

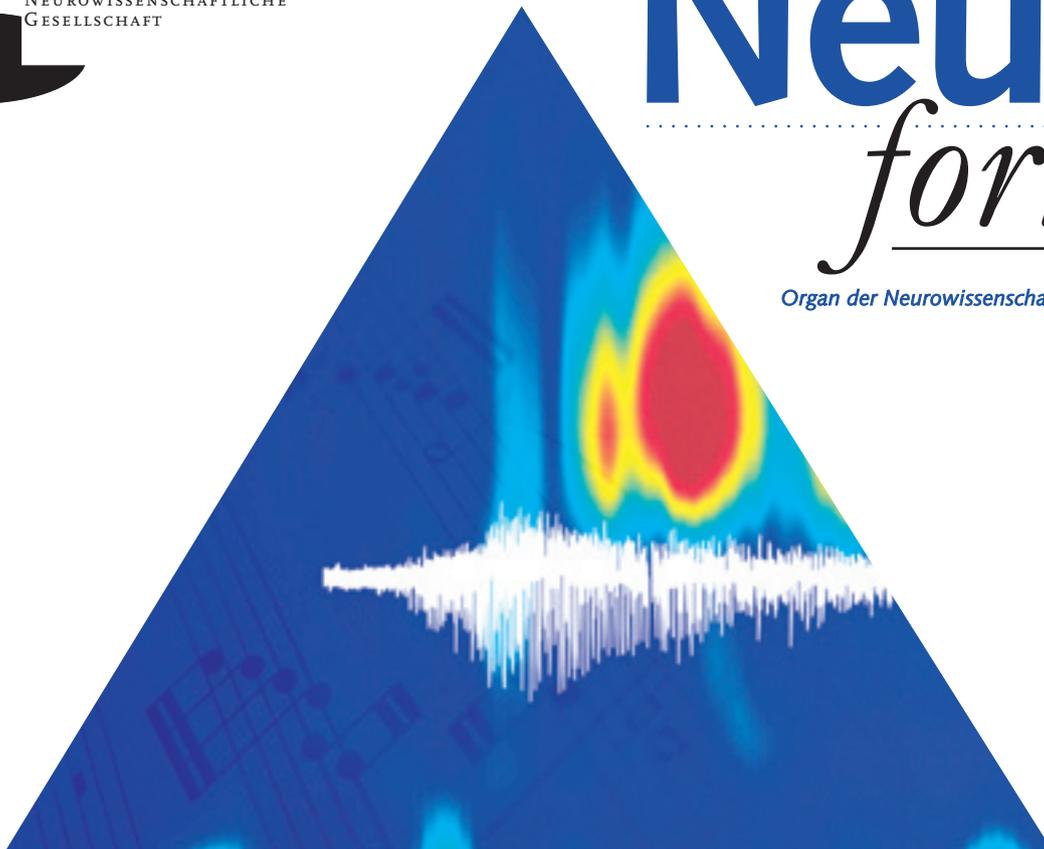
Perspektiven der Hirnforschung



NEUROWISSENSCHAFTLICHE
GESELLSCHAFT

Neuro forum

Organ der Neurowissenschaftlichen Gesellschaft



Schnelle Netzwerkoszillationen im Hippocampus – Phänomene, Mechanismen

Die Melodie des unreifen Gehirns

Connectomics: Neue Methoden zur dichten Rekonstruktion neuronaler Schaltkreise

Versatile by Design



DIGITAL CAMERA
ORCA-Flash4.0 V2

A game changer from inception and a proven performer since its initial release, the ORCA-Flash4.0 V2 has many new features and offers unrivalled flexibility across a wide range of imaging applications. Easily change from USB to CameraLink connectivity. Switch from a blazing fast scan to a virtually noiseless slow scan by a simple click in the software.

And then there's the highest QE of any sCMOS camera on the market.

Exceptional quantum efficiency
Over 70 %
at 600nm

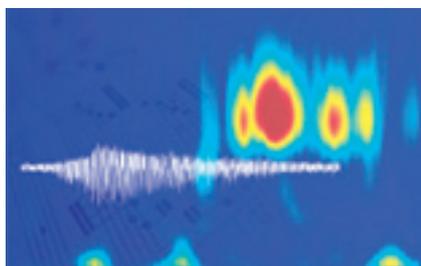
High-speed readout
100 frames/s
CameraLink at 4.0 megapixels

Low Noise
1.3 electrons median 1.9 electrons rms
Standard scan at 100 frames/s

0.9 electrons median 1.5 electrons rms
Slow scan at 30 frames/s

HAMAMATSU
PHOTON IS OUR BUSINESS
www.hamamatsu.com





Diskontinuierliche oszillatorische Aktivität im neonatalen Cortex der Ratte zusammen dargestellt mit dem dazugehörigen farbcodierten Frequenzspektrum“ (s. Artikel von Sieben et al. S. 14).



**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

INHALT	1
EDITORIAL	2
HAUPTARTIKEL	
Nikolaus Maier, Andreas Draguhn, Dietmar Schmitz und Martin Both Schnelle Netzwerkoszillationen im Hippocampus – Phänomene, Mechanismen und offene Fragen zwischen zellulären und systemischen Neurowissenschaften	3
Kay Sieben, Henrike Hartung, Amy Wolff und Ileana L. Hanganu-Opatz Die Melodie des unreifen Gehirns	14
Moritz Helmstaedter Connectomics: Neue Methoden zur dichten Rekonstruktion neuronaler Schaltkreise	22
FORSCHUNGSFÖRDERUNG	
ERA-NET NEURON: Europäische Forschungsprojekte zu psychischen Erkrankungen	26
SFB 889: Zelluläre Mechanismen sensorischer Verarbeitung	28
NACHRICHTEN AUS DER NEUROWISSENSCHAFTLICHEN GESELLSCHAFT	
Einladung zur Mitgliederversammlung auf der 10. Göttinger Tagung der Neurowissenschaftlichen Gesellschaft (13. – 17. März 2013)	25
Stipendien für die Teilnahme an der Göttinger Tagung 2013 vergeben	26
www.dasGehirn.info bietet Gratis-eBook „Das Gedächtnis“	31
Die NWG und FENS vergeben Reisestipendien für die Teilnahme am FENS Featured Regional Meeting 2013 in Prag (11. – 14. September 2013)	31
Ergebnisse der Wahl zum Vorstand der Neurowissenschaftlichen Gesellschaft für die Amtsperiode 2013 – 2015	32
Alzheimer Forschung Initiative e.V. schreibt Fördermittel aus	33
BÜCHER	
Im Fokus: Neurowissen - Träumen, Denken, Fühlen – Rätsel Gehirn	34
Die Entwicklung der Neurowissenschaften in der DDR	35
AUSBLICK	36
IMPRESSUM	36



Editorial



Helmut Kettenmann und Heiko Luhmann

Mit dieser Ausgabe des Neuroforums erfolgt im 19. Jahr seines Bestehens erstmals ein Wechsel in der Chefredaktion. Helmut Kettenmann gibt den Staffelstab an Heiko Luhmann weiter. Das Neuroforum, das Publikationsorgan der Neurowissenschaftlichen Gesellschaft, hat sich seit Veröffentlichung der ersten Ausgabe im Frühjahr 1995 zu einer Erfolgsstory entwickelt. Die Mitglieder der NWG, Wissenschaftsjournalisten, Stiftungen und die großen forschungsfördernden Institutionen werden durch das Neuroforum vierteljährlich über aktuelle Entwicklungen in den Neurowissenschaften und über den Stand und die Perspektiven neurowissenschaftlicher Forschung in Deutschland informiert. Die Neuroforum-Hefte sind

sowohl gut sortiert in den Regalen von Institutsbibliotheken als auch etwas weniger geordnet in den Kaffeeräumen vieler Arbeitsgruppen zu finden und sind für den neurowissenschaftlich interessierten Studenten bis zum emeritierten Professor ein willkommenes Lesevergnügen und eine wichtige Informationsquelle.

Auch zukünftig sollen wissenschaftliche Hauptartikel mit hoher Qualität im Zentrum einer jeden Ausgabe stehen. Hier zählt der neue Herausgeber, wie zuvor Helmut Kettenmann, auf die Unterstützung und das Engagement von Fachkollegen. Institutsvorstellungen, Berichte über neu eingerichtete Gruppenförderinstrumente, Nachrichten aus der NWG, Buchvorstellungen und Hinweise

auf neue Fördermöglichkeiten sollen weiterhin über aktuelle Entwicklungen in den Neurowissenschaften informieren. Wünschenswert für die nächsten Ausgaben des Neuroforums ist eine Darstellung der einzelnen NWG-Sektionen.

Seit 2010 kann man die Hauptartikel von Neuroforum auch in englischer Sprache von der Springer Online-Plattform herunterladen. Dazu haben die Mitglieder der NWG freien Zugang. Dieses Projekt wurde über einen längeren Zeitraum kontrovers diskutiert, und es bleibt abzuwarten, inwieweit diese neue Aktivität einen interessanten Markt findet. Die Mitglieder der NWG können dazu beitragen, die Hauptartikel von Neuroforum populärer zu machen, denn sie können nun als englischsprachige Version zitiert werden. Wünschenswert wäre mittelfristig eine Aufnahme in PubMed und ISI. Das Neuroforum soll auch zukünftig eine spannende und aus den Reihen der NWG gestaltete Wissenschaftszeitschrift sein. Meino Gibson wird weiterhin ganz wesentlich die Redaktionsarbeit des Neuroforums prägen und zur Fortsetzung der Erfolgsstory entscheidend beitragen.

Berlin und Mainz, Januar 2013

Helmut Kettenmann

Heiko Luhmann

Schnelle Netzwerkoszillationen im Hippocampus – Phänomene, Mechanismen und offene Fragen zwischen zellulären und systemischen Neurowissenschaften

Nikolaus Maier, Andreas Draguhn, Dietmar Schmitz und Martin Both

Zusammenfassung

Viele neuronale Netzwerke zeigen kohärente rhythmische Aktivität. Diese Netzwerkoszillationen bilden eine zeitliche Referenz für die Aktivität einzelner Neurone und erlauben so die Entstehung raum-zeitlicher Muster mit definierten Phasenbeziehungen von Aktionspotenzialen. Häufig kann ein Kerngebiet des Gehirns verschiedene Rhythmen ausbilden, die sich zeitlich überlagern oder alternativ, je nach funktionellem Zustand des Gehirns isoliert auftreten. In den letzten 20 Jahren wurde der Hippocampus des Säugers zu einem wichtigen Modellsystem für das Studium von Netzwerkoszillationen. Hier wurden grundlegende zelluläre Mechanismen der neuronalen Koordination erarbeitet, zugleich aber auch Modelle entwickelt, wie diese koordinierten Muster zur Entstehung, Konsolidierung und zum Abruf von Gedächtnisinhalten führen. Für die Neurowissenschaften stellen solche räumlich-zeitlichen Aktivitätsmuster in neuronalen Netzwerken eine wichtige Ebene der Analyse dar, die zwischen zellulären Mechanismen und systemischen Funktionen vermittelt. Am Beispiel eines besonders schnellen Oszillationsmusters, der hippocampalen ‚ripples‘, sollen der aktuelle Kenntnisstand der Forschung, aber auch die Fülle der noch offenen Fragen dargestellt werden.

Abstract

Rapid network-oscillations in the hippocampus – phenomena, mechanisms and open questions between cellular and systemic neurosciences.

Neuronal networks often express coherent oscillatory activity. These rhythms can provide a temporal reference for the activity of single neurons and allow the formation of spatiotemporal activity-patterns with defined phase-relationship of action potentials. In a single brain nucleus, oscillations at different frequencies might be simultaneously generated, but isolated rhythms might also be characteristic for specific functional brain states. During the last two decades the mammalian hippocampus has become an important model-system for the study of neuronal network-oscillations. In this brain area, cellular mechanisms underlying neuronal synchronization have been described, but also models were developed to explain the contribution of oscillations in encoding, consolidation and recall of memories. Neuronal rhythmic activities provide an important field of analysis bringing together cellular mechanisms and systemic functions of the brain. Here, we use a particularly fast type of neuronal oscillation, hippocampal ‚ripples‘, as an example to outline current knowledge and open questions related with this research field.

Keywords: neuronal network oscillation; learning and memory; hippocampus; cellular mechanisms; ripples

Struktur und Aktivitätsmuster im Hippocampus – eine Kurzeinführung

Der Hippocampus liegt als C-förmig gebogene große Struktur im Temporallappen von Säugern. Unmittelbare Eingänge kommen hauptsächlich aus den anliegenden neokortikalen Gebieten, vor allem dem en-

torhinalen Kortex, aber auch aus dem Septum, der Amygdala, dem kontralateralen Hippocampus und anderen Strukturen. Wichtige Ausgänge gehen unter anderem wiederum in den entorhinalen Kortex und das Septum, von dort aber auch weiter ins Frontalhirn. Berühmt geworden ist die *trisynaptic loop* (Abbildung 1A), die mit

glutamatergen Eingängen aus Schicht II des entorhinalen Kortex beginnt, die als Tractus perforans in die Area dentata projizieren. Von dort ziehen die Moosfasern nach CA3, die wiederum über die Schaffer-Kollaterale nach CA1 projiziert. Die Pyramidenzellen der CA1-Region senden Axone (z. T. nach Umschaltung im Subiculum) zurück in den entorhinalen Kortex, womit sich der Kreis schließt. Die Synapsen dieser großen Leitungsbahnen zeigen ausgeprägte assoziative Plastizität (Langzeit-Potenzierung, LTP und Langzeit-Depression, LTD). Durch diese Eigenschaften wurde der kreisförmige Signalweg durch den Hippocampus fast zu einer Metapher für Plastizität und Lernen. Neuere Arbeiten betonen dagegen die deutlich komplexere Architektur des Hippocampus, zu der zum Beispiel der direkte *temporoammonic* Trakt vom entorhinalen Kortex (Schicht III) nach CA1, sowie die sehr kleine und anatomisch etwas schwerer abzugrenzende Region CA2 gehören, die offenbar sehr effiziente synaptische Eingänge aus CA3 erhält und nach CA1 weitergibt.

In diesem System des Hippocampus treten verschiedene markante Muster von Netzwerkoszillationen auf, die oft zwischen den verschiedenen Teilgebieten zeitlich koordiniert sind (Abbildung 1B,C). Beim Nager findet man in Aktivitätsphasen, etwa während der Nahrungssuche, ausgeprägte Theta-Oszillationen, die bei der Ratte Frequenzen zwischen 5 und 10 Hz aufweisen. Sie sind überlagert von schnelleren Gamma-Oszillationen, deren Frequenzband von den meisten Autoren auf 30 bis 100 Hz eingegrenzt wird. In Ruhephasen oder im Tiefschlaf (*slow wave sleep*) dominieren dagegen ganz andere Aktivitätsmuster: Kurze Ereignisse mit hoher synaptischer Aktivität, die als Erregungswelle entlang der klassischen Ausgangsbahn von CA3 über CA1 in den entorhinalen Kortex laufen. Diesen *sharp waves* sind kurze (< 100 ms) sehr hochfrequente Oszillationen von ca. 200 Hz überlagert, die von John O’Keefe und Lynn Nadel *ripples* genannt wurden. Daneben werden im Hippocampus noch sehr langsame Oszillationen beobachtet (*slow oscillations* ≤ 1 Hz) sowie verschiedene koordinierte Muster der frühen postnatalen Lebensphase, z.B. *early network oscillations*, ENO. Im pathologisch veränderten Netzwerk bei chronisch epileptischen Tieren und Menschen treten außerdem besonders schnelle Oszillationen auf, sogenannte *fast ripples* $\geq \sim 300$ Hz.

Auf zellulärer Ebene unterscheidet man klassisch zwischen exzitatorischen Projektionsneuronen und (meist) inhibi-

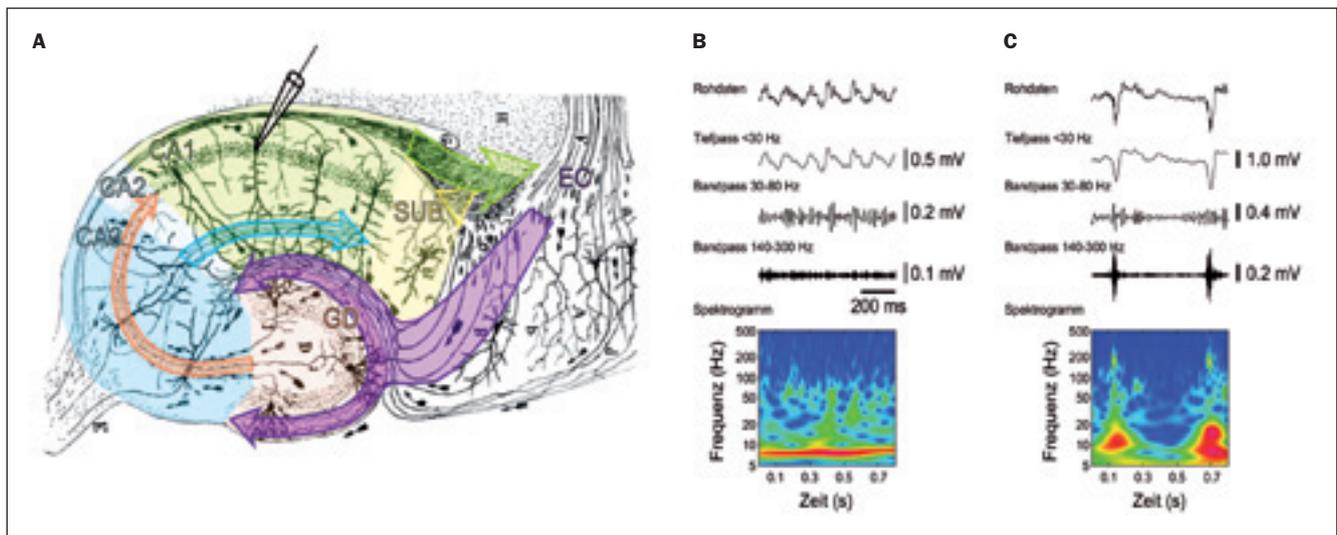


Abb. 1: Struktur und typische elektrische Aktivität des Hippocampus (Schema verändert nach Ramón y Cajal 1911). A) Subregionen und wichtigste Projektionen der hippocampalen Formation. Der enthorinale Kortex (EC) innerviert über den Tractus perforans den Gyrus Dentatus (GD). Dieser projiziert über die Moosfasern auf das Cornu Ammonis Subregion 3 (CA3), das seinerseits über die Schaffer-Kollateralen die Region CA1 innerviert. Die Ausgänge dieses Areals projizieren (zum Teil über das Subiculum, SUB) zurück auf den enthorinalen Kortex. B) Theta/Gamma-Aktivität in einer Ableitung aus der Region CA1 im Hippocampus während Exploration. Aufnahmen aus dem dorsalen Hippocampus der Maus. Obere Spur: Rohdaten; Mittlere Spuren: Digital gefilterte Daten charakteristischer Frequenzbänder; die Tiefpassgefilterte Spannungsspur verdeutlicht die Theta-Komponente, während das bei 30-80 Hz Bandpass-gefilterte Signal die Gamma-Oszillation hervorhebt. Unteres Feld: Spektralanalyse; die Stärke (*power*) der Frequenzanteile zu einem gegebenen Zeitpunkt ist farbkodiert dargestellt; höhere *power*-Werte sind mit rötlichen und niedrigere mit blauen Farbtönen abgebildet. Beachte die dominierenden Signalanteile im Theta-Frequenzband (um ~ 8 Hz) und im Gamma-Frequenzband bei ~ 30 -80 Hz (rot und grün dargestellte Signalanteile). C) *Sharp wave-ripple* Komplexe während des Tiefschlafs (*slow-wave sleep*). *Sharp waves* imponieren als ‚scharfe‘ negative Spannungsauslässe in der Originalableitung, bzw. der Tiefpass-gefilterten Datenspur. Die hochfrequenten, den SPWs aufgelagerten *ripples* werden erst nach Bandpassfilterung im höheren Frequenzband (140-300 Hz) deutlich sichtbar. Im Spektrogramm erscheinen beide Komponenten der SPW-R mit Signalen bei ~ 10 Hz für SPWs (rot) und bei ~ 200 Hz für *ripples* (gelb-rötlich). Die Autoren danken J. Brankačk und G. Köhr für die *in vivo* Datenbeispiele.

torischen Interneuronen. Zu den *principal cells* gehören die sehr zahlreichen kleinen Körnerzellen der Area dentata sowie die Pyramidenzellen der CA-Regionen und des Subiculum. Auffällig ist die durch die Hauptneurone vorgegebene strikte dreischichtige Laminierung des Hippocampus. Aus den Somata entstehen die dichten Zellbänder der Strata granulosum bzw. pyramidale, die sogar ohne Färbung im Schnittpräparat deutlich sichtbar sind. Die großen Apikaldendriten bilden die Strata moleculare bzw. radiatum /lacunosum-moleculare, wo sie tausende exzitatorische Eingänge erhalten, die je nach Ursprung in ganz bestimmte Schichten eingehen. Schließlich liegt auf der anderen Seite der Somata das Stratum oriens der CA-Regionen, das ebenfalls spezifische Eingänge auf die Basaldendriten erhält, z.B. Kommissurfasern. Die basale Seite der Area dentata entspricht dem Hilus, in dem beim Nager (anders als beim Menschen) keine Basaldendriten, dafür aber multiple hemmende Interneurone und die erregenden Mooszellen (*mossy cells*) liegen. Die hemmenden Interneurone

machen insgesamt 5-10% der gesamten Neuronenpopulation aus und sind aufgrund ihrer strukturellen, molekularen und funktionellen Heterogenität in den letzten Jahren zum Gegenstand intensiver Forschung geworden (Klausberger und Somogyi 2008). Inzwischen unterscheidet man allein in der Region CA1 ungefähr 20 verschiedene Subtypen von Interneuronen. Schon aus der charakteristischen Morphologie der Dendriten und der axonalen Projektionsmuster kann man vermuten, dass bestimmte Interneuron-Subtypen ganz bestimmte erregende Eingangssignale durch synaptische Hemmung ‚kontrollieren‘. Hinzu kommt die neuere Erkenntnis, dass spezialisierte Interneurone sehr aktiv und selektiv an bestimmten Netzwerkmustern beteiligt sind und diese sogar durch rhythmische Hemmung und Ent-Hemmung der nachgeschalteten Pyramidenzellen mitbestimmen. Dabei spielen die extrem verzweigten Axone mit ihren zahlreichen GABAergen Terminalen sowie die oft sehr großen Leitfähigkeiten postsynaptischer inhibitorischer Potenziale eine wichtige Rolle (s. u.).

Wie Netzwerkoszillationen zum Raumgedächtnis beitragen können

Wie oben erwähnt treten bei der Exploration eines Terrains, z.B. während der Futtersuche bei Nagern, im Hippocampus Theta- und Gamma-Oszillationen auf. Durch die rhythmischen Schwankungen des Membranpotenzials werden den Pyramidenzellen Intervalle vorgegeben, in denen präferenziell Aktionspotenziale (AP) entstehen (bei Depolarisation) oder das ‚Feuern‘ sehr unwahrscheinlich ist (bei Hyperpolarisation). Es entsteht also eine gewisse Synchronisation der Aktionspotenziale. Wenn eine Ratte oder Maus sich an einem bestimmten Ort ihrer Umgebung befindet, entladen aber nicht beliebige, sondern nur ganz bestimmte Neurone, die ‚Ortszellen‘ (Abbildung 2). Diese wichtige Entdeckung von John O’Keefe hat das Verständnis des Hippocampus als ‚*spatial map*‘ ermöglicht und ist inzwischen oft bestätigt worden. Auf Anregung von Györgyi Buzsáki hat O’Keefe ca. 20 Jahre später untersucht, ob es einen Zusammenhang zwischen dem geordneten Aktivitätsmuster der Theta-Oszillationen und den AP der Ortszellen gab.

Und tatsächlich – die Zellen feuern in enger Kopplung an den Theta-Zyklus, wobei die bevorzugte Phase bei Eintritt in das Ortsfeld der zuständigen Zellen recht spät liegt und während des Durchlaufens immer weiter nach vorne (zu früheren Phasen der Schwingung) verschoben wird (O'Keefe und Recce 1993). Da sich die Ortsfelder überlappen, ergeben sich aus dieser Phasen-, Präzession' (engl.: *phase precession*) Sequenzen von Entladungsmustern – die zuerst feuern den Zellen gehören zu den Ortsfeldern, die am weitesten zurückliegen. Im Prinzip kann man also bei genauer Kenntnis der Ortsfelder aus dem Feuermuster verschiedener Zellen die zurückgelegte Trajektorie des Tiers rekonstruieren – Ortsprinzip und Phasen-Präzession führen automatisch zu einer Repräsentation des (egozentrischen) Raums.

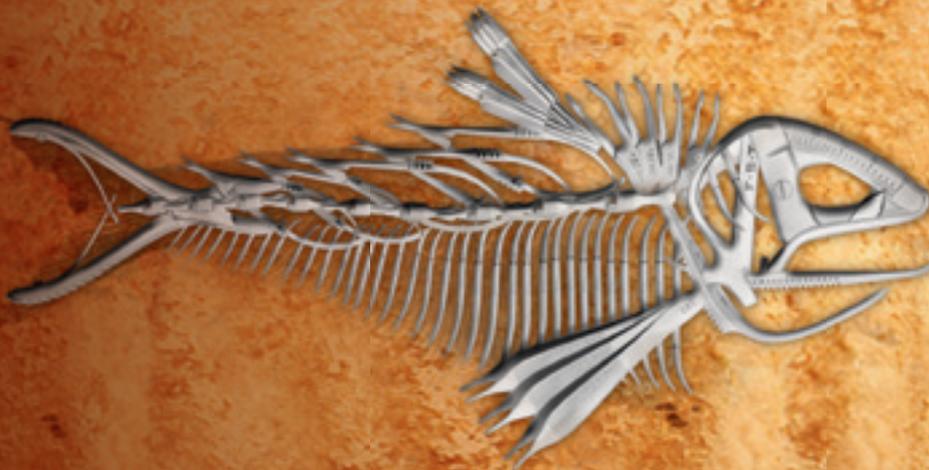
Eine solche ‚innere Rekonstruktion‘ aus AP-Mustern scheint auch tatsächlich bei der Gedächtnisbildung stattzufinden: Bei Ableitungen von Aktionspotenzialen im Hippocampus frei beweglicher Ratten entdeckten Albert Lee, Mathew Wilson und Bruce McNaughton, dass Zellen, die bei der Exploration gemeinsam aktiv waren, in späteren Schlafphasen ebenfalls gemeinsam

feuern (Wilson und McNaughton 1994). Es sind also durch Ko-Aktivität andauernde Kopplungen entstanden. Später konnte gezeigt werden, dass tatsächlich ganze Sequenzen von Aktionspotenzialen der *place cells* wiederholt werden (*sequence replay*). Dies geschieht im Tiefschlaf (*slow wave sleep*), nun aber auf Basis der viel schnelleren *ripple*-Oszillationen (Lee und Wilson 2002). Dieser experimentelle Befund bestätigte eine von Buzsáki bereits 1989 formulierte Hypothese, das *two-stage* Modell der räumlichen Gedächtnisbildung: Während der Informationsaufnahme werden die Ortszellen innerhalb des Theta-Gamma -Regimes aktiviert, das übrigens nachweislich synaptische Plastizität fördert (Buzsáki 1989). Dadurch entstehen feste Sequenzen, die in späteren Ruhe- und Schlafphasen während der *sharp wave-ripple* Komplexe (SPW-R) re-aktiviert werden. Mit den fortgeleiteten *sharp waves* propagieren diese Aktivitätsmuster in den Neokortex, wo sie ebenfalls Plastizität auslösen und Langzeit-Engramme erzeugen. In Übereinstimmung mit der Idee der neokortikalen Langzeitspeicherung konnten Wilson und Kollegen tatsächlich eine frontale Netz-

werkaktivierung (*spindles*) zeigen, die den hippocampalen *ripples* folgte (Siapas und Wilson 1998).

