie der Abregungsstrahl fallen die angeregten Moleküle in den Grundzustand. Nach einer solchen „stimulierten Emission“ zeigt das fluoreszierende Molekül in

der Regel keine spontane Emission von Fluoreszenz-Photonen mehr.

Bei „Stimulated Emission Depletion“-Mikroskopie (STED) wird dieser grundlegende Mechanismus genutzt, um Anregung und damit Fluoreszenz auf die Moleküle im Zentrum des Anregungsspts einzuschränken, während die Moleküle am Rand desselben abgeregt werden (Hell 2007). Das wesentliche Merkmal der STED-Mikroskopie ist, dass der Anregungsstrahl durch einen ringförmigen Abregungsstrahl, der die Moleküle durch stimulierte Emission abregt (Abbildung 3A), überlappt wird. Wenn die beiden Laserstrahlen perfekt ausgerichtet sind, bleibt der Spot des Fluoreszenzsignals nur in der Mitte des Anregungsstrahls erhalten, da hier keine Abregung geschieht (Abbildung 3A). Das Abrastern der Probe mit solch einem verkleinerten Anregungsspt erlaubt das Aufnehmen von Bildern mit einer Auflösung deutlich unterhalb der Beugungsgrenze.

STED in der Analyse synaptischer Proteinarchitekturen

STED (Abbildung 3) erwies sich als effizientes Werkzeug, um zu analysieren, warum BRP für die Ausbildung des T-bars kritisch ist. Auf diese Weise konnten wir insbesondere die molekulare Orientierung der BRP-Moleküle an der aktiven Zone näher studieren (Abbildung 4).

Hierfür verwendeten wir zwei Antikörper, BRP^{Nc82} , der den C-Terminus und BRP^{N-Term} , der den N-Terminus spezifisch erkennt. Mit STED Auflösung detektiert der BRP^{Nc82} -Antikörper „Donuts“ an „planar-ausgerichtete“ aktive Zonen (d.h. senkrecht zur optischen Achse stehend) (Kittel et al. 2006; Abbildung 4A-C [Pfeil]). Der BRP^{N-Term} -Antikörper (der ja das „anderen Ende“ der gleichen Moleküle erkennt!) hingegen zeigt keine donut-förmige Verteilung in STED. Stattdessen wird BRP^{N-Term} -Signal zentriert innerhalb des „Donut-Lochs“ der BRP^{Nc82} -Signale gefunden. An vertikal abgebildeten aktiven Zonen zeigten sich BRP^{N-Term} -Signale deutlich näher an der Membran der aktiven Zone als BRP^{Nc82} -Signale (Abbildung 4B).

Insgesamt dokumentierte die STED-Analyse eine polarisierte, trichterförmige Verteilung der BRP-Epitope (Abbildung 4C). Einzelne BRP-Moleküle dürften demnach eine gestreckte Konformation annehmen (Fouquet et al. 2009), wobei der N-Terminus von BRP in einem Abstand von ca. 100 nm vom C-Terminus lokalisiert zu sein scheint. Der N-Terminus seinerseits überlagert die „Kalziumkanal-Cluster“ im Zentrum der aktiven Zone. In diesen Studien wurde STED

mit ~80 nm Auflösung verwandt, wobei die vergleichsweise einfache Topologie der *Drosophila* NMJs es erlaubte, die Orientierung einzelner aktiver Zonen (planar versus vertikal) abzuklären. Ein Modell zur Beschreibung der STED-abgeleiteten-Topologie ist in Abbildung 4D zu sehen.

Wir benutzen STED nun in der weiteren Analyse der aktiven Zone. Andere an der aktiven Zone angereicherte Proteine, wie das hier gezeigte DLiprin- α konnten mittels STED anderen Sub-Kompartimenten zugewiesen werden (Abbildung 4D). Es zeigt sich dabei zunehmend, dass die exakten Positionierungen innerhalb der aktiven Zonen verschiedenen funktionellen Rollen zu entsprechen scheinen. Grob gesprochen lokalisieren Komponenten, die direkt in die Fusion synaptischer Vesikel eingebunden sind, im Zentrum (Kalziumkanäle, Bruchpilot, Rim-binding Protein), wohingegen Proteine am Rande der aktiven Zone (DLiprin- α , DSyd-1, Neurexin) eher für die korrekte Assemblierung und den Umbau der aktiven Zonen verantwortlich scheinen (Owald et al. 2010; Banovic et al. 2011). Diese Prozesse sind Gegenstand des folgenden Kapitels.

In vivo Bildgebung zum Studium der Synapsenassemblierung

Wie werden die synaptischen Proteinarchitekturen etabliert? Auf den ersten Blick eine vergleichsweise simple Frage, ist das generelle Verständnis hier noch recht dürftig. Während erste Daten aus kultivierten Neuronen (*in vitro* Synaptogenese) eine schnelle Ausbildung von Synapsen suggerierten (weniger als eine Stunde), tendieren neuere Studien an *in vivo* Material zu einem langsameren Verlauf der *in vivo* Synaptogenese (viele Stunden bis zu Tagen). Es erscheint wahrscheinlich, dass Synapsenbildung ein zeitlich ausgedehnter Prozess von mehreren miteinander verbundenen Teilschritten ist (Initialisierung der Assemblierung, Maturierung), wobei die Koordination der Assemblierung zwischen prä- und postsynaptischen Strukturen eine besondere Herausforderung an das Verständnis stellt. Zurzeit behindert ein Mangel an Wissen über die detaillierte räumlich-zeitliche Abfolge der *in vivo* Synaptogenese ein umfassendes Verständnis zum einen der Entwicklung, aber auch der Strukturplastizität synaptischer Verschaltungen im ausgeprägten Nervensystem. Strukturplastizität ist zum einen eine wichtige Komponente langfristiger Lernprozesse, Fehlsteuerungen sind zum anderen sehr wahrscheinlich auch pathologisch relevant.

Zeitlich ausgedehnte intravitale Bildgebung einzelner synaptischer Proteine bei

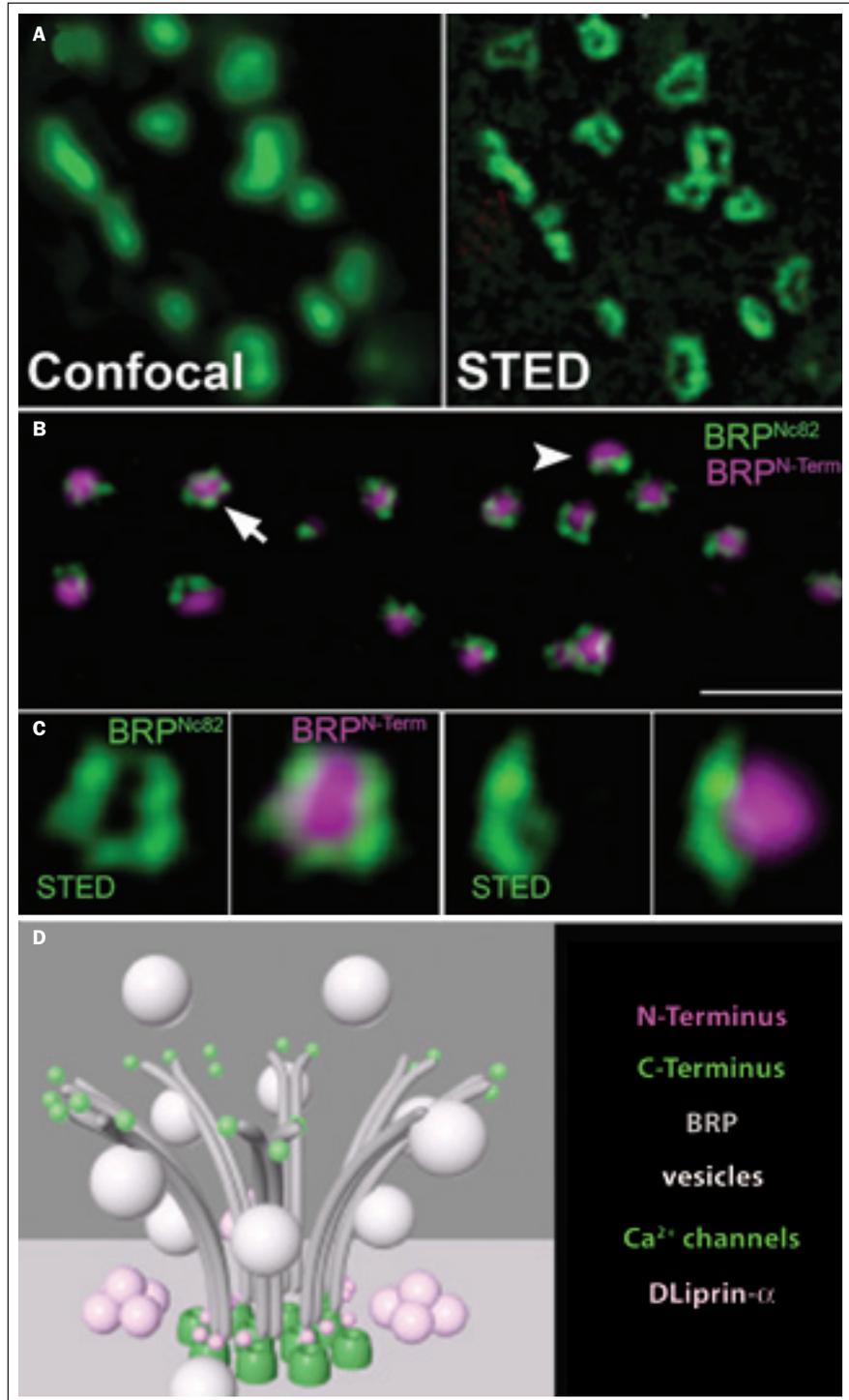


Abb. 4: STED-Analyse der synaptischen Proteinarchitektur

A-C) STED an *Drosophila* neuromuskulären Synapsen. **A)** STED zeigt ringförmige Strukturen, die durch den gegen das Bruchpilot-Protein gerichteten monoklonalen Antikörper NC82 erkannt werden (STED, grün); Gezeigt sind planar (Pfeil) und vertikal (Pfeilspitze) getroffene aktive Zonen; Konfokale Mikroskopie (links) hingegen kann diese Strukturen nicht weiter auflösen **B, C)** Planar (links) und vertikal (rechts) getroffene aktive Zonen gefärbt für BRP^{Nc82} (STED) und BRP^{N-Term} (konfokal). **D)** Ein erstes Modell der Struktur aktiver Zonen in *Drosophila*. (A modified mit Erlaubnis aus Kittel et al. (2006), *Science*, 312: 1051-4; B-D modifiziert mit Erlaubnis aus Fouquet et al. 2009, *JCB*, 186: 129-45).

