

Perspektiven der Hirnforschung



NEUROWISSENSCHAFTLICHE
GESELLSCHAFT

Neuro forum

Organ der Neurowissenschaftlichen Gesellschaft



Transkranielle Hirnstimulation: Möglichkeiten und Grenzen

ADAM10: Alzheimer α -Sekretase und neurobiologischer Regulator

The Human Brain Project: Neurowissenschaftliche Perspektiven und Beiträge aus Deutschland



Spektrum Sachbücher

Aktuelle Neuerscheinungen & Highlights



2014, 208 S. 2 Abb. Geb.
ISBN 978-3-642-36262-0
€ (D) 19,99 | € (A) 20,55 |
*sFr 25,00

Richard Restak
Die großen Fragen: Geist und Gehirn

Im vorliegenden Band aus der Reihe „Die grossen Fragen“ geht Richard Restak 20 der spannendsten Fragen an der Schnittstelle von Hirnforschung, Psychologie und Philosophie nach.

- Kann der Geist ohne einen Körper existieren?
- Können wir ein Superhirn entwickeln?
- Wie werden wir aus unseren Sinnes-eindrücken klug?
- Was ist das „Ich“ in unserem Gehirn?
- Was tut ein Gehirn, wenn es nichts tut?

Die großen Fragen – die spannende Reihe zu den bedeutendsten Fragestellungen und Herausforderungen verschiedener Wissenschaftsdisziplinen. Bis jetzt sind 8 Bände erschienen, alle im schicken Moleskin-Notizbuch-Look.

€ (D) sind gebundene Ladenpreise in Deutschland und enthalten 7% MwSt. € (A) sind gebundene Ladenpreise in Österreich und enthalten 10% MwSt. Die mit * gekennzeichneten Preise sind unverbindliche Preisempfehlungen und enthalten die landesübliche MwSt. Preisänderungen und Irrtümer vorbehalten.



TB 2014. 2010. 301 S. 77
Abb. Brosch.
ISBN 978-3-642-41038-3
€ (D) 12,99 | € (A) 13,35 |
*sFr 16,50

Chris Frith
Wie unser Gehirn die Welt erschafft

Ist die Welt real – oder ein Konstrukt unseres Gehirns? Wer ist „Ich“? Um solche spannende Fragen geht es in diesem Buch des britischen Kognitionsforschers Chris Frith.



2005. unver. Nachdruck
2014, 452 S. 52 Abb.
Brosch.
ISBN 978-3-8274-3122-6
€ (D) 19,99 | € (A) 20,55 |
*sFr 25,00

Christof Koch
Bewusstsein – ein neurobiologisches Rätsel

Ein fundiertes, die offenen Fragen zu Bewusstsein klar darlegendes, anspruchsvolles, aber dennoch verständliches Sachbuch von einem der renommiertesten Neurowissenschaftler unserer Zeit.



2014, XX, 325 S. 4 Abb.
Brosch.
ISBN 978-3-642-41668-2
€ (D) 16,99 | € (A) 17,47 |
*sFr 21,50

Tali Sharot
Das optimistische Gehirn

Wie erzeugt unser Gehirn Hoffnung? Wie bringt es uns dazu, positiv in die Zukunft zu blicken? Tali Sharots These: Optimismus ist so überlebenswichtig für uns, dass er in unserem Gehirn, fest verankert ist.

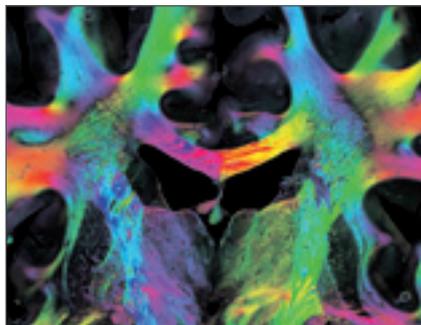


TB-Ausgabe 2014, 2009
XXIII, 427 S. 8 Abb. Brosch.
ISBN 978-3-642-41040-6
€ (D) 14,99 | € (A) 15,41 |
*sFr 19,00

Daniel Levitin
Der Musik-Instinkt

Mit Musik verbinden die meisten Menschen tiefe emotionale Erfahrungen. Dieses Buch des Neurowissenschaftlers (und Musikproduzenten) Levitin erklärt, was in unserem Gehirn geschieht, wenn wir Musik hören, Musik spielen oder Musik komponieren.

Einfach bestellen: SpringerDE-service@springer.com



Faserbahnarchitektur mit mikroskopischer Auflösung in 3D durch Polarisationsbildgebung (3D-PLI; Axer et al., 2011, siehe Seite 202 ff).



**Vorstand der
Amtsperiode 2013/2015**

Präsident:

Prof. Dr. Helmut Kettenmann, Berlin

Vizepräsident:

Prof. Dr. Hans-Joachim Pflüger, Berlin

Generalsekretär:

Prof. Dr. Christian Steinhäuser, Bonn

Schatzmeister:

Prof. Dr. Andreas Draguhn, Heidelberg

Sektionssprecher

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 und -toxikologie:

Prof. Dr. Michael Koch, Bremen

Systemneurobiologie:

Prof. Dr. Eckhard Friauf, Kaiserslautern

Verhaltensneurowissenschaften

Prof. Dr. Charlotte Förster, Würzburg

Zelluläre Neurobiologie:

Prof. Dr. Andreas Reichenbach, Leipzig

INHALT	201
HAUPTARTIKEL	
Walter Paulus Transkranielle Hirnstimulation: Möglichkeiten und Grenzen	202
Johannes Prox und Paul Saftig ADAM10: Alzheimer α -Sekretase und neurobiologischer Regulator	212
FORSCHUNGSFÖRDERUNG	
The Human Brain Project: Neurowissenschaftliche Perspektiven und Beiträge aus Deutschland	222
Sonderforschungsbereich SFB/TRR 135 Kardinale Mechanismen der Wahrnehmung: Prädiktion, Bewertung, Kategorisierung	229
NACHRICHTEN AUS DER NWG / DFG	
Einladung zur Mitgliederversammlung während des FENS Forum 2014 in Mailand	232
Diffamierungskampagne des Vereins „Tierversuchsgegner e.V.“	233
Communicator-Preis 2014 geht an NWG-Mitglied Onur Güntürkün	234
Fortbildungsprogramme der NWG	234
NWG-Reisestipendien für das FENS Forum 2014 in Mailand vergeben	235
BÜCHER	
Nicht ohne mein Konnektom	235
AUSBLICK	236
IMPRESSUM	236



► © Springer Verlag 2014

Transkranielle Hirnstimulation: Möglichkeiten und Grenzen

Walter Paulus

Zusammenfassung

Neuen Erfordernissen aufgrund von Aktivität, Lernen oder Reaktionen auf Umweltreize passt sich das Gehirn durch ständige Reorganisation an. Diese Reorganisationsvorgänge können durch transkranielle Stimulationstechniken gefördert und erweitert, aber auch gehemmt oder verhindert werden. Am meisten verbreitet sind elektrische oder magnetische Reiztechniken; jüngere Methoden wie Naheinfrarotstimulation oder mechanische Stimulation mittels Ultraschall sind noch kaum untersucht. Transkranielle Magnetstimulation (TMS) erlaubt den schmerzfreien Transfer sehr kurzer und hoher elektrischer Energie durch den Schädel und kann Aktionspotenziale auslösen. Durch Variation von Anzahl, Intensität und Reizabfolge kann repetitive TMS (rTMS) sowohl Hemmung als auch Bahnung im Gehirn erzeugen. Unterschieden werden kann zwischen nur kurzzeitiger Interferenz mit aktueller Hirnaktivität und plastischen Veränderungen, die länger über das Ende der Stimulation andauern. Schwächere elektrische Felder in der Größenordnung von 1 mA können schmerzfrei direkt durch den Schädel appliziert werden. Sie wirken wahrscheinlich über die Modulation neuronaler Membranen und beeinflussen die Spontanentladungsraten kortikaler Neurone. Sie umfassen den Bereich der transkraniellen Gleichstromstimulation (tDCS= transcranial Direct Current Stimulation) bis hin zu hochfrequenten Wechselstromfeldern (tACS) im kHz-Bereich. Wegen der Vielzahl der physikalisch möglichen Reizalgorithmen sind hypothesengenerierte Protokolle auf der Basis von meist zellulären oder neuronalen Netzwerkeigenschaften besonders gefragt, um sinnvolle Einengungen vornehmen zu können. Beispiele sind die theta burst Stimulation oder tACS im sogenannten „Ripple“ Frequenzbereich. Transkranielle Stimulationstechniken können naturgemäß in der Regel keine einzelnen Neurone selektiv stimulieren, allerdings erlaubt die Kombination mit Neuropharmaka selektivere Nacheffekte. Der Einsatz dieser Verfahren zum Zweck von „Neuroenhancement“ wird derzeit intensiv diskutiert.

Abstract

Transcranial brain stimulation: potential and limitations.

The brain adapts to new requirements in response to activity, learning or reactions to environmental stimuli by continuous reorganization. These reorganization processes can be facilitated and augmented, or also inhibited and prevented, by transcranial neurostimulation. The most common methods are electrical or magnetic stimulation. Few studies have dealt with the newer methods using near infrared or ultrasound stimulation.

Transcranial magnet stimulation (TMS) allows the pain-free transfer of very short bursts of high intensity electrical energy through the skull and can induce action potentials. By varying the number and intensity of the stimuli, and the stimulus sequence, repetitive TMS (rTMS) can induce either inhibitory or facilitatory effects in the brain. A differentiation is made between short-lived interference with ongoing brain activity, and plastic changes that persist for a longer period beyond the end of the stimulation. Weaker electric fields in the 1 mA range can be applied painlessly through the skull. These probably exert their effects by modulating neuronal membranes and influencing the spontaneous firing rate of cortical neurons. They encompass the range from transcranial direct current stimulation (tDCS) to high frequency alternating current stimulation (tACS) in the kilohertz range. In view of the multitude of physically possible stimulation algorithms, hypothesis-driven protocols based on cellular or neuronal network characteristics are particularly popular, in the effort to narrow the choices in a meaningful manner. Examples are theta burst stimulation or tACS in the so-called “ripple” frequency range. It is, of course, not possible to selectively stimulate individual neurons using transcranial stimulation techniques, however selective after-effects can be achieved when used in combination with neuropharmacologically active drugs. The use of these methods for neuroenhancement is now a topic of intense discussion.

Keywords: Transcranial stimulation; TMS; tDCS; tACS; Neuroplasticity

Geschichte

Der Göttinger Universalgelehrte Albrecht von Haller (1708–1777) gilt als einer der Pioniere der Stimulation (oder damals noch Irritation) lebender Gehirne. Mit Erfindung der Volta'schen Säule und damit einer standardisierbaren Stromquelle beginnt um 1800 die eigentliche Zeitrechnung der quantifizier- und reproduzierbaren transkraniellen Hirnstimulation. Schon vorher wurden bioelektrische Effekte meist durch Reibungselektrizität am Menschen visualisiert, einerseits durch peripher auslösbare Muskelzuckungen, andererseits durch Induktion von retinalen Phosphenen. Auch bei der Volta'schen Säule waren diese Effekte besonders eindrucksvoll, ausgelöst jeweils durch Schließen oder Öffnen der Verbindung beider Pole. Phosphene entstanden schon durch mindestens zwei in Serie geschalteten Säulenelementen mit einer Spannung von etwa 3 V. In der klinischen Anwendung schuf die Säule die technische Grundlage für frühe Monografien über den Einsatz von transkranieller Gleichstromstimulation bei Patienten in den Jahren 1801 (Grapengießer 1801 und 1802; Hellweg und Jacobi 1802). Die damals verwendete Methodik war durchaus in der Lage, ausreichende elektrische Felder und Stromflüsse im Hirnstamm zu generieren, wie die orientierende Berechnung in Abbildung 1b zeigt. Es fehlten jedoch Verfahren zur Quantifizierung von plastischen Hirnveränderungen, sodass diese frühen wie auch viele andere spätere Ansätze mangels belastbarer Biomarkerdaten zu Stimulationsdauer, Intensität, Elektrodenlokalisierung und anderen Parametern versandeten. Dieses Schicksal teilten neben der Gleichstromauch komplexere Stromstimulationsverfahren, die in diversen Ansätzen im 20. Jahrhundert immer wieder versucht wurden (Übersicht in Guleyupoglu et al. 2013).

Evaluation kortikaler Plastizität

Die Entwicklung der transkraniellen Magnetstimulation (TMS) 1985 änderte dies grundlegend. TMS des humanen Motorkortex löst schmerzfrei eine Muskelzuckung (motorisch evoziertes Potenzial am Muskel, MEP) aus, deren elektromyografisches Korrelat jeweils vor und nach Intervention durch z.B. repetitive TMS (rTMS) eine einfache Messung der induzierten plastischen Veränderungen erlaubt. Direkte elektrische Hochvoltstimulation des Motorkortex (TES) (Merton und Morton 1980) leistet dies in Grenzen ebenfalls, ist jedoch ausgesprochen schmerzhaft und wird aus diesem Grund nur noch selten und dann aus wissenschaftli-

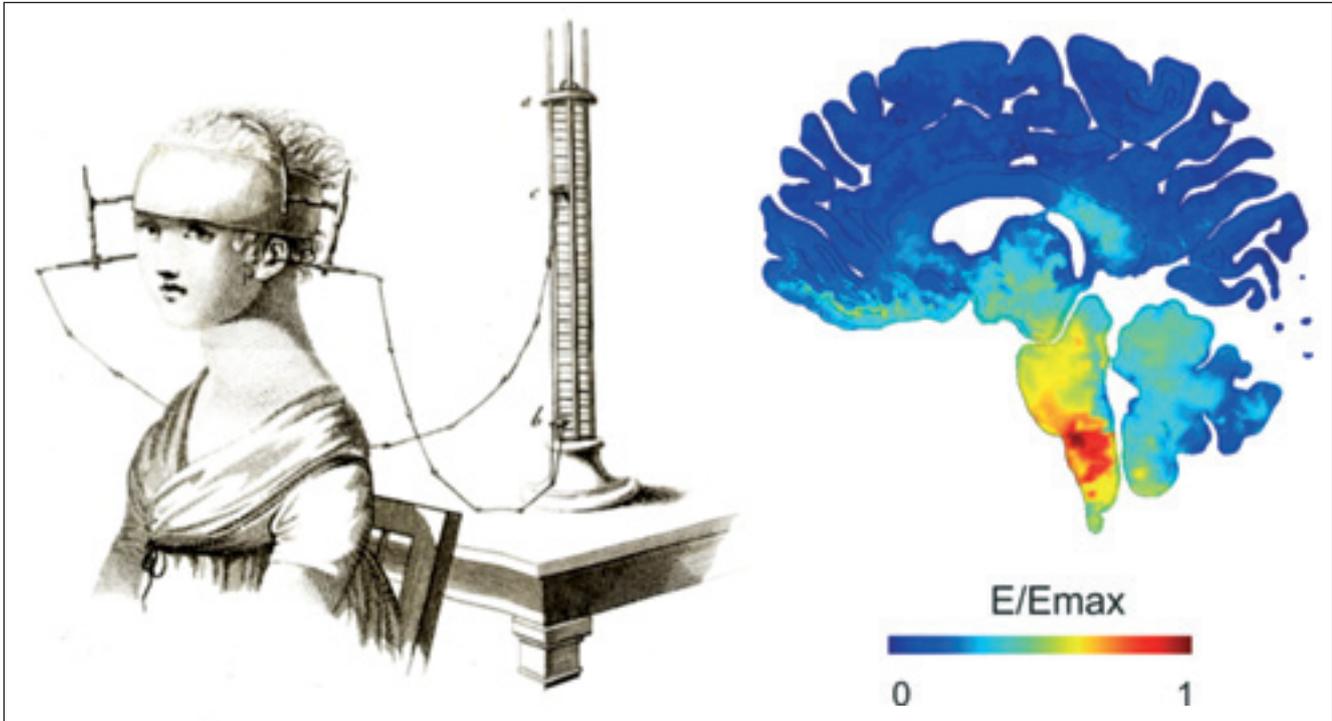


Abb. 1: Stromflussberechnung (b) nach (a) (Grapengießer 1801) unter Zugrundelegung der Anordnung der Stimulationselektroden von Ohr zu Ohr und einer Spannung von 24 V. Berechnung erstellt von Alexander Opitz mit dem von ihm mitentwickelten Open Source Programm SimNIBS (Windhoff/Opitz/Thielscher) (www.simnibs.de).