Das *two-stage* Modell trägt auch dem Umstand Rechnung, dass Läsionen des Hippocampus typischerweise den Neuerwerb von Wissen stärker einschränken als den Abruf länger gespeicherter Informationen. Beim Menschen gilt dies neben dem Raumgedächtnis auch für das mechanistisch offenbar eng verwandte Wissensgedächtnis (*declarative memory*) und für autobiografische Fakten (*episodic memory*). Dies wurde von Brenda Milner und Kollegen eindrucksvoll an dem 2008 verstorbenen Patienten H. M. demonstriert, dem bei einem epilepsiechirurgischen Eingriff beide Hippocampi und angrenzendes Hirngewebe entfernt worden waren. In neuester Zeit haben die wachsenden invasiven Möglichkeiten der experimentellen Neurophysiologie erlaubt, im lebenden Tier gezielt *ripple*-Aktivität zu stören. Dies hat tatsächlich selektiv die langfristige Speicherung von Raumbeziehungen behindert, sodass der Zusammenhang zwischen *ripples* und der Gedächtniskonsolidierung nicht mehr nur korrelativ, sondern zunehmend kausal nachgewiesen wird (Girardeau et

Discover science with Fine Science Tools



FINE SURGICAL
INSTRUMENTS
FOR RESEARCH™

SHIPPING GLOBALLY
SINCE 1974

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

F · S · T®
FINE SCIENCE TOOLS

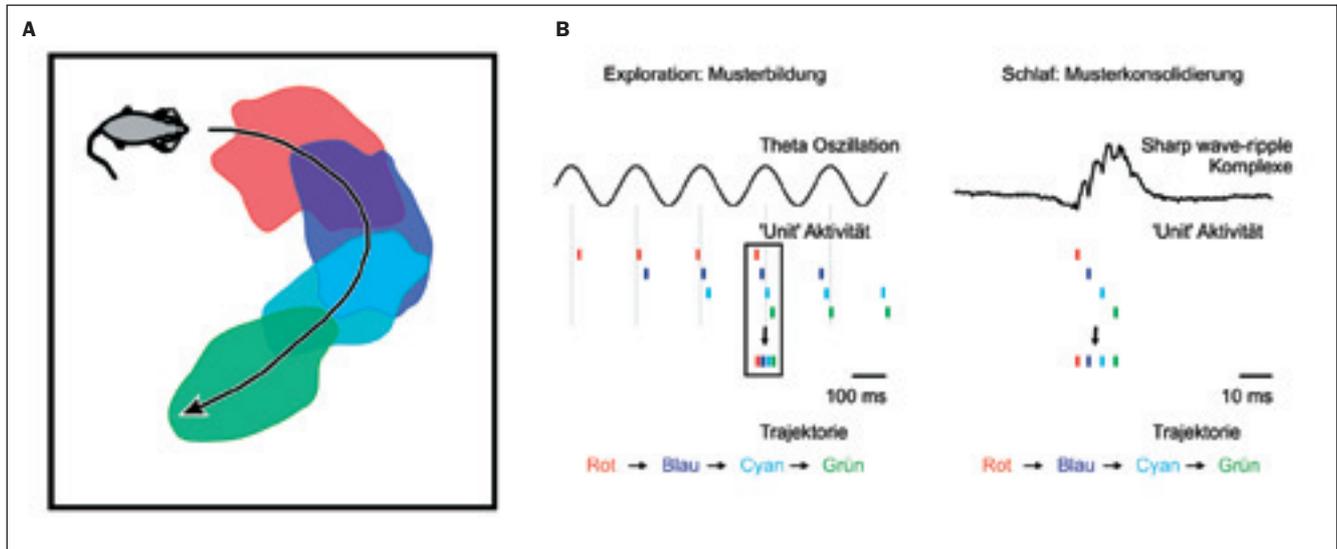


Abb. 2: Zusammenhang zwischen hippocampaler Einzelzellaktivität und räumlichem Gedächtnis. A) Schematische Darstellung von vier überlappenden Ortsfeldern (farbige Areale) und zurückgelegtem Weg (Pfeil) einer Maus. B) Einzelzellaktivität („units“, schematisch) von vier Ortszellen, die den vier Ortsfeldern zugeordnet sind; jeder farbige Balken markiert das Entladen jeweils einer *unit*. Während der Exploration (linke Seite) wird eine Ortszell-Sequenz aufgrund von Phasenpräzession während Theta/Gamma-Oszillationen gebildet. In einer folgenden Tiefschlafperiode erfolgt die Reaktivierung derselben Sequenz während sharp wave-ripple Aktivität (rechte Seite). Beachte die ‚komprimierte‘ Dauer, mit der die SPW-R-assoziierte Reaktivierung stattfindet (~10 ms während SPW-R gegenüber ~100 ms während Theta).

al. 2009; Jadhav et al. 2012). In ebenso wegweisenden Studien hat die norwegische Gruppe um May-Britt und Edvard Moser herausgearbeitet, wie die unterschiedliche Architektur der hippocampalen Sub-Netzwerke je unterschiedliche Teilprozesse der Raum-Repräsentation unterstützt. So ist die zellreiche Population der Körnerzellen mit ihrem sehr negativen Ruhepotenzial und seltenen AP geeignet, kleine Unterschiede der Umgebung mit je unterschiedlichen Populationsaktivitäten zu repräsentieren. Ihre Ausgänge, die Moosfasern, konvergieren stark auf eine viel geringere Zahl von CA3 - Pyramidenzellen (1/5), die ihrerseits auto-assoziativ exzitatorisch verbunden sind. So entstehen aus den verschiedenen Mustern der Area dentata wieder je identische, stereotypischere Muster in CA3. Dies entspricht wohl der kognitiven Leistung, Unterschiede im räumlichen Kontext sensitiv zu erkennen („da hängt ein neues Bild im Raum!“), aber die Identität des Gleichen wiederzuerkennen („aber es ist immer noch dein Wohnzimmer“). Insgesamt hat die Forschung zum Raumgedächtnis auf Ebene der hippocampalen Netzwerke bereits zahlreiche spannende Korrelate und Mechanismen nachgewiesen.

Erweiterungen und offene Fragen

Das oben skizzierte, sehr vereinfachte Szenario hat in den letzten Jahren mehrere Modifikationen erfahren und wirft einige

Fragen auf, die derzeit intensiv bearbeitet werden. Wir werden diese aktuellen Probleme kurz benennen, um uns dann auf eine spezielle Ebene zu konzentrieren, die uns als zelluläre Neurowissenschaftler besonders beschäftigt: Wie werden Neurone während der hochfrequenten *ripples* synchronisiert, und wie werden ausgewählte Zellen dabei selektiv aktiviert?

Zunächst seien einige Befunde genannt, die das *two-stage* Modell erweitern:

i) Neuere Arbeiten haben gezeigt, dass die Sequenzen von Ortszellen nicht nur wiedergegeben, sondern manchmal kurz nach dem Durchlaufen einer Strecke auch rückwärts ‚abgespielt‘ werden. Dies wirft die Frage auf, ob diese Sequenzen während Theta-Gamma- Aktivität tatsächlich so fest im Netzwerk verankert werden wie ursprünglich gedacht. Man sollte auch nicht vergessen, dass *replay* ein statistisches Phänomen ist, bei dem Reihenfolgen aktiver Neurone überzufällig häufig auftreten, ohne wirklich stereotyp wiederholt zu werden.

ii) Das *trisynaptic loop* Modell führt eventuell zu einer Überbetonung der Auslesefunktion des Hippocampus in den Neokortex. Hier zeigen Befunde mit multiplen Elektroden, dass es durchaus auch zur Auslösung von *ripples* nach bestimmten Phasenübergängen im Kortex, speziell im entorhinalen Kortex kommt. So wie der Hippocampus kortikale Aktivität modu-

liert, wird er offenbar seinerseits vom Neokortex beeinflusst, der Informationsfluss ist also nicht unidirektional.

iii) Ein ebenso spektakulärer Befund hat ergeben, dass aus der Aktivierung von *place cells* während *ripples* auch solche Raumsequenzen rekonstruiert werden können, die von der untersuchten Ratte niemals zuvor durchlaufen wurden. Ob dieses ‚*preplay*‘ eine Repräsentation möglicher Trajektorien darstellt, ob es aus Zufall als Muster besonders aktiver Zellen entsteht oder ein notwendiges Durchgangsstadium bei der Ausformung der endgültigen Sequenzen ist, bleibt bisher unklar.

iv) Das größte Rätsel, und eigentlich eine Provokation für alle Gedächtnisforscher, ist die völlige Ratlosigkeit darüber, wie Langzeitspeicherung des Raumgedächtnisses überhaupt funktioniert. Entsteht sie wirklich nach dem ‚Auslesen‘ von Sequenzen in den Neokortex? Wo befindet sich eigentlich das langfristige Engramm? Immerhin gibt es experimentell gestützte Modellvorstellungen dazu, wie synaptische Plastizität innerhalb des Hippocampus zur Etablierung von Raumrepräsentationen in oszillierenden neuronalen Netzen führen könnte. Der direkten Beobachtung ist dieser Prozess bisher aber nicht zugänglich. Was danach in neokortikalen Arealen außerhalb des Hippocampus passiert ist überwiegend Terra incognita.

Zelluläre Mechanismen von Netzwerk-Oszillationen

Bevor wir uns speziell den zellulären Mechanismen der *ripple*-Oszillation zuwenden, sollen die wichtigsten Prinzipien dargestellt werden, die überhaupt zu kohärenten Oszillationen in neuronalen Netzwerken beitragen können. Diese Mechanismen müssen erklären, wie alle oder fast alle Zellen im Netzwerk synchrone unterschwellige Membranpotenzial-Oszillationen ausprägen, also rhythmische De- und Hyperpolarisationen, die nicht regelmäßig die Schwelle erreichen. Weiterhin sollten aber nach dem Prinzip des *sparse firing* einige Neurone doch feuern – dies beobachtet man in multi-neuronalen Ableitungen, und es entspricht auch der Vorhersage der Informationstheorie (wenn alle Zellen schweigen oder alle Zellen gleichzeitig ‚reden‘, ist die Informationsübertragung minimal, nicht anders als im Hörsaal oder in der Familie...). Wenn ein Neuron überschwellig erregt wird, sollte sein Aktionspotenzial phasenkoppelt zu einem ganz bestimmten Zeitpunkt im Oszil-

lationszyklus erfolgen. Und bei alledem muss stets eine stabile Balance von Hemmung und Erregung gewahrt bleiben. In unserem Spezialfall fordern wir schließlich noch, dass die wenigen Neurone, die Aktionspotenziale auslösen, genau diejenigen sind, die zuvor bei der Exploration eines Raums aktiviert und plastisch verändert wurden. So würde das Phänomen des *replay* und vielleicht auch die Gedächtniskonsolidierung erklärt. Einige dieser Fragen, vor allem die letztgenannte, sind nach wie vor unbeantwortet. Dennoch gibt es viel Wissen über neuronale Funktionsprinzipien, mit denen man relevante Teilantworten geben kann. Die wichtigsten Mechanismen der Organisation von Netzwerkoszillationen sind folgende:

(i) *Intrinsische neuronale Eigenschaften.* So heterogen wie die Vielfalt der Neuronentypen ist ihr Entladungsverhalten. Es reicht von gelegentlichen einzelnen schnellen AP (Körnerzellen der Area dentata) über kurze Salven (*bursting* von Pyramidenzellen), komplexe dendritische und axonale *spikes* (Purkinjezellen, thalamokortikale

Projektionsneurone) bis hin zu endogenem Schrittmacherverhalten (neuroendokrine Zellen). Im Zusammenhang mit *ripples* sind zwei vorherrschende Muster wichtig: Perisomatisch und dendritisch hemmende Interneurone zeigen hochfrequente Serien von Aktionspotenzialen, die im selben Frequenzbereich wie die *ripples* liegen (200 Hz), während Pyramidenzellen bei SPW-R in der Regel nur einmal (wenn überhaupt) feuern (Klausberger und Somogyi 2008; Bähner et al. 2011).

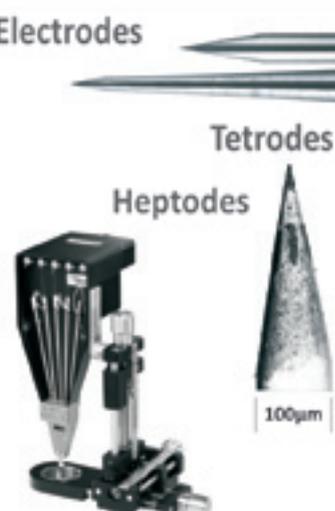
(ii) *Lokale Hemmung.* Das Studium der (meist) inhibitorischen Interneurone in neuronalen Netzwerken hat sich zu einer regelrechten Teildisziplin der modernen Neurowissenschaften entwickelt. Die einzelnen Typen von Interneuronen wirken hochspezifisch an ganz bestimmten Aktivitätsmustern in lokalen Netzwerken mit. Die frühesten Modelle zur Erklärung schneller Netzwerkoszillationen mittels Hemmung basierten auf einfachen Rückkopplungsschleifen: Eine aktive Population von Pyramidenzellen erregt über lokale Axonkollaterale Inter-



Thomas RECORDING GmbH

High Tech Made in GERMANY - info@ThomasRECORDING.com

Electrodes

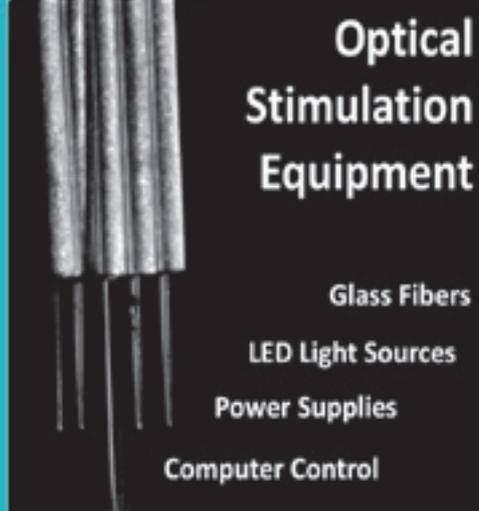


Tetrodes
Heptodes

100µm

Microdrive Systems

Optical Stimulation Equipment



Glass Fibers
LED Light Sources
Power Supplies
Computer Control

600µm

Complete Solutions!

Motorized Xyz-Manipulators

NEW!



for Slice Recordings

For more than 20 years complete Neuro-Laboratory Equipment available from:

www.ThomasRECORDING.com






neurone, die die Pyramidenzellen wiederum hemmen (inhibitorischer *feedback*). Mit der Abklingzeitkonstante des inhibitorischen postsynaptischen Potenzials steigt nun wieder deren Entladungswahrscheinlichkeit, sodass ein neuer Zyklus beginnt. Dadurch kann ein ganzes Netzwerk in rhythmische Schwingungen geraten, vorausgesetzt dass die Interneurone eine ausreichende Zahl von Pyramidenzellen effizient hemmen. Die Frequenz der Netzwerkoszillation entspricht dann im Wesentlichen dem Kehrwert der Zeitkonstanten des IPSP (die erregenden Vorgänge und lokalen Leitungszeiten sind im Vergleich eher kurz). Aus diesen anfänglichen Modellen, die besonders bei der Erklärung von Gamma-Oszillationen wegweisend waren, haben sich in den letzten 20 Jahren differenziertere Vorstellungen für einzelne konkrete Netzwerke entwickelt. Das Konzept synaptischer Hemmung ist von der einfachen ‚Bremsfunktion‘ (Erregungs-Hemmungs-Balance) zu einem wesentlichen Organisationsprinzip koordinierter Netzwerkfunktionen geworden. Vielmehr scheint es, als werde die Balance-Funktion zu einem großen Teil von tonischer Hemmung, also einer basalen lokalen Konzentration von GABA wahrgenommen, während die phasische (transiente, synaptische) Hemmung tatsächlich eher der zeitlichen Strukturierung von Aktivitätsmustern dient (Whittington und Traub 2003). Ein momentan besonders aktiv bearbeitetes Gebiet ist die Untersuchung der extremen neuronalen Heterogenität von hemmenden Interneuronen. Die Subtypen sind unterschiedlich in lokale Netzwerke eingekoppelt und sprechen unterschiedlich auf Neuromodulatoren an. Dadurch beteiligen sie sich sehr selektiv an verschiedenen Aktivitätsmustern, die sie selbst wiederum entscheidend prägen. Für die CA1 -Region des Hippocampus wurde dies exemplarisch in den Arbeiten von Thomas Klausberger und Peter Somogyi gezeigt. Da die verschiedenen inhibitorischen Synapsen teilweise unterschiedliche prä- und postsynaptische Rezeptoren aufweisen, lassen sich elegante genetische und pharmakologische Experimente durchführen, um diese Heterogenität für selektive Manipulationen zu nutzen (Klausberger und Somogyi 2008).

An *ripples* scheinen besonders die Parvalbumin-exprimierenden, schnellfeuernden ‚basket‘ Zellen beteiligt zu sein, die mit ihren stark divergierenden Axonen eine effektive perisomatische Hemmung zahlreicher Pyramidenzellen erzeugen. Hinzu kommen noch die proximal-dendritisch projizierenden ‚*bi-stratified*‘ Zellen, die auf basale und apikale Dendriten von Pyramidenzellen wirken.

(iii) *Synaptische Exzitation*. Natürlich tragen erregende (glutamaterge) Verbindungen

ebenfalls entscheidend zur Aktivität in Netzwerken bei. Dabei ist besonders zu betonen, dass neben den Afferenzen aus benachbarten Strukturen (z.B. der Schaffer-Kollaterale von CA3 nach CA1) auch lokale erregende Verbindungen bestehen. Wir haben bereits die *feedback*-Hemmung durch Rekrutierung lokaler inhibitorischer Neurone besprochen. Ebenso bestehen im Hippocampus aber auch lokale exzitatorische Rückkopplungen, insbesondere in CA3. Diese können durch positive Rückkopplung dynamische Instabilitäten erzeugen, die zu synchronen Entladungen zahlreicher Neurone führen. Dies scheint zur Entstehung von *sharp wave-ripple* Komplexen in CA3 beizutragen. Die intensive rekurrente Erregung in CA3 könnte auch ein Grund für die Neigung dieser Region zur Ausbildung epileptiformer Aktivität sein.

Im Hilus des Hippocampus, also der von der Area dentata umfassten Region, aus der die CA3-Pyramidenzellschicht hervorgeht, sind übrigens auch erregende Interneurone, die Mooszellen (*mossy cells*), vorhanden. Sie spielen wahrscheinlich eine wichtige Rolle bei der Organisation von Populationsaktivität in der Area dentata, wo sie bestimmte Erregungsmuster durch positives *feedback* stabilisieren. Schließlich sollte noch auf Besonderheiten der Mechanismen von Exzitation in der prä- und frühen postnatalen Entwicklung hingewiesen werden. Klassische Arbeiten von Ben-Ari und Mitarbeitern haben seit den 1980er Jahren gezeigt, dass der hohe Chloridgehalt unreifer Neurone zu depolarisierenden Antworten auf GABA führt, das dadurch eine Rolle als exzitatorischer Transmitter bekommt. Obwohl diese Befunde derzeit Gegenstand einer wissenschaftlichen Auseinandersetzung sind, dürfte die verzögerte Ausreifung des glutamatergerregenden Systems in der Ontogenese zu Kompensationen dieser oder anderer Art führen. Neben depolarisierenden GABA-Antworten gehört hierzu auch die verstärkte elektrische Kopplung von Neuronen.

(iv) *Elektrische Kopplung*. Die direkte Kopplung von Nervenzellen hat als Konzept eine lange und wechselhafte Geschichte, die vom Streit zwischen Retikularisten (Golgi) und Neuronentheoretikern (Cajal) bis zu den Pionieren der modernen Synaptologie (Eccles, Katz) reicht. Bekanntlich hat sich die Meinung durchgesetzt, dass Neurone durch Membranen abgeschlossene Einzelzellen sind, die überwiegend mittels chemischer Botenstoffe kommunizieren. Die Untersuchung der dennoch bestehenden direkten elektrischen Kopplungen war aufgrund dieser Geschichte bis vor einigen Jahren eher auf Nischen beschränkt (frühe

postnatale Entwicklung, spezielle Kerngebiete wie die untere Olive). Hierzu tragen auch methodische Schwierigkeiten bei: *Gap junctions* sind als interzelluläre Kanäle sehr schlecht für Pharmaka zugänglich, und der direkte Nachweis von elektrischer Kopplung erfordert in der Regel gepaarte Ableitungen von zwei Zellen.

Dennoch haben wir in den letzten Jahren eine Art Renaissance der elektrischen Kopplung erlebt. Die direkte Verbindung von Interneuronen ist inzwischen an mehreren Stellen, auch im Hippocampus, überzeugend nachgewiesen. Sie trägt zur Synchronisation dieser Zellen bei, wobei interessanterweise Zellen des gleichen Subtyps selektiv gekoppelt sind. Dadurch wird die Aktivität dieser Zellen synchronisiert und ihre Wirkung auf die Population nachgeschalteter Zellen, besonders im zeitlichen Muster von Oszillationen, verstärkt. Die Kopplung von erregenden Zellen im Hippocampus und Neokortex ist während der Ontogenese weitgehend unbestritten, im reifen Gewebe sind dagegen Ausmaß, Lokalisation und funktionelle Bedeutung von *gap junctions* nicht abschließend geklärt. Hierfür sind die nachfolgend diskutierten *ripples* ein gutes Beispiel.

(v) *Struktur-Funktionsbeziehung von Netzwerken*. Neben den oben kurz zusammengefassten funktionellen Eigenschaften ist natürlich die Struktur von neuronalen Netzwerken eine wesentliche Voraussetzung ihrer Aktivität. Dies hat prinzipiell schon Ramón y Cajal erkannt und in seiner spezifischen Darstellung neuronaler Subtypen und ihrer Verbindungen in den verschiedenen Kerngebieten aufgegriffen – als Konzept ist diese funktionell orientierte Anatomie bis heute weiterhin hoch aktuell. Sie kann nun allerdings mit direkten Messungen der elektrischen Funktionen kombiniert werden. Neue Techniken wie juxtazelluläre Ableitungen, hochauflösende zelluläre Potenzialregistrierungen *in vivo*, multiple Elektroden in frei beweglichen Tieren und ‚*life-imaging*‘ erweitern unsere Möglichkeiten zur Analyse zellulärer Funktionen in nativen neuronalen Netzwerken erheblich. Hinzu kommen die molekularbiologischen Techniken zur Markierung, aber zunehmend auch zur Manipulation definierter Neurone, die erstmals hochselektive Interventionen erlauben und so die Analyse kausaler Mechanismen voranbringen (werden). Am Beispiel der hippocampalen *ripples* wird aber deutlich werden, dass uns das Verständnis der Mechanismen komplexer Netzwerk-Dynamiken trotz aller technischen Möglichkeiten eben doch nicht in den Schoß fällt...

Zelluläre Mechanismen von 200 Hz ripples

Wie oben erwähnt treten im Tiefschlaf oder bei Inaktivität im Hippocampus des Säugers typische Aktivitätsmuster in Form von *sharp wave-ripple*-Komplexen (SPW-R) auf. Der zugrunde liegende Funktionszustand der ‚large irregular activity‘ wurde bereits von Vanderwolf beschrieben. Explizit wurden *ripples* und *sharp waves* dann später von John O’Keefe und besonders von Györgyi Buszákai untersucht, der in Ratten systematisch die Ausbreitung, die Ausprägung in unterschiedlichen somato-dendritischen Schichten (sogenanntes laminares Profil) und gemeinsam mit Jozsef Csiscvari, Thomas Klausberger, Aarne Ylinen, Anatol Bragin und anderen die zellulären Aktivierungsmuster bei SPW-R charakterisiert hat. Die Komplexe entstehen in CA3 und breiten sich entlang der ‚output loop‘ nach CA1, ins Subiculum und in den entorhinalen Kortex aus. Auf neuronaler Ebene ist besonders interessant, dass Pyramidenzellen und einige Subtypen von Interneuronen nicht nur ihre

Feuerrate während SPW-R drastisch erhöhen, sondern dass ihre Aktionspotenziale extrem präzise zu bestimmten Phasen im Zyklus der schnellen Oszillationen auftreten (200 Hz entsprechen einer Zyklusdauer von 5 ms, die Zellen feuern innerhalb dieser Zeit mit einer Präzision von ca. 1 ms!). Aus den Arbeiten von McNaughton, Wilson, Lee und anderen wissen wir von der Beteiligung zuvor aktivierter Ortszellen, also dem *replay* von zuvor etablierten zeitlichen Mustern. Diese Eigenschaften haben zur hypothetischen Rolle von SPW-R für die Gedächtniskonsolidierung geführt (s. o.).

Wir und andere haben uns in den letzten Jahren intensiv mit den zellulären Mechanismen von *sharp wave-ripple* Komplexen befasst (Maier et al. 2003, 2011; Bähner et al. 2011). Dabei haben wir uns wesentlich auf das Modellsystem hippocampaler Schnittpräparate der Ratte und besonders der Maus gestützt. Diese ca. 400 µm dicken, entlang der laminaren Netzwerkstruktur orientierten Schnitte bilden ohne externe Anregung Aktivitätsmuster aus, die in vielem den SPW-R *in vivo* gleichen: Sie

entstehen in CA3, propagieren nach CA1 und in den entorhinalen Kortex, haben ein ähnliches laminares Profil wie von Buzsákai und Mitarbeitern beschrieben und weisen – wie wir seit Kürzerem wissen – sehr ähnliche Aktivierungsmuster von Pyramidenzellen und Interneuronen auf. Der Vorteil der *in vitro* Präparation ist der leichte Zugang für multiple Messverfahren, insbesondere auch für hochauflösende zelluläre Ableitungen. Außerdem kann man beliebig die Wirkung von Pharmaka testen, ohne systemische Nebenwirkungen befürchten zu müssen. Andererseits handelt es sich natürlich um eine reduzierte Präparation von teilweise de-afferenzierter Zellen, die eben nicht das gesamte native Gehirn abbilden kann (die Gutachter unserer Manuskripte helfen uns gelegentlich, diese wichtige Einschränkung nicht zu vergessen). Dennoch wurde in mehreren Labors beobachtet, dass hippocampale Schnitte stabil Aktivitätsmuster ausbilden, die viele Eigenschaften von SPW-R abbilden und somit ein valides Modell darstellen. Dieser Befund weist auch darauf hin, dass die Komplexe aus der Aktivität lokaler Neurone

npi

Electronic Instruments
for the Life Sciences

made to measure

npi provides complete rigs for electrophysiology

npi is distributing:

- ALA Scientific** perfusion systems and accessories
- Burleigh** micropositioners and mounts
- Campden** vibrating microtomes
- Lumen Dynamics X-Cite** fluorescence illumination
- Molecular Devices** amplifiers and data acquisition
- NeuroNexus** acute and chronic electrodes
- Scientifica** micropositioners, mounts, SliceScope
- Sensapex** piezo driven micromanipulator

MVCS

Iontophoretic Drug Application



- ultra-fast (< 1 ms) and precise drug application
- for simulation of synaptic events or receptor mapping
- also for electroporation
- and for slower applications (> 100ms)

Ref.: Müller et al. (2012) Neuron, 75:851-64
Varvel et al. (2012) ProcNatlAcadSci, 109:18150-5

PDES

Pneumatic Drug application



- with one or two channels
- with internal or external valves
- ultra-fast (< 1 ms) and precise drug application with *microJECT*
- and for slower applications (> 100ms)

Ref.: Savtchenko et al. (2013) Nat Neurosci, 16:10-2
Hirtz et al. (2012) J.Neurosci, 32:14602-16

npi electronic GmbH

Phone +49 (0)7141-97302-30; Fax: +49 (0)7141-97302-40
support@npielectronic.com; <http://www.npielectronic.com>



entstehen und nicht auf Eingänge aus anderen Kerngebieten angewiesen sind.

Welche Eigenschaften von SPW-R sollten auf zellulärer Ebene geklärt werden? Die Beantwortung der folgenden Fragen erscheint uns besonders relevant:

- (1) Welche neuronalen Signale erzeugen die *field ripples*, also das gemittelte extrazelluläre Signal rhythmischer Potenzialschwankungen von ca. 200 Hz?
- (2) Wie entstehen die SPW-R und – ebenso wichtig! – wodurch enden sie nach weniger als 100 ms wieder?
- (3) Wodurch werden Pyramidenzellen und Interneurone aktiviert und wie erklärt sich die extreme zeitliche Präzision ihrer Entladungen?
- (4) Woher ‚weiß‘ jede Pyramidenzelle, ob sie an einem aktuellen SPW-R teilnimmt oder nicht? Dies ist entscheidend zur Erklärung der selektiven Beteiligung zuvor aktiver Ortszellen.