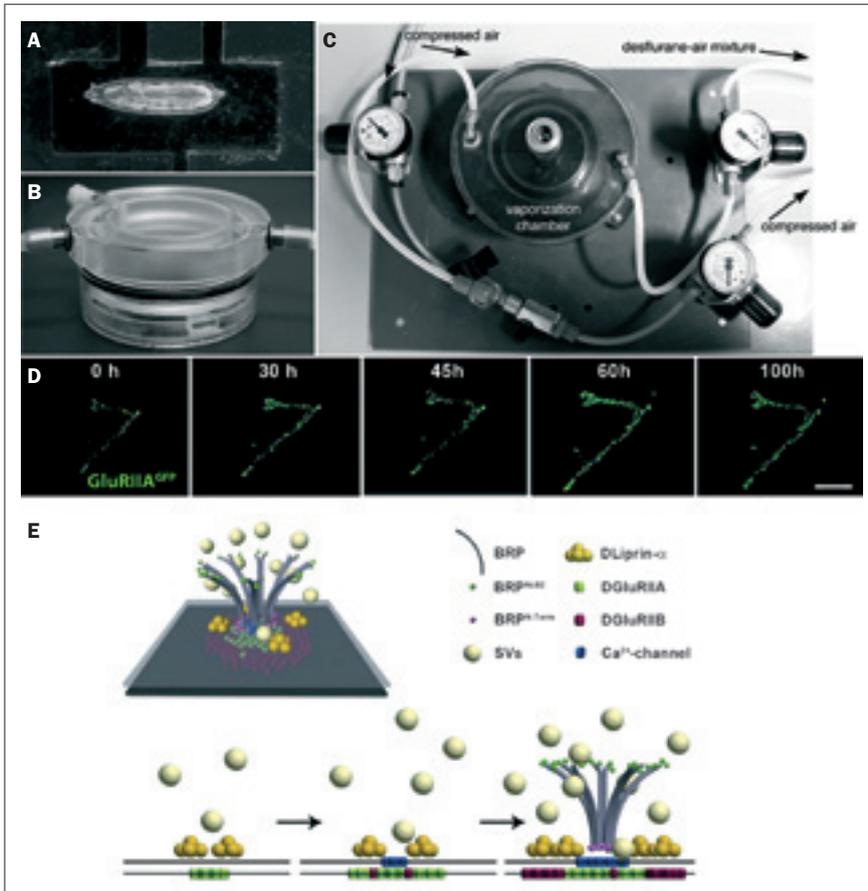


Abb. 5: In vivo Bildgebung an Drosophila NMJs
A) Drosophila-Larve immobilisiert in der Imaging-Kammer. B) In vivo Imaging Kammer. C) Betäubung geschieht vermittels Desfluran. Über die dargestellte Verdampfungskammer wird ein definiertes Desfluran-Luft-Gemisch zur Larve geleitet. D) Die Entwicklung eines identifizierten NMJ -Terminals wird an Muskel 27 über 100 h bei 16° C verfolgt, visualisiert mittels einer GFP markierten Glutamat-Rezeptor-Untereinheit (GluRIIA). E) Schematische Darstellung der Entwicklung von Drosophila-NMJ-Synapsen. Maßstab in D: 10 µm. (A-D modifiziert aus Andlauer und Sigrist (2010), publiziert in: "to Study Synapse Assembly Drosophila Neurobiology: A Laboratory Manual" mit Erlaubnis von Cold Spring Harbor Laboratory press; E) mit Erlaubnis aus Fouquet et al. 2009, JCB, 186: 129-45).

identifizierten Arten von Synapsen wäre probat zum tieferen Verständnis der Assemblierungsprozesse. Drosophila-Larven sind in mehrfacher Hinsicht ideal, um eine effektive und hochaufgelöste Bildgebung mit genetischen Möglichkeiten zur Markierung synaptischer Proteine zu verbinden.

Während der Entwicklung von Drosophila-Larven erhöht sich die Anzahl der Synapsen pro NMJ-Terminal im Zeitraum von einigen Stunden deutlich (Abbildung 5D) (Sigrist et al. 2003; Rasse et al. 2005). Weiterhin sind Muskeln der Drosophila-Larve in stereotyper Weise aufgebaut, und „individuelle NMJs“ (z.B. „NMJ an Muskel 27 in Abdominalsegment 4“) können mittels Konfokalmikroskopie leicht innerhalb einer intakten Larve identifiziert werden. Unsere Gruppe hat vor einigen Jahren Protokolle

entwickelt, die die *in vivo* Nachverfolgung identifizierter Synapsengruppen über Tage in lebenden Larven erlauben (Rasse et al. 2005). Hierfür werden intakte Larven betäubt und nicht-invasiv mit konfokaler Mikroskopie (Abbildung 5) untersucht (intravitalen Studium der Synaptogenese). Fluoreszenz-Bleich-Recovery-Experimente (FRAPs) und ähnliche Experimente erlauben es hierbei, den Fluss synaptischer Proteine während der Synaptogenese zu rekonstruieren.

Unsere *in vivo* Experimente an sich entwickelnden NMJs ergaben, dass einzelne Synapsen sich in einer definierten Sequenz über mehrere Stunden assemblieren, wobei prä- und postsynaptische Proteine in einer zeitlich definierten Reihenfolge in die Assemblierungszwischenstufen eintreten

(Rasse et al. 2005; Schmid et al. 2008; Oswald et al. 2010). Neue postsynaptische Spezialisierungen wurden abseits von bestehenden Spezialisierungen initiiert und wuchsen dann über mehrere Stunden, bevor sie sich nach Erreichen einer endgültigen reifen Größe stabilisierten. Wir konnten zeigen, dass die Inkorporation einer spezifischen Glutamat-Rezeptor-Untereinheit (GluRIIA) die Assemblierung steuert (Rasse et al. 2005; Schmid et al. 2008). In den letzten Jahren haben wir nun den Prozess weiter analysiert, insbesondere auch durch Verwendung präsynaptischer Proteine. Unsere aktuelle Interpretation des Assemblierungsprozesses ist in Abbildung 5E schematisch skizziert.

Ausblick

Trotz rascher Fortschritte bezüglich der methodischen Werkzeuge und Techniken zur Untersuchung von Struktur, Funktion und Assemblierung von Synapsen bleiben viele Fragen offen. Um nur ein Beispiel zu nennen bleibt z.B. unbekannt, inwieweit synaptische Komponenten in „vormontierten Komplexen“ an die sich etablierenden Synapsen geliefert werden. Auch wie genau die räumliche-zeitliche Organisation von Proteinen innerhalb der Synapsen Struktur und Funktion steuern, wird die Wissenschaft noch lange beschäftigen. Durch die Kombination von intravitaler Bildgebung mit Hochauflösungs-Lichtmikroskopie (live-STED) hoffen wir zu einem umfassenderen Verständnis dieser Prozesse beizutragen.

Literatur

Andlauer, T.F.M. und Sigrist S.J. (2010): *In Vivo* Imaging of Drosophila Larval Neuromuscular Junctions to Study Synapse Assembly. *Cold Spring Harbor Laboratory Press - Drosophila Neurobiology Methods: A Laboratory Manual*; Chapter 21
 Evanko, D. (2006): STEDy progress. *Nat Methods* 3: 661.
 Fouquet, W., Oswald, D., Wichmann, C., Mertel, S., Depner, H., Dyba, M., Hallermann, S., Kittel, R.J., Eimer, S. und Sigrist, S.J. (2009): Maturation of active zone assembly by Drosophila Bruchpilot. *J Cell Biol* 186: 129-145.
 Hell, S.W. (2007): Far-field optical nanoscopy. *Science* 316: 1153-1158.
 Huang, B., Babcock, H. und Zhuang, X. (2010): Breaking the diffraction barrier: super-resolution imaging of cells. *Cell* 143: 1047-1058.
 Jin, Y. und Garner, C.C. (2008): Molecular Mechanisms of Presynaptic Differentiation. *Annu Rev Cell Dev Biol*.
 Kittel, R.J., Wichmann, C., Rasse, T.M., Fouquet, W., Schmidt, M., Schmid, A., Wagh, D.A., Pawlu, C., Kellner, R.R., Willig, K.I., Hell,