F · S · T[®]
FINE SCIENCE TOOLS

FINE SURGICAL INSTRUMENTS
FOR RESEARCH[™]

Only one name in surgical instruments emerges.

- Scissors
- Forceps
- Hemostats
- Retractors
- Clamps
- Rongeurs
- Magnifiers
- Bone Instruments
- Scalpels & Knives
- Probes & Hooks
- Spatulae & Spoons
- Pins & Holders
- Feeding Needles
- Wound Closure
- Needles & Needle Holders
- Animal Identification
- Surgical Plates
- Instrument Care & Sterilization
- Surgical & Laboratory Accessories
- Student Quality Instruments
- & Much More

Visit us at finescience.de to explore our complete product line, and to locate our offices and dealers around the world.



chen Gründen angewendet. TMS induziert intensitätsabhängig sowohl Erregung über die Auslösung von Aktionspotenzialen als auch Hemmung über die Generierung einer Innervationsstille (silent period) (Moliadze et al. 2003).

TMS kann aus physikalischen Gründen keine radialen, sondern nur tangentielle Stromflüsse generieren. Dies ist vergleichbar zur fehlenden Möglichkeit, radiale EEG - Quellen durch Magnetencephalografie zu erfassen. Die Effizienz von TMS hängt aufgrund des gefalteten humanen Kortex stark von der gyralen Geometrie in Bezug auf die Stromflussrichtung ab. Radial auftreffende Ströme haben den höchsten Effizienzgrad, tangentielle den niedrigsten (Krieg et al. 2013). Besonders gut wurde dies ebenfalls am Motorkortex untersucht. Die niedrigste MEP-Schwelle weist die Stromflussrichtung von parietal nach frontal auf. Sehr wahrscheinlich wird aufgrund dieser Beziehung zwischen Stromflussrichtung und kortikaler Geometrie der „neue“ Motorkortex (area 4p) in der vorderen Wand der Zentralwindung und in geringerem Ausmaß der „alte“, mehr an der Konvexität lokalisierte Motorkortex (area 4a) stimuliert. Die höhere Stimulationsintensität an der Konvexität gilt wegen des tangentialen Stromflusses als weniger effizient als der orthogonal auftreffende Strom in der Tiefe des Sulcus (Fox et al. 2004). Die niedrigste Schwelle mit Stromfluss von lateral dorsal nach medial frontal ist wahrscheinlich bedingt durch den induzierten „physiologischen Stromfluss“ von Schicht 1 nach Schicht 6. Diese Technik wird daher besonders in der klinischen Routine zur Quantifizierung von

zentralmotorischen Laufzeiten der Pyramidenbahn, für die klinische Anwendung z.B. in der Diagnostik der Multiplen Sklerose, eingesetzt. Umgekehrte anterior-posteriore Stromflussrichtung von Schicht 6 nach 1 ist geeigneter zur Induktion kortikaler Plastizität, wahrscheinlich durch Bahnung von „backpropagating action potentials“ (Sommer et al. 2013).

Reizung des Motorkortex führt in der Pyramidenbahn zu einer spinal ableitbaren D-Welle und einer Sequenz von I-Wellen im Abstand von etwa 1.5 ms. Diese Wellen lassen sich vergleichsweise aufwändig nichtinvasiv beim Menschen durch Doppelstimulations- MEP rekonstruieren. Diese Technik erlaubt auch durch verschiedene Kombinationen unterschiedlicher Intensitäten und Intervalle der beiden Reize den Nachweis intrakortikaler Hemmung- und Bahnung (sogenannte short interval intracortical inhibition (SICI) oder intracortical facilitation (ICF)) und damit die Abgrenzung zu möglichen spinalen Plastizitätsänderungen (Kujirai et al. 1993). Insbesondere die Arbeitsgruppe um Ulf Ziemann hat in einer Vielzahl von Studien pathophysiologische Zusammenhänge von TMS und Motorkortexphysiologie aufgeschlüsselt (z.B. Ilic et al. 2002, Übersicht in Di Lazzaro et al. 2010). Eine detaillierte Darstellung der Motorkortexanatomie und -physiologie im Kontext von TMS findet sich bei Esser et al. 2005.

TMS lässt sich damit sowohl für die Messung wie auch repetitiv (rTMS) für die Beeinflussung kortikaler Plastizität nutzen. Grundsätzlich eignen sich auch alle anderen Verfahren, die die Hirnfunktion

messen können, für die Quantifizierung plastizitätsmodulierender Techniken. So erlauben EEG-gestützte Untersuchungen bis hin zu modernen Konnektivitätsanalysen mit hoher Zeitaufösung den Nachweis von Erregbarkeitsänderungen (Zachle und Herrmann 2010; Polania et al. 2011). Die Positronenemissionstomografie (PET) kann mit besonderer Sensitivität nach transkranieller Gleichstromstimulation Aktivitätszunahme oder -abnahme unter den Elektroden wie auch in Projektionsarealen messen; sie wird aufgrund der Strahlenbelastung jedoch weitgehend durch Magnetresonanztomografie ersetzt. Technisch ist es möglich, auch während der MRT sowohl TMS als auch Stromstimulationsverfahren anzuwenden. Bei Experimenten, die Verhaltensänderungen wie z.B. Verbesserungen des motorischen Lernens (Nitsche et al. 2003) zum Ziel haben, steht natürlich die vergleichende Messung entsprechender Parameter wie Reaktionszeiten vor und nach Intervention im Vordergrund. Gleichwohl sind diese Verfahren in aller Regel wesentlich aufwendiger im Vergleich zur MEP-Messung.

Repetitive transkranielle Magnetstimulation

rTMS stärkt glutamaterge Synapsen vorwiegend in kleinen dendritischen Dornenfortsätzen (Vlachos et al. 2012). Zugrunde liegt wohl u.a. eine NMDA-Rezeptorvermittelte Akkumulation von GluA1-enthaltenden AMPA-Rezeptoren (Vlachos et al. 2012). Generell gilt, dass langsame Repetitionsfrequenzen um etwa 1 Hz zu einer Hemmung und Frequenzen oberhalb von 5 Hz zu einer Erregung führen, die bei einer ausreichenden Zahl von Reizen über die Stimulationsdauer hinaus anhält. Standardprotokolle sehen hierfür eine insgesamt 15 - 30 min dauernde Sequenz mit 900 bis 1500 Reizen vor, die dann eine nachfolgende Hemmung des Motorkortex für etwa 30 Minuten bewirken (Übersicht in Paulus et al. 2013). Die Einzelpulsdauer liegt zwischen 50 und 200 μ s, die Intensität bei 1-2.5 Tesla. Die derzeit in der Entwicklung befindliche Gerätegeneration soll die Pulsdauer zwischen 1 μ s und 300 μ s variieren können mit Repetitionsfrequenzen bis 1 kHz und beliebig programmierbaren Pulsformen (monophasisch, biphasisch u.a.) und so sehr vielen neuen Anforderungen sowohl im TMS- wie auch rTMS-Bereich gerecht werden (Paulus et al. 2013). Die Erzeugung von Magnetfeldern von 1-2.5 Tesla erfordert sehr kurze, aber hohe Stromstärke von bis zu etwa 8 A in der Stimulationspule.

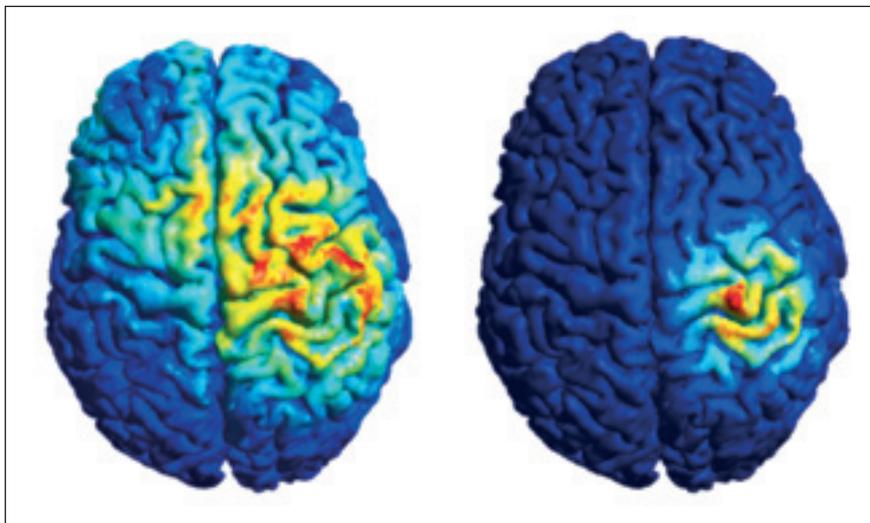


Abb. 2: Berechnung des elektrischen Feldes bei Stimulation des rechten Motorkortex mit Referenzelektrode links supraorbital (links) und sogenannter High Density Anordnung (Kuo et al. 2013) (rechts). Abbildung erstellt von Alexander Opitz.

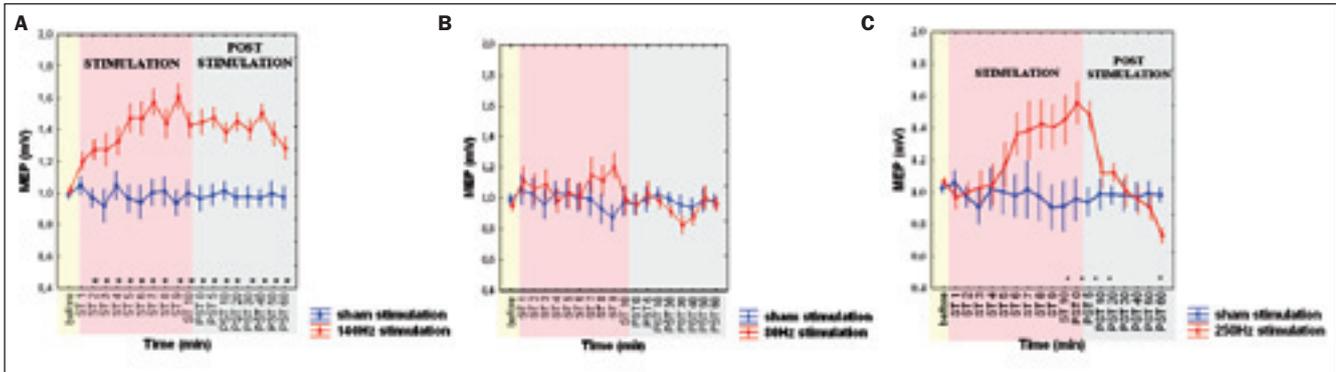


Abb. 3: MEP Baseline vor (Gelb schattiert), MEP Zunahme während (rot schattiert) und nach (Grau) jeweils 10 min tACS mit 80 (mitte), 140 (links) und 250 Hz (rechts) (Moliadze et al. 2010).

Dies führt bei hochfrequenter Reizfolge zu einer physikalisch kaum vermeidbaren Spulenerhitzung, die durch Stimulationsunterbrechungen in vielen Protokollen in der Größenordnung von einer Minute besser beherrscht werden kann. Bisher wurde der Einfluss dieser Pausen auf das Ergebnis nur unzureichend beachtet. 5 Hz rTMS ist nur mit diesen Unterbrechungen erregend;

werden 1200 Reize durchgehend appliziert, führt dies zu einer Hemmung (Rothkegel et al. 2010).

Verallgemeinert bedeutet dies, dass weniger die Reizfrequenz als das Reizmuster die Richtung der Erregbarkeitsänderung, Hemmung oder Bahnung, vorgibt. Besonders deutlich wird dies bei der sogenannten theta burst Stimulation (Huang et al. 2005),

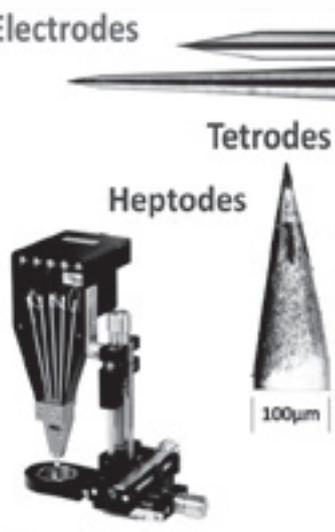
deren Prinzip von vorangehenden tierexperimentellen Ableitungen im Hippokampus übernommen wurden (Larson et al. 1986). Stimuliert wird mit fünf (theta) mal drei Reizen im Abstand von 20 ms (burst) mit insgesamt 600 Reizen. Bei der theta burst Stimulation führt kontinuierliche Stimulation über 40 Sekunden zu Hemmung, unterbricht man die Reizfolge nach 2 s für



Thomas RECORDING GmbH

High Tech Made in GERMANY - info@ThomasRECORDING.com

Electrodes



Tetrodes

Heptodes

100µm

Microdrive Systems

Optical Stimulation Equipment

LED Light Sources

Glass Fibers

Power Supplies

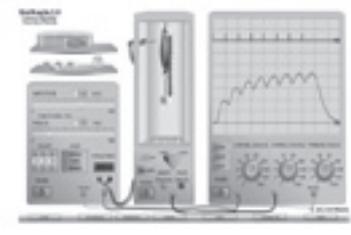
Computer Control

Complete Solutions!

200µm

Virtual Physiology Lab Software

NEW!



software tool for physiological & pharmacological experiments in virtual laboratories

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

www.ThomasRECORDING.com



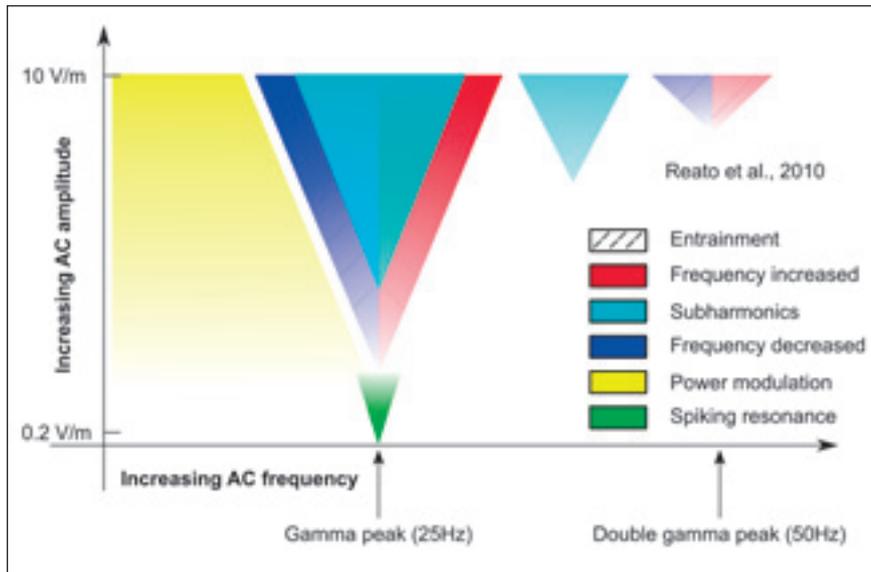



Abb. 4: Auswirkungen von tACS in Abhängigkeit von der Frequenz und Amplitude der Stimulation. Aus: D. Reato, A. Rahman, M. Bikson und L. C. Parra (2013): Effects of weak transcranial alternating current stimulation on brain activity—a review of known mechanisms from animal studies. *Front Hum Neurosci* 7: 687 doi:10.3389/fnhum.2013.00687.

jeweils 8 s, resultiert eine Erregungszunahme des Motorkortex für etwa 30 Minuten. Ein anderes musterdominiertes Reizparadigma verwendet vier Pulse in unterschiedlichen Abständen (Quadripulse) (Hamada et al. 2008), wobei kurze Intervalle zwischen 1,5 und 10 ms zur Erregung führen und längere Intervalle zwischen 30 und 100 ms zur Hemmung.