Hinzu kommen zahlreiche weitere Detailfragen nach den beteiligten Subtypen, der Beeinflussung der Aktivitätsmuster durch Neuromodulatoren, der aktivitätsabhängigen Plastizität von SPW-R, ihren ‚downstream‘ Effekten im entorhinalen Kortex und vieles mehr. Dennoch sind die oben skizzierten Fragen entscheidend für ein grundlegendes Modell von SPW-R. Zu ihrer Klärung haben wir und andere Kollegen eine Vielfalt von Techniken eingesetzt, insbesondere verschiedene elektrophysiologische Verfahren. Die Ableitung extrazellulärer Feldpotenziale ergibt ein gewichtetes Mittel der synaptischen und intrinsischen Membranströme in der

Umgebung der Pipette, also eine Art lokales EEG. Sie beschreibt besonders gut kohärente Netzwerkaktivität. Dazu lassen sich Aktionspotenziale extrazellulär erfassen, und zwar mittels Glaselektroden (unsortierte *spikes*), Tetroden (für einzelne definierte *units*) oder mit der von Didier Pinault entwickelten ‚juxtazellulären‘ Ableittechnik, die sogar die anschließende Färbung und Identifizierung des Neurons erlaubt. Schließlich kommen zelluläre Verfahren hinzu: Die klassische intrazelluläre Ableitung, die das Milieu der Zelle wenig stört, aber nur eingeschränkte biophysikalische Aussagen erlaubt und die Patch-Clamp-Ableitung, die eine detaillierte Aufschlüsselung der inhibitorischen, exzitatorischen und intrinsischen Leitfähigkeiten ermöglicht. Hinzu kommen bildgebende Verfahren, insbesondere mit kalziumsensitiven Fluoreszenzfarbstoffen. Die wichtigsten Ideen zur Funktion des Netzwerkes kamen aber zweifellos aus der *computational neuroscience*, also der mathematischen Rekonstruktion der Netzwerke. Es ist nicht möglich, die Entstehung komplexer raum-zeitlicher Muster in multi-neuronalen Netzwerken mit wenigen Kausalbeziehungen ‚im Kopf‘ zu rekonstruieren. Die große Anzahl der zu beachtenden Nervenzellen und Verbindungen, die bi-direktionalen Kausalbeziehungen zwischen Synapsen und Neuronen einerseits und makroskopischen Phänomenen andererseits sowie die ‚Emergenz‘ komplexer Phänomene aus der nichtlinearen Kopplung einfacher Komponenten lässt sich nur in Modellrechnungen erfassen. Dies geschieht auf sehr unterschiedlichen Abstraktionsebenen, von reduzierten Modellen punktförmiger

‚*integrate and fire*‘ Neurone bis hin zu hochrealistischen anatomischen und funktionellen Rekonstruktionen. Die Stärken und Schwächen der unterschiedlichen Philosophien von Modellansätzen sind ein interessantes Thema für sich. Hervorzuheben ist die Arbeit unseres Kooperationspartners Roger D. Traub, der auf sehr detailreichen Multikompartiment-Modellen von einzelnen Zellen aufbaut und diese mit vielen experimentell gestützten intrinsischen und synaptischen Details ausstattet. Zur Untersuchung der eigentlichen Gedächtnisfunktion hippocampaler Netzwerke waren die gemeinsamen Arbeiten mit Richard Kempter und Christian Leibold essenziell.

Einer der wichtigsten und bis heute kontroversen Befunde unserer Arbeiten ist, dass Pyramidenzellen während SPW-R atypische AP ausbilden (Draguhn et al. 1998; Bähner et al. 2011). Sie wurden zunächst in Hirnschnitten der Ratte, inzwischen auch der Maus beobachtet und zeichnen sich dadurch aus, dass der schnelle Natrium-Einstrom nicht allein von exzitatorischen postsynaptischen Potenzialen aktiviert wird, sondern von nicht-synaptischen Prozessen, die in somatischen Ableitungen ‚aberrante‘ Wellenformen des AP erzeugen. Diese sogenannten ‚*spikelets*‘ (abortive AP) oder ‚*fast prepotentials*‘ wurden schon in den 1960er Jahren in Messungen von Eric Kandel aus anästhesierten Katzen beschrieben (Kandel et al. 1961) und werden mittlerweile als Hinweis auf elektrische Kopplung oder ektopische (also weit vom Soma entfernte) Genese der *spikes* betrachtet. Ähnliche Potenziale wurden in jüngerer Zeit von Michael Brecht und Kollegen bei Patch-Clamp-Ableitungen aus der CA1-Region frei

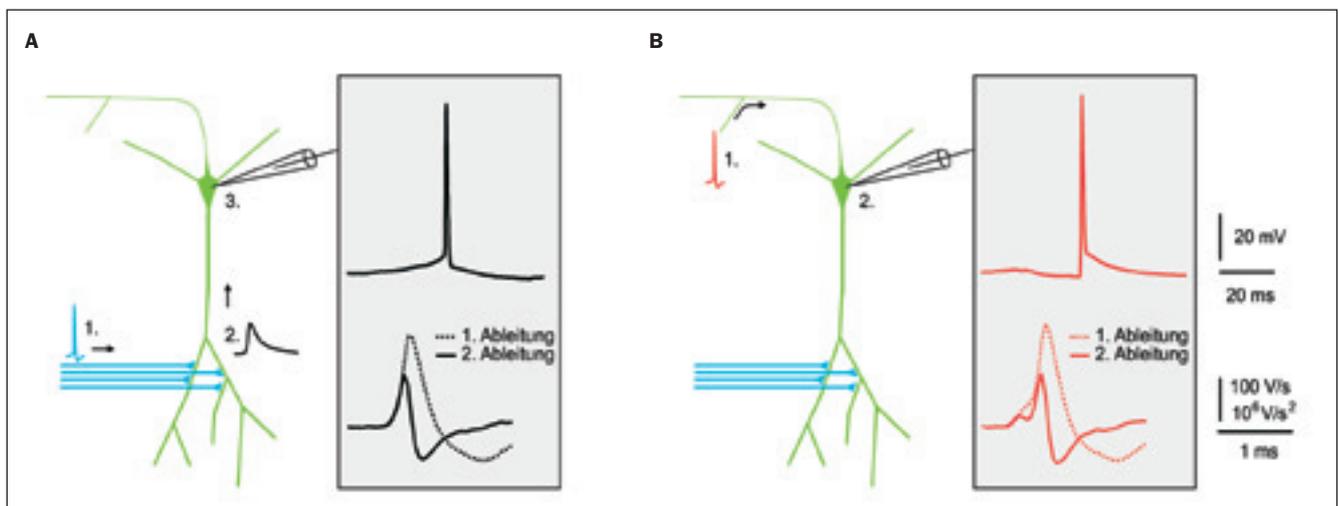


Abb. 3: Unterschiedliche Modi der Aktivierung von Neuronen während SPW-R. A) ‚Klassische‘, orthodrome Aktivierung. 1: Ein präsynaptisches Aktionspotenzial erzeugt synaptische Übertragung. 2: Ein exzitatorisches postsynaptisches Potenzial propagiert entlang des Dendriten zum Soma. 3: Entstehung eines Aktionspotenzials bei ausreichend somatischer Depolarisation. B) Rückwärtige, antidrome Aktivierung. 1: Entstehung eines Aktionspotenzials in einer distalen Axonkollaterale, mit antidromer, d. h. rückläufig, zum Soma hin gerichteter Ausbreitung. 2: Entstehung eines somatischen Aktionspotenzials ohne vorherige Depolarisationsphase.

beweglicher Ratten beobachtet und scheinen darüber hinaus ortsspezifisch aufzutreten. Modellrechnungen und Hinweise aus der Literatur ergaben, dass die von uns beobachteten AP vermutlich in distalen Bereichen des Axons generiert werden, also in Kompartimenten, die üblicherweise nicht direkt von exzitatorischen Synapsen innerviert werden. Dies passt zu früheren, ebenfalls aus Experiment und Theorie abgeleiteten Befunden, nach denen die elektrische Kopplung zwischen Axonen eine wesentliche Rolle bei der Genese der SPW-R-assoziierten AP spielen (Draguhn et al. 1998; Bähner et al. 2011; Abbildung 3). Tatsächlich sind die ‚ektop‘ entstehenden AP in gepaarten Ableitungen zuerst im Axon messbar, bevor sie das Soma erreichen. Ihre Auslösung weist viele funktionelle und pharmakologische Eigenschaften auf, die mit einer axo-axonalen elektrischen Kopplung vereinbar sind (Schmitz et al. 2001). Dennoch gibt es bisher nur vereinzelte ultrastrukturelle Daten, die direkt auf die Existenz von *gap junctions* in Axonen hippocampaler Projektionszellen hinweisen. Die Hypothese axo-axonaler elektrischer Kopplung hat

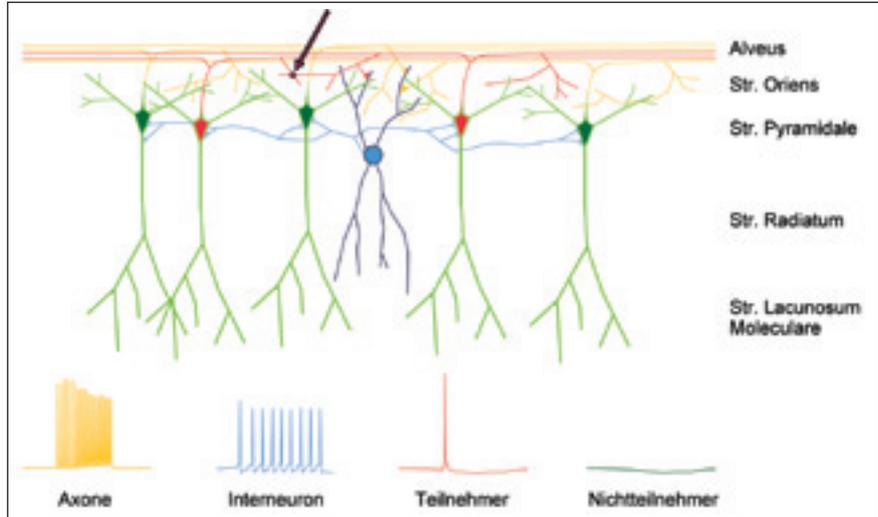


Abb. 4: Arbeitshypothese zur Entstehung von *sharp wave-ripple* Komplexen nach R. D. Traub. Vereinfachte schematische Darstellung des lokalen Netzwerkes im Alveus und Stratum oriens. Pyramidenzellen fallen in zwei Klassen, nämlich teilnehmende und nichtteilnehmende Neurone. Teilnehmer sind untereinander durch *gap junctions* (roter Pfeil) zwischen einigen ihrer Axonkollateralen verbunden. Sowohl teilnehmende als auch nichtteilnehmende Zellen erhalten starke perisomatische inhibitorische Eingänge. Die feinen Axonkollateralen feuern deutlich mehr Aktionspotenziale als die Somata und die Projektionsaxone.

Visit us in Göttingen and discover...

The leading tools in neuroscience research

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

- Neurolucida® > Neuroanatomical Analysis
- Stereo Investigator® > Unbiased Stereology
- AutoNeuron® > Automated Neuron Tracing
- Virtual Slice™ > Full-Slide Imaging



MicroBrightField Europe e.K.

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

Providing solutions to neuroscience researchers for over 18 years



spannende funktionelle Konsequenzen. So kann der ‚Funke‘ des AP zwischen Axonen überspringen, ohne jeweils die dendritischen und somatischen Prozesse von synaptischer Erregung und konventioneller AP-Genese zu benötigen. Der verbundene Plexus der Axone bekommt ein Eigenleben und definiert durch die selektive Kopplung ausgewählter Zellen ein neuronales ‚assembly‘, also einen Verbund ko-aktiver Neurone. Das in den Dendritenbaum zurück propagierende AP kann gleichzeitig Hebbische synaptische Plastizität fördern und so die Kopplung der Zellen an exzitatorische Eingänge verstärken. Die der Auswahl und Kopplung der teilnehmenden Neurone zugrunde liegenden Prozesse sind aber nach wie vor unklar.

Eine genaue Analyse unterschwelliger Potenziale, also der postsynaptischen Wirkung inhibitorischer und exzitatorischer Synapsen zeigt allerdings, dass CA1-Pyramidenzellen intensive und zeitlich genau abgestimmte synaptische Eingänge bekommen, die ihr Verhalten bei SPW-R ganz sicher mitbestimmen. Dies stimmt auch mit Befunden überein, nach denen SPW-R *in vivo* wie *in vitro* in CA3 generiert und durch synaptische Mechanismen nach CA1 übertragen werden. Dabei werden gleichzeitig perisomatisch hemmende Interneurone rekrutiert, sodass ein Wechselspiel von Erregung und Hemmung entsteht. Die zeitliche Dynamik der zunehmenden Hemmung mag dann erklären, wie die transient erhöhte Aktivität der *sharp wave* schließlich wieder abnimmt. Die Hypothese axo-axonaler *gap junctions* eröffnet in diesem Szenario die interessante Möglichkeit, dass die starke und eher unspezifische perisomatische Inhibition die ‚normale‘ Genese von AP bei SPW-R unterdrückt, während die ektopischen *spikes* ausgewählter Neurone davon unbeeindruckt bleiben. Insgesamt muss man den Axonen wohl eine wesentlich aktivere Rolle bei neuronaler Netzwerkaktivität zuschreiben als bisher angenommen. Das stimmt auch mit der jüngst beobachteten hohen Feuerrate von Axonen in CA3 überein, die in somatischen Ableitungen gar nicht sichtbar ist (Dugladze et al. 2012). Das Zusammenspiel inhibitorischer, exzitatorischer und elektrischer Kopplung sowie axonaler Prozesse bei SPW-R ist aber nicht definitiv verstanden.

Die hier skizzierten Befunde sind detailliert in den Computermodellen von Roger D. Traub ausgearbeitet worden. Wegen des immer noch unvollständigen Nachweises elektrischer Kopplung zwischen Axonen sind sie nicht unumstritten und stellen eine gewisse Herausforderung für zelluläre Neurophysiologen und –anatomen dar. Abbildung 4 zeigt ein vereinfachtes Schema der postulierten Entstehung von SPW-R in CA1.

Es sollte erwähnt werden, dass Ereignisse mit Eigenschaften von SPW-R auch durch einfache, geeignet strukturierte Netzwerke mit nichtlinearen exzitatorischen Synapsen in einem *feedforward*-Modell erzeugt werden können (Memmesheimer 2010). Diese Alternative betont die Bedeutung der glutamatergen Verbindungen, die an der Propagation von SPW-R ja sicher beteiligt sind. Es ist die Aufgabe der nächsten Jahre, in Interaktion zwischen Experimentatoren und Theoretikern die unterschiedlichen Modellvorstellungen weiterzuentwickeln. Es ist denkbar, dass Elemente beider Modellansätze eine Rolle spielen. Nach über zehn Jahren mechanistischer Untersuchung des stabil beobachtbaren Phänomens ‚SPW-R‘ zeigt sich, dass die Erklärung komplexer raum-zeitlicher Muster in neuronalen Netzwerken trotz vieler bekannter Grundprinzipien immer noch eine große Herausforderung darstellt. Umgekehrt können Erkenntnisse der zellulären Neurobiologie die Randbedingungen genauer definieren, die in den Modellen der resultierenden kognitiven Leistungen berücksichtigt werden müssen.

Literatur

- Bähner, F., Weiss, E.K., Birke, G., Maier, N., Schmitz, D., Rudolph, U., Frotscher, M., Traub, R.D., Both, M. und Draguhn, A. (2011): Cellular correlate of assembly formation in oscillating hippocampal networks *in vitro*. *Proc Natl Acad Sci USA* 108: E607-E616.
- Buzsáki, G. (1989): Two-stage model of memory trace formation: a role for ‘noisy’ brain states. *Neuroscience* 31: 551-570.
- Draguhn, A., Traub, R.D., Schmitz, D. und Jefferys, J.G. (1998): Electrical coupling underlies high-frequency oscillations in the hippocampus *in vitro*. *Nature* 394: 189-192.
- Dugladze, T., Schmitz, D., Whittington, M.A., Vida, I. und Gloveli, T. (2012): Segregation of axonal and somatic activity during fast network oscillations. *Science* 336: 1458-1461.
- Epsztein, J., Lee, A.K., Chorev, E. und Brecht, M. (2010): Impact of spikelets on hippocampal CA1 pyramidal cell activity during spatial exploration. *Science* 327: 474-477.
- Girardeau, G., Benchenane, K., Wiener, S.I., Buzsáki, G. und Zugaro, M.B. (2009): Selective suppression of hippocampal ripples impairs spatial memory. *Nat Neurosci* 12: 1222-1223.
- Jadhav, S.P., Kemere, C., German, P.W. und Frank, L.M. (2012): Awake hippocampal sharp-wave ripples support spatial memory. *Science* 336: 1454-1458.
- Klausberger, T. und Somogyi, P. (2008): Neuronal diversity and temporal dynamics: the unity of hippocampal circuit operations. *Science* 321: 53-57.
- Lee, A.K. und Wilson, M.A. (2002): Memory of sequential experience in the hippocampus during slow wave sleep. *Neuron* 36: 1183-1194.
- Maier, N., Nimrich, V. und Draguhn, A. (2003): Cellular and network mechanisms underlying spontaneous sharp wave-ripple complexes in mouse hippocampal slices. *J Physiol* 550: 873-887.
- Maier, N., Tejero-Cantero, A., Dorn, A.L., Winterer, J., Beed, P.S., Morris, G., Kempter, R., Poulet, J.F., Leibold, C. und Schmitz, D. (2011): Coherent phasic excitation during hippocampal ripples. *Neuron* 72: 137-152.
- Memmesheimer, R.M. (2010): Quantitative prediction of intermittent high-frequency oscillations in neural networks with supralinear dendritic interactions. *Proc Natl Acad Sci USA* 107: 11092-11097.
- O’Keefe, J. und Recce, M.L. (1993): Phase relationship between hippocampal place units and the EEG theta rhythm. *Hippocampus* 3: 317-330.
- Schmitz, D., Schuchmann, S., Fisahn, A., Draguhn, A., Buhl, E.H., Petrasch-Parwez, E., Dermietzel, R., Heinemann, U. und Traub, R.D. (2001): Axo-axonal coupling. A novel mechanism for ultrafast neuronal communication. *Neuron* 31: 831-840.
- Siapas, A.G. und Wilson, M.A. (1998): Coordinated interactions between hippocampal ripples and cortical spindles during slow-wave sleep. *Neuron* 21: 1123-1128.
- Whittington, M.A. und Traub, R.D. (2003): Interneuron diversity series: inhibitory interneurons and network oscillations *in vitro*. *Trends Neurosci* 26: 676-682.
- Wilson, M.A. und McNaughton, B.L. (1994): Re-activation of hippocampal ensemble memories during sleep. *Science* 265: 676-679.

Eine vollständige Literaturliste kann bei den Autoren angefordert werden

Kurzbiografien

Nikolaus Maier studierte Medizin an der Medizinischen Fakultät der Humboldt-Universität Berlin (Charité) mit anschließendem Forschungs-AIP 2004. Am Institut für Neurophysiologie der Charité promoviert er 2006 mit einer Arbeit zu zellulären Mechanismen hippocampaler hochfrequenter Netzwerk-Oszillationen (Betreuer: Prof. Dr. Andreas Draguhn). Seit 2004 ist N. Maier wissenschaftlicher Mitarbeiter am Neurowissenschaftlichen Forschungszentrum der Charité in der Arbeitsgruppe von Prof. Dr. Dietmar Schmitz, wo er sich insbesondere mit den zellulären und synaptischen Grundlagen hochfrequenter *ripple*-Oszillationen beschäftigt.

Andreas Draguhn studierte Medizin, Physik und Philosophie in Bonn und promovierte 1992 in Heidelberg bei Bert Sakmann zur Funktion verschiedener molekularer Isoformen des GABA-A-Rezeptors. Anschließend ging er zu Uwe Heinemann an das Institut für Physiologie der Universität Köln und folgte ihm 1994 an die Charité in



Berlin. Schnelle Netzwerk-Oszillationen waren das Thema eines Gastaufenthaltes 1997 bei John G. R. Jefferys und Roger D. Traub in Birmingham (UK). Nach der Rückkehr an die Charité habilitierte sich A. Draguhn 1999 und erhielt 2001 den Ruf auf den Lehrstuhl für Neurophysiologie an der Medizinischen Fakultät der Universität Heidelberg. Seine dortige Arbeitsgruppe befasst sich mit den zellulären Mechanismen neuronaler Synchronisation, raum-zeitlichen Mustern von Netzwerk-Aktivität sowie mit Funktion und Plastizität GABAerger Synapsen.

Dietmar Schmitz studierte Medizin an der Universität Köln und der Charité in Berlin. Er promovierte 1997 am Lehrstuhl für Neurophysiologie der Humboldt-Universität (Arbeitsgruppe Prof. Dr. Uwe Heinemann) mit einer Arbeit zu Grundlagen serotonerger Modulation von kortikalen Netzwerken. Anschließend arbeitete er als Postdoktorand im Institut für Neurophysiologie in Berlin und im Labor von Roger Nicoll an der University of California (San Francisco, USA) zu Mechanismen synaptischer Plastizität. Seit 2002 ist er Professor für Neurowissenschaften und seit 2005 Direktor des Neurowissenschaftlichen Forschungszentrums an der Charité-Universitätsmedizin Berlin. Seine Forschungsschwerpunkte umfassen neben zellulären und synaptischen Mechanismen neuronaler Netzwerke auch die molekularen Grundlagen synaptischer Plastizität und neurodegenerativer Veränderungen des ZNS.

Martin Both studierte Physik an der Universität Heidelberg und der University of Kentucky, USA. Er promovierte 2004 bei Prof. Dr. Rainer H. A. Fink an der Universität Heidelberg über die Nutzbarmachung nichtlinearer optische Effekte für die Mikroskopie biologischer Präparate. Danach wechselte er als Postdoktorand zu Prof. Dr. Andreas Draguhn ans Physiologische Institut der Universität Heidelberg wo er (seit 2008 als Gruppenleiter) über Mechanismen gedächtnisrelevanter Netzwerkoszillationen im Hippocampus forscht.

Korrespondenzadressen

Nikolaus Maier und Dietmar Schmitz
Neurowissenschaftliches
Forschungszentrum der Charité
Charité-Universitätsmedizin Berlin
Campus Charité Mitte
Charitéplatz 1, 10117 Berlin
Tel.: +49 30 450528152
Fax: +49 30 450539943
E-Mail: nikolaus.maier@charite.de
dietmar.schmitz@charite.de

Martin Both und Andreas Draguhn
Institut für Physiologie und
Pathophysiologie
Medizinische Fakultät der
Universität Heidelberg
Im Neuenheimer Feld 326
69120 Heidelberg
Tel.: +49 6221 544056
Fax: +49 6221 546364
E-Mail: mboth@physiologie.uni-heidelberg.de
andreas.draguhn@physiologie.uni-heidelberg.de

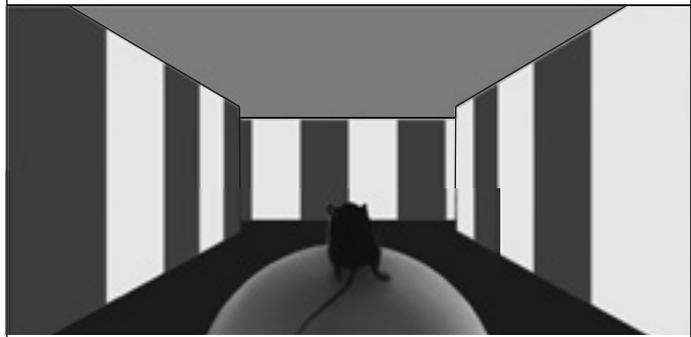
© Springer-Verlag GmbH 2013

Neuroforum 1/13



PHENOSYS

Technology for Behaviour Analysis



Technology

- Virtual Reality
- RFID Technology
- Touchscreens
- Measurement of Activity
- Operant Modules

Applications

- Phenotyping
- Electrophysiology
- Multi-Photon Imaging
- Olfaction
- Cognition

www.phenosys.com

PhenoSys GmbH
Droysenstr. 8
10117 Berlin, Germany

E-Mail info@phenosys.com
Fax +49 (0)30 555 762 399
Tel +49 (0)30 548 588 31

World Precision Instruments

Please
STOP
by at booth 23

...at the **Göttingen Neurobiology Conference 2013**
and find out about the many instruments and
solutions we offer for **NEUROBIOLOGY RESEARCH**

Microinjection - Stereotaxics - Microdissection
Micromanipulators - Electrodes and many more

www.wpi-europe.com

Germany: +49 (0)30 6188845 wplde@wpi-europe.com
UK: +44 (0) 1462 424700 wpiuk@wpi-europe.com



Die Melodie des unreifen Gehirns

Kay Sieben, Henrike Hartung, Amy Wolff und Ileana L. Hanganu-Opatz

Zusammenfassung

Die Periodizität der Hirnaktivität trat bereits nach dem ersten Aufnahmeversuch durch Hans Berger 1929 hervor, wobei dieser bemerkte: „das Enzephalogramm stellt eine kontinuierliche Kurve mit fortlaufenden Oszillationen dar“. Diese Rhythmik der neuronalen Aktivität, die „Melodie“ des Gehirns, erlangte seitdem immer mehr Aufmerksamkeit als energieeffiziente Strategie zur Organisation und Kommunikation innerhalb von sowie zwischen Gehirnregionen. Inzwischen ist bekannt, dass diese Oszillationen aktiv an sensorischer und kognitiver Wahrnehmung im adulten Gehirn beteiligt sind, allerdings ist ihre Funktion während der Entwicklung noch größtenteils unerforscht. Neue experimentelle Daten von frühgeborenen menschlichen Säuglingen oder neugeborenen Ratten haben gezeigt, dass das unreife Gehirn bereits verschiedene Aktivitätsmuster generieren kann. Ihre Eigenschaften und die ihnen zugrunde liegenden Mechanismen können je nach Hirnareal unterschiedlich sein. Diese frühen Aktivitätsmuster scheinen die Verfeinerung sowohl der an sensorischer Wahrnehmung beteiligten kortikalen Karten als auch mnemonische und ausführende Verarbeitung zu begünstigen. Hier geben wir einen Überblick über kürzlich veröffentlichte Studien, die frühe oszillatorische Aktivität charakterisieren und deren Bedeutung für die Hirnentwicklung demonstrieren.

Abstract

The melody of the immature brain

The periodicity of brain activity became obvious even after the first attempt to capture it, with Hans Berger noting in 1929 that the “electroencephalogram represents a continuous curve with continuous oscillations”. This rhythmicity of neural activity, the ‘melody’ of the brain, has since gained interest as an energy-efficient strategy for the organisation and communication both within and between brain regions. While it is now known that these oscillations actively contribute to sensory perception and cognition in the adult brain, their function during development is still largely unknown. Recent experimental data revealed the ability of immature human and rodent brain to generate various patterns of electrical activity. Their properties and underlying mechanisms may vary among different brain areas. However, these early patterns of activity seem to facilitate the refinement of cortical maps involved in sensory perception as well as mnemonic and executive processing. Here we review recent studies, which characterize the early oscillatory activity and demonstrate its impact on brain development.

Keywords: development; oscillations; primary sensory cortices; EEG; multisensory; prefrontal cortex

Hirnrhythmen während des Lebens: eine Geschichte von Menschen und Nagern

Die Melodie und der Rhythmus eines Musikstücks können nur erfolgreich von einem Orchester vermittelt werden, wenn jede Note zu einem präzisen Zeitpunkt erklingt und die Stimmen der einzelnen Instrumente synchron gespielt werden. So kann auch das Gehirn als ein Orchester aufgefasst werden, in dem verschiedene Gehirnregionen unterschiedliche Instrumente repräsentieren und jedes Neuron einer zeitlich präzise gespielten Note entspricht. Ähnlich wie in einem Orchester

müssen diese Komponenten ihre „Stimmen“ koordinieren, um eine hörbare Melodie zu erzeugen. Seit den ersten Elektroenzephalogrammen (EEG)-Messungen von Hans Berger im Jahre 1929 rückten Hirnrhythmen kontinuierlich mehr und mehr in den Fokus der neurowissenschaftlichen Forschung. Diese Rhythmen decken ein großes Frequenzspektrum ab (von $< 0,1$ Hz bis > 300 Hz), wobei die verschiedenen Frequenzen nicht nur einen bestimmten Zustand des Gehirns abbilden, sondern auch als neuronaler Code fungieren. Diese energieeffiziente Strategie des Gehirns erlaubt es, präzise Repräsentationen und

diverse Funktionen zu generieren, indem sie neuronale Kommunikation innerhalb und auch zwischen Hirnregionen ermöglicht (Buzsáki 2006).