- S.W., Buchner, E., Heckmann, M. und Sigrist, S.J. (2006): Bruchpilot promotes active zone assembly, Ca²⁺ channel clustering, and vesicle release. *Science* 312: 1051-1054.
- Owald, D., Fouquet, W., Schmidt, M., Wichmann, C., Mertel, S., Depner, H., Christiansen, F., Zube, C., Quentin, C., Korner, J., Urlaub, H., Mechtler, K. und Sigrist, S.J. (2010): A Syd-1 homologue regulates pre- and postsynaptic maturation in *Drosophila*. *J Cell Biol* 188: 565-579.
- Rasse, T.M., Fouquet, W., Schmid, A., Kittel, R.J., Mertel, S., Sigrist, C.B., Schmidt, M., Guzman, A., Merino, C., Qin, G., Quentin, C., Madeo, F.F., Heckmann, M. und Sigrist, S.J. (2005): Glutamate receptor dynamics organizing synapse formation *in vivo*. *Nat Neurosci* 8: 898-905.
- Schmid, A., Hallermann, S., Kittel, R.J., Khorramshahi, O., Frolich, A.M., Quentin, C., Rasse, T.M., Mertel, S., Heckmann, M. und Sigrist, S.J. (2008): Activity-dependent site-specific changes of glutamate receptor composition *in vivo*. *Nat Neurosci* 11: 659-666.
- Sigrist, S.J. und Schmitz, D. (2010): Structural and functional plasticity of the cytoplasmic active zone. *Curr Opin Neurobiol*.
- Sigrist, S.J., Reiff, D.F., Thiel, P.R., Steinert, J.R. und Schuster, C.M. (2003): Experience-dependent strengthening of *Drosophila* neuromuscular junctions. *J Neurosci* 23:6546-6556.
- Wagh, D.A., Rasse, T.M., Asan, E., Hofbauer, A., Schwenkert, I., Durrbeck, H., Buchner, S., Dabauvalle, M.C., Schmidt, M., Qin, G., Wichmann, C., Kittel, R., Sigrist, S.J. und Buchner, E. (2006): Bruchpilot, a protein with homology to ELKS/CAST, is required for structural integrity and function of synaptic active zones in *Drosophila*. *Neuron* 49: 833-844.
- Wichmann, C. und Sigrist, S.J. (2010): The active zone T-bar – a plasticity module? *J Neurogenet* 24: 133-145.
- Eine vollständige Literaturliste kann bei den Autoren angefordert werden.

Kurzbiografien

Dr. Carolin Wichmann, geboren 1973 in Brake, studierte 1993-1999 an der Georg-August-Universität in Göttingen Biologie. Nach ihrer Promotion 2002, in der sie die Aktivität von unterschiedlichen Enzymen an Liposomenmembranen untersuchte, wechselte sie von der Mikrobiologie zu den Neurowissenschaften. In der AG von Prof. Dr. Stephan Sigrist am European Neuroscience Institute in Göttingen untersuchte sie die Morphologie von wildtypischen und mutanten Synapsen der Fruchtfliege *Drosophila* mithilfe der Transmissions-Elektronenmikroskopie. Seit Juli 2011 leitet sie ihre eigene Junior- Arbeitsgruppe in der Abteilung für Otolaryngologie in Göttingen unter Leitung von Prof. Dr. Tobias Moser und untersucht hier die molekulare Architektur und Vesikel-Dynamik von Maus-Bändersynapsen des Innenohres mittels Elektronen-Tomografie und Serien-Rekonstruktionen.

Prof. Dr. Stephan Sigrist studierte von 1986 bis 1988 Chemie an der Technischen Universität Berlin, von 1988 bis 1993 Bio-

chemie an der Eberhard-Karls-Universität Tübingen. Im Anschluss promovierte er bis 1997 am Friedrich-Miescher-Labor des Max-Planck-Instituts (Tübingen)

Danach war er dort bis 2000 Postdoc. Von 2001 bis 2006 war er Leiter einer Independent Junior Research Group "Neuroplasticity" der Max-Planck-Gesellschaft am European Neuroscience Institute Göttingen. Von 2006 bis 2008 war er W2-Professor für Experimental-Biomedizin am Rudolf-Virchow-Zentrum der Universität Würzburg, seit September 2008 ist W3-Professor für Genetik an der Freien Universität Berlin. Er gehört dem Direktorium des Exzellenz-Cluster Neurocare an.

Korrespondenzadressen

Prof. Dr. Stephan Sigrist
Freie Universität Berlin
Institut für Biologie
Takustr. 6, 14195 Berlin
Tel.: +49 30 838 56940
E-Mail: stephan.sigrist@fu-berlin.de

Dr. Carolin Wichmann
InnerEarLab
Department of Otolaryngology
Center for Molecular Physiology of the Brain University of Goettingen
Robert-Koch-Straße 40
37075 Göttingen
Tel.: +49 551 3910375 oder 3922604
E-Mail: cwichma@gwdg.de

Schönheit ist der Glanz der Wahrheit

Im Gespräch mit *Neuroforum*: Der langjährige Direktor des Physiologischen Instituts an der Technischen Universität München, Josef Dudel

Prof. Josef Dudel ist ein international anerkannter Experte auf dem Gebiet der synaptischen Transmission. Zusammen mit Stephen F. Kuffler gilt er als Entdecker des Mechanismus der präsynaptischen GABAergen Hemmung. Seine Laufbahn begann er jedoch als Herzphysiologe. In Zusammenarbeit mit Wolfgang Trautwein führte er an einzelnen Herzmuskelfasern bahnbrechende elektrophysiologische Untersuchungen durch. Zudem sind ihm eine Reihe methodischer Innovationen zu verdanken, darunter die Technik des liquid filament switch, durch die eine neue Ära im Verständnis der Glutamatzeptorkinetik eingeleitet wurde.

Neuroforum: Herr Dudel, Ihr Lieblingsleitspruch ist gar nicht so leicht zuzuordnen – von einigen wird er dem Architekten Mies van der Rohe zugeschrieben, von anderen dem bengalischen Literaten Tagore, oder auch dem Astrophysiker Chandrasekhar... Von wem stammt er wirklich?

Josef Dudel: So ist das mit den schönen Sprüchen! „Schönheit ist der Glanz der Wahrheit - Pulchritudo est splendor veritatis“ - das habe ich seinerzeit als Heidelberger Student bei Thomas von Aquin gefunden.

Neuroforum: Eine eher ungewöhnliche Lektüre für einen Physik- oder Medizinstu-

dent. Erzählen Sie uns doch bitte etwas mehr über Ihre Heidelberger Studienzeit, bevor wir noch einmal auf Ihr Motto zurückkommen.

Josef Dudel: Wir reden von den Jahren 1949 bis 1957. Im Jahr 1949 hatte ich die Reifeprüfung in Ulm abgelegt und mich zunächst für das Fach Physik an der „Ruperto Carola“ in Heidelberg, der ältesten Universität Deutschlands, entschieden.

Neuroforum: Aber schon nach drei Jahren überdachten Sie Ihre Wahl und schrieben sich für ein Medizinstudium ein. Man könnte vermuten, dass Sie die Wahrheit erst einmal in der Umgebung schöner und glänzender Heidelberger Medizinstudentinnen suchten.

Josef Dudel: Ja, manche waren schön und haben gegläntzt, aber das Medizinstudium selber war doch arg langweilig.



Neuroforum: Das ist jetzt eine überraschende Feststellung – wieso langweilig?!?

Josef Dudel: Wer lernt denn gerne die Bezeichnungen von Knochen, Muskeln und Nerven auswendig? Mich hat Anderes interessiert – ich las Freud, Rilke ..., studierte eher Philosophie, Psychologie und Theologie.

Neuroforum: Trotzdem haben Sie es geschafft, schon als Medizinstudent sieben Publikationen, drei davon als Erstautor, in den damals renommiertesten Fachzeitschriften Europas zu publizieren. Wie dürfen wir uns das erklären?

Josef Dudel: Ich hatte das Glück, zur richtigen Zeit am richtigen Ort zu sein und einen so fabelhaften Wissenschaftler wie Wolfgang Trautwein zu treffen. Der konnte mich gut brauchen, nicht zuletzt weil die recht altertümlichen Gerätschaften gemeinschaftliches Experimentieren notwendig machten und wir beide vierhändig gut miteinander konnten.

Neuroforum: Beschreiben Sie doch bitte ein typisches Experiment aus ihrer Studentenzeit am Institut für Physiologie der Universität Heidelberg!

Josef Dudel: Das waren alles Versuche am isolierten Herzmuskel, zumeist an Papillarmuskeln aus dem Katzenherz. Fast jede der von Ihnen erwähnten Arbeiten war mit einer apparativen Neuerung, einer Verbesserung der Messtechnik, verbunden, wobei das enge Zusammenspiel von institutseigenen Werkstätten und Experimentatoren optimal zum Tragen kam. Durch mein Studium der Physik brachte ich einiges an Kenntnissen mit, was sowohl die Geräteentwicklung, als auch die mathematische Durchdringung der Messergebnisse beförderte.

Neuroforum: Haben Sie ein Beispiel für uns?

Josef Dudel: Es ging z. B. um die gleichzeitige Registrierung von Aktionspotenzialen und Kontraktionen. Dies ist eigentlich ein Widerspruch, denn die Mikroelektrodenableitung von Aktionspotenzialen erfordert maximale Stabilität der untersuchten Zellmembran. Um dennoch das zugehörige Mechanogramm abzuleiten und somit neue Informationen über die elektromechanische Transduktion am Herzmuskel zu gewinnen, haben wir eine neue Generation von Myographen entwickelt. Letzteres war mein persönlicher Einstand bei den Physiologen. Die Arbeit wurde 1954 in der Zeitschrift „Cardiologia“ veröffentlicht und legte die

Basis für das weitere Verständnis der Entstehung von Extrasystolen, war also medizinisch durchaus relevant.

Neuroforum: Sind Sie also in die Medizin gewechselt, weil Sie hier eher Möglichkeiten sahen, sich „nützlich zu machen“?

Josef Dudel: Nicht im Sinne von angewandter Forschung oder gar schneller Translation wissenschaftlicher Ergebnisse in vermarktungsfähige Produkte. Ich war und bin eben der Meinung, dass Wahrheit, wenn sie als schön im Sinne von Aquin oder Augustinus empfunden wird, früher oder später auch nützlich ist.

Neuroforum: Die Nützlichkeit der Wahrheit – ist das nicht ein Widerspruch in sich?