Von auch zukünftig besonderer Bedeutung ist die gepaarte assoziative Stimulation (paired associative stimulation, PAS). Sie basiert auf der Hebb'schen Lernregel und wurde von der Arbeitsgruppe um Josef Classen in die transkraniellen Stimulationsforschung eingeführt (Stefan et al. 2000). Grundsätzlich lässt sich jede externe oder interne Hirnaktivierung mit transkranieller Stimulation paaren. Am besten untersucht ist die Kombination von Aktivierung des somatosensorischen Kortex durch periphere elektrische Reizung mit einer TMS des kontralateralen Motorkortex. Wiederholte alleinige TMS im Abstand von 10 s induziert zunächst keine Plastizitätseffekte, sie beeinflusst über homöostatische Plastizität allenfalls nachfolgende Plastizitätsprotokolle (Delvendahl et al. 2010). Wird TMS des Motorkortex allerdings gepaart mit elektrischer Reizung des kontralateralen Nervus medianus, führt dies bei einem Stimulationsintervall von 10 ms zwischen elektrischer Medianusreizung und TMS zu Hemmung, von 25 ms zur Bahnung des Motorkortex. Im Unterschied zu einfachen TMS- oder tDCS-Protokollen geht

man davon aus, dass hier spezifisch durch TMS die Synapsen beeinflusst werden, die durch die vorangegangene Medianusreizung gebahnt wurden. Das Konzept der gepaarten assoziativen Stimulation ist von allgemeiner Bedeutung, z.B. bei der Frage, ob transkranielle Stimulation zur Besserung von motorischen Funktionsausfällen vor, während oder nach der Stimulation durchgeführt werden sollte.

Transkranielle Gleichstromstimulation

Transkranielle Stromstimulation zur Erzeugung von Neuroplastizität erfolgt mit Stromstärken von etwa 1 mA und Spannungen um etwa 10 V. Sie ist schmerzfrei und nicht zu verwechseln mit der bereits erwähnten gepulsten (< 1ms) Hochvolt-TES oder mit weitaus höheren Intensitäten wie sie in der Elektrokrampftherapie zur Auslösung von epileptischen Anfällen benutzt werden. Ähnlich wie bei TMS sind die physikalischen Möglichkeiten durch Variation von Intensität, Dauer, Repetitionsintervallen, Stimulationsfrequenz, Pulsform, Elektrodenposition nahezu unbegrenzt. Und ähnlich wie bei rTMS sind derzeit diejenigen Protokolle am erfolgreichsten, die sich an physiologische Hypothesen anlehnen. Die physikalisch einfachste Stimulationsform ist transkranielle Gleichstromstimulation (tDCS: transcranial Direct Current Stimulation); sie führt über Membrande- oder hyperpolarisation zur Modulation der spontanen Entladungsraten kortikaler Neurone.

Im *in vitro* Hirnschnittpräparat konnte eine NMDA-Rezeptor und BDNF-abhängige LTP nach Gleichstromstimulation gezeigt werden (Fritsch et al. 2010). Es existieren klare Vorstellungen über die Modulation unterschiedlicher Kompartimente (somatisch, dendritisch, Glia, Netzwerkeinflüsse) (Rahman et al. 2013). Hierbei wird angenommen, dass zur Kortexoberfläche radiale Stromflusskomponenten durch somatische Hyper- oder Depolarisation wirken, während tangentielle Komponenten eher durch Endasthyper- oder depolarisation eingehender Afferenzen hemmen oder bahnen, dann auch mit umgekehrten Auswirkungen auf kortikale Polaritätsabhängigkeit. Axonterminalstimulation wird als zwei bis dreimal empfindlicher im Vergleich zu somatischer Membranpolarisation angesehen, jeweils mit Feldern in der Größenordnung von wenigen mV/mm. Die starke Verästelung des terminalen Dendritenbaumes erlaubt über weitgehende richtungsunabhängige Kopplungskonstanten von 0,12–0,24 mm für kortikale Pyramidenzellen eine Reduktion der optimalen Stromflussrichtungsspezifität bei Gleichstromstimulation (Rahman et al. 2013). Während in der Regel die Zielelektrode ohnehin über dem avisierten kortikalen Areal angebracht wird, entscheidet die Referenzelektrode maßgeblich über die Richtung des Stromflusses. Insofern hat in der humanen Anwendung die Position der beiden Stimulationselektroden entscheidenden Einfluss auf die Nacheffekte. Zur Stimulation des Motorkortex zeigte sich insbesondere die Referenzelektrode kontralateral supraorbital als effektiv (Nitsche und Paulus 2000), während andere Referenzelektrodenpositionen wahrscheinlich höhere Intensitäten erfordern. Moderne computergestützte Berechnungsalgorithmen erlauben eine Berechnung der optimalen Positionen für die zur Stimulation avisierten Areale (Abbildung 2). Hierbei berücksichtigen Modelle auf der Basis diffusionstensorgewichteter MRT auch den etwa zehnfach besseren Stromfluss entlang von Faserbahnen im Vergleich zu senkrechter Flussrichtung. Die lokale Dicke des Schädels ist nur für die TMS irrelevant; sie wird in Zukunft bei Stromflussberechnungen eine größere Rolle spielen.

Kontinuierliche tDCS über mindestens 3 min führt zu nachfolgender plastischer Erregbarkeitszunahme nach anodaler Stimulation und Hemmung nach kathodaler Stimulation (Nitsche und Paulus 2000). Bildlich gesprochen geht man davon aus, dass bei anodaler Stimulation die Elektroden durch die Anode gewissermaßen in die oberen Kortexschichten verschoben



werden, diese dadurch hyperpolarisiert, während die tieferen Schichten, insbesondere Schicht V, depolarisiert werden und die Spontanentladungsrate steigt. Bei schrittweiser Verlängerung der Stimulationsdauer bis zu 13 min liegt die Nacheffektdauer im Bereich von Stunden, bei zweimaliger Stimulation über 13 min mit 20 min Pause lassen sich gleichsinnige Nacheffekte auch noch am nächsten Tag nachweisen (Monte-Silva et al. 2013). Täglich wiederholte Stimulation führt zur Verstärkung der Nacheffekte über Tage mit einer Sättigung nach etwa drei Tagen (Reis et al. 2009).

Transkranielle Wechselstromstimulation

(tACS: transcranial Alternating Current Stimulation) nutzt ähnliche physikalische Parameter wie tDCS in einer Größenordnung frequenzabhängig von bis zu 5 bis 10 mA und 10 bis 20 V. Im Frequenzbereich unter etwa 1 kHz wirkt tACS im Gegensatz zur tDCS primär nicht über Polarisation von neuronalen Strukturen, sondern über Interferenz und Resonanz mit neuronalen Schaltkreisen (Ali et al. 2013) (sog. Entrainment). TACS kann darüber hinaus wie tDCS nach längerer Stimulation plastische Nacheffekte bewirken. So lässt sich beispielsweise zeigen, dass tACS zwischen frontalen und parietalen Elektroden im theta Frequenzbereich (4-8 Hz) in einer Buchstabendiskriminierungsaufgabe die Reaktionszeiten beeinflussen kann. Wird die Thetastimulation frontal und parietal phasengleich mit einer Referenzelektrode zentral durchgeführt, werden die Reaktionszeiten kürzer, bei gegenphasiger Stimulation länger (Polania et al. 2012). Damit hat das Verfahren das Potenzial, kausal zum Verständnis und Beleg der kurzzeitigen elektrischen Bindung zwischen kortikalen Arealen (Bindungshypothese) beim Menschen beizutragen. Reaktionszeiten bei implizitem motorischen Lernen lassen sich durch 10 Hz tACS des Motorkortex beschleunigen (Antal et al. 2008) und durch 20 Hz verlangsamen (Wach et al. 2013). Durch gegenphasige Stimulation lässt sich die Tremoramplitude bei Parkinsonpatienten halbieren (Brittain et al. 2013). Stimulation im hohen (EEG) Gammabereich (60 Hz) über dem primären visuellen Kortex kann Kontrastwahrnehmung verbessern (Laczo et al. 2012). Luzides Träumen lässt sich durch frontale Gamma tACS bahnen (Voss et al. 2014). Eine besondere Herausforderung ist die Ableitung des EEG zeitgleich zu transkranieller Wechselstromstimulation. Während EEG-Potenziale in der Größenordnung von μV abgeleitet werden, liegen die tACS-Amplituden bei etwa 10 V. Die Gruppe um Christoph Herrmann hat das hier entstehende tACS-Artefaktproblem im EEG gelöst und EEG-Veränderungen während tACS quantifizieren können (Helfrich et al. 2014).

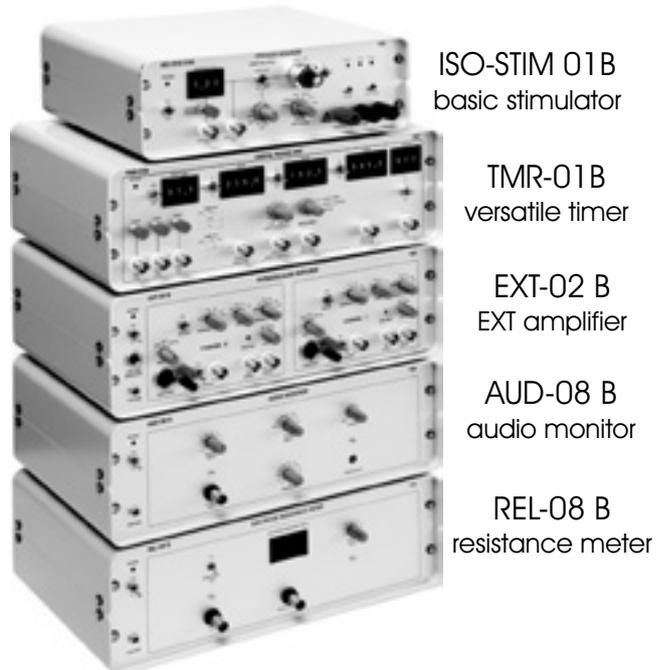
Aus Sicht der klinischen Neurophysiologie, deren EEG-Registrierungen sich überwiegend in Frequenzbereichen von etwa 1 bis 40 Hz bewegen, eher unerwartet, scheinen Frequenzen oberhalb von 100 Hz bessere plastische Nacheffekte zu erzeugen als Frequenzen unter 100 Hz. So ließ sich die Erregbarkeit des Motorkortex durch Stimulationsfrequenzen im sogenannten „Ripple-Bereich“ (140 Hz) über 10 min nachhaltig erhöhen, während 80 Hz keinen Effekt und 250 Hz kürzere MEP-Nacheffekte induzierte (Abb. 3). Ripplefrequenzen spielen insbesondere auch in der Interaktion zwischen Hippokampus und Kortex eine wichtige Rolle (Logothetis et al. 2012).

Eine Absenkung der Stimulationsintensität auf niedrigere Amplituden von 0,4 mA invertiert die Nacheffekte in eine ähnlich lange anhaltende Erregbarkeitsminderung (Moliadze et al. 2012). In Übereinstimmung mit einer Reihe von TMS-Untersuchungen scheinen insgesamt niedrigere schwelennahe Intensitäten bevorzugt eine Hemmung zu induzieren. Die besondere Rolle von

npi
Electronic Instruments
for the Life Sciences

made to measure

NEW Low-Price Instrument Series



... highest Performance

**npi provides complete
rigs for electrophysiology**

npi is distributing:

- **ALA Scientific** perfusion systems and accessories
- **Burleigh** micromanipulators and mounts
- **Campden** vibrating microtomes
- **DataWave** data acquisition systems
- **DragonFly** commutators with up to 64 lines
- **Lumen Dynamics X-Cite** fluorescence illumination
- **Molecular Devices** amplifiers and data acquisition
- **NeuroNexus** acute and chronic electrodes
- **Scientifica** micromanipulators, mounts, SliceScope, two-photon SliceScope
- **Sensapex** piezo driven micromanipulator
- **TMC** vibration isolation tables and Faraday cages

Visit us at FENS 2014, booth #64

npi electronic GmbH

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



Frequenzen oberhalb von 100 Hz wurde in einer weiteren Untersuchung mithilfe der transkraniellen Rauschstimulation (transcranial random noise stimulation, tRNS) bestätigt. Unter vergleichbaren Rahmenbedingungen (1 mA, 10 min Stimulationsdauer, Motorkortex) fand sich eine Erregbarkeitszunahme nur mit Stimulationsfrequenzen zwischen 100 und 640 Hz, nicht aber mit Frequenzen zwischen 0,1 und 100 Hz (Terney et al. 2008).

Abbildung 4 gibt eine Übersicht, wie man sich derzeit die Auswirkungen von tACS auf kortikale Oszillationen vorstellt. Es liegen überwiegend Daten an *in vitro* Hirnschnittpräparaten zugrunde, gleichwohl wird erkennbar, dass abhängig von tACS Frequenz (Abszisse) und Amplitude (Ordinate) sehr unterschiedliche, z.T. auch gegenläufige Effekte ausgelöst werden können.

Spezifität

Transkranielle Stimulationsverfahren werden aufgrund des stimulierten Hirnvolumens immer größere Zellverbände und naturgemäß nie selektiv einzelne Zellen erregen können.

Durch Variation physikalischer Parameter wie Frequenz bei tACS oder Dauer der einzelnen Pulse bei TMS können durch Ko-Applikation neuropharmakologisch aktiver Substanzen erhebliche Modifikationen der Stimulationseffekte erzielt werden. So lassen sich durch den NMDA-Antagonisten Dextrometorphan die Gleichstromnacheffekte eliminieren. Der indirekte NMDA-Rezeptoragonist D-Cycloserin verlängert anodale erregende Nacheffekte um etwa das 20-Fache auf einen Tag (Übersicht in Paulus et al. 2008). Natriumkanalblockade durch Carbamazepin unterdrückt im Gegenzug selektiv anodale Erregbarkeitssteigerung, L-DOPA in einer mittleren Dosis von 100 mg invertiert anodale Erregung in Hemmung und verlängert die Nacheffekte von etwa einer Stunde ebenfalls auf einen Tag (Kuo et al. 2008). L-DOPA verlängert die synapsenspezifische durch erregende PAS erzeugte Aktivitätssteigerung ebenfalls um etwa das Zwanzigfache. Dopamin kommt damit ein fokussierender Effekt durch Unterdrückung synapsenunspezifischer Plastizität und Bahnung synapsenspezifischer Aktivität zu. Diese Effekte sind stark dosisabhängig und es lässt sich der aus der Kognitionsforschung bekannte frontale „inverted U-shape“-Effekt mit tDCS nachbilden (Monte-Silva et al. 2009). Die Steigerung der Serotoninkonzentration durch Anwendung von Serotoninwiederaufnahmehemmern (SSRI) bewirkt das

Gegenteil, Konversion von kathodaler Hemmung in Erregung und Stärkung erregender Nacheffekte (Nitsche et al. 2009). Bei Rauchern findet sich eine Reduktion der erregenden durch akute Nikotinzufuhr ausgleichbaren Neuroplastizität im Nikotinentzug (Grundey et al. 2012).