Oszillatorische Hirnaktivität wurde bisher intensiv im adulten Gehirn erforscht, tritt aber schon sehr früh im Leben auf und ist bereits vor der Geburt präsent. Aufgrund des ähnlichen Verhaltens und ähnlicher Hirnfunktion von Fötus und frühzeitig geborenen Säuglingen können EEG-Messungen an Frühgeburten die Hirnaktivität des Fötus widerspiegeln. Allerdings wurde ihre Charakterisierung in dieser frühen Entwicklungsphase nicht nur dadurch erschwert, dass frühgeborene Säuglinge oftmals schwerwiegende Beeinträchtigungen aufweisen, sondern auch durch große Variabilität der Datenanalysen und -interpretationen sowie durch Uneinigkeit in der Fachliteratur. Trotz dieser Schwierigkeiten zeigten EEG-Messungen an Frühgeburten, dass im Kontrast zum adulten Gehirn sich das neonatale EEG durch eine stark diskontinuierliche und fragmentierte temporale Organisation auszeichnet (Lamblin et al. 1999). Bursts von zerebraler Aktivität wechseln sich mit Interburstintervallen (IBI) ohne jegliche Aktivität ab (Abbildung 1). Die Dauer dieser Bursts nimmt kontinuierlich zwischen der 24. und 30. Schwangerschaftswoche zu und das IBI wurde entsprechend mit dem Alter kürzer. Abnorm lange IBIs gegen Ende dieser Entwicklungsphase korrelieren mit einer schlechten neurologischen Prognose. Unterschiede zwischen dem EEG von Erwachsenen und frühgeborenen Säuglingen bestehen nicht nur hinsichtlich der diskontinuierlichen Organisation der Aktivität, sondern auch in Bezug auf ihre detaillierten Eigenschaften. Einige der rhythmischen Aktivitätsmuster von frühzeitig geborenen Säuglingen sind spezifisch für bestimmte Schwangerschaftsstadien. Zwischen der 24. und 27. Schwangerschaftswoche werden die Aktivitätsmuster von langsamen Delta-Wellen in einem Frequenzbereich von 0,3-2 Hz dominiert, mit ähnlichen Eigenschaften über temporalen und okzipitalen Arealen. Delta-Wellen über frontalen Arealen hingegen zeigen eine andere Morphologie mit vereinzelt überlagerten Komponenten in hohen Frequenzen. Von der 28. Schwangerschaftswoche bis kurz vor der Geburt treten ähnliche Wellen mit Komponenten im höheren Theta- oder Alpha-Beta-Frequenzbereich auf, die die langsamen Delta-Wellen begleiten und als Delta-Brushes definiert wurden. Die Delta-Brushes gehen mit mehreren anderen Mustern synchronisierter Aktivität einher, wie Bursts bestehend aus scharfen Theta-Rhythmen, die mit fortschreitender Entwicklung und der Ausbildung der Schlafzyklen an Häufigkeit zunehmen.

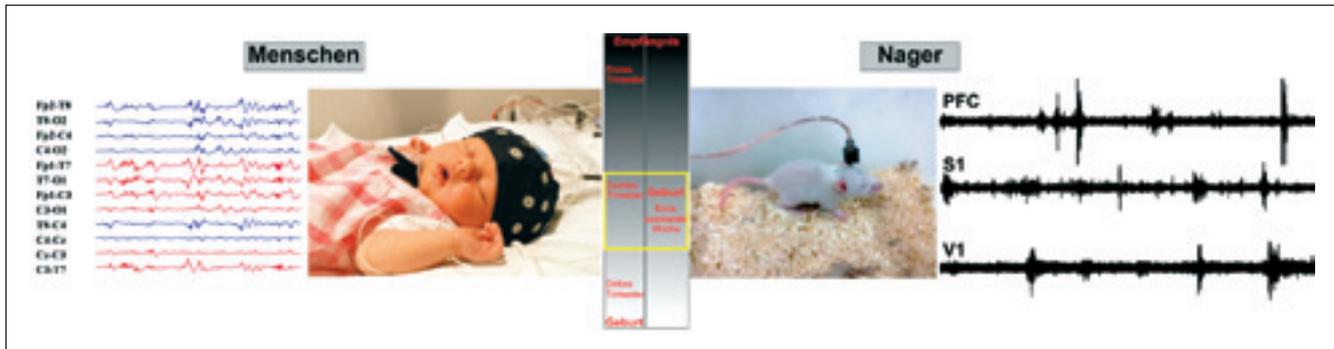


Abb. 1: Oszillatorische Aktivitätsmuster in verschiedenen kortikalen Arealen frühgeborener Säuglinge und neugeborener Ratten während ähnlicher Perioden der Hirnentwicklung. Links, ungefilterte EEG-Aufnahme von einem frühgeborenen Säugling (31. Schwangerschaftswoche). Rechts, Feldpotenzialmessungen *in vivo* (von 4-100 Hz gefiltert) im präfrontalen Kortex (PFC), primären somatosensorischen Kortex (S1) und im primären visuellen Kortex (V1) einer Ratte während der ersten postnatalen Woche. Die Daten der frühgeborenen Säuglinge wurden freundlicherweise von Dr. S. Vanhatalo zur Verfügung gestellt.

EEG- und Feldpotenzial-Messungen an fötalen Affen, neugeborenen Katzen und Frettchen, deren Hirnentwicklung der des Menschen während des zweiten und dritten Schwangerschaftstrimesters entspricht, zeigten eine ähnliche diskontinuierliche Organisation früher Aktivitätsmuster. Identifikation und Charakterisierung von frühen Aktivitätsmustern in neugeborenen Nagern wurden zunächst durch technische Schwierigkeiten (z.B. Größe der Jungen, mechanische Stabilität des Schädels) erschwert. Nagern sind extrem wertvolle und geeignete Modelle, um die Prinzipien, die der neuronalen Entwicklung zugrunde liegen, zu untersuchen und zu verstehen. Sie werden bereits in einem unreifen Stadium der Hirnentwick-

lung geboren, welches dem Ende des zweiten Schwangerschaftstrimesters im Menschen entspricht und ihr Gehirn entwickelt sich hauptsächlich nach der Geburt. Nachdem technische Probleme bei extrazellulären und Patch-Clamp *in vivo* Ableitungen in neugeborenen Ratten und Mäusen behoben waren (Khazipov et al. 2004; Hanganu et al. 2006), eröffneten sich erstaunliche Möglichkeiten zur Charakterisierung früher Hirnaktivität in Nagern, sowie deren zugrunde liegender Mechanismen. Hierbei ähneln die zeitliche Organisation und Eigenschaften der Aktivität über dem primären visuellen (V1), somatosensorischen (inklusive der Barrel-Felder) (S1) und dem präfrontalen Kortex (PFC) in Nagern den Aktivitätsmustern von

Frühgeburten (Abbildung 1). Im Neokortex von Nagern wechseln sich transiente Phasen rhythmischen Feuerverhaltens mit Perioden ohne jegliche Aktivität ab. Entsprechend bilden sporadische Netzwerk-Bursts mit assoziierten Feldoszillationen in Spindelform das vorherrschende Aktivitätsmuster in Nagern. Diese Aktivität wurde als Spindel-Burst (SB) definiert und ähnelt in vielen Aspekten den Delta-Brushes, die in frühgeborenen Säuglingen gemessen wurden. SBs können abhängig von der kortikalen Region auch von anderen Mustern oszillatorischer Aktivität begleitet werden. Während der ersten postnatalen Wochen scheinen nur SBs im V1 präsent zu sein (Hanganu et al. 2006), allerdings begleitet von sowohl kurzen Oszillationen

SCIENCE PRODUCTS GmbH
for Research and Therapy



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







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






im Gamma-Frequenzbereich als auch von langen Beta-Oszillationen im neonatalen S1 (Yang et al. 2009) und von Theta-Oszillationen mit überlagerten Gamma-Episoden im neonatalen PFC (Brockmann et al. 2011). Mit fortschreitender Entwicklung verändert sich diese diskontinuierliche Aktivität in allen kortikalen Arealen hin zu kontinuierlichen Rhythmen.

Die Präsenz von markanter Aktivität über sich entwickelnden kortikalen Arealen wirft Fragen nach ihren zugrunde liegenden Mechanismen sowie der Funktion auf. Entstehen Hirnrhythmen während der Entwicklung als Nebenprodukt neuronaler Ausreifung und Ausbildung von Verschaltungen, oder sind sie an der Etablierung von funktionaler Kommunikation im Gehirn beteiligt? Nur wenige Studien haben diese Fragen bisher am Menschen untersucht, meistens mit Fokus auf der EEG-Reaktivität von frühzeitig geborenen Säuglingen auf externe Stimuli. Vor fast 40 Jahren haben Hrbek und Kollegen das Vorkommen von evozierten Antworten im visuellen und somatosensorischen Kortex von frühgeborenen Säuglingen demonstriert (Hrbek et al. 1973). Später haben Milh und

Kollegen gezeigt, dass sowohl sporadische Fuß- als auch Handbewegungen und taktile Stimulation der Extremitäten bei Neugeborenen zwischen der 29.-31. Schwangerschaftswoche mit Delta-Brushes im entsprechenden contralateralen Kortex korrelieren (Milh et al. 2007). In einem ähnlichen Alter bettet sich der Fötus in den Uterus ein und erhält durch vereinzelte Bewegungen ähnliche taktile Signale wie die untersuchten frühzeitig geborenen Säuglinge. Unter diesen Bedingungen mit limitiertem sensorischen Input aus der Umgebung stimuliert wahrscheinlich das sensorische Feedback, das aus den spontanen Bewegungen des Fötus resultiert, frühe kortikale Aktivitätsmuster und trägt zu der Ausbildung von kortikalen Karten des Körpers bei. Interessanterweise korreliert reduzierte Beweglichkeit mit einem schlechten neurologischen Ergebnis und beeinträchtigtem Verhalten.

Aus technischen und ethischen Gründen können die Mechanismen, durch welche frühe Aktivitätsmuster die Hirnentwicklung beeinflussen, nicht an frühgeborenen Säuglingen experimentell untersucht werden, obwohl kürzlich entwickelte Methoden

die Aufbereitung neonataler EEG-Daten verbessert haben (Tokariev et al. 2012). Aufgrund der Ähnlichkeiten zwischen EEG-Aktivität von Menschen während des zweiten Schwangerschaftstrimesters und den Aktivitätsmustern von neugeborenen Nagern wurden Ratten- und Mäusejunge zu einem geschätzten Modell für die Untersuchung der Funktion von neonatalen Hirnrhythmen.

Im Folgenden fassen wir Forschungsergebnisse zusammen, die die Rolle früher oszillatorischer Aktivität sowohl für die Ausreifung sensorischer Informationsverarbeitung, als auch für die funktionelle Kopplung neuronaler Netzwerke, die für mnemonische und ausführende Aufgaben benötigt werden, beschreiben.

Hirnrhythmen in sensorischen Netzwerken während der Entwicklung: Reifung der uni- und multisensorischen Verarbeitung

Um alltägliche Situationen wahrzunehmen und angemessen mit unserer Umgebung zu interagieren, muss unser Gehirn eine Vielzahl sensorischer Reize detektieren und kor-

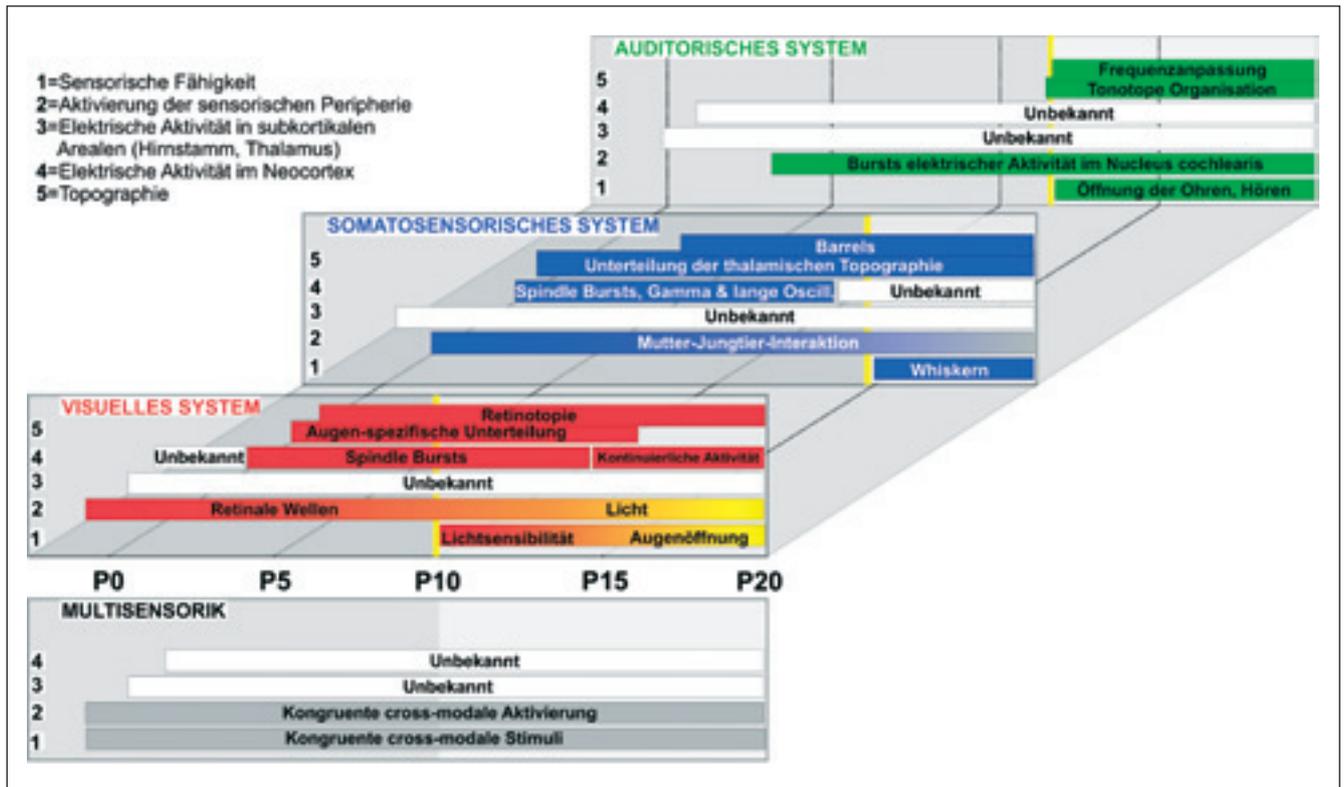


Abb. 2: Aktivitätsabhängige und -unabhängige Entwicklung uni- und multisensorischer Systeme in Nagern. Obwohl sich die Interaktion mit Stimuli aus der Umgebung (z.B. Licht, Geräusche) erst während der zweiten postnatalen Woche entwickelt, fängt die topografische Organisation kortikaler Areale (z.B. augenspezifische Unterteilung, Barrel, Tonotopie) schon vor den kritischen Perioden an sich herauszubilden. Dieser Entwicklungsschritt benötigt sowohl molekulare Signale als auch erfahrungsunabhängige elektrische Aktivität. Vertikale gelbe Balken markieren den Beginn der erfahrungsabhängigen Entwicklungsphase. Die Zeitfenster und Mechanismen der multisensorischen Entwicklung sind größtenteils unbekannt. Modifiziert aus Hanganu-Opatz 2009.

rekt verarbeiten. Diese Informationsdetektion und -verarbeitung wird durch die Kommunikation vieler neuronaler Netzwerke auf peripherer, subkortikaler und kortikaler Ebene ermöglicht. Externe sensorische Reize, die auf periphere Rezeptoren treffen, müssen auf kortikaler Ebene in topografische interne Repräsentationen umgewandelt werden, um alle räumlichen Informationen des Stimulus zu erfassen und eine korrekte Weiterverarbeitung zu ermöglichen. Um diese Kartierung zu gewährleisten, müssen die neuronalen Netzwerke während ihrer Entwicklung anatomisch und funktionell sehr exakt miteinander verbunden werden. Dieser Prozess findet unter dem Einfluss von sowohl genetischen Faktoren als auch elektrischer neuronaler Aktivität statt. Beide interagieren sehr eng miteinander. Genetische Faktoren, wie axonale chemotaktische Botenstoffe, Adhäsions- und Erkennungsmoleküle führen zur Entwicklung einer groben Architektur, die eine Voraussetzung für strukturierte neuronale Aktivität ist. Dennoch scheint während der laufenden Gehirnreifung die genetisch kodierte Information alleine nicht auszureichen, um die weitere Entwicklung neuronaler Netzwerke zu steuern, die sich einer Vielzahl von Umgebungsbedingungen anpassen müssen. Deshalb ist die elektrische Aktivität essenziell, um die vorhandene grobe Konnektivität durch Ausbildung von axonalen Projektionen und Stärkung oder Elimination von Synapsen zu verfeinern.

Die Entwicklung sensorischer Systeme und ihrer Topografie ist auf erfahrungsabhängige und erfahrungsunabhängige elektrische Aktivität angewiesen (Khazipov und Luhmann 2006) (Abbildung 2). Die Auswirkungen erfahrungsabhängiger Aktivität während bestimmter Zeitfenster in der Entwicklung, sogenannter „kritischer Perioden“, wurden für alle sensorischen Systeme ausführlich demonstriert. Die Dauer und der Beginn der kritischen Perioden variiert signifikant zwischen Gehirnregionen, sensorischen Systemen und Spezies, und ihre genauen Definitionen und Restriktionen auf Entwicklungsphasen sind noch offene Fragen. Jedoch ist die Relevanz kritischer Perioden für die Verfeinerung neuronaler Netzwerke in Übereinstimmung mit der Umgebung weithin akzeptiert. Deprivation normaler neuronaler Aktivität während dieser Entwicklungszeitfenster führt zu permanenten Verhaltensstörungen, während Deprivation nach der kritischen Periode die sensorische Leistung nur gering oder sogar überhaupt nicht andauernd beeinflusst. Ein klassisches Beispiel ist die Reifung des visuellen Systems und die anschließende Ausbildung visueller Wahrnehmung. So-

wohl klinische Studien am Menschen als auch Studien in Tiermodellen zeigten, dass monokulare Deprivation (Abdeckung eines Auges) während einer bestimmten Entwicklungsperiode zu einem andauernden unilateralen Verlust von visuellen Fähigkeiten führt (Hubel und Wiesel 1965). Ein für ein-zwei Wochen unbehandelter kongenitaler Katarakt induziert permanent Amblyopie, wohingegen die Entfernung eines Katarakts bei Erwachsenen, der sogar für Jahre unbehandelt war, die normale Sehfähigkeit wiederherstellt. Ebenso benötigt die Entwicklung des Hörvermögens normale Geräuscheinflüsse. Werden neugeborene Ratten während der zweiten postnatalen Woche reinen Tönen oder weißem Rauschen ausgesetzt, führt dies zu einer veränderten Tonrepräsentation im primären auditorischen Kortex. Das Ausbleiben von Stimuli oder abnormaler sensorischer Input stört die Verfeinerung der kortikalen Konnektivität während der kritischen Periode durch Verschiebung oder Veränderung des neuronalen Feuerverhaltens.

Während der letzten fünf Jahrzehnte hat eine beeindruckende Anzahl an Studien die essenzielle Rolle der erfahrungsabhängigen Aktivität für die Ausbildung kortikaler Schaltkreise, die für die sensorische Wahrnehmung verantwortlich sind, dokumentiert. Jedoch wurde der erfahrungsunabhängigen Aktivität und ihrer Aufgabe für die Gehirnentwicklung verhältnismäßig wenig Beachtung geschenkt. Spontan generierte elektrische Aktivität, die bereits auftritt bevor die sensorischen Organe externen Input erhalten, wurden in visuellen, somatosensorischen und auditorischen Systemen auf peripherem, subkortikalem und kortikalem Level beschrieben. Für Nager haben z.B. die Vibrissen (Schnurrhaare) eine wichtige Aufgabe, um die Umgebung präzise wahrnehmen zu können (d.h. Objektlokalisierung). Sie entwickeln exakt angeordnete Karten in einem speziellen S1-Areal, das für die Repräsentation der Vibrissen auf kortikalem Level verantwortlich ist. Dieses Areal, das histochemisch zuerst von Woolsey und Van der Loos (Woolsey und Van der Loos 1970) als Reihen mit fassähnlichen (barrel-like) Zellsammlungen hervorgehoben wurde, bezeichnete man von da an als Barrel-Kortex. Jedes Barrel kodiert die taktile Information einer einzigen Vibrisse von der kontralateralen Seite der Schnauze durch Verarbeitung sowohl der Identität von aktivierten Afferenzen als auch des Timings und der Intensität der Aktivierung. Die periphere Information ist vorläufig in „Barrellets“ im Hirnstamm und in „Barreloids“ im Thalamus organisiert. Obwohl Barrels sich schon sehr

bald nach der Geburt ausbilden, nutzen die Jungtiere ihre Vibrissen bis zum Ende der zweiten postnatalen Woche nicht aktiv zur taktilen Wahrnehmung. Trotzdem entwickelt der Barrel-Kortex um die Zeit der Geburt deutliche Muster oszillatorischer Aktivität. Diese diskontinuierlichen Oszillationen unterscheiden sich nicht nur in ihren Eigenschaften, sondern auch in ihrer räumlichen Verteilung und Dynamik der Synchronisation (Khazipov et al. 2004; Dupont et al. 2006; Yang et al. 2009). Es scheint, als ob säulenartig synchronisierte Aktivität als Vorlage für die Entstehung und Verfeinerung der Barrels dient. Wenn die Jungtiere ihre Vibrissen bis P14 nicht aktiv nutzen, was sind dann die physiologischen Stimuli, die eventuell die frühen Oszillationen im Barrel-Kortex über den Hirnstamm und Thalamus auslösen? Neben olfaktorisch gesteuertem Verhalten, modulieren und fokussieren die blinden und tauben Rattenjungtiere ihr Verhalten den Vibrissen-induzierten Informationen folgend. Daher ist es sehr wahrscheinlich, dass die Interaktionen mit dem Muttertier oder den Geschwistern die Quelle der Vibrissen-Aktivierungen sind, die die topografisch-synchronisierten Oszillationen im Barrel-Kortex auslösen.

Das Vibrissen-Barrel-System ist nicht einzigartig in der Fähigkeit, Informationen aus der Peripherie vor Beginn der zugehörigen Wahrnehmung zu prozessieren. Beispielsweise im visuellen System feuern die retinalen Ganglienzellen (RGCs) spontan bevor Photorezeptoren und Lichtsensitivität der Retina entwickelt sind. Das Zeitfenster und die räumlich-zeitlichen Charakteristiken dieser spontanen Aktivierung sprechen für die Relevanz des retinalen Feuerns für die Verfeinerung der visuellen Bahnen. Die Aktionspotenzial-Salven (Bursts) der RGCs, die durch Ruheperioden separiert sind, wurden ausführlich *in vitro* und *in vivo* charakterisiert und ähneln einer „Welle“, die sich über die Retina ausbreitet. Die entscheidende Frage ist, ob und wie diese koordinierte Aktivität der Retina die Verfeinerung der Konnektivität im visuellen System und kortikale Oszillationen beeinflusst. In einer bahnbrechenden Studie zeigten Mooney und Kollegen, dass spontane retinale Aktivität über den optischen Nerv zum *Corpus geniculatum laterale* weitergeleitet wird und dort Bursts elektrischer Aktivität antreibt (Mooney et al. 1996). Zudem scheinen retinale Wellen eine instruierende Rolle in der Entwicklung und Verfeinerung der retinogeniculaten/retinocollicularen Konnektivität zu spielen. Außerdem wurden anormale Muster retinaler Aktivität vor dem Beginn des Sehens als Ursache für eine Fehlentwicklung

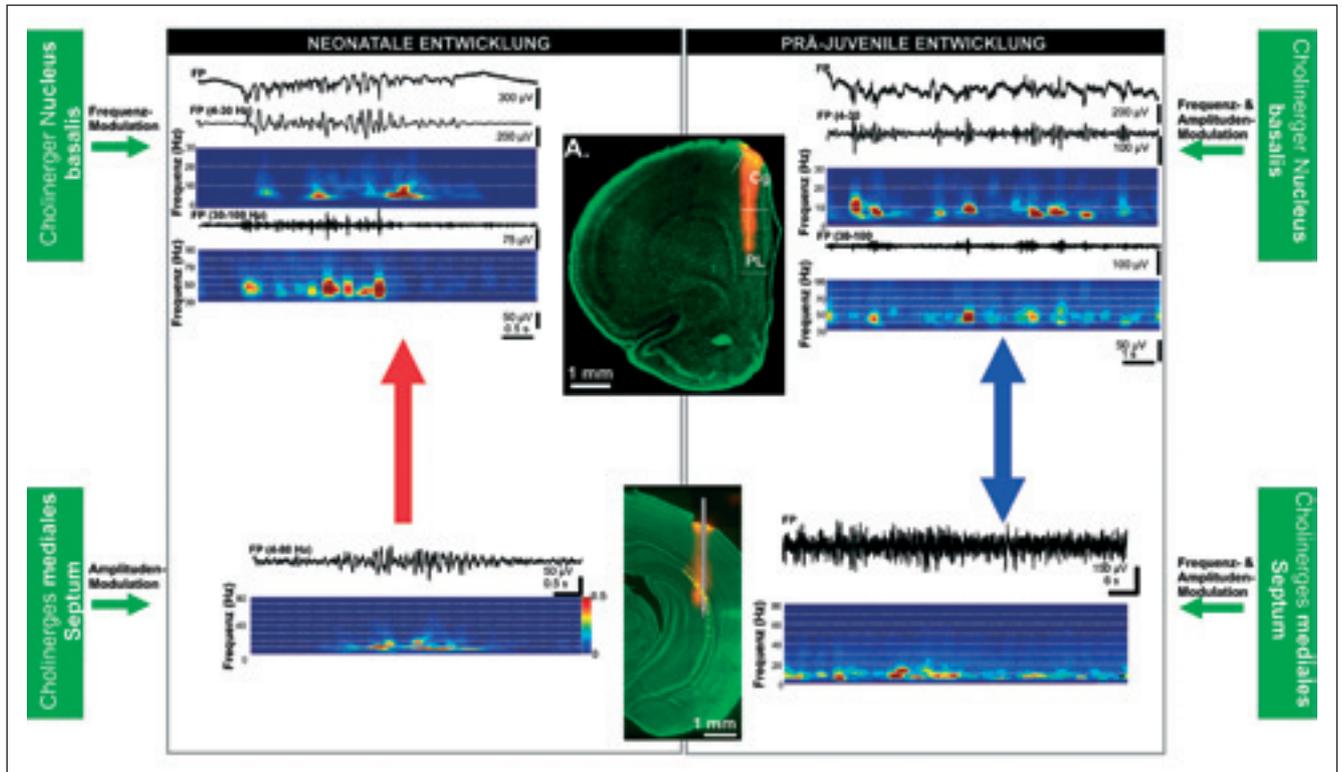


Abb. 3: Osillatorische Aktivitätsmuster in präfrontal-hippocampalen Netzwerken in der Ratte, sowie deren zugrunde liegende Mechanismen während der neonatalen und präjuvenilen Entwicklung. In der neonatalen Entwicklung treten sogenannte „*nested gamma spindle bursts*“ (NG) auf. Diese sind typische Aktivitätsmuster diskontinuierlicher Aktivität im PFC und bestehen aus spindelförmigen Feldoszillationen mit überlagerten Gamma-Episoden. Sie werden durch diskontinuierliche Oszillationen im Theta-Frequenzband im CA1 -Areal des intermediären und ventralen HP gesteuert. Mit fortschreitender Reifung entwickeln sich kontinuierliche Theta-Gamma-Oszillationen und beeinflussen wechselseitig präfrontal-hippocampale Netzwerke. Das präfrontal-hippocampale Netzwerk wird stark durch subkortikale cholinerge Projektionen moduliert, obwohl die Auswirkungen altersabhängig sind. Modifiziert aus Brockmann et al. 2011 und Janiesch et al. 2011.

der geniculocorticalen Vernetzung entdeckt. Diese Effekte scheinen unabhängig von der Fehlformation der retinogeniculaten Projektionen zu sein. Simultane *in vivo* Ableitungen der retinalen und V1-Aktivität zeigten, dass retinale Bursts SBs in neugeborenen Ratten auslösen (Hanganu et al. 2006). Interessanterweise spiegelt die räumliche Verteilung der SBs die fehlende säulenartige Topografie im V1 von Nagern wider. In Spezies, die eine säulenartige Organisation des V1 aufweisen, wie z.B. Frettchen, formen retinale Wellen auch die Auftrennung in okuläre Dominanzsäulen (ODC). Aufgrund dieser Ergebnisse ist es interessant, über die Rolle dieser präzise synchronisierten und peripherie-verbundenen Aktivitätsmuster in kortikalen Arealen während der präkritischen Perioden zu spekulieren. Eine Blockade des peripheren Inputs in das visuelle und somatosensorische System führt zu einer Abnahme kortikaler Aktivität im V1 bzw. S1. Unglücklicherweise waren diese Manipulationen irreversibel und akut. Ein überzeugenderer Beweis für die Notwendigkeit früher Aktivität der sensorischen Peripherie während der präkritischen Periode

für die Ausbildung von zugehöriger Wahrnehmung wäre es, eine reversible Blockade zeitlich begrenzt auf die präkritische Periode durchzuführen. Ob diese Manipulation, gefolgt von einer normalen kritischen Periode, ausreichend ist, um sensorische Leistungen und die damit verbundene kortikale Topografie zu beeinflussen, bleibt zu klären. Auf der anderen Seite gibt es kaum Daten für die frühe periphere Aktivierung und frühe kortikale Synchronisationen während der präkritischen Periode in auditorischen und olfaktorischen Systemen. Es ist derzeit nicht bekannt, ob sie ähnliche Entwicklungsmechanismen wie die visuellen und somatosensorischen Systeme aufweisen.