Josef Dudel: Nun, Sie wissen ja, dass die Katholiken schon seit jeher gut darin sind, das Wahre mit dem Nützlichen zu verbinden, also eher pragmatisch an das Leben herangehen.

Neuroforum: In der Tat, Herr Dudel, stehen Sie in dem Ruf, ein in allen Lebenslagen gelassener Pragmatiker zu sein. Diese Haltung in Ehren, dennoch hätten wir gerne einen kleinen Seitenblick auf Zweifel oder auch Ungewissheiten im Leben des Josef Dudel geworfen...

Josef Dudel: Ich weiß nicht, ob ich das bieten kann. Natürlich bin ich, wie die meisten Deutschen meiner Generation, durch die Erfahrungen des „Dritten Reiches“ geprägt und habe als Kind und Jugendlicher die Schrecken und Nöte von Krieg und Nachkriegszeit erfahren. Ich wuchs jedoch in einer Familie auf, der es weitgehend gelungen ist, den Verführungen der Nazis zu widerstehen und das Grauen des Krieges heil zu überleben. Mein Vater war in den 30er Jahren Eisenbahningenieur und Chef einer Bahnmeisterei. Das eröffnete mir frühe Möglichkeiten, Technik zu erkunden, Naturnähe zu erleben, aber auch Zugang zu Büchern und Bildung. Die Familie pflegte einen undogmatischen, menschenfreundlichen Katholizismus. Im erzprotestantischen Oderland und in der Zeit des Nationalsozialismus im katholischen Glauben verwurzelt zu sein, erforderte allerdings Abgrenzung oder zumindest Nachdenken über das, was das „richtige Leben“ ausmachen könnte. Das Andersdenken habe ich also früh genug gelernt. Schon als Gymnasiast in Ulm, nun im Genuss der großen Nachkriegsfreiheit, war ich fest entschlossen, mir grundsätzlich eine eigene Meinung zu bilden, jedoch ohne die Notwendigkeit zu sehen, das Fundament der katholischen Weltsicht zu verlassen. Die

Studentenjahre in Heidelberg boten dann alle erdenklichen Möglichkeiten, meine Weltsicht weiter zu differenzieren, was aber auch die Qual der Wahl eingeschlossen hat. Eigentlich standen mir alle Wege offen, dachte ich, ... Physik oder Medizin, Ingenieurwissenschaften, Philosophie oder Theologie? Oder doch alles zusammen?

Neuroforum: Also frei nach Goethe, „Habe nun, ach, Juristerei und Medizin...“ - jedoch wo genau mussten oder durften Sie die Qualen der Wahl erleiden? Wir möchten uns den Ort und die Umstände ein wenig vorstellen können. War es die einsame Lektüre auf dem Sofa einer Heidelberger Studentenherrin? Grübelelei im Dunkel eines Labors vor dem neuen Kondensatormyographen? Oder bevorzugten Sie das gemeinschaftliche Erleben geballter akademischer Weisheit in einem Heidelberger Hörsaal?

Josef Dudel: So eher nicht! Natürlich musste studiert werden. Die Summa theologiae des Thomas von Aquin habe ich tatsächlich von A bis Z in Ruhe gelesen. Ein weiteres Mal hatte ich großes Glück. Ich wurde in Heidelberg in das Collegium Academicum (CA) aufgenommen, ein Studentenheim, das vom ersten Nachkriegsrektor mithilfe der Amerikaner eingerichtet wurde. Es unterstand einem Kuratorium prominenter Professoren und wurde geleitet von dem Historiker Walter Peter Fuchs. Das CA sollte einen Modellcharakter haben, ein Ort sein, an dem Demokratie geübt werden konnte. Das gefiel mir sehr. Das Gebäude war Teil eines traditionsreichen Jesuitenkollegs in der Altstadt. Da lagen auch die Räume der katholischen Studentengemeinde gleich nebenan, wo ich mich besonders in den ersten Jahren sehr aktiv betätigte, sodass ich 1951 sogar zu einem mehrwöchigen Kurs für Philosophie und Dogmatik in das Kloster Hardehausen geschickt wurde. Der Kurs wurde von Universitätsphilosophen und Jesuiten der Frankfurter Hochschule geleitet und gab mir wertvolle Anregungen. So lernte ich, mich im öffentlichen Diskurs zu behaupten, was mir später im Diözesenrat der Katholiken, den Fakultäten, dem Senat der Universitäten und den Gremien der Deutschen Forschungsgemeinschaft sehr geholfen hat.

Neuroforum: Hatten Sie auch Mittel und Zeit für die schönen Künste, z.B. für Theater und Musik?

Josef Dudel: Ja, durchaus. In die Zeit des Physikstudiums fielen meine ersten großen Theater- und Opernerlebnisse. Ich verdiente als Praktikant bei den Firmen schon etwas Geld, was allerdings auch Zweifel am zu-

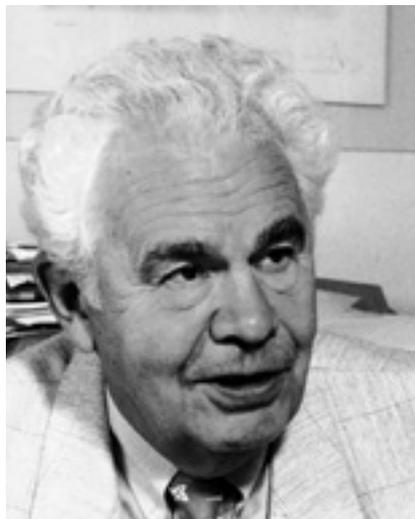
nächst gewählten Berufsziel säte. Sollte meine Lebensanstrengung etwa darin bestehen, als Industriephysiker dafür zu sorgen, dass eine Großfirma noch besser verdiente? Letztlich waren es zwei Physiker, die mir rieten meiner Neigung für die Medizin nachzugeben. Durch die Aufnahme in die deutsche Studienstiftung wurde mir der Wechsel erleichtert. Mein Vertrauensdozent war der Direktor des Instituts für Physiologie, Prof. Hans Schäfer. Schäfer hatte sich wissenschaftliche Meriten bei der Untersuchung der elektrischen Begleiterecheinungen des Sauerstoffmangels im Blut erworben und wirkte zu dieser Zeit bereits in zahlreichen Gremien mit. Zum Beispiel trug er in der Deutschen Paulusgesellschaft viel zum Dialog von Naturwissenschaftlern und Theologen bei, was mich beeindruckte. So fand ich meinen Weg in die Physiologie, wobei mich nicht zuletzt auch die Vorstellung faszinierte, dass dieses Institut seinerzeit für Hermann von Helmholtz eingerichtet worden war. Helmholtz hatte dort von 1858-1871 die Wahrnehmung optischer und akustischer Reize erforscht und in dem Haus, wie damals üblich, auch gewohnt. Physik hatte also Tradition an dieser medizinischen Physiologie.

Neuroforum: Waren denn noch Gerätschaften aus der Helmholtz-Ära vorhanden und benutzbar?

Josef Dudel: Der Krieg und seine Folgen haben leider eine gewisse Respektlosigkeit vor Werkzeugen vergangener Zeiten hervorgerufen. Nur Wenige wussten in den 50er Jahren den bleibenden Wert und die Schönheit der übernommenen Geräte zu schätzen. So landete ein großer Teil des alten Inventars auf den Lastwagen der Entsorger, was aus heutiger Sicht als unschätzbare Verlust angesehen werden muss. Mir gelang es gerade noch, ein Pendel (frühes elektrisches Reizgerät) zurückzuhalten, das dann in Trautweins Büro das Bild von der schönen und glänzenden Wahrheit der Helmholtz-Ära wach hielt.

Neuroforum: Wolfgang Trautwein war nach dem Kriege ein anerkannter Pionier der Herzphysiologie. Zwischen 1954 und 1967 haben Sie mit ihm insgesamt 17 bedeutende wissenschaftliche Aufsätze verfasst, und er stand ihnen auch menschlich nahe. Wie würden Sie diese Lehrer-Schüler-Beziehung beschreiben?

Josef Dudel: Trautwein war großartig, und ich verdanke ihm sehr viel, aber als Lehrer-Schüler-Beziehung habe ich das Zusammengehen mit ihm nicht unbedingt empfunden. Trotz des Altersunterschieds von acht Jahren und der Erfahrungslast des Krieges, die er als aktiver



Josef Dudel

Teilnehmer in sehr viel größerem Maße trug als ich, begegneten wir einander, wie man sich heute ausdrückt, auf Augenhöhe. Wir haben uns sehr gut ergänzt. Trautwein war, und das sage ich in aller Ehrerbietung, eher ein „Gefühlsbiologe“. Er hatte eine phantastische Intuition für interessante Fragestellungen und neue Versuchsparadigmen. Ein Biophysiker war er eher nicht.

Neuroforum: Trautwein verdanken Sie ja auch die Vermittlung Ihrer nächsten überaus wichtigen Arbeitsbeziehung mit Stephen F. Kuffler in Baltimore, später Boston.

Josef Dudel: Ja, von 1958 bis 1960 war ich Forschungsassistent in der Gruppe von Steve Kuffler, wo ich mit den Arbeiten zur synaptischen Transmission am Krebsmuskel begann.

Neuroforum: Wieder ein Emigrant aus dem „alten Europa“ in der Mentorenrolle. Das scheint schon fast ein wissenschaftshistorisches Muster zu sein...