Klinische Anwendung

Wie eingangs erwähnt, erfolgten und erfolgen klinische Anwendungen von transkraniellen Stromstimulationsverfahren parallel zur methodischen Weiterentwicklung. Seit wenigen Jahren ist in den USA die rTMS eine Krankenkassenleistung und zur Behandlung von Depression zugelassen. Vorangetrieben wurde die Forschung insbesondere bei dieser Erkrankung, weil hier die Aussicht bestand, die viel einschneidendere Elektrokrampftherapie durch dieses Verfahren abzulösen. Der Einsatz bei dieser Erkrankung ist nicht zuletzt deshalb erfolgreich, weil ein klares und einfaches Konzept zugrunde liegt. Ausgehend von der Annahme, dass bei einem hohen Prozentsatz von Patienten eine Unteraktivität des links dorsolateralen präfrontalen Kortex (DLPC) vorliegt, verfolgen die meisten Autoren das Ziel, die Erregbarkeit dieses Areals mit erregbarkeitssteigernden Protokollen anzuheben. Die der amerikanischen Zulassung zugrunde liegende Studie (O'Reardon et al. 2007) unterscheidet sich in mindestens fünf Punkten von einer zeitgleich publizierten negativen deutschen Studie (Herwig et al. 2007). Jeder einzelne Parameter mag das negative Ergebnis verursacht haben. Beide Studien verwendeten 10 Hz-Repetitionsfrequenz, jedoch 3000 statt 2000 Reize pro Tag, vier Wochen tägliche Stimulation statt drei Wochen, Stimulationsintensität 120 % statt 100 % Motorschwelle und Reizintervall 55 s statt 8 s. Es ist kaum möglich, die Vielfalt der möglichen Variablen, die nicht einmal voneinander unabhängig sind, in klinischen Studien an depressiven Patienten jeweils einzeln zu optimieren. Es wird daher auf absehbare Zeit eine Interaktion zwischen dem Verständnis auf der Grundlagenebene sowohl im Tierexperiment als auch bei gesunden Probanden geben. Ein gutes Beispiel hierfür ist die erfolgreiche Ko-Applikation von tDCS mit SSRI in der Behandlung von Depressionen (Brunoni et al. 2013). Wir konnten an gesunden Probanden zeigen, dass die vorherige Einnahme eines SSRI die kathodale Hemmung in Bahnung invertiert und die Nacheffekte auch von erregender anodaler tDCS erheblich verlängert (Nitsche et al. 2009). Der DLPC ist

auch Zielareal für andere Fragestellungen wie Fatigue bei Multipler Sklerose (Saiote et al. 2014).

Generell sind diejenigen Ansätze vielversprechend, die einfache Erregungszu- oder -abnahme von konvexitätsnahen Kortexarealen zum Ziel haben. Hier sticht die Stimulation des Motorkortex bei inkompletten Schlaganfallpatienten hervor, die mit tDCS von der Hamburger Arbeitsgruppe um Hummel und Gerloff initiiert wurde (Hummel et al. 2005). Aktuelle Studien beschäftigen sich mit der Frage, ob gleichzeitige Erregung der infarzierten Seite (Anode) und Hemmung des kontralateralen Motorkortex (Kathode) mit Abschwächung der transkallosalen Inhibition bessere Rehabilitationsergebnisse im Vergleich zu einer einseitigen Stimulation bringen. Je ausgedehnter eine Läsion ist, umso geringer werden die Erfolgsaussichten sein. Ein vollständiger Territorialinfarkt im Medialstromgebiet mit Hemiplegie und fehlendem MEP nach Motorkortexreizung wird kaum ein Rehabilitationspotenzial unabhängig von der Methode aufweisen.

Bereits vor mehr als zwei Jahrzehnten wurde in der Neurochirurgie die invasive Motorkortexstimulation in die Schmerztherapie eingeführt; die erregende Stimulation des Motorkortex führt zur Schmerzlinde- rung über Hemmung thalamischer Schmerzafferenzen. Ziel laufender Studien ist es, entweder durch rTMS oder durch elektrische Verfahren vergleichbare Effekte nichtinvasiv zu erzielen. Dem Vorteil der Nichtinvasivität steht der erhöhte Aufwand regelmäßiger Stimulation sowie die Notwendigkeit, plastische Nacheffekte zu erreichen, damit die Patienten nicht auf eine ständige Stimulation mit Elektroden am Kopf angewiesen sind, gegenüber (Antal et al. 2010). In der Prophylaxe der Migräne wird zusätzlich auch eine Hemmung des visuellen Kortex untersucht in der Annahme, eine Reduktion der Auslösewahrscheinlichkeit einer „spreading depression“ erzielen zu können (Antal et al. 2011). Die Vielfalt der möglichen Anwendungen wird auch in der Anzahl der international registrierten Studien für rTMS (316) und tDCS (237) deutlich.

Grenzen der transkraniellen Stromstimulation

Ein Ziel im klinischen Bereich wird sein, Patienten mit Besserungspotenzial zu identifizieren, sei es anhand von anatomischen oder funktionellen Landmarken. Kaum untersucht ist bisher das Potenzial einer durch tDCS induzierten Galvanotaxis.

Aussprossende Neuriten orientieren sich im elektrischen Feld in die Richtung der Kathode (McCaig et al. 2009). Ein weiteres Feld hat sich mit 200 kHz-Stimulation in der Tumorthherapie eröffnet (Kirson et al. 2007). Das Gehirn von Glioblastompatienten wird rund um die Uhr stimuliert in der Annahme, dass die sich teilenden Tumorzellen in der Mitosephase besonders sensibel reagieren und selektiv zerstört werden. Auch dieses Verfahren wurde inzwischen in den USA von der FDA zugelassen.

Im Grundlagenbereich werden die Grenzen der transkraniellen Stromstimulation parallel mit dem besseren Verständnis der zugrunde liegenden physiologischen Prozesse erweitert werden können. Denkbar und kaum erforscht ist die Kombination der oben beschriebenen Verfahren. Auch harrt das methodische Gerüst zur Erzeugung von Erregung oder Hemmung, mit dem wir heute arbeiten, der Verallgemeinerung. Die Daten wurden überwiegend bei gesunden jungen Probanden in entspannter Ruhe erarbeitet. Wiederholt man die gleichen

Experimente unter zeitgleicher motorischer Aktivierung, so wird kathodale Hemmung noch intensiver, anodale Erregung kehrt sich jedoch in Hemmung um (Antal et al. 2007). Kognitive Belastung im Rahmen eines Intelligenztestes während tDCS reduziert alle Nacheffekte und kehrt sie in der Tendenz um (Antal et al. 2007). Homöostase spielt eine wesentliche Rolle. Klassische Nacheffekte, wie zum Beispiel eine Hemmung des Motorkortex nach 1 Hz rTMS, lassen sich umkehren, wenn vor der Intervention eine zweite konditionierende Stimulation z.B. mit tDCS erfolgt (Lang et al. 2004; Siebner et al. 2004). Homöostatische Plastizität spielt demzufolge eine wesentliche Rolle in der Optimierung von Stimulationsprotokollen. So konnten wir zeigen, dass wiederholte Gleichstromstimulation in einem Intervall von 20 min eine wesentliche Verlängerung der Nacheffekte zeigte, ein 3 h Intervall hatte hingegen keinen Effekt (Monte-Silva et al. 2013). Auch sind die Beziehungen zwischen Reizdauer, Reizintensität und biologischen Effekten nicht linear. Eine Verdopplung der Stimu-

lationsdauer von 13 auf 26 min anodaler tDCS hat eine nicht lineare Inversion des Nacheffektes in eine Hemmung zur Folge. Dieser invertierende Effekt einer Verdopplung der Reizanzahl wurde ebenfalls für die sogenannte theta burst Stimulation gezeigt (Gamboa et al. 2010).

Alternativen zur transkraniellen Stromstimulation

Mit immer ausgefeilteren Berechnungsmethoden wird versucht, auch tiefere Hirnareale zu erreichen. Aufgrund der biophysikalischen Gegebenheiten eines sehr gut leitenden Liquors und einer schlecht leitenden grauen und weißen Substanz, sowie der Anisotropie der weißen Substanz (Logothetis et al. 2007) sind diesen Versuchen Grenzen gesetzt. Sehr viel fokussierbarer dagegen ist Ultraschall. Mithilfe sehr vieler fokaler Ultraschallemitter und thermosensitiven MRT-Sequenzen lässt sich im MRT während der Ultraschallstimulation millimetergenau das Zentrum der avisierten Erwärmung lokalisieren und dann auch mit höheren



World Precision Instruments







**Neuroscience
Solutions**



**Come talk to us at
FENS 2014 in Milan
Booth 32**

**We have the tools for your Neuroscience Applications - from intracellular recording
in single cells to behavioural studies in whole animals.**

www.wpi-europe.com



Intensitäten koagulieren (Elias et al. 2013). Historisch wurde bei Indikationen, wie zum Beispiel einem essenziellen Tremor, ursprünglich eine invasive Thermokoagulation des Thalamus durchgeführt, seit drei Dekaden abgelöst durch ebenfalls invasive aber reversible Hirnstimulation. Mit dieser modernen Technologie zeichnet sich ein Schritt zu einer nicht invasiven gleichwohl destruktiven Stereotaxie ab. In niedriger Intensität scheint Ultraschall aber auch eine neuromodulatorisch mechanisch induzierte Wirkung auf neuronale Membranen zu haben (Tufail et al. 2010), die auch beim Menschen einsetzbar ist (Legon et al. 2014). Realistisch erscheinen damit auch gezielte nicht läsionelle neuroplastische Modulationen beim Menschen in tieferen Hirnarealen.

Transkranielle Stimulation mit Naheinfrarotlicht wird schon länger zur nichtinvasiven Durchblutungsmessung eingesetzt (NIRS: near infrared light spectroscopy). Licht in diesem Wellenlängenbereich kann mit mitochondrialer Funktion interferieren, was die Grundlage für derzeitige Therapiestudien bei Schlaganfällen bildet. Mit NIRS am Motorkortex lässt sich eine Hemmung der MEP erzielen. Auch die Anbringung eines statischen Magneten erzielt eine vergleichbare Hemmung (Oliviero et al. 2011). Da hier keine elektrischen Felder erzeugt werden, wird eine leichte Deformation von Elektrolytkanälen als physiologischer Mechanismus angenommen.

Sicherheit

Das Auslösen von epileptischen Anfällen gilt als Hauptrisiko bei der rTMS. Unter Beachtung von den zuletzt 2009 (Rossi et al. 2009) überarbeiteten Sicherheitskriterien hinsichtlich der Intensität und Frequenz bei rTMS gilt dieses Risiko inzwischen als beherrschbar. Bei Stromstimulationsverfahren sind bisher keine Anfälle bekannt geworden. In einer Studie an Ratten ließen sich histologische Veränderungen bei etwa 400-fach höheren Stromintensitäten als die bei Menschen eingesetzten belegen (Liebetanz et al. 2009). Die in der Elektrokrampftherapie (ECT) verwendeten rechteckförmigen Stimulationsintensitäten zur Auslösung epileptischer Anfälle liegen mit mindestens 63–73 mC deutlich höher im Vergleich zu den bisher in den Plastizitätsstudien verwendeten tACS-Intensitäten von 1 bis 5 mA. Sinusförmige Stimulation gilt als ineffizient in der ECT. Für die rTMS ist dieser Unterschied kleiner, da zur magnetisch induzierten Krampftherapie verwendete TMS-Geräte

mit etwa vierfach stärkeren maximalen Stimulationsintensitäten eingesetzt werden. Sonstige Nebenwirkungen beschränken sich bei tDCS mehr als bei tACS weitgehend auf Hautmissempfindungen während der Stimulation.

Neuroenhancement

Neuroenhancement, also die Verbesserungen kognitiver Hirnfunktion bei Gesunden, wird aktuell insbesondere in den USA intensiv diskutiert, wie zum Beispiel in einem Sonderheft von *Neuroimage* 2013 mit 16 Beiträgen. Die wissenschaftliche Basis hierfür stellen viele Studien dar, die isolierte Hirnleistungen vor und nach Stromstimulation gemessen haben (Übersicht in Coffman et al. 2014), bei gesunden Kontrollen wie auch z.B. bei Alzheimerpatienten (Ferrucci et al. 2008). So lassen sich die Reaktionszeiten beim impliziten motorischen Lernen durch tDCS um bis zu zehn Prozent verkürzen (Nitsche et al. 2003); auch Rechenleistungen scheinen sich verbessern zu lassen. Die meisten Studien folgen dem einfachen Schema, dass anodale Erregbarkeitssteigerungen zu Verbesserungen führen. Eine Ausnahme scheint bei Aufgaben zu bestehen, die mit Signalerkennung in einer verrauschten Umgebung verknüpft sind. Die Erkennung von kohärenten Bewegungen in einem Zufallsmuster ließ sich durch kathodale, nicht jedoch durch anodale tDCS verbessern, wahrscheinlich aufgrund eines verbesserten Signal-Rausch-Verhältnisses (Antal et al. 2004). Die Verbesserung insbesondere visueller Leistungen ist für militärische Anwendungen von Interesse. Intensives kognitives Training in Kombination mit tRNS soll nicht nur die Leistung in der Abschätzung einer Menge von Punkten (Numerosity) verbessern, sondern darüber hinaus auch einen Transfer zu verwandten kognitiven untrainierten Leistungen ermöglichen (Cappelletti et al. 2013).

Gleichwohl scheinen die publizierten Effekte nicht groß genug zu sein, um Stimulationsforscher zum Selbstversuch zu motivieren. Während es selbstverständlich ist, das man die Stimulationseffekte auch an sich selbst ausprobiert, gaben in einer Umfrage unter Stimulationsforschern nur acht Prozent an, sich selbst mit dem Ziel des Neuroenhancements zu stimulieren (Shirota et al. 2014). Dies kann auch damit zu tun haben, dass viele Stimulationsalgorithmen unzureichend untersucht beziehungsweise optimiert sind, oder je nach homöostatischen Zustand, auch mal hemmen statt bahnen können.

Ausblick

Erfolgreiche transkranielle Stimulationsprotokolle wurden und werden auch in Zukunft hypothesengeneriert auf der Basis neurophysiologischer Grundlagenforschung entwickelt (PAS, theta burst Stimulation, ripple tACS). Parallel zu den Fortschritten im Verständnis der Funktionstopografie innerhalb komplexer Netzwerke werden verfeinerte Protokolle zunehmend spezifischere Beeinflussung von Hirnfunktion ermöglichen. Aus zellphysiologischer Sicht und der damit einhergehenden Kenntnis der Vielfalt an unterschiedlich feuernden Neuronen mag es vergleichsweise aussichtslos erscheinen, mit gepulster (TMS), gleichförmiger (tDCS), oszillierender (tACS) oder randomisierter (tRNS) Stimulation eine sinnvolle Beeinflussung von Hirnfunktion zu erzielen. Die zukünftige Entwicklung wird differenziert verlaufen: Stimulation unteraktiver Areale wie links dorsolateraler präfrontaler Kortex bei Depressionen, oder Motorkortex bei Hemiparesen, als auch aktivitätssteigernde Stimulation des Motorkortex bei chronischem Schmerz beziehungsweise hemmende Stimulation bei chronischer Migräne, wahrscheinlich über dem visuellen Kortex, werden sich mit einfachen Protokollen (optimale Reizfrequenz, Dauer, Intensität, Anzahl der Sitzungen etc. im klinischen Bereich durchsetzen. Komplexere Erkrankungen benötigen komplexere Paradigmen, was meistens eine gepaarte assoziative Stimulation bedeuten wird. Durch zeitliche Koinzidenz gemäß Hebb'scher Regel wird man versuchen, intrinsische Vorgänge zu stärken oder zu schwächen. Hierbei ist die Magnetstimulation bei konvexitätsnahen kortikalen Zielarealen tendenziell im Vorteil. Transkranielle Stromstimulationsverfahren werden wegen der niedrigen Kosten und der ambulanten Anwendungsmöglichkeit eine immer größere Rolle spielen.

Literatur

- Ali, M.M., Sellers, K.K. und Frohlich, F. (2013): Transcranial alternating current stimulation modulates large-scale cortical network activity by network resonance. *J Neurosci.* 33: 11262–11275.
- Grapengiesser, C.J.C. (1801): *Versuche den Galvanismus zur Heilung einiger Krankheiten anzuwenden*. Berlin: Myliussische Buchhandlung.
- Moliadze, V., Antal, A. und Paulus, W. (2010): Boosting brain excitability by transcranial high frequency stimulation in the ripple range. *J Physiol.* 588: 4891–4904.
- Moliadze, V., Atalay, D., Antal, A. und Paulus, W. (2012): Close to threshold transcranial

electrical stimulation preferentially activates inhibitory networks before switching to excitation with higher intensities. *Brain Stimul.* 5: 505-511.