Es gibt einige Hinweise, dass frühe kortikale Aktivität nicht ausschließlich von der sensorischen Peripherie ausgelöst und moduliert wird. Erstens führte die Abschirmung von sensorischen Inputs durch Durchtrennung des Rückenmarks zu einer Verminderung, aber nicht zu einer kompletten Unterdrückung der kortikalen Aktivität im S1 (Khazipov et al. 2004). Zweitens blieben Oszillationen im Barrel-Kortex der

neugeborenen Ratte nach der Blockade der Aktionspotenzialübertragung vom Ansatz der Vibrissen bestehen. Drittens blieb auch in der Abwesenheit von retinalen Wellen die kortikale Aktivität im V1 bestehen, obwohl sie in geringerer Anzahl und mit niedrigerer Amplitude auftrat. Die Anwesenheit von koordinierter Aktivität in sensorischen Kortices nach De-Affferenzierung deutet auf einen anderen endogenen (kortikalen und/oder subkortikalen) Auslöser hin, der zur Generierung und Modulation der Aktivität beiträgt. Eine Quelle der oszillatorischen Aktivität in sensorischen Kortices könnte der Thalamus sein. Während der ersten postnatalen Woche zeigen Mäuse mit genetisch gestörten retinalen Wellen abnormale geniculocortikale Verbindungen, während die retinogeniculaten Verbindungen intakt bleiben. Als Relaisstation überträgt der Thalamus die Aktivität von der Peripherie zum Kortex. Auch wurde gezeigt, dass thalamische, oszillatorische Aktivität eng verbunden ist mit diskontinuierlichen Oszillationen im S1 (Khazipov et al. 2004; Minlebaev et al. 2011). Verschiedene andere subkortikale Kerne,

cholinerg, serotonerg und dopaminerg, tragen gleichermaßen zur Generierung kortikaler, oszillatorischer Rhythmen während der neonatalen Entwicklung bei. Andererseits könnten oszillatorische Rhythmen intrinsisch während der Entwicklung in primären sensorischen Kortices erzeugt werden. Transient exprimierte neuronale Populationen (z.B. Subplate Neuronen) koordinieren die neonatalen Aktivitätsmuster und ermöglichen ihre säulenartige Synchronisation. Diese frühe Organisation kortikaler Schaltkreise trägt eventuell dazu bei, die adulte Architektur aufzubauen. In der Abwesenheit von Subplate Neuronen werden wegen erhöhter unkorrelierter Aktivität zwischen einwachsenden thalamischen Axonen und kortikalen Zielneuronen in Lamina IV ODCs in jungen Katzen nicht ausgebildet.

Die korrekte Wahrnehmung der Umgebung hängt nicht nur von verlässlicher unisensorischer Verarbeitung ab, sondern benötigt auch die Integration von verschiedenen sensorischen Modalitäten. Das Zusammenspiel von unterschiedlichen Sinnen ist eine sehr effiziente Strategie, um verhaltensrelevante Stimuli zu verstärken (Stein 2012). Integration von visuellen und taktilen Stimuli in eine kohärente Wahrnehmung ist zwingend erforderlich für unser alltägliches Leben, besonders während visuell gesteuerter Handlungen. Dies kann beeindruckend am Beispiel der Wahrnehmungssillusion des „Gummi-Arms“ demonstriert werden: Eine Armattrappe, die mit dem eigenen Körper gleich ausgerichtet und taktil gleichzeitig mit der eigenen Hand stimuliert wird, wird als zum eigenen Körper gehörend wahrgenommen (Botvinick und Cohen 1998). Ursprünglich wurde angenommen, dass die Integration von Inputs zwischen verschiedenen Sinnen einem hierarchisch organisierten System folgt und hauptsächlich höhere kortikale Areale und einige subkortikale Kerne involviert. Neuere Daten zeigen jedoch, dass primäre sensorische Kortices, die traditionell als unisensorisch galten, auch cross-modal aktiviert werden können. Im Erwachsenenalter ist diese Aktivierung auf die Modulation von oszillatorischer Aktivität in primären sensorischen Kortices angewiesen. Gleichzeitige Präsentation von zwei Stimuli formt die Intensität und Phase der oszillatorischen Aktivität und ermöglicht die flexible Modulation der Stärke der Antwort.

Im Gegensatz zur unisensorischen Entwicklung, ist die Reifung der multisensorischen Prozessierung viel weniger verstanden (Abbildung 2). Jedoch deuten die verfügbaren Daten darauf hin, dass erfahrungsabhängige elektrische Aktivität während definierter Entwicklungsperioden (kritische

Perioden) benötigt wird. Beispielsweise sind Patienten mit kongenital-binocularem Katarakt depriviert von normalen Sehmustern, was zu einer reduzierten audio-visuellen Interaktion (audio-visuellen Sprachwahrnehmung) im späteren Leben führt, obwohl die visuellen Fähigkeiten unbeeinflusst bleiben. Räumliche Information, die in multisensorischen Stimuli beinhaltet ist, wird kombiniert und in ein cross-modales, internes Referenzsystem kartiert, vergleichbar zu dem in unisensorischen Netzwerken. Ob spontane, erfahrungsunabhängige Aktivität für die Entwicklung cross-modaler kortikaler Karten eine ähnliche Rolle spielt wie für die Entwicklung der unisensorischen Topografie ist unklar.

Hirnrhythmen in „kognitiven“ Netzwerken während der Entwicklung: Reifung mnemonischer und ausführender Fähigkeiten

Während elektrische Aktivitätsmuster die Reifung sensorischer Systeme kontrollieren, ist ihre Rolle bei der Entwicklung von neuronalen Netzwerken für kognitive Prozesse nur wenig erforscht. Im adulten Gehirn werden während Lern- oder Gedächtnisaufgaben mehrere kortikale und subkortikale Netzwerke aktiviert. Besonders wichtig ist hier die funktionelle Kopplung zwischen dem PFC und dem Hippocampus (HP), deren oszillatorische Rhythmen die neuronale Aktivität zeitlich regulieren und als neuronaler Code für verschiedene Gedächtniselemente oder -einheiten fungieren (Lisman und Buzsaki 2008).

Wenn man die unterschiedlichen Funktionsprinzipien, strukturelle Organisation und Ontogenese von PFC und HP im Vergleich zu sensorischen Systemen betrachtet, stellt sich die Frage, ob die Mechanismen für Reifung und Entwicklung der präfrontal-hippokampalen Netzwerke sich von den oben beschriebenen sensorischen Netzwerken unterscheiden. Während der ersten postnatalen Woche zeigen sowohl PFC als auch HP von Nagetieren diskontinuierliche Aktivitätsmuster, von denen einige aufgrund ihrer typischen Frequenzverteilungen jeweils charakteristisch für PFC oder HP sind (Abbildung 3). Die neonatale oszillatorische Aktivität im PFC wird von hippokampaler Aktivität im Theta-Frequenzbereich angetrieben und kontrolliert (Brockmann et al. 2011). Mit weiterer Reifung verändern sich die Aktivitätsmuster im jugendlichen Alter hin zu adulter kontinuierlicher oszillatorischer Aktivität, mit sich von da an gegenseitig antreibenden präfrontal-hippokampalen Netzwerken. Die altersabhängige

Kontrolle von präfrontaler Aktivität durch hippokampale Rhythmen unterstützt die Hypothese von kritischen Entwicklungszeitfenstern für neuronale Netzwerke, die in kognitiver Verarbeitung involviert sind. Man könnte entsprechend spekulieren, dass ohne die frühe hippokampale Kontrolle, die präfrontale Vernetzung verzögert oder sogar beeinträchtigt wäre, was eine verminderte Gedächtnisleistung zur Folge haben könnte. Diese Hypothese muss noch durch eine kausale Verknüpfung von frühen Aktivitätsmustern während definierter Entwicklungsperioden mit späterer Verhaltensausführung bestätigt werden. Neue Studien haben gezeigt, dass eine Störung der funktionellen Kopplung zwischen PFC und HP während der neonatalen Entwicklung von Nagern zu Beeinträchtigungen des Wiedererkennungsgedächtnisses im jugendlichen Alter führt.

Wahrscheinlich werden die oszillatorischen Rhythmen in Netzwerken, die für kognitive Verarbeitung verantwortlich sind, ähnlich wie in sensorischen Systemen nicht nur durch einen einzigen Prozess ausgelöst oder moduliert (z.B. hippokampaler Antrieb), sondern durch mehrere Mechanismen. Um optimale Flexibilität von Informationsverarbeitung sicherzustellen, muss der PFC, der unidirektional vom hippokampalen Theta-Rhythmus angetrieben wird, dem HP Feedback geben. Weil dies nicht direkt geschieht, könnten andere Hirnregionen, wie der entorhinale Kortex oder einige Kerne des Thalamus, daran beteiligt sein. Andererseits könnten auch neuromodulatorische Inputs des cholinergen Vorderhirns, der serotonergen Raphe-Kerne und des dopaminergen ventralen Tegmentums, welches die Funktion adulter präfrontal-hippokampaler Netzwerke kontrolliert, ebenfalls ihre Reifung beeinflussen. Tatsächlich verstärken einwachsende cholinerge Projektionen über muskarinerge Rezeptoren Gamma-Oszillationen im neonatalen PFC und führen den Übergang von langsamen Rhythmen mit großer Amplitude zu schnellen kontinuierlichen Rhythmen mit kleiner Amplitude in jugendlichen präfrontal-hippokampalen Netzwerken herbei (Abbildung 3).

Ausblick

Anhand mehrerer Beispiele haben wir versucht, die Beteiligung früher Hirnrhythmen an der Entwicklung von Konnektivität und der Entstehung spezifischer Funktionen aufzuzeigen. Diese initialen, experimentellen Beweise sind größtenteils korrelativ, und ein kausaler Zusammenhang zwischen Beeinflussung von neonatalen, oszillatorischen Aktivitätsmustern und Veränderungen von



späterer Hirnarchitektur und Verhalten muss noch erforscht und etabliert werden. Umso wichtiger sind die aktuellen Bemühungen, die Rolle früher Hirnrhythmen für neurologische und neuropsychiatrische Erkrankungen zu verstehen. Mehrere Krankheiten wie z.B. Schizophrenie haben ihren Ursprung während der frühen Hirnentwicklung und werden mit Symptomen assoziiert, die erst im Erwachsenenalter auftreten und mit abnormer Synchronisation und Kommunikation zwischen verschiedenen Hirnarealen korrelieren. Es ist verlockend zu spekulieren, dass die Pathologie der Krankheit durch abnorme Ausreifung entsprechender neuronaler Netzwerke unter dem Einfluss modifizierter Hirnrhythmen verursacht wird. Zukünftige Studien werden uns ermöglichen, noch besser der faszinierenden Melodie des neonatalen Gehirns zuhören zu können.

Literatur

- Botvinick, M. und Cohen, J. (1998): Rubber hands 'feel' touch that eyes see. *Nature* 391: 756.
- Brockmann, M.D., Poschel, B., Cichon, N. und Hanganu-Opatz, I.L. (2011): Coupled Oscillations Mediate Directed Interactions between Prefrontal Cortex and Hippocampus of the Neonatal Rat. *Neuron* 71: 332-347.
- Buzsáki, G. (2006): *Rhythms of the brain*. Oxford University Press.
- Dupont, E., Hanganu, I.L., Kilb, W., Hirsch, S. und Luhmann, H.J. (2006): Rapid developmental switch in the mechanisms driving early cortical columnar networks. *Nature* 439:79-83.
- Hanganu, I.L., Ben Ari, Y. und Khazipov, R. (2006): Retinal waves trigger spindle bursts in the neonatal rat visual cortex. *J Neurosci* 26: 6728-6736.
- Hrbek, A., Karlberg, P. und Olsson, T. (1973): Development of visual and somatosensory evoked responses in pre-term newborn infants. *Electroencephalogr Clin Neurophysiol* 34: 225-232.
- Hubel, D.H. und Wiesel, T.N. (1965): Receptive fields and functional architecture in two non-striate visual areas (18 and 19) of the cat. *J Neurophysiol* 28: 229-289.
- Khazipov, R. und Luhmann, H.J. (2006): Early patterns of electrical activity in the developing cerebral cortex of humans and rodents. *Trends Neurosci* 29: 414-418.
- Khazipov, R., Sirota, A., Leinekugel, X., Holmes, G.L., Ben-Ari, Y. und Buzsáki, G. (2004): Early motor activity drives spindle bursts in the developing somatosensory cortex. *Nature* 432: 758-761.
- Lamblin, M.D., Andre, M., Challamel, M.J., Curzi-Dascalova, L., d'Allest, A.M., De Giovanni, E., Moussalli-Salefranque, F., Navelet, Y., Plouin, P., Radvanyi-Bouvet, M.F., Samson-Dollfus, D. und Vecchierini-Blineau, M.F. (1999): [Electroencephalography of the premature and term newborn. Maturational aspects and glossary]. *Neurophysiol Clin* 29: 123-219.
- Lisman, J. und Buzsáki, G. (2008): A neural coding scheme formed by the combined function of gamma and theta oscillations. *Schizophr Bull* 34: 974-980.
- Milh, M., Kaminska, A., Huon, C., Lapillonne, A., Ben Ari, Y. und Khazipov, R. (2007): Rapid cortical oscillations and early motor activity in premature human neonate. *Cereb Cortex* 17: 1582-1594.
- Minlebaev, M., Colonnese, M., Tsintsadze, T., Sirota, A. und Khazipov, R. (2011): Early gamma oscillations synchronize developing thalamus and cortex. *Science* 334: 226-229.
- Mooney, R., Penn, A.A., Gallego, R. und Shatz, C.J. (1996): Thalamic relay of spontaneous retinal activity prior to vision. *Neuron* 17: 863-874.
- Stein, B.E. (2012): *The new handbook of multisensory processing*. The MIT Press.
- Tokariev, A., Palmu, K., Lano, A., Metsaranta, M. und Vanhatalo, S. (2012): Phase synchrony in the early preterm EEG: development of methods for estimating synchrony in both oscillations and events. *Neuroimage* 60: 1562-1573.
- Woolsey, T.A. und Van der Loos, H. (1970): The structural organization of layer IV in the somatosensory region (SI) of mouse cerebral cortex. The description of a cortical field composed of discrete cytoarchitectonic units. *Brain Res* 17: 205-242.
- Yang, J.W., Hanganu-Opatz, I.L., Sun, J.J. und Luhmann, H.J. (2009): Three patterns of oscillatory activity differentially synchronize developing neocortical networks in vivo. *J Neurosci* 29: 9011-9025.

Kurzbiografien

Kay Sieben studierte Pharmazie an der Albert-Ludwigs-Universität Freiburg und Molekularbiologie an der Universität Hamburg. Er begann seine Promotion 2010 in der Arbeitsgruppe „Entwicklungsneurophysiologie“ von Prof. Dr. Ileana Hanganu-Opatz im Zentrum für molekulare Neurobiologie Hamburg (ZMNH) und ist Student in der Neurodapt-Graduiertenschule sowie Mitglied des Sonderforschungsbereichs 936.

Henrike Hartung studierte Humanbiologie an der Philipps-Universität Marburg und Neurowissenschaften an der University of Oxford. 2008 promovierte sie am Institut für Pharmakologie in Oxford, wo sie bis 2011 als Postdoctoralresearchassistentin arbeitete. Seit Januar 2012 ist sie wissenschaftliche Mitarbeiterin am ZMNH in der Arbeitsgruppe „Entwicklungsneurophysiologie“ von Prof. Dr. Ileana Hanganu-Opatz und Mitglied des Sonderforschungsbereichs 936.

Amy Wolff studierte Psychologie an der University of Otago, Dunedin, Neuseeland. 2011 promovierte sie in Neurowissenschaften an der University of Otago. Seit 2012 Postdoc am ZMNH in der Arbeitsgruppe „Entwick-

lungsneurophysiologie“ von Prof. Dr. Ileana Hanganu-Opatz.

Ileana Hanganu-Opatz studierte Biologie und Biochemie an der Universität Bukarest (Rumänien). 1998 Diplomarbeit am Universitätsklinikum Hamburg-Eppendorf (UKE). 2002 Promotion (Dr. rer. nat.) an der Heinrich-Heine-Universität Düsseldorf. 2002-2005 Postdoktorandin an der Johannes-Gutenberg-Universität Mainz. 2005-2006 Postdoktorandin an INMED, INSERM Marseille bei Prof. Dr. Y. Ben-Ari. 2007-2008 Wissenschaftliche Mitarbeiterin an der Universität Mainz. Seit 2008 Leiterin der BMBF- und Emmy Noether-geförderten Forschergruppe „Entwicklungsneurophysiologie“ am Zentrum für Molekulare Neurobiologie, UKE. 2009 Habilitation in Physiologie. Seit 2009 Universitätsprofessorin (W2) am UKE.

Korrespondenzadressen

Kay Sieben

Entwicklungsneurophysiologie
Zentrum für Molekulare Neurobiologie
Universitätsklinikum Hamburg-Eppendorf
Falkenried 94, 20251 Hamburg
Tel.: +49 40 7410 56597
Fax: +49 40 7410 58925
E-Mail: kay.sieben@zmnh.uni-hamburg.de

Dr. Henrike Hartung

Entwicklungsneurophysiologie
Zentrum für Molekulare Neurobiologie
Universitätsklinikum Hamburg-Eppendorf
Falkenried 94, 20251 Hamburg
Tel.: +49 40 7410 56597
Fax: +49 40 7410 58925
E-Mail: henrike.hartung@zmnh.uni-hamburg.de

Dr. Amy Wolff

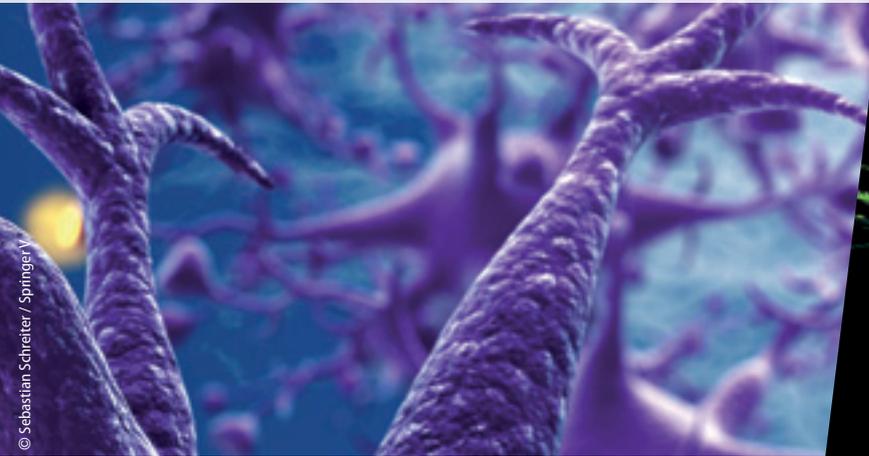
Entwicklungsneurophysiologie
Zentrum für Molekulare Neurobiologie
Universitätsklinikum Hamburg-Eppendorf
Falkenried 94, 20251 Hamburg
Tel.: +49 40 7410 56597
Fax: +49 40 7410 58925
E-Mail: amy.wolff@zmnh.uni-hamburg.de

Prof. Ileana Hanganu-Opatz

Entwicklungsneurophysiologie
Zentrum für Molekulare Neurobiologie
Universitätsklinikum Hamburg-Eppendorf
Falkenried 94, 20251 Hamburg
Tel.: +49 40 7410 58966
Fax: +49 40 7410 58925
E-Mail: hangop@zmnh.uni-hamburg.de
Website: www.zmnh.uni-hamburg.de/zmnh/groups/hanganu/hanganu

© Springer-Verlag GmbH 2013

Kommt nach der Genom-Revolution die Konnektom-Revolution?



Sebastian Seung

Das Konnektom – Erklärt der Schaltplan des Gehirns unser Ich?

Stehen wir am Beginn einer wissenschaftlichen Revolution? Wird es den Hirnforschern in absehbarer Zeit gelingen, die Gesamtheit aller Verschaltungen in unserem Denkorgan zu entschlüsseln? Und werden sie damit das Geheimnis unseres Denkens und Fühlens lüften, unser Ich und unser Bewusstsein erklären können?

Sebastian Seung, Professor am Massachusetts Institute of Technology, hat sich auf die Suche nach der biologischen Basis unserer Identität begeben. Seiner Überzeugung nach verbirgt sie sich im Muster der Verbindungen zwischen den Neuronen im Gehirn, das sich im Laufe unseres Lebens, wenn wir wachsen und lernen, allmählich verändert. Im Konnektom, wie man diesen Verschaltungsplan des Gehirns nennt, trifft unser genetisches Erbe sich mit unserer Lebenserfahrung – hier kommen Anlage und Umwelt zusammen.

In klarer und erfrischender Sprache beschreibt Seung die erstaunlichen technischen Fortschritte, die uns bald helfen werden, Konnektome zu kartieren. Er geht auch der Frage nach, ob diese Karten uns eines Tages erlauben könnten, unser Gehirn in einem Computer „hochzuladen“ und damit eine Art von Unsterblichkeit zu erlangen. **Willkommen in der Zukunft der Neurowissenschaften!**

2013, Etwa 305 S. 53 Abb. Geb.

ISBN 978-3-642-34294-3

► € (D) 24,99 | € (A) 25,69 | *sFr 31,50

„Das Konnektom ist ein mutiges Buch. Sebastian Seung scheut sich nicht, auch in Bereiche vorzudringen, in denen sich viele andere Wissenschaftler eher unwohl fühlen. Er untersucht die These, dass es die Gesamtheit der neuronalen Verbindungen ist, die bestimmt, wer wir sind, in all ihren Facetten, und er tut dies mit außergewöhnlicher Einsicht und einem breiten neuro-wissenschaftlichen Verständnis.“

Winfried Denk, Max-Planck-Institut für Medizinische Forschung, Heidelberg

„Ein Meilenstein, wunderbar geschrieben. Kein anderer Forscher ist so tief in den Gehirndschungel eingedrungen und taucht nun wieder auf, um uns dessen Geheimnisse kundzutun.“
David Eagleman, Autor von „Inkognito“



Connectomics: Neue Methoden zur dichten Rekonstruktion neuronaler Schaltkreise

Moritz Helmstaedter

Zusammenfassung

Das Nervensystem zeichnet sich durch eine besonders komplexe Zell-zu-Zell-Interaktion aus, welche vorwiegend durch chemische Synapsen erfolgt. Die Struktur dieses interzellulären Netzwerks zu kartieren ist eine wesentliche Herausforderung der Neurowissenschaften. Das in den letzten Jahren formierte Feld der Connectomics hat sich die methodische Aufgabe gestellt, die dichte Rekonstruktion immer größerer Nervenzellnetzwerke zu ermöglichen. Hierzu dienen automatisierte Volumenelektronenmikroskopie-Techniken für die Bildgebung. Die wesentliche Hürde ist jedoch noch immer die Datenrekonstruktion, für welche inzwischen ungewöhnliche Wege der Massenrekonstruktion mittels Schwarmintelligenz und Online-Computerspielen verfolgt werden.

Abstract

Connectomics: New methods for the dense reconstruction of neuronal circuits.
The nervous system is characterized by extremely complex cell-to-cell interactions which primarily occur via chemical synapses. Mapping the structure of these intercellular networks is one of the major challenges in Neuroscience. The new field of *Connectomics* which has been formed over the last years aims at the dense reconstruction of increasingly comprehensive nerve cell networks. Automated volume electron microscopy techniques are employed for image acquisition. A major obstacle, however, is data reconstruction, for which unusual solutions such as mass reconstruction by crowd sourcing and online computer games are currently pursued.

Keywords: connectomics; electron microscopy; neuronal circuits; image analysis; retina

Einleitung

Die Vermessung neuronaler Schaltkreise ist von jeher ein besonders wichtiges Ziel der Neurowissenschaften. Methodisch stellt sich die Herausforderung, Synapsen zu identifizieren und die beteiligten prä- und postsynaptischen Nervenzellfortsätze bis zu ihrem Ursprung (zumeist dem Zellkörper) zurückzuverfolgen (Abbildung 1A). Diese Aufgabe ist dadurch erheblich erschwert, dass Nervengewebe in fast allen Strukturen, jedenfalls im Zentralnervensystem, aus einer extrem dichten Packung von Nervenzellfortsätzen besteht. Das Gewebe ist so dicht, dass die Darstellung des gesamten lokalen Netzwerks in einem größeren Stück Nervengewebe lichtmikroskopisch unmöglich ist (Abbildung 1B). Daher war es methodisch von entscheidender Bedeutung, hochselektive Nervenzelldarstellungen zu gewinnen, wie sie die Silberfärbemethode Golgis vor mehr als 100 Jahren darstellte, und

wie sie die intrazellulären Farbstoffinjektionen seit bald 50 Jahren ermöglichten. Indem nur ein sehr kleiner Bruchteil der Nervenzellen dargestellt wurde (nur jede zehntausendste bis zu einer millionsten Nervenzelle), konnten Dendriten und Axone einzelner Nervenzellen rekonstruiert und synaptische Verschaltungen vorhergesagt oder nachgewiesen werden.

Um aber Nervenzellnetzwerke *dicht* zu rekonstruieren, das heißt, in einem gegebenen Volumen einen Großteil der Nervenzellfortsätze und ihrer synaptischen Verschaltungen zu kartieren, standen der Neurowissenschaft lange Zeit keine geeigneten Methoden zur Verfügung. Nervenzellfortsätze können sehr schmal werden, bis zu wenigen Dutzend Nanometern Durchmesser – und Nervenzellen erstrecken sich typischerweise über Hunderte Mikrometer oder gar mehrere Millimeter. Damit ergibt sich eine räumliche Skala, die hohe Auflösung über große Distanzen verlangt. Während Elektronenmikroskope

die benötigte Auflösung liefern, war die Darstellung der benötigten Volumina nur mit erheblichem Aufwand möglich: die Serienschicht-Transmissionselektronenmikroskopie (ssTEM) bedeutete, Tausende ultradünne Gewebeschnitte einzeln abzubilden und dann zu einem Bildvolumen zusammenzufügen. Lediglich für einen kompletten Schaltkreis wurde dies erfolgreich durchgeführt: die Rekonstruktion des *C. Elegans*-Konnektoms (White, Southgate et al. 1986), welches die Verschaltung von 302 Nervenzellen beschrieb, und dessen Erstellung 15 Jahre benötigte.

In Anbetracht dieser methodischen Grenzen war die Entwicklung automatisierter Volumen-Elektronenmikroskopietechniken im vergangenen Jahrzehnt ein erheblicher Durchbruch für die Analyse neuronaler Schaltkreise. Diese methodischen Fortschritte sollen im Folgenden zusammengefasst werden. Während die Bildgebungstechniken bereits weit entwickelt sind, stellt die Rekonstruktion der Nervenzellnetzwerke aus den Bilddaten weiterhin eine erhebliche Hürde dar, für deren Überwindung ungewöhnlicher Einsatz von menschlicher Schwarmintelligenz und Computern die bisher effektivste Lösung anbietet.