Josef Dudel: Vielleicht. Besonders in Boston mit Harvard, MIT und nicht zuletzt der Marine Biology Station in Woods Hole könnten die aus Europa vertriebenen Mediziner, Biologen und Physiker eine Art Arkadien gesehen haben. Diese in der Regel hervorragend ausgebildeten Wissenschaftler wussten die akademischen Freiheiten und vergleichsweise flachen Hierarchien der Neuen Welt zu nutzen und waren oft ungemein produktiv, wobei ich sagen muss, dass ich mit Trautwein bereits einem Mentor „neuen Stils“ begegnet war. Bei Stephen Kuffler fand ich aber ein weiteres faszinierendes Arbeitsfeld, die synaptische Transmission. Das Konzept der probabilis-

tischen Transmitterfreisetzung erschien mir sehr attraktiv aber auch irritierend...

Neuroforum: Inwiefern?

Josef Dudel: Nun ja: „Gott würfelt nicht!“ Für einen Katholiken jener Zeit war es eben doch eine etwas unkomfortable Vorstellung, dass unser Verhalten nicht bis ins Letzte determiniert ist, sondern das Zufallsprinzip dafür sorgt, dass wir quasi durch Versuch und Probe – und sei es auf dem Niveau einzelner Zellen oder Zellkontakte – das jeweilige Wirkungsoptimum erreichen.

Neuroforum: Und mehr noch - auf der Suche nach dem wirklich optimalen Optimum sollen unsere Zellen die jeweils größtmögliche Variationsbreite ihrer Funktionsparameter erdulden! Such is nature! Nun ein Themenwechsel. Waren „uns“ die Amerikaner damals eigentlich technisch überlegen?

Josef Dudel: Nein, zumindest kann ich mich nicht erinnern, bei meiner Ankunft in Baltimore (1958) von den Geräten im Kuffler-Keller geblendet worden zu sein. Wir waren zu dieser Zeit in Heidelberg ja auch ganz gut ausgestattet.

Neuroforum: Was hat Sie an der Person Kuffler besonders beeindruckt?

Josef Dudel: Kuffler war mit seinen damals 45 Jahren deutlich älter als ich und hatte wegen seiner Herkunft aus einer begüterten österreich-ungarischen Familie und durch seine Flucht vor den Nazis viel erlebt. Er war von Haus aus Pathologe, also Mediziner, arbeitete zunächst an der Amerikanischen Universität in Beirut und gelangte dann nach Sydney, wo er mit dem späteren Nobelpreisträger und Neurophysiologen Sir John Eccles zusammentraf. Sir John estimierte ihn zunächst als Tennisspieler. Viele werden Kuffler als Autoren eines in seiner Art damals (1976) völlig neuen Handbuchs mit dem Titel „From Neuron to Brain“ in Erinnerung haben und damit die Geburt einer neuen Wissenschaftsdisziplin assoziieren. Ich meine die Neurobiologie. Ich denke, diese Wissenschaft wird uns noch sehr viele Überraschungen bescheren. In jüngster Zeit gelten ja die an Grünalgen entdeckten Kanalrhodopsine und deren Anwendungen in der Optogenetik als besonders strahlendes Beispiel für die nicht immer leicht vorhersehbare Nützlichkeit klassischer biologischer Forschung für die Neurowissenschaften. In den fünfziger und sechziger Jahren boten sich Invertebraten für elektrophysiologische Experimente an, weil sie mit Riesenzellen/-synapsen ausgestattet



sind, ein vergleichsweise einfaches Nervensystems besitzen und ohne Narkose und Temperaturstabilisierung lange Messreihen und multiple Lösungswechsel gut überstehen. Es wurde möglich, die subzellulären Signalkaskaden, die zellulären Aktivitäten und das Verhalten (oder dessen Komponenten) gleichzeitig ins Visier zu nehmen. Kuffler, der zu dieser Zeit Synapsen von Flusskrebsen studierte, gilt als einer der Väter der modernen Neurobiologie und hat später (1966) auch das legendäre Department of Neurobiology an der Harvard University gegründet.

Neuroforum: Zusammen mit Kuffler gelang es Ihnen 1960, einen Mechanismus der präsynaptischen Hemmung zu entdecken. Seither weiß man, dass die Transmitterfreisetzung nicht nur vom Kalzium-Einstrom abhängig ist, sondern über eine Vielzahl von präsynaptischen Rezeptoren reguliert wird, was bis heute Tausende von Neurowissenschaftlern auch in Verbindung mit Krankheiten oder Toxinwirkungen beschäftigt. Können Sie für Neuroforum das entscheidende Experiment kurz beschreiben?

Josef Dudel: Wir haben davon profitiert, dass Muskeln des Flusskrebses über je eine inhibitorische und je eine exzitatorische Faser innerviert werden. Die Experimente zeigten, dass bei Stimulation der inhibitorischen Fasern die Zahl der nach Stimulation der erregenden Faser ausgeschütteten Transmitterquanten, aber nicht deren Amplitude geringer wurde – ein Effekt, der auch durch Applikation von exogener GABA induziert werden konnte. Wir präsentierten außerdem Evidenzen für eine erhöhte Membranleitfähigkeit der Präsynapse. Zuvor (1957) hatten Frank und Fuortes die von ihnen beobachtete Depolarisation der Muskelafferenzen der Vertebraten als Evidenz für präsynaptische Hemmung interpretiert, eine Idee, die von Eccles aufgenommen wurde.

Neuroforum: Nach den zwei Jahren bei Kuffler sind Sie mit Ihrer Frau Erika und dem ersten gemeinsamen Kind nach Heidelberg zurückgekehrt. Erika, die 1953 in Heidelberg ihr Dolmetscherexamen abgelegt hatte, war wieder als Übersetzerin tätig. Aber bald schon hatten Sie vier Kinder und am Physiologischen Institut nicht nur ein, sondern zwei Forschungsfelder zu beackern, um der Herzphysiologie nicht gänzlich untreu zu werden. Dazu kamen die Vorbereitung von Vorlesungen, Seminare und Praktika, die Abnahme von Prüfungen sowie zahlreiche weitere Aufgaben im Rahmen der üblichen universitären Verpflichtungen und nicht

zuletzt stand Ihnen die Habilitation bevor. Wie war es möglich, das alles zu bewältigen?

Josef Dudel: Die Habilitation (1962) hätte ich mir schon gern erspart - mir selbst wie auch allen anderen jungen Wissenschaftlern, die damals ihre Lehrbefähigung mit einem umfangreichen schriftlichen Konvolut unter Beweis stellen mussten. Das war bevor wir durchgesetzt haben, dass diesem Behuf auch mit einer kurzen Einführung zu einem Packen der gedruckten Veröffentlichungen Genüge getan war.

Neuroforum: Mich haben Sie später auch habilitiert und der Fakultät vorgestellt, das soll an dieser Stelle nicht unerwähnt bleiben. Aber zurück zur Frage, wie Sie das alles mit Ihrer großen Familie vereinbaren konnten.

Josef Dudel: Damals waren wir doch nur sechs, jetzt sind wir 17! Na ja, es hilft, wenn man wie ich nicht allzu viel Schlaf benötigt. Da fielen früh und abends schon ein paar Stunden ab, um die Kinder zu versorgen und meiner Frau zu helfen, etwas zur Ruhe zu kommen. Ganz leicht war es nicht, und ich wünschte natürlich auch, etwas mehr Zeit mit den in Heidelberg noch kleinen Kindern verbracht zu haben.

Neuroforum: Ihre Heidelberger Zeit endete 1971, als Sie nach Ablehnen eines Rufs an die Purdue University und eines weiteren Rufs an die Uni Regensburg einen Ruf an den neugeschaffenen Lehrstuhl für Physiologie an der TU München erhielten, dem Sie folgten. Sie haben dieses Institut dann 28 Jahre lang als Direktor geleitet. Darüber hinaus übernahmen Sie das Amt eines Dekans der medizinischen Fakultät und engagierten sich in zahlreichen Fachgremien. 1982 erhielten Sie das Bundesverdienstkreuz. Doch lassen Sie uns noch einmal bei Ihrer wissenschaftlichen Arbeit verweilen. Ich habe dafür eine 1990 gemeinsam mit Christian Franke und Hans Hatt im Biophysical Journal veröffentlichte Arbeit ausgewählt, in der es um postsynaptische Rezeptoren geht.

Josef Dudel: Ja, da haben wir schon die von uns entwickelte Technik des liquid filament switch eingesetzt, um an outside-out patches aus der Muskelfaser des Flusskrebses die kinetischen Eigenschaften von glutamataktivierten Kanälen zu charakterisieren. Diese Piezo-basierte Applikationstechnik erlaubte einen Lösungswechsel am Membranpatch innerhalb von 200 μ s. Bei der Analyse von Dosis-Wirkungs-Beziehungen von schnell desensibilisierenden Transmitterrezeptoren, zu denen ja die Azetylcholin- oder auch

Glutamatrezeptoren gehören, ist diese Geschwindigkeiten der Ligandenapplikation wirklich notwendig. Anderenfalls kommt es zu einer Überschätzung der EC50-Werte mit den entsprechenden Fehlurteilen bezüglich der Wirksamkeit einschlägiger Pharmaka. In der von Ihnen erwähnten Arbeit haben wir uns speziell mit der De- und Resensibilisierung von Glutamatrezeptoren auseinander gesetzt.

Neuroforum: Untersuchungen zur Kinetik von Transmitterrezeptoren waren Gegenstand einer mehr als zehnjährigen Zusammenarbeit mit dem Wissenschaftlerpaar Hanna und Itzhak Parnas von der Hebrew University Jerusalem. Ich erinnere mich an die immer komplexer werdenden kinetischen Analysen von Hanna Parnas, die auf Ihren Experimenten fußen. Stehen Sie weiterhin in Kontakt mit den beiden?

Josef Dudel: Itzhak Parnas ist für übermorgen angesagt, er wird hier an der TU einen Vortrag halten.