Nitsche, M.A. und Paulus, W. (2000): Excitability changes induced in the human motor cortex by weak transcranial direct current stimulation. *J Physiol.* 527 Pt 3: 633-639.

Paulus, W., Peterchev, A.V. und Ridding, M. (2013): Transcranial electric and magnetic stimulation: technique and paradigms. In: *Handbook of Clinical Neurology*, (3rd series); *Brain Stimul.*, vol. 116 (Lozano, A. M. and Hallett, M., eds), Amsterdam: Elsevier, pp 330-342.

Rahman, A., Reato, D., Arlotti, M., Gasca, F., Datta, A., Parra, L.C. und Bikson, M. (2013): Cellular effects of acute direct current stimulation: somatic and synaptic terminal effects. *J Physiol.* 591: 2563-2578.

Shirota, Y., Hewitt, M. und Paulus, W. (2014): Neuroscientists Do Not Use Non-invasive Brain Stimulation on Themselves for Neural Enhancement. *Brain Stimul.*

Sommer, M., Norden, C., Schmack, L., Rothkegel, H., Lang, N. und Paulus, W. (2013): Opposite optimal current flow directions for induction of neuroplasticity and excitation threshold in the human motor cortex. *Brain Stimul.* 6: 363-370.

Voss, U., Holzmann, R., Hobson, A., Paulus, W., Koppehele-Gossel, J., Klimke, A., Nitsch, M.A. (2014): Induction of self awareness in dreams through frontal low current stimulation of gamma activity. *Nature Neuroscience* (in press).

Eine vollständige Literaturliste kann beim Autor angefordert werden.

Kurzbiografie

Walter Paulus studierte Medizin an der Universität Düsseldorf (1972-1978) und promovierte dort 1978 über Psychophysik der Farbfehlsichtigkeit. Nach der Facharztweiterbildung an der Neurologischen Universitätsklinik Düsseldorf (Prof. Hans-Joachim Freund) und zwischenzeitlichem sechsmonatigen Forschungsaufenthalt am „National Hospital for Nervous Diseases“, UCL London wechselte er zunächst an die Neurologische Klinik mit klinischer Neurophysiologie des Alfried-Krupp-Krankenhauses Essen (1984-1987) und 1987 dann an die Neurologische Universitätsklinik München, Klinikum Großhadern (jeweils

Prof. Thomas Brandt). 1987 erhielt er die Lehrbefugnis für „Neurologie und klinische Neurophysiologie“ und wurde 1992 zum Direktor der Abteilung Klinische Neurophysiologie im Zentrum Neurologische Medizin der Medizinischen Fakultät der Universität Göttingen ernannt. 1997 war er Präsident der Deutschen Gesellschaft für Klinische Neurophysiologie, er ist derzeit Sekretär des European Chapter der International Federation of Clinical Neurophysiology. Er war Koordinator diverser Forschungsverbände und Sprecher des Internationalen Graduiertenkollegs „Neuroplasticity: from molecules to systems“.

Korrespondenzadresse

Prof. Dr. Walter Paulus

Georg-August-Universität Göttingen
Klinik für Klinische Neurophysiologie
Robert-Koch-Str. 40

37075 Göttingen

Tel.: +49 551 3966 50

Fax: +49 551 3981 26

E-Mail: clneuphy@gwdg.de

New Versions for 2014

Visit us at FENS and discover...

The leading tools in neuroscience research

At MBF, we are dedicated to providing you with the most comprehensive microscopy image analysis solutions and the best support in the industry. We invite you to view our latest product offerings, recently updated to provide even more of the research tools your lab requires.

NeuroLucida > for Neuron Tracing and Analysis

Stereo Investigator > for Unbiased Stereology

AutoNeuron > for Automated Neuron Tracing

AutoSpine > for Spine Detection and Analysis

Densita > for Autoradiography

Virtual Tissue 2D & 3D > for Full Slide Imaging



MicroBrightField Europe e.K.

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



► © Springer Verlag 2014

ADAM10: Alzheimer α -Sekretase und neurobiologischer Regulator

Johannes Prox und Paul Saftig

Zusammenfassung

Als ein auslösender Faktor der Alzheimer-Erkrankung wird die „pathologische“, amyloidogene Prozessierung des Amyloiden Vorläuferproteins (APP) betrachtet, welches proteolytisch durch die β -Sekretase und anschließend durch den γ -Sekretasekomplex prozessiert wird. Dies führt zur Freisetzung des Amyloiden β -Peptides, welches neurotoxisch ist und teilweise ursächlich für die Erkrankung gemacht wird. Aufgrund der Fähigkeit, APP innerhalb der toxischen Peptidsequenz zu schneiden, wird der Metalloproteinase ADAM10 als Gegenspieler dieses krankheitsauslösenden Weges besondere Bedeutung zugeschrieben. ADAM10 ist auch bei der membrannahen Spaltung der extrazellulären Domänen einer Reihe wichtiger Zelladhäsionsproteine und bei der aktivierenden Proteolyse des bei Entwicklungsprozessen bedeutenden Notch-Rezeptors beteiligt. Untersuchungen an ADAM10-defizienten Mäusen zeigten auch eine Rolle der Protease bei der korrekten Bildung und Funktion von Synapsen. Eine pharmakologische Aktivierung von ADAM10 wird als therapeutisches Ziel für die Prävention von Morbus Alzheimer diskutiert. Aufgrund der mannigfaltigen Aufgaben von ADAM10 im Gehirn wird es dabei wichtig sein, ein geeignetes therapeutisches Fenster zu finden.

Abstract

ADAM10: α -Secretase in Alzheimer Disease and regulator in neurobiology.

The proteolytic and amyloidogenic processing by β -secretase and γ -secretase of the amyloid precursor protein (APP) is a pathological hallmark of Alzheimer's Disease (AD). These proteolytic activities lead to the release of amyloid β -peptides discussed to cause the neurological pathology and to be linked with the pathological progress in AD. Due to its capability to cleave APP within the toxic peptide sequence the role of the metalloproteinase ADAM10 is known as an antagonist of the disease-causing pathway. ADAM10 also plays a major role in ectodomain shedding of a number of important cell surface proteins. In addition ADAM10 is involved in the proteolytic activation cascade of the Notch receptor which is of crucial function in developmental processes. The study of ADAM10-deficient mice also revealed that ADAM10 regulates synaptic function and synaptogenesis. A pharmacological activation of ADAM10 is discussed to represent a valuable strategy for the prevention of AD. Due to the multiple roles of ADAM10 in the brain it will be challenging to find a suitable therapeutic window.

Keywords: Alzheimer Disease; Notch-Signaling; ADAM10; ectodomain shedding; proteolysis

Einleitung

Bis zum heutigen Tage wurden 40 verschiedene *A Disintegrin And Metalloproteinases* (ADAMs) im Genom von Säugern identifiziert. Etwa der Hälfte der Familienmitglieder wird eine proteolytische Funktion zugesprochen. Nach der Synthese dieser Proteinase im Endoplasmatischen Reticulum (ER) und dem Transport zum Golgi-Apparat wird hier deren Prodomäne durch Proproteinconvertasen abgespalten und komplexe Glykosylierungen angefügt.

Hierbei dient die Prodomäne einerseits als Inhibitor für die Metalloproteaseaktivität und andererseits als Chaperon zur korrekten Faltung der ADAMs. Lokalisiert sind die ADAMs hauptsächlich in ER- und Golgi-Kompartimenten, jedoch wird auch ein geringer Anteil an der Plasmamembran beobachtet, wo auch deren eigentliche proteolytische Funktion beschrieben wurde.

Der Prozess des „Ektodomänen-Sheddings“ wird im Wesentlichen durch membranständige Proteasen reguliert. Hierbei spalten insbesondere die prote-

olytisch aktiven ADAMs ihre Substrate in plasmamembrannahen Bereichen und generieren ein lösliches (Ektodomäne) und ein membrangebundenes Fragment, die parakrine und autokrine Signalwege beeinflussen können. Interessanterweise scheinen die ADAMs keine identische Konsensussequenz zu nutzen, sondern es spielen eher Membranstrukturen, die Struktur des Substrates und die Expressionsmuster der ADAM-Protease eine wichtige Rolle für die Erkennung und Proteolyse der Substrate. Durch die unterschiedliche Verteilung im Gewebe sind ADAMs an einer Reihe physiologischer und pathophysiologischer Prozesse, wie beispielsweise der Fertilisierung, Neurogenese, bei neurodegenerativen Erkrankungen, Entzündungsprozessen und bei der Krebsentstehung beteiligt (Weber und Saftig 2013).

Das ubiquitär, aber im Gehirn besonders hoch exprimierte ADAM10 ist durch die Entdeckung, dass es sowohl den bei Entwicklungsprozessen wichtigen Notch-Rezeptor, als auch das bei der Alzheimer-Erkrankung relevante Amyloide Vorläuferprotein (APP) schneiden kann, in den Fokus besonderen wissenschaftlichen Interesses gerückt. Beide proteolytischen Ereignisse haben sowohl Bedeutung für Entwicklungsprozesse im embryonalen und adultem Gewebe, aber auch bei der neuronalen Pathogenese der Alzheimer-Demenz. Die Kaskade von Prozessierungen ist im Vergleich zu anderen proteolytischen Ereignissen besonders detailliert beim Notch-Rezeptor untersucht. Nachdem der Rezeptor auf seinem biosynthetischen Weg im Golgi geschnitten wird, ist ADAM10 an der Zelloberfläche involviert, ein membranständiges Notch-Fragment zu hinterlassen, welches ein Substrat für die Intramembranproteolyse durch den γ -Sekretasekomplex darstellt. Das anschließend zytoplasmatisch freigesetzte Fragment reguliert nach Translokation in nukleäre Bereiche die Expression Notch-abhängiger Gene.

ADAM10 hat auch deshalb Bedeutung, da sein Schnitt innerhalb der Amyloid beta (A β)-Sequenz des APP der Entstehung dieses neurotoxischen Peptides entgegenwirkt (nicht amyloidogener Weg). Sowohl die β -Sekretase BACE, als auch der γ -Sekretase-Komplex sind an der amyloidogenen Bildung des sich in extraneuronalen Amyloidablagerungen befindlichen und zu Neurodegeneration beitragenden A β beteiligt.

Der vollständige Verlust von ADAM10 in der Maus führt zu einer früh ausge-

prägten embryonalen Letalität, die sich insbesondere durch Abnormalitäten im sich entwickelnden Zentralen Nervensystem (ZNS), der Somitenentwicklung und der kardiovasulären Entwicklung, bedingt durch einen defekten Notch-Signalweg, zeigt. Zusätzlich wurden für ADAM10 inzwischen über 30 verschiedene, an der Zelloberfläche regulierte Substratproteine identifiziert. Einige von diesen, wie z.B. Neuronales (N)-Cadherin, Neurologin, Neurexin und das L1-Adhäsionsprotein haben ausgeprägte Bedeutungen für die Funktion des zentralen Nervensystems (ZNS). Jedoch reicht aufgrund der Vielfalt von Proteinen, die durch ADAM10-vermitteltes Shedding reguliert werden, die Bedeutung der Protease weit über das ZNS hinaus. Auch bei Entzündung, Krebsentstehung, der Homöostase der Haut und in der Vaskularisierung spielt ADAM10 eine wichtige Rolle (Reiss und Saftig 2009) (Abbildung 1). Mit geeigneten Mausmodellen wurde bereits aufgezeigt, wie zentral die ADAM10-vermittelte Proteolyse diese biologischen Prozesse reguliert.

Entwicklung des Zentralen Nervensystems und ADAM10

Konditionale Knockout-Mausmodelle bieten die Möglichkeit der spezifischen Kontrolle der Deletion eines Zielproteins, da die Expression der dazu verwendeten Cre-Rekombinase der Kontrolle eines gewebe- bzw. zeitpunktabhängigen Pro-

motors unterliegt. Durch die Verwendung eines Nestin-Cre-*Deleter*-Mausstammes ist es gelungen, die frühe embryonale Letalität des klassischen ADAM10-Knockouts zu umgehen (Jorissen et al. 2010). Die Nestin-vermittelte Deletion von ADAM10 führt zu einem Verlust der Protease in neuronalen Vorläuferzellen und deren neuronalen und glialen Abkömmlingen. Die Deletion von ADAM10 führte unter diesen Bedingungen zu einer spät-embryonalen bzw. früh-postnatalen Letalität der konditionellen Knockout-Mäuse. Morphologisch wurden bei den Embryonen intrakranielle Blutungen und in Bereichen der ventrikulären Zone, eine verfrühte Differenzierung neuroepithelialer Stammzellen bzw. radialer Gliazellen in Richtung neuronaler Zellstadien beobachtet. Dies führte zu einer starken Reduktion neuronaler Zellen und einer verkleinerten *Ganglionic Eminence*. Die *Ganglionic Eminence* ist eine morphologische Übergangsstruktur zu Zeitpunkten der Entwicklung des ZNS, in der neuronale Vorläuferzellen proliferieren und verschiedenste Subtypen an neuronalen Zellen gebildet werden. Ein Hauptteil der späteren γ -Aminobuttersäure (GABA)-abhängigen Neurone wird dort gebildet. Zusätzlich zeigten Western-Blot-Analysen eine veränderte Proteolyse des Notch1-Rezeptors durch ADAM10 auf. Durch weitere Analysen wurde gezeigt, dass es resultierend daraus zu einer Reduktion Notch1-abhängig regulierte Gene kam.