„Volumen“-Elektronenmikroskopie

In großen Teilen des Nervensystems ist das Nervenzellnetzwerk räumlich ungerichtet, isotrop. Die Hirnrinde der Säugetiere beispielsweise hat zwar eine radiale Vorzugsrichtung, die sich ontogenetisch erklärt, und an die sich die Apikaldendriten der Pyramidenzellen halten – für Axone aber, welche 90 Prozent der Nervenzellfortsätze bilden, ist eine Vorzugsrichtung mehrheitlich nicht vorhanden. Diese Isotropie aber bedeutet, dass die Bildgebung des Nervenzellgewebes alle drei räumlichen Dimensionen möglichst gleich behandeln sollte. Jedenfalls bestimmt in dieser Situation die kürzeste räumliche Dimension die Komplexität des dargestellten Nervenzellnetzwerks. Für neokortikales Gewebe zum Beispiel ist ein Bildvolumen von 2 mm x 2 mm x 75 µm viel weniger hilfreich als eines von 0.5 mm x 0.5 mm x 0.5 mm Größe, da letzteres einige Nervenzellschaltkreise komplett enthält, ersteres aber keine einzige gesamte Nervenzelle.

Die heutzutage in der *Connectomics* verwendeten Elektronenmikroskopietechniken sind entweder effizientere Varianten der Serienschicht-Elektronenmikroskopie, oder En-Bloc-Techniken (s. auch Briggman und Bock 2012). Alle sind bisher nicht ex-



Abb. 1: Herausforderungen der dichten Rekonstruktion von Nervenzellnetzwerken. A) Die Analyse synaptischer Schaltkreise erfordert Synapsendetektion, und die korrekte Verfolgung der prä- und postsynaptischen Neuriten zu den zugehörigen Zellkörpern. B) Neuropil ist typischerweise so dicht gepackt, dass konventionelle lichtmikroskopische Methoden eine Darstellung aller Nervenzellen nicht erlauben. Das skizzierte Volumen entspricht etwa dem Auflösungsvolumen konventioneller Lichtmikroskopie, es kann Dutzende Nervenfasern enthalten. C) Serielle Oberflächen-Rasterelektronenmikroskopie (SBEM) als Beispiel moderner Volumen-EM-Verfahren, die für die Connectomics Anwendung finden. A), B) aus Helmstaedter, Briggman et al. 2008; (C) Julia Kuhl und Winfried Denk mit freundlicher Genehmigung.

plizit 3-dimensional: Noch immer werden sukzessive 2-dimensionale Bilder aufgenommen, und das Gewebe wird entlang einer Achse geschnitten. Die Techniken unterscheiden sich hinsichtlich ihrer Auflösung, Geschwindigkeit und dem Grad der Datenisotropie. Erst nach Zusammenfügung aller gewonnenen Bilder entsteht ein Bildvolumen – nur in diesem Sinne sind diese Techniken also Volumenabbildungsmethoden.

ssTEM mit Hochgeschwindigkeits-Kameras (TEMCA, (Bock, Lee et al. 2011)): Diese Methode beruht weiterhin auf händisch gewonnenen ultradünnen Gewebeschnitten, beschleunigt aber die Bildaufnahme erheblich durch schnelle Kamera-Arrays. Die gewonnenen Volumina sind daher sehr anisotrop, die Auflösung in der Bildebene sehr hoch (~4 nm), in Schnittrichtung deutlich niedriger (~40-70 nm)

ssSEM mit automatisierter Schnittgewinnung: automatisierte Band-Kollektions-Ultramikrotomie (ATUM) (Hayworth, Kasthuri et al. 2006). Der wesentliche Vorteil ist hier die automatisierte Schneidetechnik, bei der die Gewebeschnitte wie auf einem Förderband auf ein elektronendichtes Band aufgezogen werden. Die Bildgebung erfolgt dann in einem zweiten Schritt mit Rasterelektronenmikroskopen (da das Förderband elektronendicht ist). Vorteil ist die verbesserte Schnittdicke (20-25 nm) und die Entkoppelung von automatisiertem Schneiden und Bildgebung, welche dadurch parallelisierbar wird.

Serielle Block-EM (SBEM) ((Denk und Horstmann 2004), Abbildung 1C): Bei dieser En-Bloc-Technik wird der Gewebekblock ungeschnitten in die Vakuumkammer des Elektronenmikroskops

eingbracht. In der Vakuumkammer ist ein Diamantmesser-Ultramikrotom installiert, welches automatisch die Oberfläche des Gewebekblocks abschneiden kann. Es wird nun zunächst die Oberfläche des Gewebekblocks mit Rasterelektronenmikroskopie abgebildet und dann die bereits dargestellte Oberfläche abgeschabt. Damit entfällt die Notwendigkeit, ultradünne Gewebeschnitte in das EM einzubringen. Die Volumina sind deutlich isotroper (z.B. 300 μm x 300 μm x 80 μm , (Briggman, Helmstaedter et al. 2011)), und die Pixelgröße ca. 12 nm x 12 nm x 25 nm.

FIB-SEM: bei dieser En-Bloc-Technik ist das EM zusätzlich zum bildgebenden Elektronenstrahlgenerator mit einer Ionenkanone (focused ion beam, FIB) ausgestattet, die in einem Winkel von 50-90 Grad zum Elektronenstrahl justiert ist. Statt des Diamantmessers bei SBEM wird hier also ein Ionenstrahl genutzt, um die oberste Gewebeschicht nach Bildgebung abzdampfen. Vorteil ist die erheblich höhere Auflösung in Schneiderichtung (insgesamt bis zu 5 nm x 5 nm x 5 nm, (Knott, Marchman et al. 2008)). Bisher ist diese Technik allerdings auf Volumina bis zu ca. 50 μm x 50 μm x 50 μm beschränkt.

Datenrekonstruktion

Für die Vermessung von Nervenzellnetzwerken ist die Bildaufnahme nur der erste Schritt. Die beschriebenen Volumen-EM-Techniken liefern Bildvolumina, welche nur den Elektronen-Streukontrast repräsentieren (je nach Färbemethode wurden Bilipid-Membranen und Proteinaggregate mit Schwermetallverbindungen angereichert). In einem nächsten Schritt muss

also aus dem Grauwert-Bildvolumen eine Volumensegmentierung berechnet werden, welche für jeden Ort im Bildvolumen die Identität der Nerven- oder Gliazelle kodiert, zu der dieser Ort gehört (zudem enthalten die Volumina natürlich Blutgefäße, Endothel und Extrazellulärraum).

Die Analyse von EM-Bilddaten wurde schon immer manuell ausgeführt. Konventionell wurden die Plasmamembranen der Nervenzellfortsätze nachgezeichnet und daraus sukzessive Nervenzellvolumina rekonstruiert. Diese Rekonstruktion ist jedoch so langsam, dass auch kleinere Nervenzellnetzwerke Hunderttausende bis Millionen Arbeitsstunden verschlingen würden.

Daher war ein wichtiger Fortschritt zur schnelleren Rekonstruktion die Entwicklung effizienter Software, die manuelle Annotation erleichtert. Inzwischen gibt es hier für die verschiedenen EM-Bilddaten mehrere Anwendungen, die eine Google-Maps-artige Dateninteraktion mit Volumen- oder Skelettannotation verbinden (catmaid/openconnectome.org, Fiji/TrakEM2, KNOSSOS, s. (Helmstaedter und Mitra 2012) für eine Überblicksdarstellung). Diese Entwicklungen erreichten eine bis zu 50-fache Steigerung der Rekonstruktionseffizienz (Helmstaedter, Briggman et al. 2011).

Bei der Analyse manueller Annotationsergebnisse für die dichte Netzwerkrekonstruktion zeigte sich jedoch ein unerwartetes Problem: Selbst Experten irren, insbesondere werden Abzweigungen von Axonen übersehen. Offensichtlich stellt sich hier ein besonderes Problem der Dendritdichte: Während bei lichtmikroskopischen Daten die oft spezifisch gefärbten einzelnen

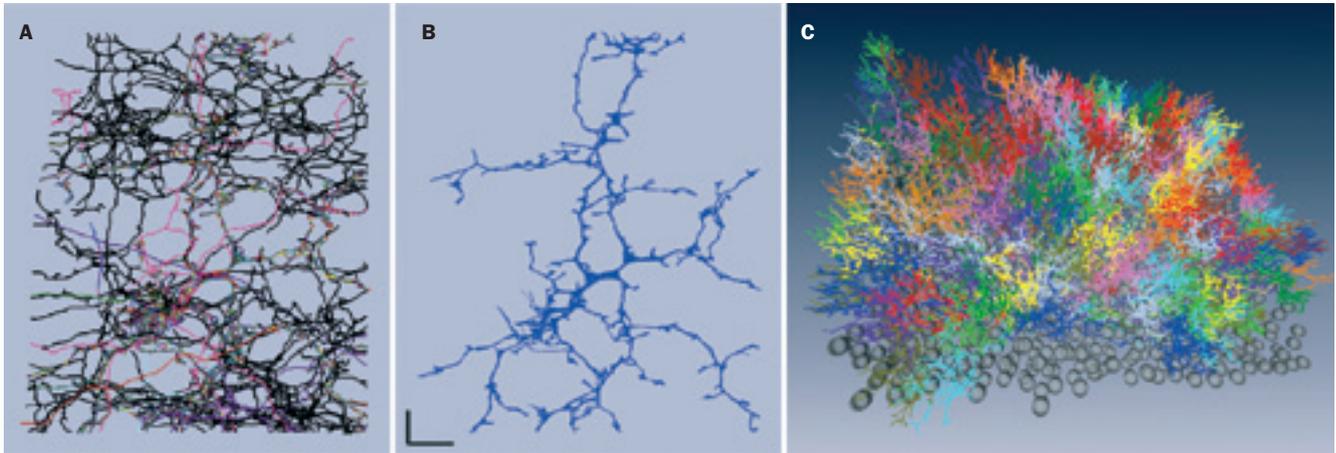


Abb. 2: Ergebnisse der Massenrekonstruktionen. A), B) Mehrfache Rekonstruktion einer Amakrinzelle in der Mausretina durch 50 Studenten (A), und Ergebnis der algorithmischen Konsensfindung für die selbe Zelle (B). C) Cross-validierte Rekonstruktion von 114 Stäbchen-Bipolarzellen in der Mausretina, entsprechend rund 1000 Arbeitsstunden. Nach (Helmstaedter, Briggman et al. 2011).

Nervenzellen mit geringen Fehlerraten rekonstruierbar sind, muss bei der dichten Rekonstruktion ständig (typischerweise nach 1-2 Mikrometern Pfadlänge) die Entscheidung getroffen werden, ob ein Fortsatz verzweigt, oder ob die vielen anderen sichtbaren Neuriten zu anderen Nervenzellen gehören. Eine solche Situation ist für manuelle Annotation besonders herausfordernd, da die Methodik hier an die Grenzen der konstanten menschlichen Aufmerksamkeit stößt. Es zeigte sich, dass die „Fehler“ der Experten zum größten Teil nicht an besonders schwierigen Datenpunkten, sondern an im Nachhinein offensichtlichen Stellen geschahen.

Das Problem der Fehlerkorrektur stellt sich bisher in allen Kombinationen aus Daten und Annotationssoftware, und es werden verschiedene Lösungsstrategien verfolgt. Typischerweise werden die Rekonstruktionen durch Korrekturlesen verbessert. Ein anderer Ansatz verzichtet auf die visuelle Überprüfung bereits erfolgter Rekonstruktionen, stattdessen rekonstruieren mehrere Annotatoren unabhängig voneinander die selbe Nervenzelle, und die gesammelten Annotationen werden dann algorithmisch zu einem optimalen Konsens zusammengefügt (RESCOP, (Helmstaedter, Briggman et al. 2011), Abbildung 2 A, B).

Natürlich werden für die Datenrekonstruktion auch direkt automatische Bildverarbeitungsansätze verfolgt. Es zeigte sich jedoch bald, dass die Volumen-EM-Daten des Nervengewebes besonders schwierig zu rekonstruieren sind. Automatische Algorithmen sind bis heute mehrere Größenordnungen fehleranfälliger als menschliche Annotatoren. Das Problem

ist vermutlich die hochkorrelierte Analyse: Jeder Rekonstruktionsfehler entlang eines Axons zwischen Synapse und Zellkörper verhindert die korrekte Zuordnung dieser Synapse. Die tolerierbaren Fehlerraten sind also extrem klein, weit jenseits der aktuell bei automatischer Bildsegmentierung

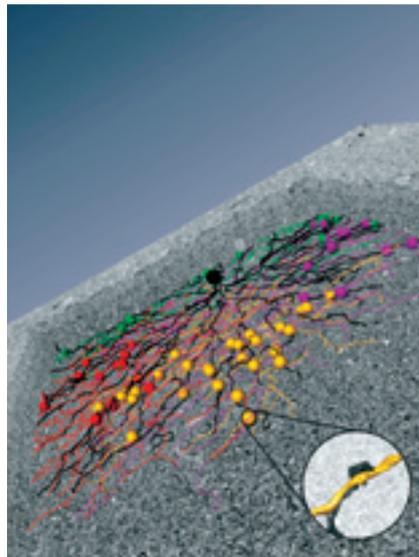


Abb. 3: Gezielte Schaltkreiskonstruktion des Richtungsselektivitäts-Schaltkreises in der Maus-Retina als Beispiel erster Connectomics-Ergebnisse. Eine starburst amacrine cell sowie die synaptischen Kontakte zu funktionell charakterisierten direction selective ganglion cells sind dargestellt. Das gesamte Datenvolumen war ca. 300 μm x 300 μm x 80 μm groß, in diesem wurden rund 30 Nervenzellen gezielt rekonstruiert. Vergrößert ist ein synaptischer Kontakt gezeigt. Nach Briggman, Helmstaedter et al. 2011.

erreichbaren. Daher verfolgen die heute verwendeten Rekonstruktionsansätze zu meist eine Kombination aus langreichweiger manueller und lokaler automatischer Analyse.

Um die massiven Bilddaten erfolgreich zu rekonstruieren, muss also eine große Zahl von Annotatoren zum Einsatz kommen. Für die Rekonstruktion von Schaltkreisen in der Retina sind mehr als zweihundert Studenten in Heidelberg und München tätig (Abbildung 2C). Diese Methoden skalieren offensichtlich nicht beliebig, und um weitere substanzielle Rekonstruktionserfolge zu erzielen, müssen deutlich effizientere Methoden verfolgt werden. Zu den aktuell entwickelten Ansätzen zählt dabei das online crowd sourcing, also der Versuch, die interessierte Öffentlichkeit online an der Datenanalyse zu beteiligen. Ein erster Versuch mit in Heidelberg gewonnenen Retina-Daten ist unter www.eyewire.org bereits öffentlich zugänglich (Seung, MIT), weitere solcher Ansätze sind in Entwicklung (z.B. www.brainflight.org, Max-Planck-Institut München).

Erste Erfolge der Connectomics

Die wesentlichen Herausforderungen der *Connectomics* sind, wie beschrieben, zunächst methodischer Natur. Es konnten aber bereits erste Beispiele für die Erkenntniskraft der Schaltkreisanalysen erbracht werden. In einer Studie zur synaptischen Verschaltung der Richtungsdetektion in der Mausretina wurden funktionelle Messungen mit SBEM kombiniert und die hochselektive Verschaltung der inhibitorischen richtungsselektiven Zellen (starburst amacrine cells) mit den dann ebenfalls rich-

tungsselektiven Ganglionzellen (direction selective ganglion cells) bewiesen (Briggman, Helmstaedter et al. 2011), siehe auch den Übersichtsartikel von Euler und Hauselt in Neuroforum 2012). In einer zweiten Studie wurde 2-Photonenmikroskopie mit serieller TEMCA-Mikroskopie kombiniert, um die Spezifität inhibitorischer Verschaltungen im visuellen Kortex zu untersuchen (Bock, Lee et al. 2011).

Interessanterweise stellen beide Studien Beispiele dar, wie die Kombination aus funktioneller Nervenzell-Charakterisierung und Volumenelektronenmikroskopie die nachfolgende Schaltkreisanalyse informiert und damit eine gezielte Netzwerkrekonstruktion erlaubt. Im Fall der Retina wurden lediglich rund dreißig Nervenzellen (von Tausenden, die in dem Volumen enthalten waren, Abbildung 3) rekonstruiert. Tatsächlich *dichte* Netzwerk-Rekonstruktionen werden aktuell für die Mausretina und weitere Systeme durchgeführt.

Ausblick

Die neuen Methoden der *Connectomics* liefern wichtige Informationen über die Struktur von Nervenzellverschaltungen. Diese Daten sind notwendig, um zu kompletterem Verständnis der Rechenkapazität von Nervenzellschaltkreisen zu kommen. Sie sind natürlich nicht hinreichend, nur in Kombination mit funktionellen Daten und in wohldefinierten Verhaltensparadigmen werden sie zu wesentlichen neuen Erkenntnissen über die Verrechnungseigenschaften neuronaler Systeme beitragen. Erhebliche

methodische Herausforderungen stellen sich noch für die Datenrekonstruktion. Dennoch scheint die Hoffnung berechtigt, dass Techniken der *Connectomics* in den nächsten Jahren ebenso selbstverständlich das methodische Repertoire vieler neurowissenschaftlicher Labore ergänzen können wie es andere Mikroskopietechniken heute bereits leisten.

Literatur

- Bock, D.D., Lee, W.C. et al. (2011): Network anatomy and in vivo physiology of visual cortical neurons. *Nature* 471 (7337): 177-182.
- Briggman, K.L. und Bock, D.D. (2012): Volume electron microscopy for neuronal circuit reconstruction. *Current opinion in neurobiology* 22 (1): 154-161.
- Briggman, K.L., Helmstaedter, M. et al. (2011): Wiring specificity in the direction-selectivity circuit of the retina. *Nature* 471 (7337): 183-188.
- Denk, W. und Horstmann, H. (2004): Serial block-face scanning electron microscopy to reconstruct three-dimensional tissue nanostructure. *PLoS Biol* (11): e329.
- Hayworth, K.J., Kasthuri, N. et al. (2006): Automating the Collection of Ultrathin Serial Sections for Large Volume TEM Reconstructions. *Microsc Microanal* 12 (Supp2): 86-87.
- Helmstaedter, M., Briggman, K.L. et al. (2008): 3D structural imaging of the brain with photons and electrons. *Curr Opin Neurobiol* 18 (6): 633-641.
- Helmstaedter, M., Briggman, K.L. et al. (2011): High-accuracy neurite reconstruction for high-throughput neuroanatomy. *Nature neuroscience* 14 (8): 1081-1088.
- Helmstaedter, M. und Mitra, P.P. (2012): Computational methods and challenges for

large-scale circuit mapping. *Current opinion in neurobiology* 22 (1): 162-169.

Knott, G., Marchman, H. et al. (2008): Serial section scanning electron microscopy of adult brain tissue using focused ion beam milling. *J Neurosci* 28 (12): 2959-2964.

White, J.G., Southgate, E. et al. (1986): The Structure of the Nervous System of the Nematode *Caenorhabditis elegans*. *Philos Trans R Soc Lond B BiolSci* 314: 1-340.

Kurzbiografie

Dr. med. Dipl. Phys. Moritz Helmstaedter, geboren 1978 in Berlin, ab 1998 Studium der Medizin und Physik an der Ruprecht-Karls-Universität Heidelberg, Promotion bei Prof. Dr. Bert Sakmann am Max-Planck-Institut für medizinische Forschung, Heidelberg, 2006-2011 ebendort wissenschaftlicher Mitarbeiter bei Prof. Dr. Winfried Denk, seit 2011 Forschungsgruppenleiter am Max-Planck-Institut für Neurobiologie, Martinsried.

Korrespondenzadresse

Dr. Moritz Helmstaedter
 Forschungsgruppe Struktur Neokortikaler Schaltkreise
 Max-Planck-Institut für Neurobiologie
 Am Klopferspitz 18
 82152 Martinsried
 Tel.: +49 89 85783690
 E-Mail: mhelmstaedter@neuro.mpg.de

© Springer-Verlag GmbH 2013

Einladung zur Mitgliederversammlung auf der 10. Göttinger Tagung der Neurowissenschaftlichen Gesellschaft (13. – 17. März 2013)

Termin: Donnerstag, 14. März 2013, 12.00 – 13.00 Uhr

Vorläufige Tagesordnung:

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



Vorschläge für weitere Tagesordnungspunkte reichen Sie bitte bis spätestens **15. Februar 2013** bei der Geschäftsstelle ein.

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



Aktuelle Informationen zur Forschungsförderung im Bereich neurologische und psychische Erkrankungen

www.gesundheitsforschung-bmbf.de/de/4657.php

Forschungsnetz zu psychischen Erkrankungen

Das Bundesministerium für Bildung und Forschung wird ein Forschungsnetz zu psychischen Erkrankungen etablieren, dessen vordringliche Aufgabe es ist, die Kooperation in den Bereichen der anwendungsorientierten Grundlagenforschung, der klinischen Forschung und der Versorgungsforschung zu verbessern. Fragestellungen mit hoher Versorgungsrelevanz, die zu einer Verbesserung der Prävention, Diagnose, Therapie und Nachsorge sowie des Verständnisses der Krankheitsmechanismen beitragen, stehen im Zentrum des Forschungsnetzes. Gefördert werden können beispielsweise Forschungsansätze zur präklinischen und zur klinischen Forschung, zu gesundheitsökonomischen Untersuchungen, zu epidemiologischen Fragestellungen und Versorgungsstudien zur Evidenzbasierung therapeutischer Maßnahmen. Die Frist zur Einreichung von Projektskizzen endet am 14. März 2013.

www.gesundheitsforschung-bmbf.de/de/4656.php

Korrespondenzadresse

PD Dr. Marlies Dorlöchter
DLR Projektträger des BMBF
Gesundheitsforschung
Heinrich-Konen-Str. 1
53227 Bonn
Tel.: +49 228 3821 1249
Fax: +49 228 3821 1257
E-Mail: marlies.dorloechter@dlr.de

Europäische und nationale Bekanntmachungen des Bundesministeriums für Bildung und Forschung

ERA-NET NEURON: Europäische Forschungsprojekte zu psychischen Erkrankungen

Das ERA-NET NEURON ist ein Zusammenschluss von Förderorganisationen aus Europa, Israel und Kanada, um Forschung im Bereich der krankheitsorientierten Neurowissenschaften voranzutreiben. Das Bundesministerium für Bildung und Forschung unterstützt diese internationale Maßnahme.

Die aktuelle Förderbekanntmachung des ERA-NET NEURON fokussiert auf psychische Erkrankungen. Forschungsprojekte zur Entstehung psychischer Erkrankungen sowie zu neuen Diagnose-, Therapie- und Rehabilitationsansätzen bei psychischen Erkrankungen sollen gefördert werden. Verbände aus drei bis fünf Forschergruppen unterschiedlicher Länder können sich mit einer Projektskizze bewerben. Die Frist zur Einreichung von Projektskizzen endet am 11. März 2013.

www.neuron-eranet.eu/en/414.php

JPND

EU Joint Programme - Neurodegenerative Disease Research (JPND) ist eine Initiative der EU-Mitgliedsstaaten, die das Verständ-

nis für Ursachen und Mechanismen neurodegenerativer Erkrankungen vertiefen und die Entwicklung von Diagnosemöglichkeiten, Therapie- und Präventionsverfahren durch transnationale Forschungsprojekte verbessern soll. Derzeit sind unter dem Schirm von JPND zwei Förderbekanntmachungen zur Antragstellung offen. Eine Ausschreibung fokussiert auf die Erforschung von genetischen, epigenetischen und umweltbedingten Faktoren als individuelle Risiko- und Schutzmechanismen bzw. als auslösende Ereignisse, die zur Erkrankung führen können. Weiterhin soll das Zusammenspiel dieser Faktoren sowie die Rolle umwelt- und verhaltensbedingter Modulatoren untersucht werden. Die zweite Ausschreibung zielt auf die Evaluation von Strategien und Interventionen der Gesundheitsversorgung bei neurodegenerativen Erkrankungen. Hier existieren derzeit große Unterschiede und eine starke Heterogenität zwischen den Gesundheits- und Sozialversorgungssystemen innerhalb der EU. Das Verständnis dieser Systeme soll durch die Darstellung, Analyse und Evaluation der Stärken und Schwächen der formalen und informellen Versorgungswege sowie von Versorgungsstrategien im Gesundheits- und Sozialbereich verbessert werden. Die Fristen zur Einreichung von Projektskizzen enden am 19. bzw. 21. März 2013.

Stipendien für die Teilnahme an der Göttinger Tagung 2013 vergeben

Die folgenden Bewerber wurden für ein Reisestipendium für die Teilnahme an der 10. Göttinger Tagung der Neurowissenschaftlichen Gesellschaft ausgewählt:

Luc Arnal, (New York, USA)
Karelle Benardis (Hannover, Deutschland)
Felix Benninger (Petach Tikva, Israel)
Verena Buchholz (Nijmegen, Niederlande)

Johanna Derix (Freiburg, Deutschland)
Erhan Genc (Bochum, Deutschland)
Nicole Hellbach (Freiburg, Deutschland)
Susanne Hoffmann (München, Deutschland)
Dragan Hrcic (Belgrad, Serbien)
Christine Mißbach (Jena, Deutschland)
Doreen Möckel (Frankfurt/M., Deutschland)
Lisa Moeller (Aachen, Deutschland)
Valentina Mosienko (Berlin, Deutschland)

Guanxiao Qi (Jülich, Deutschland)
Nicole Rosskoth-Kuhl (Freiburg, Deutschland)
Lena Veit (Tübingen, Deutschland)
Hongying Wei (Kassel, Deutschland)

Herzlichen Glückwunsch!

Preview:

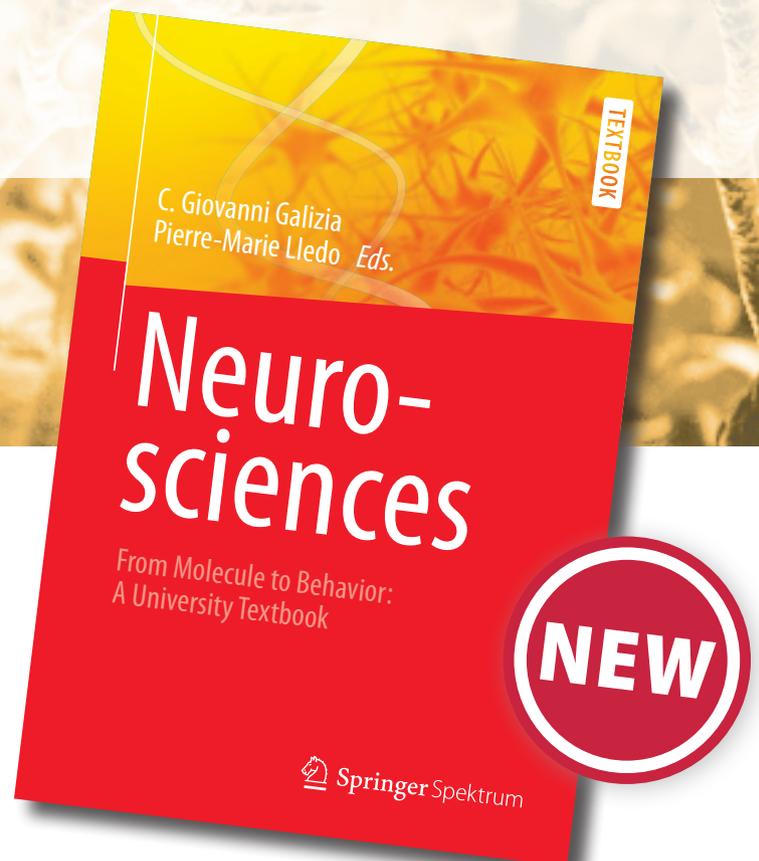
Neurosciences – a comprehensive approach

- ▶ An up-to-date compendium of material on the neurosciences
- ▶ Includes contributions from numerous experts

C. Giovanni Galizia | Pierre-Marie Lledo (Eds.)

Neurosciences – From Molecule to Behavior: A university textbook

„Neurosciences“ is compiled in the tradition of the successful textbook „*Neurowissenschaft*“ edited by Dudel, Menzel, and Schmidt – having been published in two German editions by Springer. Following this tradition, the textbook covers the entire field of neurosciences from a zoological perspective but also adds the more recent breakthroughs in Neuroscience. This approach exploits the multitude of different solutions that have evolved among animals providing a background for understanding the basic mechanisms not just of human neuroscience, but of neural systems per se. Furthermore, we emphasize model species: the animals that, on a day-to-day basis, are used in neuroscience laboratories around the world. 30 chapters written by world experts in their respective fields assure that the scientific content is up-to-date and at the forefront of science. The text offers itself as the main book in a class of neuroscience at a basic and advanced level. The main target readers consist of students at the level of a master's degree and at the Ph.D. level. The book is also suitable for advanced courses at the end of a bachelor's degree curriculum. Thanks to its



Based on the 2nd edn. of the textbook „*Neurowissenschaft*“ by Josef Dudel, Randolph Menzel and Robert F. Schmidt
2013, XI, 786 p. 404 illus., 390 in color. Hardcover
ISBN 978-3-642-10768-9
▶ € (D) 49,95 | € (A) 51,35 | *sFr 62,50 Due: June 30, 2013

modular design, it provides an excellent source for interdisciplinary approaches as well, e.g., for philosophers looking for the physiological bases in debates about consciousness, for sports scientists looking at the neurobiological basis of motor control, for computer scientists interested in neural systems, for neurologists, psychiatrists, and biological psychologists interested in the neurobiological basis of brain diseases, as well as for biologists outside the field of neuroscience, in particular evolutionary and behavioral biologists.