Neuroforum: Nun komme ich nicht mehr umhin zu erwähnen, dass wir dieses Gespräch nicht etwa im Café, auf einer Parkbank oder der Terrasse Ihres Hauses im Münchener Süden führen, was sicherlich auch seine Vorzüge gehabt hätte. Nein, wir sitzen in Ihrem Labor im Biederstein, also räumlich in einem Nachfolger Ihres alten Instituts, nun unter der Leitung von Arthur Konnerth. Der Messplatz sieht nicht nach Museum aus, sondern ist offensichtlich betriebsbereit. Zu welchem Thema forschen Sie zurzeit?

Josef Dudel: Die präsynaptische Kontrolle der Azetylcholinfreisetzung über G-Proteingekoppelte Rezeptoren. Im Moment teste ich an der Endplatte von Zwerchfellmuskeln der Maus die Wirkung einer Gruppe von Conotoxinen, welche die Bindungskinetik am muskarinischen Azetylcholinrezeptor beeinflusst. Seit meiner Emeritierung im Jahre 1998 bin ich also wieder auf der präsynaptischen Seite.

Neuroforum: Herr Dudel, in unserem Filminterview werden Sie uns Ihr aktuelles Projekt genauer vorstellen. An dieser Stelle begnügen wir uns jedoch mit einer kurzen letzten Frage: Was treibt Sie eigentlich an?

Josef Dudel: Die Antwort sollte dann wohl auch etwas kürzer sein? Also: Neugierde und Spieltrieb (angeborenes Orientierungsverhalten); Glücksgefühl (in jungen Jahren konditioniertes Belohnungssystem); Ergebnisse vielleicht nützlich für die Gesellschaft (der Mensch als soziales Wesen). Die Ergebnisse

meiner Forschung beruhigen jedenfalls bis zu einem gewissen Grade mein schlechtes Gewissen. Ich meine die Tatsache, dass die Gesellschaft für mein Glück so viel Geld ausgegeben hat. Und vergessen wir nicht: Schönheit! Denn Schönheit ist der Glanz der Wahrheit!!

Neuroforum: Herr Dudel, wir danken Ihnen für dieses Gespräch!

Für Neuroforum fragte und kommentierte Rosemarie Grantyn. R. Grantyn ist Senior

Professorin an der Charité Berlin. Ihre Arbeit auf dem Gebiet der Synapsenpathologie bei neurodegenerativen Erkrankungen wird durch das Exzellenzclusters Exc 257/1 Neurocare der Deutschen Forschungsgemeinschaft gefördert.

Kurzbiografie

Josef Dudel wurde 1930 in Küstrin geboren, promovierte 1957 in Heidelberg zum Dr. med. und habilitierte sich 1962 in Herz-Kreislauf-Physiologie. 1971 wurde

er ordentlicher Professor und Direktor des Physiologischen Institutes der Technischen Universität München, wo er bis zu seiner Emeritierung (1998) tätig war. Bis heute betreibt er an diesem Institut ein Labor und ist als Experimentator aktiv. Von 1991 bis 1997 wirkte er als Dekan der medizinischen Fakultät der TU München. Er engagierte sich in zahlreichen Gremien, darunter im Senat der DFG oder im Board of Governors, der German-Israeli Foundation for Scientific Research and Development (GIF). 1982 erhielt er das Bundesverdienstkreuz.

dasGehirn.info – Neurowissenschaften im Dialog

Solveyg Blanke und Katja Naie

Das Bild des Wissenschaftlers im Elfenbeinturm entspricht schon lange nicht mehr der Wirklichkeit. Das belegen nicht nur jüngste Studienergebnisse, sondern auch der mediale Alltag. Kaum eine wissenschaftliche Entdeckung, die nicht einer breiten Öffentlichkeit kommuniziert wird. Und es ist nicht verwunderlich, dass gerade den Neurowissenschaften deren besondere Aufmerksamkeit gilt. Liefert doch die Hirnforschung grundlegende Erkenntnisse über die Zusammenhänge unseres Denkens, Fühlens und Handelns. Ein zentrales Anliegen der Neurowissenschaftlichen Gesellschaft ist es denn auch, neurowissenschaftliches Wissen einem interessierten nicht-fachlichen Publikum zu vermitteln. Was liegt näher, als im Zeitalter moderner Kommunikationsmittel, Hirnforschung multimedial und für jedermann einfach zugänglich zu präsentieren. Mit www.dasGehirn.info wurde genau diese Idee in einer großen Gemeinschaftsleistung dreier starker Partner umgesetzt, die diesem innovativen Projekt Pate stehen und höchste Ansprüche und Qualität sichern: Der Neurowissenschaftlichen Gesellschaft, die als Trägerin des Projektes Garant für die wissenschaftliche Richtigkeit der Inhalte ist, stehen die Gemeinnützige Hertie-Stiftung als größter Förderer der Hirnforschung in Deutschland zur Seite gemeinsam mit dem ZKM | Zentrum für Kunst und Medientechnologie Karlsruhe, das durch seine einmalige strukturelle Verbindung von Museen, modernen Präsentationsräumen und Sonderausstellungen mit wissenschaftlich arbeitenden Instituten neuer und zeitgenössischer Kunst und Musik sowie neuen Medien und deren

Technologien nicht nur eine Plattform bietet, sondern sie zusammenführt, wissenschaftlich-interdisziplinär begleitet und sie nach ihrem Anwendungspotenzial befragt. Wen wundert es also, dass ein derart ambitioniertes, multimediales Projekt sich die Expertise einer solchen weltweit einzigartigen, wegweisenden Kulturinstitution sichert.

Geballtes Fachwissen also auf allen Ebenen, das Strukturen braucht, um effizient und koordiniert dieses Projekt zu leiten. Im Projektlenkungsausschuss finden sich dann folgerichtig die Hauptverantwortlichen aller Partner an einem Tisch. Die Gemeinnützige Hertie-Stiftung bietet nicht weniger als zwei Geschäftsführer auf: Prof. Dr. Michael Ma-

deja, zuständig für die Bereiche Hochschule und Neurowissenschaften und Claudia Finke, verantwortlich für die Bereiche Personal, Kommunikation und Stipendienprogramme der Stiftung. Das ZKM ist ebenfalls mit ihrer Geschäftsführerin vertreten, Christiane Riedel, sowie durch den Leiter des Instituts für Bildmedien, Prof. Bernd Lintermann. Die Neurowissenschaftliche Gesellschaft schließlich stellt mit den Professoren Helmut Kettenmann und Mathias Bähr sowie Ulrich Dirnagl nicht nur international anerkannte Neurowissenschaftler, sondern auch Wissenschaftler, die sich seit Jahren in den nationalen und internationalen neurowissenschaftlichen Gremien und Organisationen sowie deren Publikationsorganen über ihre wissenschaftliche Arbeit hinaus an führender Stelle wirksam engagieren.

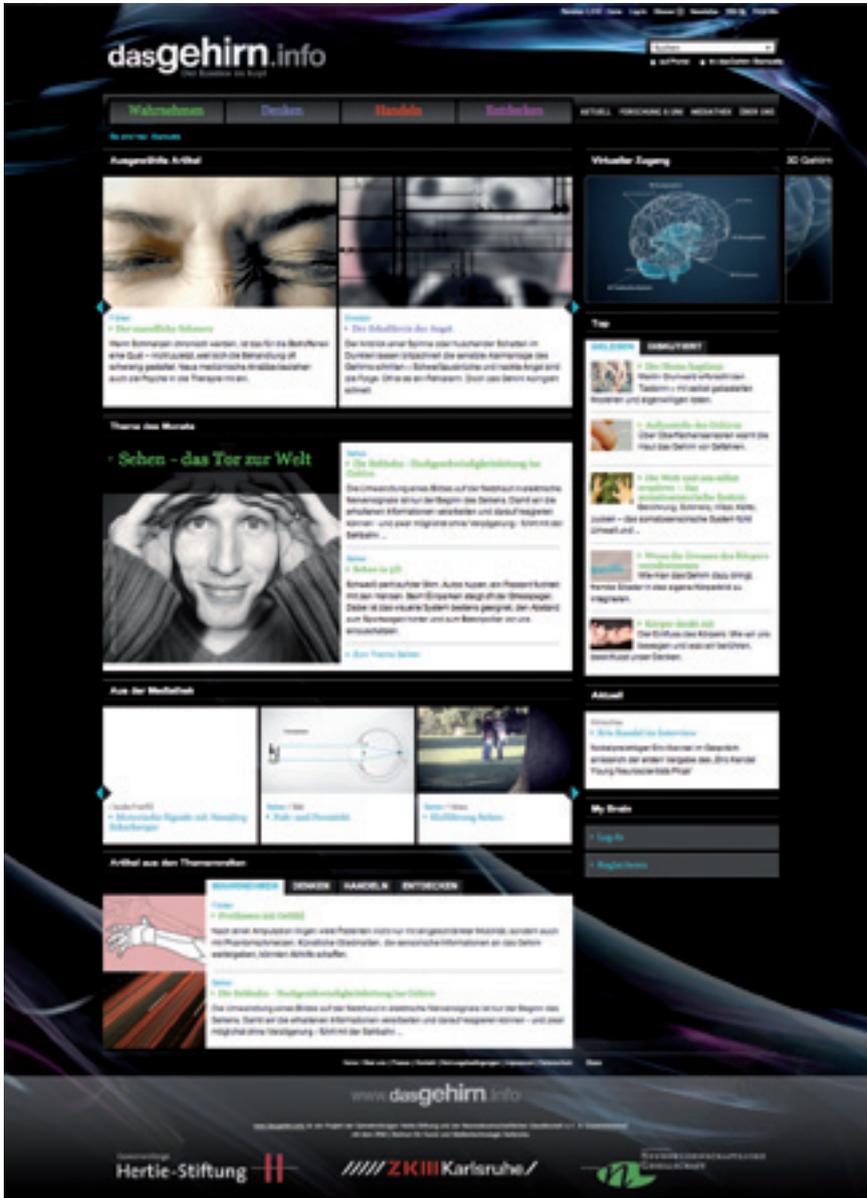
Hinter diesem hochkarätig besetzten Leitungsgremium stehen die Expertenausschüsse „Neurowissenschaften“ und „Neue Medien“ – nicht minder hochklassig besetzt –, in denen alle entscheidenden Fragen diskutiert und auf