Der klassische, durch ADAM10 modu-

lierte, Notch-1-Signalweg reguliert auch den Prozess der lateralen Inhibition, welcher während der Neurogenese zwischen neuronaler Differenzierung und dem Verbleiben im Stamm- bzw. Vorläuferzellstatus entscheidet. Durch Färbung von proliferativ aktiven embryonalen Zellen wurde zudem die Vermehrung und Migration neuronaler Zellen in Kontrollmäusen und ADAM10-defizienten Mäusen verfolgt. In ADAM10-defizienten kortikalen Gehirnbereichen wurde beobachtet, dass im Bereich proliferativ aktiver Zonen ein hoher Anteil von postmitotischen Zellen zu finden war. Diese Studien zeigten ebenfalls, dass die ADAM10-Defizienz zu einer Störung der radialen Migration führte. Durch radiale Migration werden hauptsächlich vielfältig geschichtete Bereiche, wie z.B. zerebrale Hemisphären gebildet. „Neugeborene“ Neurone bilden die tieferliegenden Schichten in der Nähe der Ventrikularzone der kortikalen Platte, während „spätgeborene“ Neurone die darüberliegenden Schichten besetzen. Die Studien an den konditionalen Knockout-Mäusen stellten ebenfalls heraus, dass ADAM10 Notch-1-abhängig die Differenzierung multipotenter Vorläuferzellen in gliale bzw. neuronale Vorläuferstadien definiert. Über die Aktivität von ADAM10 wird die Bildung neuronaler Vorläuferzellen zu frühen Zeitpunkten inhibiert, während zu späteren Embryonalstadien die Gliogenese induziert wird. Bei Fehlen von ADAM10 werden vermehrt neuronale

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





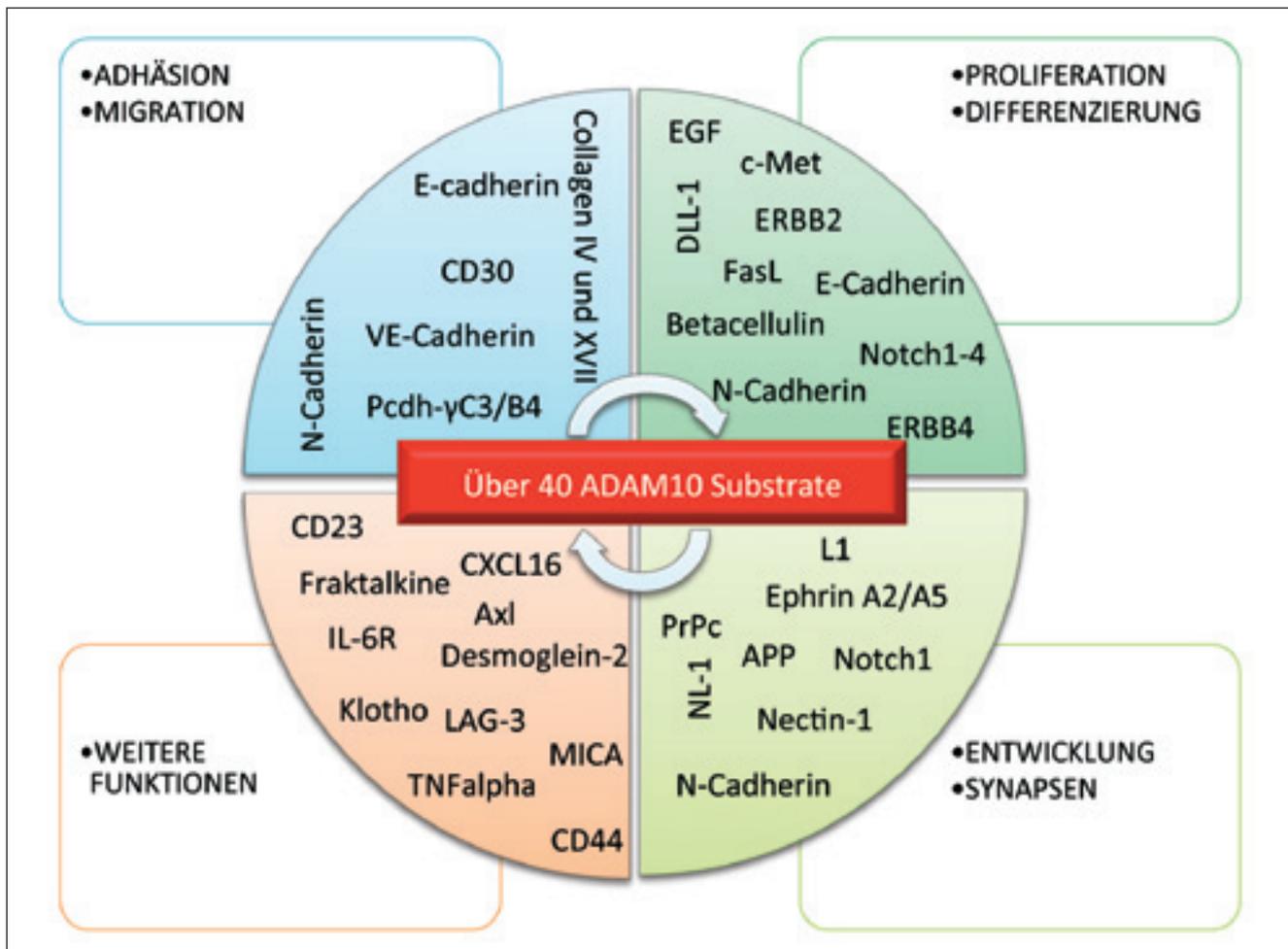


Abb. 1: Zusammenstellung einiger charakterisierter ADAM10-Substrate, die an unterschiedlichen physiologischen und pathophysiologischen Konditionen des Organismus beteiligt sind.

Vorläuferzellen und daraus resultierend postmitotische Neurone gebildet. Die reduzierte ADAM10-Aktivität führt auch zu einer verringerten glialen Differenzierung und in Folge dessen zu einer stark reduzierten Anzahl an Astrozyten und Oligodendrozyten (Abbildung 2).

ADAM10 und Morbus Alzheimer

Schon im Jahre 1990 wurde die proteolytische Prozessierung von APP innerhalb des Sequenzbereiches des β -Peptids durch eine bis zu diesem Zeitpunkt nicht charakterisierte Protease, die als α -Sekretase bezeichnet wurde, beschrieben. Aufgrund der Möglichkeit der nicht-amyloidogenen Prozessierung des APP-Moleküls wurde dieser, zur Prozessierung durch die β -Sekretase BACE1 alternative Weg, als potenzieller therapeutischer Ansatz in Erwägung gezogen und intensive Forschung zur Identifizierung der verantwortlichen Protease(n) betrieben. Die

Aktivierung der α -Sekretase bietet eine weitere Möglichkeit zur Modulation der Proteolyse von APP. Tatsächlich führte in einem Alzheimer-Mausmodell die Überexpression von ADAM10 zur Steigerung der Sekretion von löslichem APP α (Postina et al. 2004). Dies führte dann zu einer teilweisen Wiederherstellung der kognitiven Fähigkeiten der Mäuse.

Unter Verwendung der beschriebenen konditionalen ADAM10-Knockout-Maus wurde in neuronaler Kultur gefunden, dass die Produktion der löslichen Ektodomäne von APP (sAPP α) durch den Verlust von ADAM10 deutlich reduziert ist. Stützend zu diesen Daten zeigte eine Studie durch Knockdown-Experimente an primären Neuronen vergleichbare Einflüsse der ADAM10-Reduktion auf die α -Sekretaseaktivität (Kuhn et al. 2010). Der nicht-amyloidogene Weg der Prozessierung, der zur Entstehung von löslichem APP α durch ADAM10 führt, kann neuroprotektive Funktionen ver-

mitteln. Es wurde gezeigt, dass lösliches APP α das Neuritenwachstum in Hühner- und Mausneuronen stimuliert. Zusätzlich beeinflusst es die Zelladhäsion, die Anzahl an Dendriten und das Axonwachstum embryonaler, kortikaler Neurone. Interessanterweise führen familiäre Mutationen im APP-Gen, die in der Nähe der α -Sekretaseschnittstelle lokalisiert sind, zu schweren Krankheitsverläufen von Morbus Alzheimer, die mit vererbbarer, zerebraler Angiopathie assoziiert sind. Diese Mutationen führen nicht nur zu einer erhöhten $\text{A}\beta_{42}$ -Freisetzung, sondern auch zu einer reduzierten Freisetzung des P3-Fragments, welches durch vorherige α -Sekretase-Proteolyse und nachfolgender γ -Sekretaseprozessierung entsteht (Abbildung 3). Interessanterweise wurden in einer kürzlich veröffentlichten Studie ebenfalls Mutationen im Bereich der Prodomäne von ADAM10 beschrieben. Diese Mutationen führten zur Entstehung der Alzheimer-Erkrankung und reduzierten

die Aktivität der α -Sekretase und führten, auch *in vivo* zur vermehrten Entstehung des β -Peptides (Suh et al. 2013).

ADAM10 bei Prionerkrankungen

Das zelluläre Prionprotein (PrPc) ist ein Glykosylphosphatidyl (GPI)-verankertes Protein, das eine duale Rolle in der Biologie des ZNS erfüllt. Zum einen ist es Substrat für die pathologische Isoform (PrPsc) und zum anderen beeinflusst es Prozesse wie die Neurogenese und auch die Myelinisierung. Das zelluläre Prionprotein wurde von uns als ADAM10-Substrat unter Verwendung der beschriebenen konditionalen ADAM10-(Nestin-Cre)-Knockout-Maus identifiziert (Altmepfenner et al. 2011). Es konnte gezeigt werden, dass die Deletion von ADAM10 in neuronalen Vorläuferzellen zu einer Akkumulation des Prionproteins zu frühen Zeitpunkten des sekretorischen Weges und an der Plasmamembran führte. Gleichzeitig konnte bewiesen werden, dass ADAM10 plasmamembrannahes *Shedding* des PrPc

reguliert. Welche funktionelle Bedeutung die Akkumulation von PrPc auf die neuronale Aktivität hat, ist noch unklar. Bei der Analyse einer konditionalen ADAM10-Knockout-Maus mit adulter neuronaler Deletion der Protease konnte eine erhöhte Expression des zellulären Prionproteins in Bereichen des Hippokampus und des Kortex detektiert werden. Eine erhöhte Prionexpression wurde in zellulären Modellen beschrieben, eine p53-abhängige Apoptose zu induzieren. Die Regulation der PrPc-Menge an der Oberfläche durch ADAM10 hat aber möglicherweise auch Einfluss auf die Umwandlung der Prionproteine in die pathologisch wirksamen PrPsc-Proteine.

ADAM10 im adulten zentralen Nervensystem

Um die Bedeutung von ADAM10 als Protease für die Integrität und Funktionalität des adulten, zentralen Nervensystems zu charakterisieren wurde die Protease, wie oben erwähnt, auch in adulten Neuronen unter Kontrolle des CamKII α -Promotors

deletiert (Prox et al. 2013). Phänotypisch zeichneten sich die Mausmutanten durch eine gehäuft auftretende Letalität während der Entwöhnung vom Muttertier aus, die teilweise mit epileptischen Episoden assoziiert war. Zusätzlich zeigte sich bei den Knockout-Mäusen eine Reduktion der Langzeitpotenzierung (LTP), eine Störung des Angst-assoziierten Erinnerungsvermögens (*Passive-avoidance-Test*) und Störungen des visuellen, räumlichen Gedächtnisses (*Morris-water-maze-Test*). Histologisch konnte eine reaktive Astroglie nachgewiesen werden. Außerdem wurde in Western-Blot-Analysen eine reduzierte Spaltung von APP und eine verringerte Expression der NMDA-Rezeptoruntereinheit (2A) festgestellt. Der NMDA-Rezeptor (NMDAR) ist ein glutamat-abhängiger Ionenkanal, der essenziell für die synaptische Plastizität ist und somit eine molekulare Grundlage für das Lernen und die Gedächtnisausbildung bildet. Kalziumeinstrom durch NMDA-Rezeptoren ist eine Voraussetzung für die Synaptogenese, erfahrungsbedingte synaptische Modulier-

Leadership

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

www.heka.com

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

HEKA Electronics Incorporated
643 Highway #14
R.R. #2
Chester, NS B0J 1J0
Canada
phone +1 902 624 0606
fax +1 902 624 0310
eMail nasales@heka.com

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

Electrophysiology Electrochemistry

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

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

HEKA

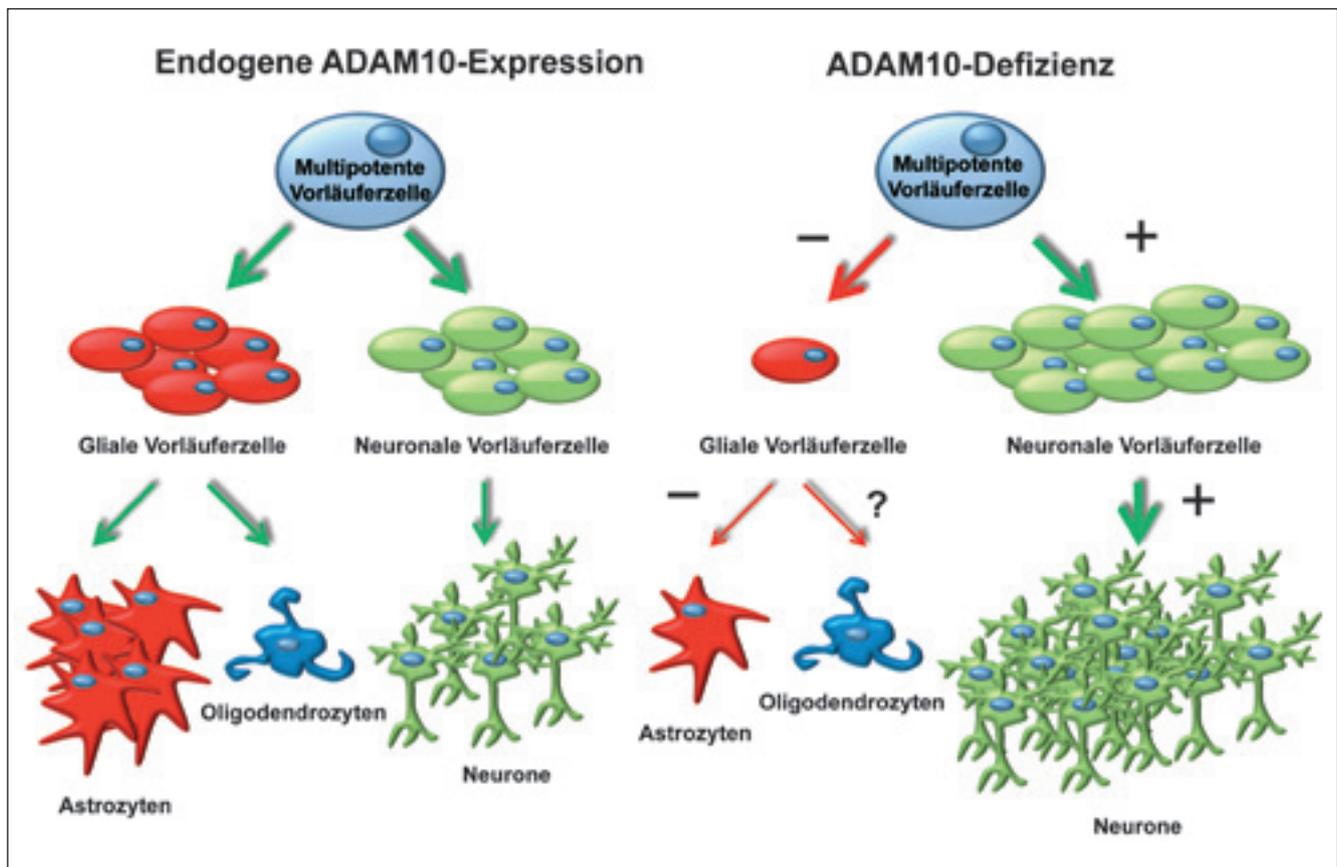


Abb. 2: Stark vereinfachte Darstellung der Bedeutung von ADAM10 während der Entwicklung des murinen ZNS mit einem Fokus auf neuronale bzw. gliale Differenzierungsprozesse.

rung und längerfristige Veränderungen im Bereich von Synapsen. Bei der Ausbildung von LTP im adulten Hippokampus im Bereich der Schaffer-Kollaterale spielt der Transport von NMDARs mit NR2A-Untereinheiten zu postsynaptischen Oberflächen eine wesentliche Rolle. Die in den ADAM10 konditionalen Knockout-Mäusen beobachtete Reduktion der Expression der NMDAR 2A-Untereinheit ist vermutlich teilweise für die Reduktion der hippocampalen LTP und Störungen des räumlichen Gedächtnisses mitverantwortlich.

Die Ektodomänenspaltung von N-Cadherin war auch in den adulten neuronalen ADAM10-defizienten Mäusen inhibiert. Klassische Cadherine sind Kalzium-abhängige Adhäsionsmoleküle, die über homophile Interaktion Funktionen bei der Erkennung/Adhäsion von Neuriten steuern und die Formierung von Synapsen beeinflussen. N-Cadherin wird im adulten ZNS in Bereichen des Cerebellums, des Neokortex und des Hippokampus exprimiert. In postsynaptischen Bereichen reguliert N-Cadherin die Oberflächenexpression von α -Amino-3-hydroxy-5-methyl-4-isooxazol-propionsäure (AMPA)-Rezeptoren

und moduliert somit die synaptische Plastizität. Weitere Arbeiten zeigten, dass ein Block des postsynaptischen Transports von ADAM10 durch Inhibition der Interaktion zwischen dem *Synapse-Associated Protein 97* (SAP97) und ADAM10 zu veränderten morphologischen Strukturen der dendritischen Dornfortsätze und einem veränderten AMPA-Rezeptorspiegel in Abhängigkeit von der N-Cadherin-Proteolyse in postsynaptischen Bereichen führte.