SFB 889: Zelluläre Mechanismen sensorischer Verarbeitung (Cellular Mechanisms of Sensory Processing)



Tobias Moser, Siegrid Löwel und Martin Göpfert

Seit dem 01. Januar 2011 hat der Sonderforschungsbereich SFB 889 „Zelluläre Mechanismen sensorischer Verarbeitung“ seine Arbeit am Göttingen Research Campus aufgenommen. Der SFB 889 wird von Wissenschaftlern der Universitätsmedizin Göttingen und der Universität Göttingen gemeinsam mit Wissenschaftlern außeruniversitärer Partnerinstitute gestaltet. Die Universitätsmedizin Göttingen trägt den größten Anteil der Teilprojekte, wobei neben Gruppen der Kliniken der

Hals-Nasen-Ohrenheilkunde und der Augenheilkunde auch neu berufene Wissenschaftler der vorklinischen Institute und NachwuchswissenschaftlerInnen des European Neuroscience Institute beteiligt sind. Die biologische Fakultät ist von neu berufenen WissenschaftlerInnen des Zoologischen Instituts und durch kooptierte Professoren des Deutschen Primatenzentrums vertreten. Des Weiteren sind die drei in den Lebenswissenschaften aktiven Max-Planck-Institute (Experimentelle Medizin,

Biophysikalische Chemie, Dynamik und Selbstorganisation) beteiligt. Der SFB 889 vernetzt die neurosensorischen Gruppen durch zahlreiche Aktivitäten wie Kolloquien, die Göttingen Sensory Lecture, sensorische Tagungen sowie den lokalen Sensory Club und Retreats. An dieser Stelle sei auf das im Herbst des Jahres anstehende „Ribbon Synapse Symposium 2013“ (29.9.-2.10.2013) und den anschließenden Kurs „Fundamental Principles of Sensory Processing“ verwiesen, über die auf der Website des SFB (<http://sfb889.uni-goettingen.de/index.html>) informiert wird. Der SFB kann auf die bereits bestehende enge Zusammenarbeit am Göttingen Research Campus aufbauen und hat bereits zu zahlreichen neuen Kooperationen geführt. Die Ausbildung der Doktoranden und Postdocs wird durch die Göttingen Graduate School for Neuroscience, Biophysics and Molecular Biosciences (www.uni-goettingen.de/en/56640.html) maßgeblich unterstützt, wobei dem Promotionsprogramm „Sensory and Motor Neuroscience“ und dem umfangreichen Kursprogramm besondere Bedeutung zukommt.

Mit dem neuen Sonderforschungsbereich verfolgen wir einen multidisziplinären und integrativen Ansatz, um zelluläre Mechanismen der sensorischen Verarbeitung aufzuklären. Die Verarbeitung von Sinnesreizen bildet die Grundlage unserer Interaktion mit der Umwelt. Sinnesbehinderungen sind häufig und von großer sozialer und ökonomischer Bedeutung. Allein von Hörstörungen sind aktuell rund 14 Millionen Menschen allein in Deutschland betroffen, und die Tendenz ist steigend.

Sinneszellen und sensorische Neurone sind durch spezialisierte Signalmaschinerien zu erstaunlichen Leistungen befähigt, wie sie für die normale Verarbeitung von Sinnesreizen benötigt werden. Dysfunktionen dieser Signalmaschinerien verursachen Sinnesbehinderungen. Wir werden die zellulären Mechanismen von Transduktion und synaptischer Transmission sowie die Funktion sensorischer neuronaler Netzwerke auf den verschiedenen

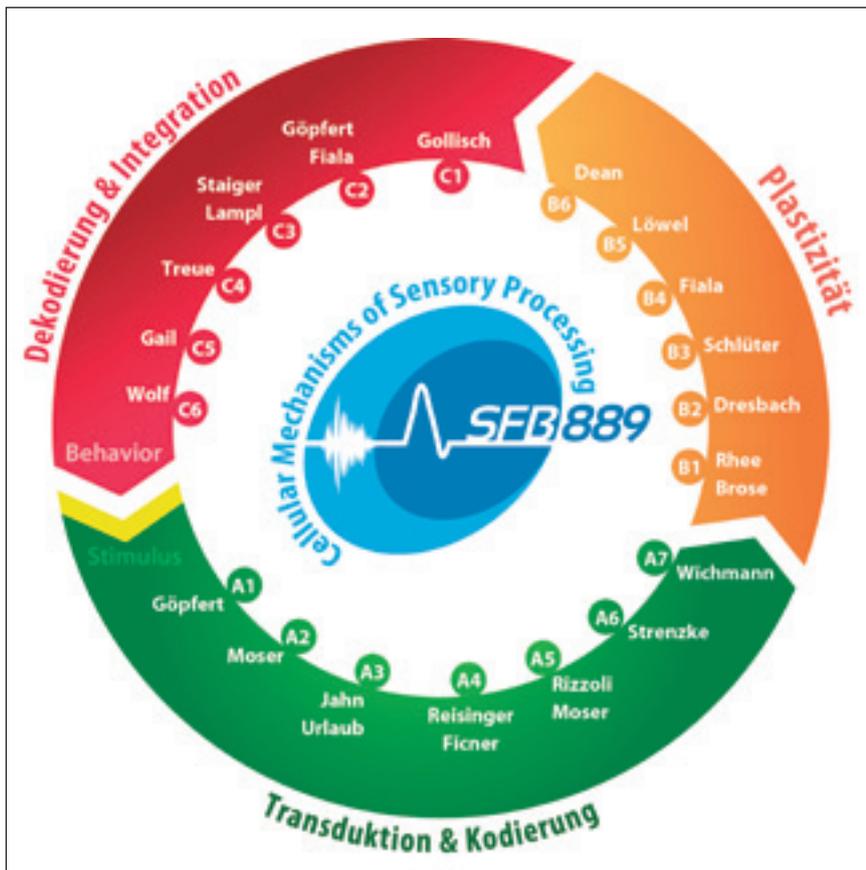


Abb.: Schematische Darstellung des Forschungsprogramms des SFB 889 und beteiligte WissenschaftlerInnen. Das Forschungsprogramm stellt die zellulären Mechanismen der sensorischen Verarbeitung von der Transduktion bis zur Sinneswahrnehmung und sensorischen Transformation in den Mittelpunkt. Es integriert Forschungsaktivitäten zu Eigenschaften, Funktion(en) und Interaktionen von Proteinen, Morphologie und Funktion einzelner Synapsen und Zellen und die Funktion und Plastizität neuronaler Netze.

FENS Featured Regional Meeting



11–14 September 2013 | Prague, Czech Republic

**Call for Abstract
Deadline: March 31, 2013**



NEUROSCIENCE CONFERENCE IN PRAGUE

ORGANISED BY

Czech Neuroscience Society (CNS)
Chair: Prof. Eva Syková
Slovak Society for Neuroscience (SSN)
Chair: Prof. Michal Novák
Austrian Alzheimer Society (AAS)
President: Prof. Reinhold Schmidt

MEETING SECRETARIAT

GUARANT International
Opletalova 22
110 00 Prague 1
Czech Republic
Tel: +420 284 001 444
Fax: +420 284 001 448
E-mail: fensrmprague@guarant.cz

MAIN TOPICS

7 plenary lectures and 18 symposia will include
the full range of neuroscience research
with a focus on:

ionic channels and receptors
neurogenetics
glia cells and neuroinflammation
stem cells
sensory neurophysiology
behavioral neuroscience
plasticity
neuroendocrine regulations
imaging
neurodegenerative diseases
brain and spinal injury

INTERNATIONAL PROGRAMME COMMITTEE

Eva Syková – Chair (CZ)
Dušan Dobrota (SK)
Ole Kiehn (FENS)
Richard Kvetňanský (SK)
Michal Novák (SK)
Jiří Paleček (CZ)
Alois Saria (AT)
Reinhold Schmidt (AT)
Josef Syka (CZ)
Ladislav Vyklický, Jr. (CZ)
Manfred Windisch (AT)
Martine Ammassari-Teule (IT)
– FENS advisory member
Ferdinando Rossi (IT)
– FENS advisory member

www.fensrmprague2013.com



Betrachtungsebenen untersuchen: vom Proteinkomplex bis zum Verhalten. Die Auswirkungen molekularer Perturbationen auf Morphologie und Funktion sensorischer Systeme werden wir analysieren und so, Hand in Hand mit Modellbildung, zu einem tiefgreifenden Verständnis der Rolle von Proteinen und Proteinkomplexen bei der sensorischer Verarbeitung und ihren Störungen beitragen. Die Arbeit an verschiedenen Spezies (Fliege, Maus, Primaten) und unterschiedlichen Sinnesmodalitäten (Sehen, Hören, Riechen, Tastsinn) gibt uns Zugang zur Untersuchung von generellen Prinzipien und spezialisierten Mechanismen der Sinnesfunktion.

Die interdisziplinären Kooperationen zwischen WissenschaftlerInnen der verschiedenen universitären und außer-universitären Forschungseinrichtungen bilden eine wichtige Grundlage für unser ehrgeiziges Forschungsvorhaben. Der SFB nutzt eine große Bandbreite methodischer Ansätze: von Proteom-Analysen, über innovative Bildgebung in verschiedenen Längenskalen bis hin zur Multielektroden-Elektrophysiologie an wachen Primaten.

Auf diese Weise zielt der SFB 889 auf:

- Die Charakterisierung spezialisierter Maschinerien sensorischer Transduktion und synaptischer Transmission.
- Die Aufklärung von Mechanismen neuronaler Plastizität in sensorischen Systemen.
- Ein verbessertes Verständnis von Integration und Repräsentation sensorischer Information im ZNS.
- Einen Beitrag zum Verständnis von Sinnesbehinderungen und zur Entwicklung von Therapieansätzen.

Als Beispiele nennen wir die Identifizierung und funktionelle Charakterisierung von Komponenten der Mechanotransduktion im Hörorgan der Fruchtfliege *Drosophila*, das C₂-Domänen-Protein Otoferlin und die durch monokuläre Deprivation induzierte Plastizität des visuellen Kortex. In den Arbeiten von Göpfert und Kollegen (Senthilan et al. 2012) wurden zahlreiche im Hörorgan von *Drosophila* exprimierte Gene identifiziert. Mehrere dieser Gene sind in menschliche Hörstörungen impliziert. Im SFB wird nun die funktionelle Charakterisierung der Gene in *Drosophila* und der Maus in Zusammenarbeit mit Gruppen des SFB vorangetrieben. Otoferlin ist ein multi-C₂-Domänen-Protein, das eine für das Hören essenzielle Funktion an der Bändersynapse der inneren Haarzelle der Cochlea wahrnimmt (z.B. Pangršič et al. 2012). Mutationen des kodierenden Gens führen zu Taubheit oder einer sehr ungewöhnlichen,

temperaturabhängigen Schwerhörigkeit, bei der unter physiologischen Bedingungen eine milde Form der Schwerhörigkeit vorliegt, bei Anstieg der Körpertemperatur um lediglich 1 °C jedoch Tinnitus und eine vollständige, aber reversible Taubheit auftritt. In einer Zusammenarbeit mehrerer Gruppen des SFB werden unter Federführung der Nachwuchsgruppenleiterin Dr. Reisinger die molekularen und zellulären Mechanismen der Otoferlinfunktion und -dysfunktion untersucht. Schließlich befasst sich eine weitere Allianz von Wissenschaftlern des SFB 889, angeführt von der neu berufenen Professorin Löwel, mit den molekularen und zellulären Mechanismen der neuronalen Plastizität im visuellen Kortex. Dabei gelang es erstmals, mit Manipulationen der prä- bzw. postsynaptischen Gerüstproteine das Potenzial für neuronale Plastizität des primären visuellen Kortex der Maus zu beeinflussen. Die hierfür aufgebauten Verhaltensexperimente wurden auch im Rahmen einer internationalen Zusammenarbeit zur Charakterisierung der Rolle des präsynaptischen Proteins CAST in der synaptischen Transmission an der Bändersynapse der Stäbchen-Photorezeptoren eingesetzt. An dieser Kollaboration wirken mehrere Gruppen des SFB mit und erste Ergebnisse wurden im vergangenen Jahr publiziert (Tom Dieck et al., *J Neurosci* 2012). Abschließend seien aktuelle Erkenntnisse aus der Forschungsgruppe von Professor Gail vom deutschen Primatenzentrum genannt. Gail und Kollegen konnten zeigen, dass Primaten zwischen mehreren Verhaltensoptionen durch Abwägen der mit den Optionen verbundenen Bewegungszielen entscheiden (Klaes et al. 2011).

Die genannten Ergebnisse stehen beispielhaft für die sehr aktive Forschungstätigkeit im SFB 889, mit der wir zu einem verbesserten Verständnis von Sinnesfunktion und Sinnesbehinderungen beitragen wollen.

Literatur

- Klaes, C., Westendorff, S., Chakrabarti, S. und Gail, A. (2011): Choosing goals, not rules: deciding among rule-based action plans. *Neuron* 70, 536-548.
- Pangršič, T., Reisinger, E. und Moser, T. (2012): Otoferlin: a multi-C2 domain protein essential for hearing. *Trends Neurosci.* 35, 671-680.
- Senthilan, P.R., Piepenbrock, D., Ovezmyradov, G., Nadrowski, B., Bechstedt, S., Pauls, S., Winkler, M., Möbius, W., Howard, J. und Göpfert, M.C. (2012): *Drosophila* auditory organ genes and genetic hearing defects. *Cell* 150, 1042-1054.
- Tom Dieck, S., Specht, D., Strenzke, N., Hida, Y., Krishnamoorthy, V., Schmidt, K.-F.,

Inoue, E., Ishizaki, H., Tanaka-Okamoto, M., Miyoshi, J. et al. (2012): Deletion of the Presynaptic Scaffold CAST Reduces Active Zone Size in Rod Photoreceptors and Impairs Visual Processing. *J. Neurosci.* 32, 12192-12203.

Korrespondenzadresse

Prof. Dr. Tobias Moser

Universität Göttingen
Hals-Nasen-Ohren-Klinik
Robert-Koch-Str. 40
37075 Göttingen

Tel.: +49 551 398968

Fax: +49 551 3912950

E-Mail: tmoser@gwdg.de

www.innerearlab.uni-goettingen.de

www.sfb889.uni-goettingen.de/

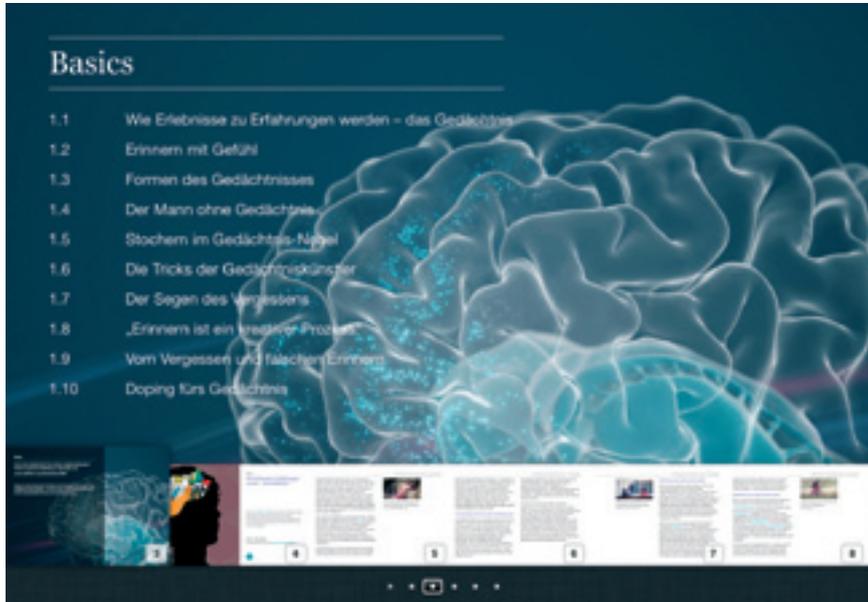
Fehlende Mitgliederadressen

Von folgenden Mitgliedern fehlt uns die korrekte Anschrift:

Fried, Hans-Ulrich (vormals: Köln)
Hermanns, Susanne (vormals: Erkrath)
Krüger, Jenny-Kathinka (vormals: Berlin)
Lex, Cordula (vormals: Holzkirchen)
Naumann, Robert (vormals: Berlin)
Richter, Johann Sebastian (vormals: Göttingen)
Schmidt, Anne (vormals: Frankfurt/Main)
von Campenhausen, Mark (vormals: Aachen)

Für Hinweise sind wir dankbar.

www.dasGehirn.info bietet Gratis-eBook „Das Gedächtnis“



www.dasGehirn.info stellt das erste eBook zum kostenlosen Download bereit. Die iPad-App fasst sämtliche auf der Internetplattform bereitgestellten Inhalte zum

Themenkomplex „Gedächtnis“ in einem anschaulich aufbereiteten elektronischen Buch zusammen. Gegliedert in Basics und Details kann sich der Nutzer anhand des

Inhaltsverzeichnisses schnell orientieren und findet so sowohl Grundlagen als auch vertiefende Informationen zu diesem komplexen Thema. Das eBook „Gedächtnis“ nutzt die Vorteile des Mediums und stellt neben den sehr gut lesbar gestalteten Texten auch umfangreiches Bild-, Grafik- und Videomaterial zur Verfügung. Dazu wird dem Nutzer – wie ihm bereits aus dem Internetportal www.dasGehirn.info vertraut – ein Glossar an die Hand gegeben, das ihm über fachbegriffliches Neuland hilft. Die Inhalte sind mit weiterführenden Verweisen versehen, die den Leser auf darüber hinausgehende interessante Inhalte im Portal leiten.

Eine informative, unterhaltsame und kurzweilige Lektüre für unterwegs ist dieses eBook. Aber nicht nur das. Es bietet vor allem auch Lehrern und Schülern hochwertiges Unterrichtsmaterial. In Kombination mit den Vorzügen der eBook-Technologie können die Inhalte markiert, kopiert und weiterverwendet werden, können Notizen und Anmerkungen hinterlegt und die Texte gezielt nach Suchbegriffen befragt werden. Das Buch setzt Maßstäbe für modernes Unterrichtsmaterial. Nicht umsonst führt es in der Kategorie „Wissenschaft und Natur“ die Rubrik „Top-Bücher (gratis)“ an.

Auf der Startseite des Portals www.dasGehirn.info ist der Link zum Download der App zu finden.

Die NWG und FENS vergeben Reisestipendien für die Teilnahme am FENS Featured Regional Meeting 2013 in Prag (11. – 14. September 2013)

Die Jahrestagung 2013 der tschechischen Neurowissenschaftlichen Gesellschaft wurde von FENS als sogenanntes „FENS Featured Regional Meeting 2013“ (FFRM) ausgewählt. Dafür können Reisestipendien beantragt werden. Unterstützt wird die Tagung auch von der slowakischen Gesellschaft für Neurowissenschaften und der österreichischen Alzheimer-Gesellschaft. FENS möchte mit dem FFRM in Regionen, die nicht die Möglichkeiten haben, ein FENS Forum zu beherbergen, die Neurowissenschaften stärken.

Als erstes Meeting in dieser Reihe wurde das nationale polnische Neuroscience

Meeting 2009 ausgewählt, 2011 folgte das Meeting der slowenischen Gesellschaft in Ljubljana. FENS unterstützt diese Meetings durch die Finanzierung internationaler Redner, gemeinsamer Veranstaltungen für die Teilnehmer und vor allem durch Reisestipendien.

Die NWG stellt ebenfalls zehn Stipendien à 500 Euro zur Verfügung, die über FENS vergeben werden. Um die Stipendien können sich junge Wissenschaftler/innen bewerben, die nicht in der Tschechischen Republik arbeiten.

Die Altersgrenze ist 35 Jahre.



Die Bewerbung ist über die FENS Website möglich (www.fens.org). Folgende Unterlagen sind einzureichen:

- CV
- Publikationsliste
- der Abstract des geplanten eigenen Beitrags (Erstautorenschaft)
- ein Empfehlungsschreiben.

Einsendeschluss ist der 31. März 2013.

Weitere Informationen zum Meeting sind auf der Website der Tagung zu finden (www.fensrmprague2013.com).



Ergebnisse der Wahl zum Vorstand der Neurowissenschaftlichen Gesellschaft für die Amtsperiode 2013 – 2015

Zum Stichtag 31. Januar 2013 wurden 740 Wahlzettel eingesandt. Das entspricht einer Wahlbeteiligung von 35 %. Davon waren 668 Wahlzettel gültig, 72 mussten als ungültig gewertet werden und sind nicht in

das Abstimmungsergebnis eingegangen. Die ordnungsgemäße Durchführung der Wahl wurde vom Wahlleiter, Prof. Dr. Eckart Gundelfinger, Magdeburg, bestätigt.

Damit setzt sich der Vorstand der Amtsperiode 2013 – 2015 wie folgt zusammen:

Präsident	Prof. Dr. Helmut Kettenmann (Berlin)	
	Ja: 608	Nein: 43
Vizepräsident	Prof. Dr. Hans-Joachim Pflüger (Berlin)	
	Ja: 621	Nein: 27
Generalsekretär	Prof. Dr. Christian Steinhäuser (Bonn)	
	Ja: 631	Nein: 16
Schatzmeister	Prof. Dr. Andreas Draguhn (Heidelberg)	
	Ja: 648	Nein: 8

Präsident:

Prof. Dr. Helmut Kettenmann (Berlin)

Vizepräsident:

Prof. Dr. Hans-Joachim Pflüger (Berlin)

Schatzmeister:

Prof. Dr. Andreas Draguhn (Heidelberg)

Generalsekretär:

Prof. Dr. Christian Steinhäuser (Bonn)

Sektionssprecher

Sektionssprecher		
Computational Neuroscience	Prof. Dr. Fred Wolf (Göttingen) Prof. Dr. Klaus Obermayer (Berlin)	52 41
Entwicklungsneurobiologie/ Neurogenetik	Prof. Dr. Gerd Kempermann (Dresden) Prof. Dr. Kerstin Kriegelstein (Freiburg)	107 57
Klinische Neurowissenschaften	Prof. Dr. Thomas F. Münte (Lübeck) Prof. Dr. Peter Falkai (München)	72 46
Kognitive Neurowissenschaften	Prof. Dr. Herta Flor (Mannheim) Prof. Dr. Karl Gegenfurtner (Gießen)	91 50
Molekulare Neurobiologie	Prof. Dr. Sigrun Korsching (Köln) Prof. Dr. Jürgen Winkler (Erlangen)	110 56
Neuropharmakologie/-toxikologie	Prof. Dr. Michael Koch (Bremen) Prof. Dr. Rainer Spanagel (Mannheim)	53 39
Systemneurobiologie	Prof. Dr. Eckhard Friauf (Kaiserslautern) Prof. Dr. Georg M. Klump (Oldenburg)	88 60
Verhaltensneurowissenschaften	Prof. Dr. Charlotte Förster (Würzburg) Prof. Dr. Andreas Zimmer (Bonn)	103 38
Zelluläre Neurowissenschaften	Prof. Dr. Andreas Reichenbach (Leipzig) Prof. Dr. Christine R. Rose (Düsseldorf)	133 112

Computational Neuroscience:

Prof. Dr. Fred Wolf (Göttingen)

Entwicklungsneurobiologie/Neurogenetik:

Prof. Dr. Gerd Kempermann (Dresden)

Klinische Neurowissenschaften:

Prof. Dr. Thomas F. Münte (Lübeck)

Kognitive Neurowissenschaften:

Prof. Dr. Herta Flor (Mannheim)

Molekulare Neurobiologie:

Prof. Dr. Sigrun Korsching (Köln)

Neuropharmakologie/-toxikologie:

Prof. Dr. Michael Koch (Bremen)

Systemneurobiologie:

Prof. Dr. Eckhard Friauf (Kaiserslautern)

Verhaltensneurowissenschaften:

Prof. Dr. Charlotte Förster (Würzburg)

Zelluläre Neurowissenschaften:

Prof. Dr. Andreas Reichenbach (Leipzig)

Alzheimer Forschung Initiative e.V. schreibt Fördermittel aus

Die gemeinnützige Alzheimer Forschung Initiative e.V. (AFI) fördert Forschungsvorhaben auf dem Gebiet der Ursachen-, Diagnose- und klinischen Forschung der Alzheimer-Krankheit. Eine Förderung ist für maximal zwei Jahre möglich in einer maximalen Höhe von 80.000 Euro.

Die AFI ist der größte private Förderer öffentlicher Alzheimer-Forschung in Deutschland. Seit 1995 konnte die AFI 109 Forschungsprojekte mit über 5,7 Millionen Euro unterstützen. Auch in diesem Jahr stellt die

AFI wieder Fördermittel für wissenschaftliche Arbeiten in der Alzheimer-Forschung bereit. Diese werden für wissenschaftliche Stellen und Verbrauchsmittel an besonders qualifizierte Forscher in Deutschland vergeben. Für Standard-Projekte werden Gelder in Höhe von bis zu 80.000 Euro für maximal zwei Jahre ab November 2013 bereitgestellt, junge Forscher können Pilot-Projekte einreichen, die mit bis zu 40.000 Euro für zwei Jahre gefördert werden.

Vergabekriterien sind der wissenschaftliche Wert des Projektes und seine Relevanz, das

Verständnis der Alzheimer-Krankheit zu erweitern. Die Antragsteller sollen auf dem Forschungsgebiet ausgewiesen sein. Jüngere Wissenschaftler müssen ein entsprechendes wissenschaftliches Umfeld nachweisen.

Deutsch-französische Projekte können von Forschern beider Länder gemeinsam bei der AFI oder ihrer Schwesterorganisation LEC-MA in Frankreich eingereicht werden.