////// ZKM Karlsruhe //

Gemeinnützige
Hertie-Stiftung





Lenkungsausschuss

Mathias Bähr, NWG - Göttingen
 Ulrich Dirnagl, NWG - Berlin
 Claudia Finke, GHS - Frankfurt/M.
 Michael Madeja, GHS - Frankfurt/M.
 Helmut Kettenmann, NWG - Berlin
 (Vorsitzender)
 Bernd Lintermann, ZKM - Karlsruhe
 Christiane Riedel, ZKM - Karlsruhe

Fachbeirat Neurowissenschaften

Mathias Bähr - Göttingen
 Christian Büchel - Hamburg
 Ulrich Dirnagl - Berlin
 Andreas K. Engel - Hamburg
 Peter Falkai - Göttingen
 Herta Flor - Mannheim
 Michael Frotscher - Hamburg
 Klaus-Peter Hoffmann - Bochum
 Gerd Kempermann - Dresden
 Helmut Kettenmann - Berlin

Fachbeirat Neue Medien

Frank Federau - Stuttgart
 Daniel Fetzner - Furtwangen
 Sabine Hirtes - Offenburg
 Kurt Jansson - Hamburg
 Bernd Lintermann - Karlsruhe
 Dirk Lüsebrink - Berlin
 Rupert Vogel - Karlsruhe

die bestmögliche Alternative hin abgewogen werden. Während die Neurowissenschaftliche Gesellschaft Spezialisten unterschiedlichster Hirnforschungsbereiche gewinnen konnte, die als Professoren seit Jahren erfolgreich gleichermaßen in Lehre und Forschung tätig sind, beraten im Fachbeirat „Neue Medien“ Professoren für moderne Bild- und audiovisuelle Medien sowie für visuelle Effekte, Bildgestaltung und –theorie bis hin zu Projektmanagern großer IT- und Multimediaprojekte, einem Vertreter der deutschen Wikipedia und einem Fachanwalt für IT-Recht. Allesamt sind sie von Anbeginn dabei – seit inzwischen mehr als zwei Jahren, denn: Ein solches Projekt will sorgsam vorbereitet sein, und das benötigt Zeit. Konzepte wurden erstellt und manches Mal auch verworfen,

überarbeitet und präzise ausgefeilt. Bis man sich zufrieden zurücklehnen kann, braucht es viel Energie, Motivation, Engagement und vor allem einen langen Atem.

Mit Superlativen kommt dieses im September online gegangene Portal also allemal daher. Nicht allein mit seinen Ansprüchen und Potenzial, sondern auch mit seinem Versprechen: Sämtliche Inhalte sind von ausgesuchten Wissenschaftsjournalisten geschrieben und von Experten der jeweiligen Fachgebiete geprüft, Infografiken, 2D- und 3D-Animationen wie auch –Interaktionen sind nach wissenschaftlichen Kriterien erarbeitet und begutachtet. Kein Beitrag, der sich nicht dem kritischen Blick eines Neurowissenschaftlers stellen musste. Allein über 50 Gutachter konnten gewonnen werden, die

deren Inhalte auf Herz und Nieren – oder besser: auf Gehirn und Synapsen geprüft haben. Der Besucher der Seite darf also getrost davon ausgehen: Was er hier findet, ist fundiertes neurowissenschaftliches Wissen.

Gemessen an der Spannweite neurowissenschaftlicher Themen startet www.dasGehirn.info mit einem vergleichsweise schmalen Portfolio. Dennoch, das „Startkapital“ hat es in sich: Sehen, Fühlen, Gedächtnis, Motivation, Emotion, Motorik, Mimik und Körpersprache sowie Anatomie heißen die Themen, die intensiv ausgeleuchtet werden. Gekrönt von einem ästhetisch und wissenschaftsdiagnostisch beeindruckenden 3D-Gehirn, das einzelne anatomische Strukturen in ihren physiologischen Zusammenhängen er-„fahr“-bar macht und Zugang bietet sowohl zu kurzwei-

lig und gleichsam gehaltvoll geschriebenen Artikeln wie auch zu Multimediainhalten, in denen ihre Funktionen erklärt und beschrieben werden. Das ist aber erst der Anfang: www.dasGehirn.info ist als Enzyklopädie angelegt. Alle sechs Wochen wird das Portal um neue Themengebiete erweitert, erschlossen sowohl auf Artikel- als auch auf grafischer und interaktiver Ebene. So offerierte das Portal seinen Besuchern im Oktober Einsichten über Neuroökonomie und Neuromarketing unter dem Titel „Geld und Gehirn“ und versucht solche Fragen zu beantworten, warum wir uns über die im Hintergrund lästig wabernde Kaufhausmusik ärgern und erwiesenermaßen dank ihr trotzdem mehr kaufen als ohne sie. – Und im Dezember – schauen Sie selbst.

Die Webseite jedenfalls wächst. Und das Ziel, das größte und informativste deutschsprachige Internetportal in Sachen Neurowissenschaften zu werden, ist ein ehrgeiziges, aber ein lohnenswertes. Darüber sind sich alle Beteiligten im Klaren. Auch, dass man dafür nicht kleckern darf, sondern klotzen muss: Deshalb haben sich die Projektpartner mit der Design- und Internetagentur 3deluxe und screenbow sowie dem Redaktionsteam unter Leitung von Ulrich Kraft und Arvid Leyh nicht nur Könner ihres Fachs zur Seite gestellt, sondern auch hochmotivierte Macher. Und die sorgen dafür, dass es nicht allein bei der regelmäßigen Erweiterung um weitere Themengebiete bleibt: Auf einer solch ambitionierten Webseite wie www.dasGehirn.info dürfen selbstverständlich der aktuelle Bericht aus der Forschungslandschaft sowie Video- und Audio-Interviews mit renommierten Neurowissenschaftlern nicht fehlen. Und

ein modernes Kommunikationsportal sucht außerdem den unmittelbaren Austausch mit seinen Adressaten. Die sind nämlich nicht nur eingeladen, Inhalte zu kommentieren und zu bewerten, in Diskussion mit anderen Lesern und Wissenschaftlern zu treten, sondern auch, die Hirnforschung betreffende Fragen zu stellen und zugleich auch das eigene Wissen unter Beweis. Etwa wenn es gilt, die „Frage an das Gehirn“ zu beantworten oder Vorschläge dafür zu unterbreiten. Jeweils ein führender Neurowissenschaftler wird diese dann am Ende beantworten. – Ein weiterer wichtiger Aspekt der Internetseite ist die Abbildung der neurowissenschaftlichen Forschungslandschaft. Bereits mehr als 450 Adressen von Institutionen und Arbeitsgruppen sind in dem Portal verzeichnet. Ziel ist es, ein umfassendes Bild der Forschungsstandorte wiedergeben zu können. Dazu sind alle in der Wissenschaft Tätigen aufgerufen mitzutun. Den Anfang können die Mitglieder der Neurowissenschaftlichen Gesellschaft selbst machen. Für sie wurde bereits ein Personenprofil angelegt, das lediglich von jedem Einzelnen individuell zu autorisieren ist, damit es für die Besucher der Webseite auch sichtbar wird. Ähnlich wie in den sogenannten Social Medias wie ‚Facebook‘, ‚xing‘ und ‚studiVZ‘ – um nur einige zu nennen – ist es Profilinghabern – Institutionen wie Personen – möglich, sich zu präsentieren und den Kontakt zu anderen aufzunehmen. Damit ist der Hirnforschung selbst auch ein Instrument an die Hand gegeben, nicht nur in Kommunikation mit ihrer sie treu und neugierig begleitenden nicht-wissenschaftlichen Öffentlichkeit zu treten, sondern sich auch in dieser einmaligen Gesamtschau

neurowissenschaftlicher Forschung vorzustellen und so neurowissenschaftliche Vernetzung und Austausch weiter zu befördern. Der Erfolg der Webseite hängt somit ganz wesentlich auch von der Akzeptanz und aktiven Nutzung durch die Wissenschaftler ab. Das Internetportal bietet den Neurowissenschaftlern die Möglichkeit, um das Interesse an ihren Forschungsleistungen ganz unmittelbar zu werben und den Interessenten geduldiger Ansprechpartner zu sein. Motivation dafür sei vor allem auch die gefühlte moralische Verpflichtung der Wissenschaftler, der sie fördernden Gesellschaft gegenüber Rechenschaft über das eigene Tun zu geben, wie eine der Studien über Wissenschaftskommunikation in Erfahrung gebracht hat. Das wäre also wieder die Frage nach dem Elfenbeinturm und der Wissenschaft. Mit www.dasGehirn.info wird die Neurowissenschaft jedoch zum leutseligen Gastgeber am Fuße eines sperrangelweit geöffneten elfenbeinernen Turmes. Und da wünscht sie und mit ihr alle Beteiligten, lauter interessierte Gäste begrüßen zu können. – Laden Sie Ihre Familie, Freunde, Bekannte und Kinder ein, das Portal zu besuchen. Wir sind sicher, auch sie werden staunen über den „Kosmos in ihren Köpfen“.