Synaptogenese und ADAM10-Aktivität

Neben der Differenzierung verschiedener neuronaler und glialer Zellpopulationen, ist der Aufbau und die Modulation von Synapsen zur Aufrechterhaltung der Funktion des ZNS essenziell. In neuronalen Netzwerken bilden Synapsen Schlüsselstellen zur Regulation neuronaler Aktivität durch unterschiedliche Multiproteinkomplexe in prä- und postsynaptischen Bereichen. Die Bildung von Synapsen erfordert die Zusammenlagerung von Proteinkomplexen aus Rezeptoren, Signalmolekülen und Gerüstproteinen. Auf der präsynaptischen Seite der Synapse modulieren insbeson-

dere SNARE-Proteine Vesikelfusion und Vesikelrecycling für die Kontrolle der Freisetzung und Aufnahme von Neurotransmittern. Auf der postsynaptischen Seite befinden sich Bereiche besonders hoher Elektronendichte (*post-synaptic-density*, PSD) an der Grenze zum synaptischen Spalt der dendritischen Dornfortsätze, die ursprünglich in elektronenmikroskopischen Analysen identifiziert wurden. Bestandteile der PSD sind Rezeptoren (AMPA, N-Methyl-D-Aspartat (NMDA)- und Ephrinrezeptoren), Zelladhäsionsmoleküle (N-Cadherin, Proto-Cadherine und Neuroligine), Signalmoleküle (Kalzium-Calmodulin-abhängige Kinasen (CamKII) und Phosphatasen), Gerüst- und Adaptermoleküle (PSD95, SAP102 und SAP97), Zytoskelettproteine (Aktin), Motorproteine und Proteine zur Regulation des Zytoskeletts, die durch Integration in die Membran oder auch Assoziation an Proteine der Membran und Membranbereiche die Funktion der Synapse regulieren.

Nach Freisetzung von Glutamat in den synaptischen Spalt bindet der Neurotransmitter an glutamat-abhängige Rezeptoren/Kanäle (NMDA und AMPA) an der post-

synaptischen Oberfläche, was eine Öffnung der Kanäle und einen Einstrom von Ca^{2+} - und Na^{+} -Ionen in die dendritischen Dornfortsätze und eine Depolarisierung der Membran zur Folge hat. Eine Depolarisierung hat strukturelle und funktionelle Änderung an der Prä- und Postsynapse zur Folge, die die Effektivität der Synapse bei erneuter Erregung steigert. Bei der LTP ändert sich beispielsweise die Rezeptorzusammensetzung an der postsynaptischen Membran, der Phosphorylierungsstatus der Rezeptoren (AMPA), die Oberfläche des dendritischen Dornfortsatzes und auch die Ausschüttung der Menge an Neurotransmitter an der präsynaptischen Membran. Viele dieser Prozesse werden durch Proteine oder auch Proteinkomplexe der PSD reguliert und Störungen der Zusammensetzung haben signifikante Einflüsse auf die Funktion glutamat-abhängiger Synapsen.

Einen ersten Einfluss von ADAM10 auf die Funktion und den Umbau von Synapsen konnten Untersuchungen zeigen, bei denen der postsynaptische Transport von ADAM10 durch SAP97 spezifisch blockiert wurde. Es zeigte sich, dass bei Inhibition des postsynaptischen Transports von ADAM10 das ungeschnittene

N-Cadherin-Protein signifikant akkumulierte. Zusätzlich bewirkte die N-Cadherin-Akkumulation eine Erhöhung der Expression der GluR1-Untereinheit des AMPA-Rezeptors. Weiterhin wurde eine Vergrößerung der dendritischen Dornfortsätze hippocampaler Neurone und ein veränderter AMPA-Rezeptor-Strom beobachtet, wodurch gezeigt werden konnte, dass ADAM10 wichtig für die Modulation glutamat-abhängiger Synapsen ist.

Einhergehend mit einer Funktion von ADAM10 in der Synapsenentstehung fiel bei den beschriebenen konditionalen CamKII α -Cre-ADAM10-Knockout-Mäusen eine verringerte Lernfähigkeit und veränderte neuronale Netzwerkaktivitäten innerhalb der hippocampalen CA1-Region auf. Eine veränderte synaptische Funktion wurde auch dadurch offensichtlich, dass eine deutlich reduzierte Zahl von morphologisch veränderten postsynaptischen Dornstrukturen entdeckt werden konnte. Dieser morphologisch ersichtliche Defekt korrelierte auch mit der schon beschriebenen verminderten Expression der NMDA-Rezeptoren. Die veränderte Dornstruktur nach Verlust von ADAM10 war auch schon in einer unabhängigen Studie nach einer induzierten Lokalisationsände-

rung der Protease in der postsynaptischen Zelle beobachtet worden. Mit hoher Wahrscheinlichkeit sind ADAM10-vermittelte Ektodomänen-*Shedding*-Prozesse für diese morphologischen und schließlich auch funktionellen Veränderungen verantwortlich. So wurde gefunden, dass Nectin-1, ähnlich wie N-Cadherin, als Zelladhäsionsmolekül nur unvollständig durch ADAM10 prozessiert wurde. Zusammen mit seinem Adaptorprotein *Afadinko* lokalisiert Nectin-1 in Cadherin/Catenin-Strukturen an der postsynaptischen Membran und reguliert die Größe und Struktur der sich bildenden Synapse. Auch Neuroligin1 (NL1) hat einen solchen Einfluss auf die Synaptogenese. Es wurde kürzlich als ADAM10 spezifisches postsynaptisches Substrat identifiziert (Suzuki et al. 2013). Die Ektodomänenspaltung von NL1 wird durch synaptische Aktivität oder Bindung an Neurexine gefördert. Dies wiederum bewirkt eine Reduktion des NL1 an der Zelloberfläche und eine reduzierte synaptische Aktivität. ADAM10 wirkt demnach als ein entscheidender Schalter in diesem Regulationskreislauf. Neben den genannten und von ADAM10 modulierten Substratproteinen ist es wahrscheinlich, dass auch schon seit Längerem bekannte

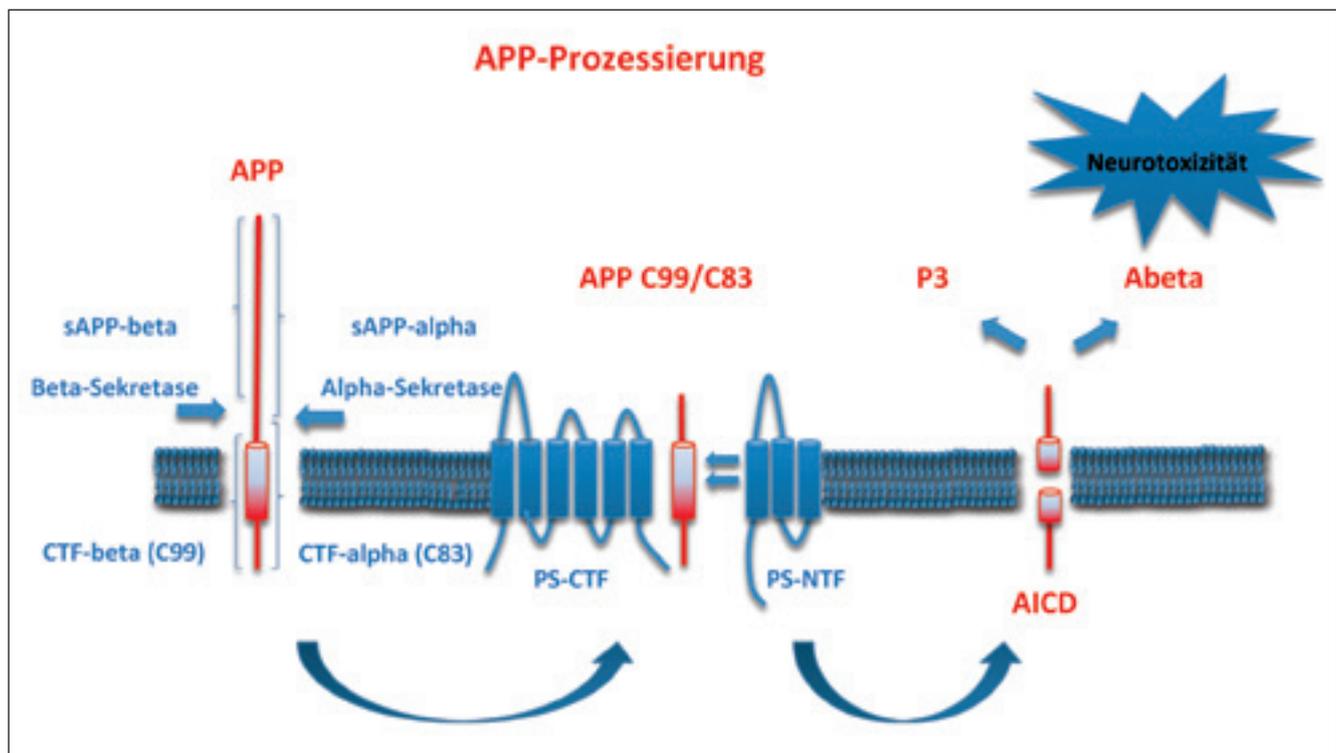


Abb. 3: Proteolytische Kaskade der Prozessierung des Amyloiden Precursor Proteins (APP) durch verschiedene Sekretasen bzw. Intra-membranproteasen, die unter anderem auch zur Freisetzung des amyloiden Peptids (Abeta) führt. (soluble (s), c-terminales Fragment (CTF, C), APP intrazelluläre Domäne (AICD), Presenilin (PS)). Abbildung modifiziert aus Prox, J., Rittger, A. und Saftig (2012), *Exp. Brain Res.* 217: 331-341.

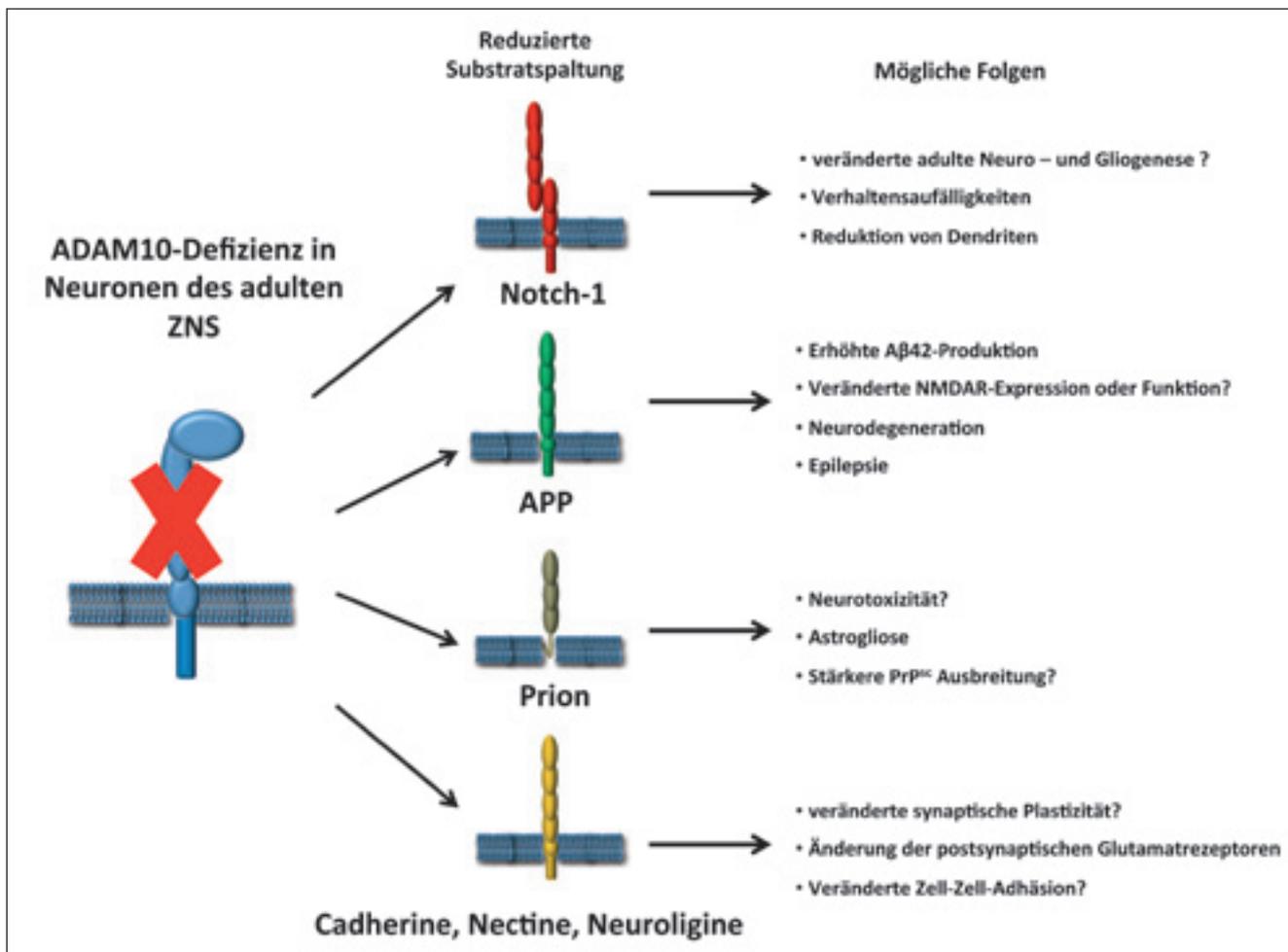


Abb. 4: Die postnatale neuronale Deletion von ADAM10 führt zu einer veränderten Prozessierung verschiedener charakterisierter ADAM10-Substrate, die mögliche molekulare bzw. phänotypische Auswirkungen im konditionalen Knockout-Mausmodell induzieren.

ADAM10-Substrate wie Liganden aus der Proteinfamilie der Ephrine und Ephrinrezeptoren, das Prionprotein (siehe oben) und das neuronale Adhäsionsprotein (NCAM und L1) an der Ausprägung des synaptischen Defektes in den ADAM10-defizienten Mäusen beteiligt sind. Auch APP bzw. der durch ADAM10 generierten löslichen Ektodomäne von APP werden Funktionen im Synapsenumbau zugesprochen. Die prädominante Bedeutung von ADAM10 in der Synapsenbiologie stellt natürlich auch die mögliche Verwendung von ADAM10 stimulierenden Therapien in Frage. Jedoch haben Studien an transgenen ADAM10-Mausmodellen ergeben, dass eine leicht erhöhte ADAM10-Aktivität zumindest in postmitotischen Neuronen toleriert wird. Inwieweit sich das therapeutisch auch beim Menschen zukünftig nutzen lässt, bleibt zu untersuchen, da eine spezifisch nur in Neuronen zu modulierende ADAM10-Aktivität in der Praxis wahrscheinlich schwer umzusetzen sein wird.

Regulation von ADAM10

Die herausragende Bedeutung von ADAM10 für die feinregulierte Kontrolle einer Vielzahl von zellulären Mechanismen bzw. Prozessen des gesunden Organismus wird zusätzlich durch Studien zur ADAM10-Defizienz in der Haut und des hämatopoetischen Systems unterstrichen. Allerdings kann zumindest angenommen werden, dass bei spezifischer Aktivierung von ADAM10 in postmitotischen neuronalen Zellen die potenziell möglichen Nebeneffekte minimiert werden könnten. Aufgrund des ausgeprägten Substratspektrums von ADAM10 und der teilweisen Überlappung dieses Spektrums mit der eng verwandten ADAM-Metalloprotease (ADAM17/TACE), ist für eine detaillierte Charakterisierung der ADAM10-abhängigen proteolytischen Prozesse die Analyse der Regulation, des Transports und der Aktivität des ADAM10-Proteins essenziell.