Anträge auf Forschungsförderung müssen in englischer Sprache bis zum 11. März 2013 bei der Alzheimer Forschung Initiative e.V. als E-Mail vorliegen. Ein Original und eine Kopie müssen am selben Tag per Post eingehen. Antragsformulare sowie nähere Informationen gibt es im Internet:

www.alzheimer-forschung.de/forschung/antragstellung.htm

Neueintritte

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

Albada, Dr. Sacha van (Jülich)
Alenina, Dr. Natalia (Berlin)
Alfaro Sanchis, Jose Francisco (Magdeburg)
Andrés-Alonso, Maria (Magdeburg)
Angelov, Svilen (Hannover)
Appel, Mirjam (Martinsried)
Arendt, Andreas (Kassel)
Azevedo, Frederico (Tübingen)
Bhattacharya, Soumee (Magdeburg)
Biermann, Barbara (Magdeburg)
Bitzenhofer, Sebastian (Hamburg)
Bockemuehl, Dr. Till (Köln)
Brunner, Dr. Bianca (Hamburg)
Cepeda-Prado, Efrain (Magdeburg)
Channappa, Lakshmi (Reutlingen)
Cruces Solis, Hugo (Göttingen)
Dahmen, Dr. Hansjürgen (Tübingen)
De Hoz Garcia-Bellido, Dr. Livia (Göttingen)
Dietrich, Haike (Planegg-Martinsried)
Doering, PD Dr. Frank (Würzburg)
Doerr, Christopher (Gießen)
Engelken, Rainer (Göttingen)
Eriskan, Sinem (Tübingen)
Foerster, Dr. rer. nat. Eckart (Hamburg)
Fürst, Carina (Magdeburg)
Fusca, Debora (Köln)
Gawalek, Petra (Kassel)
Georgieva, Petya (Berlin)
Goyer, David (Aachen)
Grochowska, Katarzyna (Magdeburg)
Gruhn, Dr. rer. nat. Matthias (Köln)
Guenther, Verena (Göttingen)
Guerreiro, Patricia (Lisboa)
Gütig, Dr. Robert (Göttingen)
Harnack, Daniel (Bremen)
Harrach, Denise (Heidelberg)
Heindorff, Dr. Kristoffer (Homburg)
Helfrich, Randolph (Hamburg)
Hellekes, Dr. Katja (Köln)

Henseler, Christina (Bonn)
Herrera-Molina, PhD Rodrigo (Magdeburg)
Hesse, Janina (Berlin)
Hofmann, David (Göttingen)
Hollmann, Christina (Berlin)
Isstas, Marcel (Jena)
Jendryke, Thomas (Bochum)
Jochner, Magdalena (Marburg)
Jordan, Jakob (Jülich)
Kalamakis, Goergios (Tübingen)
Kalogeraki, Evgenia (Göttingen)
Kasap, Bahadir (Nijmegen)
Kellner, Christian (Martinsried)
Kemmler, Robin (Tübingen)
Kilias, Antje (Freiburg)
Kiser, Dominik (Kranenburg)
Kriebel, Andreas (Aachen)
Kueh, Dr. Jacqueline (Augsburg)
Kumar, Prateek (Göttingen)
Lampl, Prof. Ilan (Rehovot)
Lázaro, Diana (Göttingen)
Lenk, Kerstin (Senftenberg)
Lopes da Fonseca, Tomás (Göttingen)
Luedke, Dr. Alja (Konstanz)
Lundt, Andreas (Bonn)
Marguet, PhD Stephan (Hamburg)
Marx, Svenja (Marburg)
Merseburg, Andrea (Hamburg)
Michael, Neethu (Göttingen)
Miehe, Sören (Berlin)
Nadler, Leonard (Berlin)
Nair, Sharmila (Braunschweig)
Nakajima, Dr. Chikako (Düsseldorf)
Neef, Dr. Andreas (Göttingen)
Neuser, Dr. Franziska (Köln)
Niekisch, Hartmut (Magdeburg)
Nolte, Andreas (Kassel)
Pahle, Jasmine (Hamburg)
Papazoglou, Dr. Anna (Bonn)
Pastukhov, Dr. Alexander (Magdeburg)
Pinho, Raquel (Göttingen)
Pothast, Reinhard (Bochum)
Puelma Touzel, Maximilian (Göttingen)
Raco, Valerio (Tübingen)
Raiser, Georg (Konstanz)
Richter, Dr. med. vet. Franziska (Leipzig)

Riedemann, PhD Therese (München)
Riemann, Stephanie (Hamburg)
Ritzau-Jost, Andreas (Leipzig)
Rosario, Dr. Marta (Berlin)
Rosengauer, Elena (Oldenburg)
Ryglewski, Dr. Stefanie (Mainz)
Samtleben, Samira (Würzburg)
Schaefer, Simon (Greifswald)
Scheiblich, Hannah Christina (Hannover)
Schendzielorz, Thomas (Kassel)
Schmidt, Maximilian (Jülich)
Schmitz, Joscha (Köln)
Schnyder, Hans A. (Freising)
Schottorf, Manuel (Göttingen)
Schroeder, Sabrina (Heidelberg)
Schulze, Julia (Kassel)
Singh, Jeet Bahadur (Magdeburg)
Siwek, Magdalena Elisabeth (Bonn)
Spord Molstad, Monica (Raholt)
Stefani, Jennifer (Frankfurt/Main)
Stolz, Thomas (Köln)
Sturm, Richard (Heidelberg)
Stutzki, Henrike (Reutlingen)
Szegö, Dr. Eva Monika (Göttingen)
Tchaptchet, Aubin (Marburg)
Tetzlaff, Dr. Tom (Jülich)
v. Wrangel, Christof (Hannover)
Vogel, Anne Stephanie (Mannheim)
Vogt, Simon (Lübeck)
Voigt, Mathias (Hannover)
Walle, Hagen Lothar (Göttingen)
Werneburg, Sebastian (Hannover)
Wiek, Robert (Göttingen)
Wierschke, Dr. Stephan (Berlin)
Wieser, Dr. Matthias (Würzburg)
Willem, Dr. Michael (München)
Wilms, Dr. Christian (London)
Witte, Dr. Mirko (Göttingen)
Wormuth, Carola (Bonn)
Wostradowski, Tanja (Hannover)
Zehl, Lyuba (Jülich)

Der Mitgliedsstand zum 1. Februar 2013 beträgt 2.120 Mitglieder.



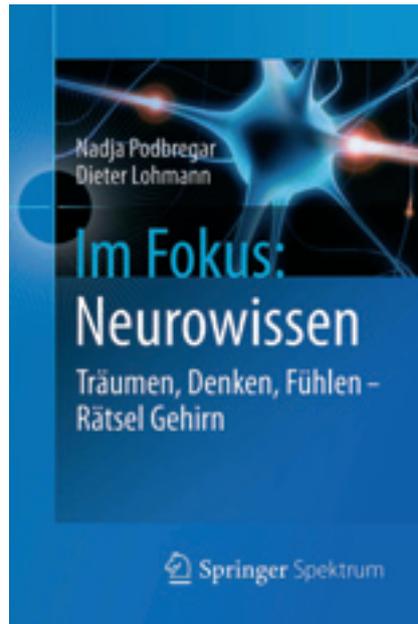
Im Fokus: Neurowissen - Träumen, Denken, Fühlen – Rätsel Gehirn

Besprochen von Anja Hoffmann, Bayer Schering Pharma AG, Global Clinical Development, Müllerstr. 178, 13342 Berlin

„Nicht mit dem Herzen, sondern mit dem Gehirn denken wir...“. Mit diesem Zitat von Hippokrates beginnt die Einleitung dieses Buches, das verspricht, uns auf eine „Erkundungsreise zu faszinierenden, rätselhaften und beeindruckenden Phänomenen unseres Denkens, Fühlens und Bewusstseins“ – so der Klappentext – mitzunehmen.

Das Buch „Neurowissen – Träumen, Denken, Fühlen – Rätsel Gehirn“ ist Teil der neuen Reihe „Naturwissenschaften im Fokus“, in der weitere Bände zu den Themen „Bodenschätze“ und „Entdecker“ erschienen sind. Die Reihe erscheint unter der Marke Springer Spektrum, welche 2012 aus dem Spektrum Akademischer Verlag und dem naturwissenschaftlichen Programm des Springer-Verlages hervorgegangen ist. Sie steht somit in der doppelten Tradition der renommierten Fachbuchverlage und der qualitativ hochwertigen und trotzdem gut verständlichen Publikationen, die (auch) das interessierte Laienpublikum ansprechen und für wissenschaftliche Fragestellungen begeistern. Und dies entspricht nach Verlagsdarstellung auch der Zielrichtung der neuen Reihe, in der „Einblick in die spannendsten Fragen, die aufregendsten Abenteuer und die wichtigsten Geistesblitze in der Welt der Wissenschaft“ gegeben werden soll: „Jeder Band (...) liefert dabei einen kurzen, unterhaltsamen Überblick über die Entwicklungen in einem bestimmten Themenbereich (...). Im Mittelpunkt steht dabei nicht nur das „Was“, sondern vor allem auch das „Wie“ (...).“

Wie verhält es sich damit bei dem vorliegenden Band zu den Neurowissenschaften, der im Titel gleich drei Schlagwörter nennt, die immer wieder im Zentrum gerade auch der populärwissenschaftlichen Neuro-Literatur stehen? Das Buch – erschienen im handlichen Taschenbuchformat mit festem Einband – greift in 17 Kapiteln die unterschiedlichsten Themen auf: Von „Das Rätsel der Savants – Auf Spurensuche bei „Rain Mans- Geschwistern“ geht es über „Doping fürs Gehirn – Neuro-Enhancement und die Folgen“, „Die innere Uhr – Was lässt uns ticken?“ und „Synästhesie – Das Geheimnis der „Farbenhörer“ und „Wörter-schmecker“ bis hin zu „Zwischen Instinkt und Intelligenz: Wie klug sind Tiere?“. Dabei werden die Hintergründe normaler



physiologischer Funktionen (Geschmack, Geruch, Schmerz), oder bestimmter Zustände („Träumen – Wenn das Gehirn eigene Wege geht“) beleuchtet, aber es werden auch krankhafte Veränderungen thematisiert, wie z.B. im Kapitel „Rätsel Hirnschwund – Auf der Suche nach den Ursachen von Alzheimer und Parkinson“.

Die Kapitel gliedern sich in relativ kurze Abschnitte mit einzelnen Überschriften, denen eine Zusammenfassung zum gesamten Kapitel vorangestellt ist. Neben der Darstellung der naturwissenschaftlichen Aspekte werden die Themen häufig anhand von anschaulichen Fallbeispielen illustriert, oder es wird Einblick in die Arbeit der Forscher gegeben, die sich mit dem Themengebiet beschäftigen.

Geschrieben wurden die Artikel überwiegend von einer Autorin: 15 der 17 Kapitel hat Nadja Podbregar verfasst. Die Biologin und Wissenschaftsjournalistin ist Chefredakteurin des Online-Wissenschaftsmagazins scinexx. Die beiden verbleibenden Kapitel stammen von zwei weiteren Autoren: Neben Dieter Lohmann, der auf dem Titel erwähnt und ebenfalls Mitarbeiter bei scinexx ist, hat Kerstin Fels ein Kapitel beigetragen. Dadurch ergibt sich insgesamt ein einheitlicher, lebendiger Stil, der gut lesbar ist.

Allerdings ist mir beim Lesen nicht ganz klar geworden, für welches Publikum dieser Band gedacht ist, und das beruht auf mehreren Beobachtungen:

Der Stil ist anschaulich. Die assoziativen Überschriften erinnern mich an wissenschaftliche Magazine für die Lesegruppe „interessiertes Laienpublikum“. Allerdings werden Fachbegriffe nicht immer eingeführt, sodass man als Leser ohne Vorwissen vermutlich das eine oder andere Mal Zusatzinformationen hinzuziehen muss. Manche Grundlagen, die für das weitere Verständnis relevant sind, werden zudem nur knapp dargestellt. So ist das Kapitel über die Methoden der Hirnforscher mit nur drei Seiten das mit Abstand kürzeste Kapitel des Buches. Ein Kapitel zu Grundlagen der Anatomie (und den damit verbundenen Begrifflichkeiten) fehlt komplett. Des Weiteren gibt es kaum Abbildungen: Die wenigen Illustrationen sind in der Form von Farbtafeln in der Mitte des Buches ohne Kapitelbezug zusammengefasst. Diese Form der Bebilderung hat mich an alte Lexika erinnert. Für ein modernes wissenschaftliches Buch, das gerade ein Laienpublikum ansprechen soll, halte ich sie für unpassend: Das wirkt auf mich lieblos gestaltet und ist für mich Sparen an der falschen Stelle. Eine sinnvolle Einbeziehung in den Text mit entsprechenden Verweisen und eine andere Auswahl der zu illustrierenden Sachverhalte würde die Qualität des Buches sehr steigern.

Ist das Buch also doch eher für eine Fachleserschaft gedacht? Dafür bleibt der Inhalt meiner Meinung nach zu sehr an der Oberfläche. Ich hatte den Eindruck, dass verglichen mit Büchern oder Texten, die von den jeweiligen Wissenschaftlern selber für ein interessiertes Publikum verfasst wurden, hier doch die eine oder andere (zu) starke Vereinfachung stattfindet. Außerdem gibt es keine Verweise auf benutzte Quellen oder weiterführende Literatur. Das finde ich für interessierte Leser beider Zielgruppen schade. Da solche Angaben auch in populärwissenschaftlicher Literatur durchaus üblich sind, ist mir das Fehlen unverständlich, und so wäre aus meiner Sicht hier ebenfalls Raum für eine deutliche Verbesserung.

Inhaltlich hat mich noch ein weiterer Punkt irritiert: Die Kapitel sind zwar in sich geschlossen, aber die Gesamtdarstellung lässt für mich keinen roten Faden erkennen. Nun habe ich der Internet-Darstellung zu dieser Reihe entnommen, dass eine „trockene Auflistung eines Wissenskanons“ nicht gewollt ist, sondern dass es um „einen lebendigen Blick auf den Entstehungsprozess unseres Wissens“ geht. Das finde ich gut. Dem entsprechen die Texte auch. Aus meiner

Sicht spricht so ein Konzept aber nicht gegen eine geordnete Darstellung.

Hat mir das Buch in der Summe gefallen? Die Themen sind interessant, und die Texte spannend. Ich habe mich beim Lesen nicht gelangweilt, sondern unterhalten gefühlt, und ich habe einige neue Sachverhalte gelernt. Das sind sicherlich Pluspunkte. Würde ich das Buch weiterempfehlen oder verschenken? Nein. Dazu ist es mir auf Grund der oben beschriebenen Punkte zu unausgegoren. Das Buch wird aus meiner Sicht weder dem interessierten Laienpublikum noch dem Fachpublikum richtig gerecht. Bei mir persönlich mag dabei noch

hinzukommen, dass ich – als Mediziner geprägt durch die guten Erfahrungen mit den hochwertigen Springer – Lehrbüchern – auf Grund des Cover-Layouts möglicherweise falsche Erwartungen und Ansprüche an den Inhalt hatte. Für mich ist dieses „blaue Gewand“ mit Fachliteratur auf hohem Niveau verbunden – eine Erwartung, die vielleicht gar nicht ausgelöst werden sollte? Da ich das Ansinnen der Reihe, Fachwissen lebendig darzustellen, gut finde, und die Texte dazu passend auch abwechslungsreich geschrieben sind, wünsche ich mir, dass in der nächsten Auflage wenigstens hinsichtlich der Aspekte Abbildungen und

Referenzen nachgebessert wird. Damit käme die Qualität der Texte besser zum Tragen, und es könnte ein Buch ergeben, das ich weiterempfehlen mag.

Im Fokus: Neurowissen - Träumen, Denken, Fühlen – Rätsel Gehirn

Nadja Podbregar, Dieter Lohmann

Reihe: *Naturwissenschaften im Fokus,*

(Reihenherausgeber: Harald Frater),

Band 2012,

Springer Spektrum, Springer-Verlag, 2012

243 S. 17 Abb., 14 in Farbe, Hardcover

ISBN 978-3-642-24332-5

EUR 19,95

Die Entwicklung der Neurowissenschaften in der DDR

Besprochen von Tilmann Ott, Privatstr.3, 25, 13053 Berlin - Hohenschönhausen

Bei dem vorliegenden Buch mit dem Titel „Die Entwicklung der Neurowissenschaften in der DDR“ handelt es sich um den Lebensbericht des Pharmakologen und Neurobiologen Hansjürgen Matthies, dessen Berufslaufbahn mit der Gründung der DDR begann und mit ihr endete. Mit diesem Buch liegt erstmals eine Autobiografie eines Neurowissenschaftlers der DDR vor. Das allein wird Viele neugierig auf das Buch machen.

Hansjürgen Matthies (1925-2008) war von 1957 bis 1990 Institutsdirektor am Institut für Pharmakologie und Toxikologie der Medizinischen Akademie Magdeburg und langjähriger Rektor dieser Hochschule. Er war außerdem Gründungsdirektor des Institutes für Neurobiologie und Hirnforschung der Akademie der Wissenschaften der DDR in Magdeburg. Daneben war er in vielen gesundheits- und wissenschaftspolitischen Gremien der DDR aktiv tätig.

In einem kurzen Vorwort weist der Autor darauf hin, dass er nicht beabsichtigt hatte, seine Memoiren zu schreiben, „er habe nicht die Intention, sich selbst durch Veröffentlichung seines Lebensweges aufzuwerten“. Auch sei sein Gedächtnis für Zurückliegendes schlecht. Mit seinen schon früh begonnenen Tagebuchaufzeichnungen wollte er neben der Schilderung seines persönlichen Lebensweges vor allem darstellen, wie unter seiner maßgeblichen Leitung die Neurowissenschaften als eine erfolgreiche Disziplin in der DDR etabliert werden konnte und dies auch internationale Anerkennung erfahren hat.

Er selbst nannte das sehr umfangreiche Manuskript relativierend „Versuch einer Lebenserinnerung“, zu dessen Überarbeitung er im Zusammenhang mit für ihn sehr verletzenden öffentlichen Angriffen aus Anlass eines zu seinen Ehren geplanten Symposiums und aufgrund seines zunehmend schlechter werdenden Gesundheitszustandes nicht mehr gekommen ist. Erst nach seinem Tode im Jahr 2008 entschied sich seine Familie mit Unterstützung ehemaliger Mitarbeiter und Freunde, das Buch in einer gekürzten Fassung unter dem Titel „Die Entwicklung der Neurowissenschaften in der DDR“ und dem relativierenden Untertitel „Leute, Ereignisse und das Gedächtnis“ zu veröffentlichen.

Das Buch enthält eine Vielzahl von Szenen und Abschnitten, die lesenswert sind, weil sie zeitgeschichtlich interessant sind. Stellvertretend sei nur auf die Schilderung seines Medizinstudiums in Wien ab 1944 und in Berlin ab 1946 hingewiesen, einschließlich der oft humorvollen Charakterisierung seiner berühmten akademischen Lehrer (Pernkopf, Stieve, Stoeckel, Brugsch, Sauerbruch). Bemerkenswert sind auch die Schilderungen seiner von ihm durchgesetzten wissenschaftsorganisatorischen Arbeitsstrukturen und seines Leitungsstils als Institutsdirektor des Pharmakologischen Institutes der Medizinischen Akademie Magdeburg, der ganz im Gegensatz zu den anderen streng hierarchisch geführten Instituten und Kliniken der Medizinischen Akademie Magdeburg stand. Er pflegte einen kollegial-freundschaftlichen

Umgang mit seinen Mitarbeitern und verstand es dennoch, hohe wissenschaftliche Leistungsbereitschaft einzufordern.

Als der gerade 33-jährige Matthies die Berufung zum Direktor des Pharmakologischen Institutes der Medizinischen Akademie Magdeburg erhielt, bestand dieses Institut aus einem kleinen Labortrakt und einem wissenschaftlichen Mitarbeiter. Schon sehr früh entschied er sich für eine Profilierung der zukünftigen Forschung in Richtung Neuro-Psychopharmakologie, waren doch mit der Entdeckung der antipsychotischen Wirkung von Reserpin und Chlorpromazin, später der Benzodiazepine und Monoaminoxidase-Hemmer und die damit einhergehende fruchtbare Ära der Neurotransmitterforschung gute Voraussetzungen gegeben, dem Institut ein modernes Forschungsprofil zu geben. Die von ihm konzipierten interdisziplinären Forschungsarbeiten, getragen von methodisch-orientierten Abteilungen (Verhaltenspharmakologie, Elektrophysiologie, Neurochemie), die alle das gleiche Forschungsthema verfolgten, waren noch aus heutiger Sicht für das eher große Institut (etwa 50 Mitarbeiter, davon die Hälfte Wissenschaftler) eine sehr beachtenswerte Leistung, die sowohl in der DDR als auch international große Anerkennung fanden. Dieser interdisziplinäre Forschungsansatz kam besonders zum Tragen, als die neurobiologischen Grundlagen der Gedächtnisbildung zum Leitthema des Institutes wurden.

Matthies schildert ausführlich auch seine wissenschaftsorganisatorischen Aktivitäten, die entscheidend dazu beigetragen haben, dass im Zusammenhang mit der seit Ende der 60er Jahre von der DDR-Regierung betriebene Konzentration der biomedizinischen Forschung die Neurowissenschaften als eines der ausgewählten Schwerpunktthemen etabliert und damit besonders gefördert wurden.



Die letzten zehn Jahre seines Arbeitslebens waren ausgefüllt mit der Vorbereitung und Realisierung der neurowissenschaftlichen Forschungskonzeption in der DDR und dem Ziel der Gründung des Instituts für Neurobiologie und Hirnforschung der Akademie für Wissenschaften der DDR im Areal der Medizinischen Akademie Magdeburg.

Wen dürfte das Buch in besonderem Maße interessieren?

Sicher in erster Linie all jene, die die Entwicklung eines nur lokal bedeutenden Bezirkskrankenhauses zu einer hochgeachteten Medizinischen Fakultät der DDR und einem auch international anerkannten neurowissenschaftlichen Zentrum erlebt haben oder auch nur nachvollziehen möchten. Matthies, der diese Entwicklung entscheidend mitgestaltet hat, schildert sie mit kritischer Distanz und vermittelt dabei auch tiefe Einblicke in die Mechanismen und Grenzen der Gesundheits- und Wissenschaftspolitik der DDR.

Lesenswert wird das Buch auch für diejenigen sein, die sich für die Schilderungen eines DDR-Wissenschaftlers über die Abwicklung von wissenschaftlichen DDR-Instituten und das Zusammenwachsen der Wissenschaften beider deutschen Staaten nach der Auflösung der DDR interessieren. Am Beispiel der Evaluierung des Magdeburger Hirnforschungsinstitutes durch eine hauptsächlich aus Wissenschaftlern der alten Bundesländer bestehende Kommission beschreibt Matthies, wie vielschichtig die Interessen der Beteiligten an diesem Prozess waren. Bei aller Bitterkeit, die in diesem Abschnitt mitschwingt, gelingt dem Autor dennoch eine positive Schlussbetrachtung: Das von ihm gegründete Institut für Neurobiologie und Hirnforschung hat überlebt und ist inzwischen zu einem anerkannten neurowissenschaftlichen Zentrum, dem Leibniz-Institut für Neurobiologie in Magdeburg geworden.

Das Buch liest sich leicht, aber es enthält auch Passagen, die aufgrund ihrer Detailfülle eher für einen engeren Leserkreis von Interesse sein könnten. Die 46 Fotos und Abbildungen sind eine schöne Ergänzung zum Text.

Die Entwicklung der Neurowissenschaften in der DDR – Leute, Ereignisse und das Gedächtnis

Hansjürgen Matthies, Hrsg. Renate Matthies, Henry Matthies und Jan Matthies
Verlag Dietmar Klotz GmbH, 2012
568 S., 46 Abb., Paperback
ISBN: 978-3-88074-384-7
EUR 29,50 (D); EUR 30,40 (A)

Ausblick

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

Die Kunst des Neuronenschmiedens: Direkte Reprogrammierung somatischer Zellen in induzierte neuronale Zellen
Marisa Karow und Benedikt Berninger

Mechanismen genetischer Epilepsien
Ulrike Hedrich, Snezana Maljevic, Holger Lerche

Impressum

Neuroforum

Perspektiven der Hirnforschung
Ausgabe 01/2013, 19. Jahrgang
ISSN 0947-0875

Springer Spektrum | Springer-Verlag GmbH

Tiergartenstraße 17
69121 Heidelberg
www.springer-spektrum.de

Amtsgericht Berlin-Charlottenburg,
HRB 91881 B
USt-IdNr. DE170864101

Geschäftsführer

Derk Haank,
Martin Mos, Peter Hendriks

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.: +49 (0)30-9406-3325
Fax: +49 (0)30-9406-3819
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.: +49 (0)30-9406-3336
Fax: +49 (0)30-9406-2813
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

Anzeigenleitung

top-ad Bernd Beutel
Schlossergäßchen 10
69469 Weinheim
Tel.: +49 (0)6201-29092-0
Fax: +49 (0)6201-29092-20
info@top-ad-online.de

Satz und Layout

it's FRITZ
Heiko Fritz
Weinbergweg 11A
15806 Zossen
Tel.: +49 (0)3377-303408
Fax: +49 (0)3377-332372

Druck

Stürtz GmbH, Würzburg

Kundenservice

Springer Customer Service Center GmbH
Haberstraße 7
69126 Heidelberg
Tel.: +49 (0)6221-345-4304
Fax: +49 (0)6221-345-4229
Montag-Freitag: 08:00-18:00 Uhr
subscriptions@springer.com

Titelgestaltung

Eta Friedrich, Berlin

Erscheinungsweise viermal im Jahr.

Neuroforum ist das Publikationsorgan der Neurowissenschaftlichen Gesellschaft.

Bezugspreise

Die Bezugs- und Versandpreise für Normal-, Studenten- oder Institutions- bzw. Bibliotheksabonnements können Sie beim Kundenservice Zeitschriften erfragen (Kontaktinformationen siehe oben).

Anzeigenpreise

Es gelten die Medieninformationen vom 01.11.2012.

© Springer Spektrum ist eine Marke von Springer DE. Springer DE ist Teil der Fachverlagsgruppe Springer Science+Business Media.

Beitrittserklärung:

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

Eintrag in das Mitgliederverzeichnis:

Name _____

Vorname _____

Titel _____

Dienstadresse

Universität/Institut/Firma _____

Straße _____

PLZ, Ort _____

Tel./Fax/eMail _____

Privatadresse

Straße _____

PLZ, Ort _____

Tel./Fax _____

Datum/Unterschrift des neuen Mitglieds

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

Datum/Unterschrift

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

Datum/Unterschrift

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

D-13092 Berlin

Ich optiere für folgende 2 Sektionen:

(bitte ankreuzen)

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

Ich bin Student

(Bescheinigung anbei)

ja nein

Jahresbeitrag:

(bitte ankreuzen)

- 70,- €/Jahr ordentliches Mitglied
- 30,- €/Jahr Studenten, Mitglieder im Ruhestand, Arbeitslose

Überweisung:

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

Einzug über VISA-Kreditkarte:

Einzug über EUROcard:

Kartenummer _____

Exp.Date _____

Betrag _____

Name _____

Unterschrift _____

BANKEINZUGSERMÄCHTIGUNG

Ich ermächtige die Neurowissenschaftliche Gesellschaft e.V. von meinem

Konto Nr. _____

bei der Bank _____

BLZ _____

einmal jährlich den Mitgliedsbeitrag in Höhe von € _____ einzuziehen

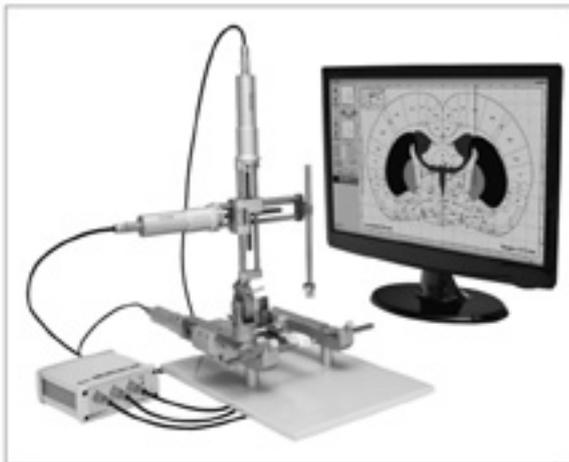
Ort, Datum _____

Unterschrift _____

Kontoinhaber _____

Anschrift _____

Motorized Stereotaxic



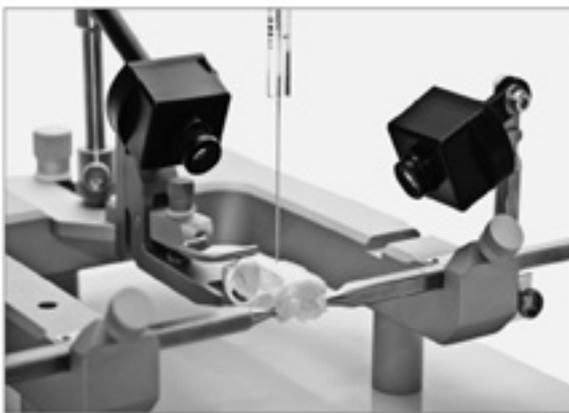
Computer Controlled
Atlas Integration
Head Tilt Correction
Experiment Planning

Drill & Injection Robot



High Throughput Drill & Inject
No Tool Exchange
Brain Windowing
Skull Thinning

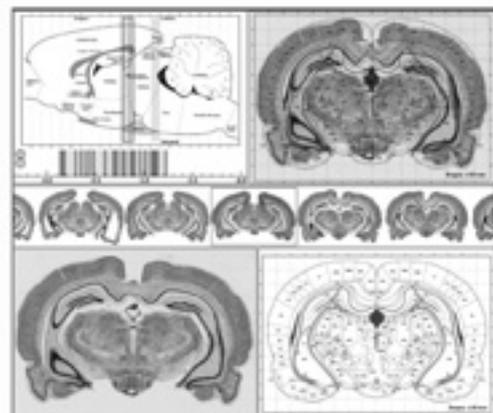
Smart BregmaFinder



Automated Camera-Driven Probe Positioning

Bregma Detection
Avoids Human Errors
Highest Accuracy
Experiment Monitoring

HistoMatch



Histology Atlas Matching

Histology Slice Digitization
Smart Atlas Matching
Intuitive Slice Manipulation
Easy and High Throughput