Korrespondenzadresse

Dr. Katja Naie

Geschäftsbereich Hochschule und Neurowissenschaften

*Gemeinnützige Hertie-Stiftung, Büro Berlin
Friedrichstr. 180, 10117 Berlin*

Tel.: +49 30 259219 364

E-Mail: k.naie@dasGehirn.info

Der Experimentator: Neurowissenschaften

Besprochen von Jan Rillich und Hans-Joachim Pflüger, Institut für Biologie, Neurobiologie; Freie Universität Berlin, Schwendenerstr. 1, 14095 Berlin

Der „Experimentator: Neurowissenschaften“ ist der sechste Band der Experimentator-Reihe, die von Hubert Rehm begründet wurde. Federführend an der Entstehung dieses Bandes ist Guido Hermey, der die Mehrzahl der Kapitel geschrieben hat (Molekularbiologische Techniken, Analyse von Proteinen, zelluläre Neurobiologie, Transgene Tiermodelle). Er erhält dabei Unterstützung von Michael Schwake (Kapitel: Elektrophysiologische Methoden), Claudia Mahlke (Anatomische Untersuchung des Nervensystems, Mikroskopie, Verhaltensbiologie) und Tobias Sommer-Blöchl (Neuroimaging: neuro-bildgebende Verfahren).

Auf 273 Seiten wird uns eine Vielzahl von teilweise recht unterschiedlichen Methoden in konzentrierter Form präsentiert, die von der Molekularbiologie bis zur Verhaltensbiologie reichen. Dabei ist es Kalkül, dass weder elektrophysiologische, molekularbiologische noch Neuroimaging Methoden bis ins äußerste Detail erklärt werden, denn das Ziel des kleinen Experimentators besteht darin, „... Studenten, Doktoranden und technischen Mitarbeitern zu helfen, sich methodisch zu orientieren und über den Tellerrand hinaus zu schauen.“

Zunächst gibt der jeweilige Experte einen Einblick in die Thematik. Diese ist immer kurz, äußerst faktenreich und macht klar,

dass ein tief greifendes Verständnis der Methode nur aus der weiterführenden Literatur zu gewinnen ist. Unter diesem Aspekt sind die Literaturhinweise und Internet-Links am Ende eines jeden Kapitels sehr hilfreich. Im Allgemeinen lesen sich die Erklärungen der einzelnen Methoden sehr gut und man hat oft einen erfahrenen Tutor vor dem geistigen Auge, der einen Neuling bei der Hand nimmt, ihn durch das Labor führt und dabei Handhabungen und Geräte erklärt, Tipps gibt und eine erste Einschätzung und Einordnung der Technik vornimmt. Damit wird der Leser in eine Richtung geleitet, die grobe Fehler verhindern soll. Es bleiben sicher noch viele offene Fragen, die aber bei Anfängern sowieso keine Rolle spielen. Es ist gut, dass auch der Experte darauf hinweist, dass auch einfach zu erlernende Techniken nicht immer sofort gelingen müssen, und dass man jede Technik auch hinterfragen sollte. Absätze enden oft mit elementaren Wahrheiten, wie „...grund-



sätzlich sollte der Experimentator immer an Antikörpern zweifeln und versuchen, die Spezifität eines Antikörpers zu kontrollieren“ bzw. mit kritischen Hinweisen von den „... Grenzen von Zelllinien, die sich nicht genau so verhalten muss wie eine entsprechende Zelle im intakten Organismus“. In diese eher trockenen Themengebiete wird immer wieder humorvoll von studentischen Schicksalen berichtet, die einen schmunzeln und mitfühlen lassen. Man liest vom Experimentator, der ein gestresstes Kaninchen auf dem Schoß hält, um Blut bettelnd das Ohr streichelt und verzweifelt beruhigende Lieder singt, oder von jungen Studenten, die einen Spitznamen mit der Vorsilbe Myco erhielten, nachdem Sie ein Zellkulturlabor verseucht hatten.

Natürlich kann ein Rezensent nur die Kapitel mit der eigenen Expertise hinreichend gut bewerten. Die Elektrophysiologie ist modern gehalten, beschäftigt sich viel mit Ionenkanälen und ist sehr „patch-clamp lastig“. Wer also an Gehirnschnitten arbeiten will und sich mit Mäusen beschäftigt, der ist in diesem Kapitel gut aufgehoben. Wer sich mit spitzen Elektroden oder gar extrazellulären Ableitungen beschäftigt, wird leider nicht sehr viel Informationen finden, schon gar nicht, wenn es sich um andere „Modelltiere“ als Mäuse handelt. Insgesamt spiegelt das die Intention des Buches wieder: Der vorliegende Experimentator konzentriert sich fast ausschließlich auf Methoden an der Maus und erhält dadurch eine starke Neigung zu einer medizinisch geprägten Neurowissenschaft. Für den Geschmack der Rezensenten ist dies eine vielleicht zu starke Konzentrierung auf die Maus, denn: “There is Neuroscience beyond the mouse“!

Die in Graustufen gehaltenen Abbildungen stellen einfache aber sehr nützliche Schemata dar und geben beispielsweise die chronologische Reihenfolge von Verfahren und Experimenten wieder. Sie unterstützen den Text sinnvoll und erfüllen damit voll und ganz ihren Zweck.

Insgesamt ist dieses Buch eine sehr gute Informationsquelle für all diejenigen, die moderne und neue Methoden der Neurowissenschaft lernen möchten und sie praktisch möglichst auf Wirbeltiere, und da die Maus, anwenden möchten. Trotz dieser kleinen Einschränkung gehört dieses Buch in jedes neurobiologische Labor.

Der Experimentator: Neurowissenschaften
Guido Hermeij, Claudia Mahlke, Michael Schwake, Tobias Sommer-Blöchl
 1. Auflage, 278 S. 100 Abb., Softcover
 Spektrum Akademischer Verlag 2011
 ISBN 978-3-8274-2368-9
 32,95 Euro

Ausblick

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

Multivariate Dekodierung von Neuroimaging Signalen

John-Dylan Haynes

Der Einfluss weitreichender Netzwerke auf die Plastizität der Großhirnrinde

Franziska Greifzu, Siegrid Löwel und Fred Wolf

Neuronale Grundlagen des räumlichen Neglektsyndromes: reversible Läsionsstudien in humanen und nicht-humanen Primaten

Melanie Wilke, Peter Dechent und Carsten Schmidt-Samoa

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:

Mathias Bähr, Göttingen
 Niels Brose, Göttingen
 Ulrich Dirnagl, Berlin
 Andreas Draguhn, Heidelberg
 Andreas Engel, Hamburg
 Herta Flor, Mannheim
 Michael Frotscher, Freiburg
 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
 Fred Wolf, Göttingen

Verlag:

Spektrum Akademischer Verlag (Spektrum Akademischer Verlag ist ein Imprint der Springer-Verlag GmbH)
 Tiergartenstr. 17, 69121 Heidelberg
 Tel./Fax: 06221 487-8041 /-68041
<http://www.spektrum-verlag.de>

Geschäftsführer:

Derk Haank, Martin Mos, Peter Hendriks

Anzeigen:

top-ad Bernd Beutel
 Schlossergäßchen 10, 69469 Weinheim
 Tel./Fax: 06201 29092-0 /-20
 E-Mail: info@top-ad-online.de

Satz und Layout:

it's FRITZ, Heiko Fritz
 Weinbergweg 11A, 15806 Zossen
 Tel./Fax: 03377 303408 /-332372

Druck und Auslieferung:

Stürtz GmbH, Würzburg

Abo-Service:

Springer Customer Service Center GmbH
 Haberstraße 7
 69126 Heidelberg
 Tel.: 06221 345-4304
 Fax: 06221 345-4229
 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 64,26, Ausland EUR 66,40; Firmen, Bibliotheken Inland EUR 219,26, Ausland EUR 221,40; Studenten (bei Vorlage der Immatrikulationsbescheinigung o. ä.) Inland EUR 34,26, Ausland EUR 36,40. Einzelheft Inland EUR 26,75. Alle Preise inkl. Versandkosten (Abonnement: Inland EUR 19,26, Ausland EUR 21,40; 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.

Call for Symposia

Symposia dealing with all areas of neuroscience research are invited.

The applicant should submit a proposal containing the title of the planned symposium, the name(s) and address(es) of the organizer(s), a short description of the aims of the symposium and the names, addresses and topics of the speakers to be invited. The NWG strives to increase the proportion of women as organizers and speakers of symposia.

The gender distribution within each proposal will therefore be one selection criterion. The application must be submitted via the Society's website: <http://nwg.glia.mdc-berlin.de>

Deadline for submission of a symposium proposal:
February 1, 2012

Tenth Göttingen Meeting of the German Neuroscience Society

Stipends:

The German Neuroscience Society will provide stipends for young qualified researchers. Details will be announced at <http://www.nwg-goettingen.de/2013/>



NEUROWISSENSCHAFTLICHE
GESELLSCHAFT

March 13–16, 2013

Program Committee:

Prof. Dr. Herta Flor (Chair)
Prof. Dr. Mathias Bähr
Prof. Dr. Nils Brose
Prof. Dr. Ulrich Dirnagl
Prof. Dr. Andreas Draguhn
Prof. Dr. Andreas Engel
Prof. Dr. Michael Frotscher
Prof. Dr. Eckart Gundelfinger
Prof. Dr. Helmut Kettenmann
Prof. Dr. Sigrun Korsching
Prof. Dr. Erwin Neher
Prof. Dr. Monika Stengl
Prof. Dr. Stefan Treue
Prof. Dr. Rainer Schwarting
Prof. Dr. Fred Wolf

Local Organizers:

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

Organization:

Neurowissenschaftliche Gesellschaft e. V.
Max Delbrueck Center for Molecular Medicine (MDC)
Berlin-Buch
Robert Roessle Str. 10
D-13092 Berlin
Germany
Phone: +49 30 9406 3336
Fax: +49 30 9406 2813
E-Mail: gibson@mdc-berlin.de
Homepage:
<http://nwg.glia.mdc-berlin.de>

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

Abbildung: Jochen Meier, MDC

MotoRater

Fully Quantitative Kinematic Analysis

- Overground Walking
- Ladder Walking
- Skilled Walking
- Wading
- Swimming



TSE Systems: Visionary Approaches