Das schon erwähnte SAP97-Protein

wurde ursprünglich als *Shuttle*-Molekül für Glutamaterezeptoren an postsynaptischen Bereichen exzitatorischer Synapsen identifiziert. Untersuchungen zeigten jedoch, dass auch ADAM10 über die *Src-Homology* (SH3)-Domäne im C-Terminus an SAP97 bindet und dadurch an die Postsynapse dirigiert wird. Dieser Vorgang wird durch NMDA-Rezeptoraktivierung gesteuert und reguliert dadurch auch die α -Sekretaseaktivität in Bereichen postsynaptischer Membranen. Zusätzlich zeigten Analysen eines Mausmodells, bei dem der Transport von ADAM10 durch SAP97 zur Postsynapse blockiert wurde, Phänotypen, die frühe Ereignisse der Alzheimer-Erkrankung im humanen Organismus widerspiegeln könnten.

Weiterhin konnten durch die Analyse der Promotorstruktur des humanen ADAM10-Gens Bindungsstellen für *retinoic acid responsive elements* (RAREs) identifiziert werden, die die Expression von ADAM10 als α -Sekretase regulieren. Funktionelle

Studien in Zellkultur zeigten, dass die Zugabe des Vitamin A Metaboliten all-trans Retinsäure (atRA) einen Einfluss auf die Expression von ADAM10 auf mRNA- und Proteinebene über die Aktivierung von Retinsäurerezeptoren (RARs) hatte. Eine solch erhöhte Expression von ADAM10 korrelierte auch mit einer Steigerung der APP-Prozessierung durch den α -Sekretase-Weg. Zusätzlich werden derzeit klinische Studien an Psoriasis- und Alzheimer-Patienten durchgeführt, in denen therapeutisch Acitretin (synthetisches Vitamin A Analog) eingesetzt wird, um eine Erhöhung der ADAM10-Aktivität über transkriptionelle Regulation zu erreichen. Hierbei wirkt Acitretin nicht direkt auf RARs, sondern atRA wird von *cellular retinoic-binding proteins* (CRAPs) verdrängt und so der Anteil an freier atRA erhöht, was zu einer erhöhten Aktivierung der Retinsäurerezeptoren (RARs) führt.

Die Deacetylierung bestimmter Proteine bietet einen weiteren regulativen Mechanismus zur Aktivitätskontrolle beispielsweise von Histonen oder Transkriptionsfaktoren. Die transkriptionelle Aktivität des Retinsäurerezeptors beta (RAR β) und dessen Aktivierung über Deacetylierung wird von der NAD-abhängigen Deacetylase (SIRT1) kontrolliert, was einen direkten Einfluss auf die α -Sekretase-Aktivität im Tiermodell hatte. Hirnspezifische Knockout-Mäuse von SIRT1 zeigten bei Kreuzung mit Mäusen eines Tiermodells für Morbus Alzheimer eine drastische Verstärkung von Alzheimer-assoziierten Symptomen (Plaquetbildung und Verhaltensstörungen), die zum Tod der Tiere innerhalb von 3-5 Monaten führten. Zusätzlich zeigte eine transgene Überexpression von SIRT1 im Mausmodell bei Kreuzung mit Mäusen desselben Alzheimer-Tiermodells eine deutliche Verringerung der Plaquetbildung und Verminderung der Verhaltensstörungen, was auf eine Aktivierung des ADAM10-vermittelten α -Sekretase-Weges der APP-Prozessierung zurückgeführt wurde.

Weiterhin wurden Tetraspanine (TSPAN12, TSPAN15, CD9 und CD81) als Modulatoren der ADAM10-Aktivität identifiziert. Tetraspanine bilden eine Familie an multimeren Transmembranproteinen, die vierfach die Membran durchspannen und dadurch strukturell einen kleinen extrazellulären Bereich (*small extracellular loop*, SEL) und einen großen extrazellulären Bereich (*large extracellular loop*, LEL) bilden. Tetraspanine werden in verschiedenen Spezies gefunden. Aufgrund ihres teilweise ubiquitären Expressionsmusters im Organismus und ihrer großen Anzahl sind Tetraspanine an einer Vielzahl von Prozessen beteiligt, wie z. B. der Zellmigration und Fusion von Zellen. Weiterhin werden Tetraspanine als funktionelle Organisatoren von multimolekularen Membrankomplexen und Signalkomplexen beschrieben, die durch die Integration in das „*Tetraspaninweb*“ beeinflusst werden. Die Tetraspanine CD9 und CD81 wurden als Interaktoren von ADAM10 identifiziert. Zusätzlich zur Interaktion zeigten Analysen bei Zugabe von CD9- und CD81-spezifischen Antikörpern, dass ADAM10-reguliertes *Shedding* von Substraten (EGF, TNF α) in Zellkulturen gesteigert wurde. Auch TSPAN12 und TSPAN15 wurden als Interaktionspartner von ADAM10 identifiziert.

Für TSPAN15 wurde durch verschiedene experimentelle Herangehensweisen (Interaktion im Hefesystem und Koimmunpräzipitation) bewiesen, dass eine physikalische Interaktion zwischen diesem Tetraspanin und ADAM10 besteht (Prox et al. 2012). Zusätzlich lokalisierten beide Proteine in ER-Bereichen und an der Plasmamembran, wobei außerdem durch TSPAN15-Überexpression eine erhöhte Reifung

von ADAM10 und gleichzeitig eine erhöhte Plasmamembranlokalisierung nachgewiesen wurde. Zusätzlich zur erhöhten Plasmamembranlokalisierung der muren und aktiven Form von ADAM10 durch TSPAN15, konnte bei TSPAN15-Überexpression gezeigt werden, dass die Proteolyse der „neuronalen“ Substrate APP und N-Cadherin gesteigert war. Die erhöhte Substrat-Proteolyse in Abhängigkeit von der TSPAN15-Expression korrelierte mit einer erhöhten Halbwertszeit der aktiven Form von ADAM10 zu späten Analysezeitpunkten in *Pulse-Chase*-Experimenten. TSPAN15 erhöht somit die Halbwertszeit der aktiven Form von ADAM10. Mechanistisch könnte die Interaktion zwischen TSPAN15 und ADAM10 zur Maskierung des im Bereich des C-Terminus von ADAM10 befindlichen Dreifach-Arginin-Motivs führen, wodurch ein erhöhter ER-Austritt und eine anschließende Aktivierung von ADAM10 durch Furin ermöglicht werden könnte.

Therapeutische Visionen

Die bisherigen Studien zur Rolle der Metalloproteinase ADAM10 im ZNS legten nicht nur die Bedeutung dieser Protease im sich entwickelnden Gehirn, sondern auch dessen Rolle bei der Modulation von adulten Hirnfunktionen offen. Durch die Beteiligung von ADAM10 an der Prozessierung des APP und der nicht amyloidogenen Rolle der Protease sind klinische Studien initiiert worden, die auf eine Aktivierung der Protease und damit einer Verhinderung der Entstehung

Schilling-Forschungsgruppen für translationale Neurowissenschaften

Gemeinsame Initiative der Hermann und Lilly Schilling-Stiftung für medizinische Forschung und des Stifterverbandes für die Deutsche Wissenschaft

Ziel:

Überwindung des translational roadblocks in den Neurowissenschaften

Stiftungsförderung:

Forschungsgruppen, die an der Schnittstelle von präklinischer und klinischer Forschung innovative Konzepte entwickeln

Herausforderung:

Translationale Medizin als Schnittstelle zwischen präklinischer und klinischer Forschung steckt in einer Krise. Trotz großer Fortschritte im Verständnis der molekularen und physiologischen Mechanismen einer Vielzahl von Erkrankungen gelingt die Übertragung von Grundlagenresultaten in neue, effektive Behandlungsstrategien nur selten. Angesichts der demographisch bedingten raschen Zunahme neurodegenerativer Erkrankungen gilt dies in besonderer Weise für die neurowissenschaftlichen Fächer.

Programm:

Das Programm versteht sich als personenbezogene Förderung mit einem strukturinnovativen Ansatz. Es unterstützt die Geförderten dabei, im Rahmen ihrer Tätigkeit neue Ansätze zur Überwindung des translational roadblock zu generieren, eine eigene Arbeitsgruppe aufzubauen und im Rahmen dieser Struktur den medizinischen Nachwuchs für eine wissenschaftliche Tätigkeit zu motivieren. Daneben sollen Synergieeffekte in der Ausrichtung und Struktur des wissenschaftlichen Umfelds der aufnehmenden Einrichtung erzielt werden.

Die geplanten Vorhaben sind in enger Kooperation mit einem Partner aus der Klinik mit Forschungserfahrung und -verständnis zu konzipieren. Die Stiftung geht davon aus, dass dieses Tandem eine enge wissenschaftliche Zusammenarbeit anstrebt.

Die Fördermittel in Höhe von bis zu 3 Mio. Euro pro Gruppe werden über einen Zeitraum von acht Jahren zur Verfügung gestellt. Für das persönliche Einkommen der Gruppenleitung darf ein Betrag W2/W3 entsprechend entnommen werden. Die Stiftung erwartet von Seiten der aufnehmenden Universität substantielle Eigenleistungen.

Antragsverfahren:

Das Antragsverfahren erfolgt zweistufig. Konzeptskizzen sind bis zum 15. Juli 2014 einzureichen. Informationen über Antragsberechtigung, Antrags- und Auswahlverfahren erhalten Sie unter www.schilling-stiftung.de sowie bei

Hermann und Lilly Schilling-Stiftung für medizinische Forschung
im Stifterverband für die Deutsche Wissenschaft

z.Hd. Karsten Krüger

Barkhovenallee 1, 45239 Essen

Tel.: 0201 8401 193, Fax: 0201 8401 255, e-mail: karsten.krueger@stifterverband.de



des neurotoxischen A β -Peptides abzielen. Es bleibt abzuwarten, ob aufgrund der vielfältigen Funktionen von ADAM10 eine solche Therapieform langfristig ohne Nebenwirkungen bleibt. Insbesondere die hervorgehobene Bedeutung von ADAM10 im Notch-Signalweg und bei der Synaptogenese sind hier zu beachten. Weitergehende Studien, die sich insbesondere den komplexen Regulationsmechanismen von ADAM10 und möglichen Substratspezifitäten widmen, werden wahrscheinlich weitere therapeutische Ziele aufzeigen.

Literatur

- Altmppen, H.C., Prox, J., Puig, B., Kluth, M.A., Bernreuther, C., Thurm, D., Jorissen, E., Petrowitz, B., Bartsch, U., De Strooper, B., Saftig, P. und Glatzel, M. (2011): Lack of a disintegrin-and-metalloproteinase ADAM10 leads to intracellular accumulation and loss of shedding of the cellular prion protein in vivo. *MolNeurodegener.* 27; 6:36.
- Jorissen, E., Prox, J., Bernreuther, C., Weber, S., Schwanbeck, R., Serneels, L., Snelling, A., Craessaerts, K., Thathiah, A., Tesseur, I., Bartsch, U., Weskamp, G., Blobel, C.P., Glatzel, M., De Strooper, B. und Saftig, P. (2010): The disintegrin/metalloproteinase ADAM10 is essential for the establishment of the brain cortex. *J. Neurosci.* 30: 4833-4844.
- Kuhn, P.H., Wang, H., Dislich, B., Colombo, A., Zeitschel, U., Ellwart, J.W., Kremmer, E., Rossner, S. und Lichtenthaler, S.F. (2010): ADAM10 is the physiologically relevant, constitutive alpha-secretase of the amyloid precursor protein in primary neurons. *EMBO J.* 29: 3020-3032.
- Postina, R., Schroeder, A., Dewachter, I., Bohl, J., Schmitt, U., Kojro, E., Prinzen, C., Endres, K., Hiemke, C., Blessing, M., Flamez, P., Dequenne, A., Godaux, E., van Leuven, F. und Fahrenholz, F.(2004): A disintegrin-metalloproteinase prevents amyloid plaque formation and hippocampal defects in an Alzheimer disease mouse model. *J. Clin. Invest.* 113: 1456-1464.
- Prox, J., Bernreuther, C., Altmppen, H., Grendel, J., Glatzel, M., D'Hooge, R., Stroobants, S., Ahmed, T., Balschun, D., Willem, M., Lammich, S., Isbrandt, D., Schweizer, M., Horr , K., De Strooper, B. und Saftig, P. (2013): Postnatal disruption of the disintegrin/metalloproteinase ADAM10 in brain causes epileptic seizures, learning deficits, altered spine morphology, and defective synaptic functions. *J Neurosci.* 33: 12915-12928.
- Prox, J., Willenbrock, M., Weber, S., Lehmann, T., Schmidt-Arras, D., Schwanbeck, R., Saftig, P. und Schwake, M. (2012): Tetraspanin15 regulates cellular trafficking and activity of the ectodomainshedase ADAM10. *Cell Mol Life Sci.* 69: 2919-2932.
- Reiss, K und Saftig, P. (2009): The "a disintegrin and metalloprotease" (ADAM) family of shed-
- dases: physiological and cellular functions. *Semin Cell Dev Biol.* 20: 126-137.
- Suh, J., Choi, S.H., Romano, D.M., Gannon, M.A., Lesinski, A.N., Kim, D.Y. und Tanzi, R.E., (2013): ADAM10 missense mutations potentiate β -amyloid accumulation by impairing prodomain chaperone function. *Neuron.* 80: 385-401.
- Suzuki, K., Hayashi, Y., Nakahara, S., Kumazaki, H., Prox, J., Horiuchi, K., Zeng, M., Tanimura, S., Nishiyama, Y., Osawa, S., Sehara-Fujisawa, A., Saftig, P., Yokoshima, S., Fukuyama, T., Matsuki, N., Koyama, R., Tomita, T. und Iwatsubo, T. (2012): Activity-dependent proteolytic cleavage of neuroligin-1. *Neuron.* 76: 410-422.
- Weber, S. und Saftig, P. (2013): Ectodomain shedding and ADAMs in development. *Development* 139: 3693-3709.

Eine vollständige Literaturliste kann bei den Autoren angefordert werden.

Danksagung

Unsere Arbeiten wurden von der DFG im Rahmen des Sonderforschungsbereich SFB877 (Proteolysis As A Regulatory Event In Pathophysiology) gefordert.

Kurzbiografien

Paul Saftig ist seit 2001 Professor für Biochemie und leitet als Direktor des Institutes eine Arbeitsgruppe an der Christian-Albrechts-Universität zu Kiel. Er studierte Biologie (Bonn und University of East Anglia, England) und promovierte 1994 bei Prof. Kurt von Figura an der Georg-August-Universität zu Göttingen über die *in vivo* Funktionsanalytik lysosomaler Hydrolasen. Bis zu seiner Habilitation im Jahre 2000 im Fach Biochemie beschäftigte er sich mit lysosomalen Membranproteinen, lysosomalen Proteasen und den Sekretasen, die das Amyloide Vorläuferprotein prozessieren. Seine laufenden Forschungsarbeiten widmen sich weiterhin mit der Untersuchung der biologischen Funktion von Proteinen des lysosomalen Kompartimentes und der Aufschlüsselung der Bedeutung der APP-Sekretasen beim Morbus Alzheimer. Ein Schwerpunkt dabei ist die Untersuchung der Proteasen in neurobiologischen Prozessen und Aufschlüsselung ihrer Funktionen in viszeralen Organsystemen. Im Jahr 2010 erhielt er den renommierten *Hans & Ilse Breuer-Preis* für Alzheimer-Forschung.

Johannes Prox ist seit Beginn des Jahres 2013 als Postdoc am Biochemischen Institut der Christian-Albrechts-Universität zu Kiel in der Arbeitsgruppe von Prof.

Dr. Christoph Becker-Pauly beschäftigt. Er studierte Biochemie an der Universität Bielefeld und promovierte an der Christian-Albrechts-Universität zu Kiel im Jahre 2012 in der Arbeitsgruppe von Prof. Dr. Paul Saftig. Während seiner Doktorarbeit beschäftigte er sich mit der Metalloprotease ADAM10, deren Rolle bei der ZNS-Entwicklung und deren Funktion im adulten ZNS, sowie mit der molekularen Regulation der Protease durch Tetraspanine. Sein derzeitiger Forschungsschwerpunkt ist die Charakterisierung weiterer Metalloproteasen (Meprine) und deren Funktion bei verschiedenen pathologischen Konditionen des Organismus, wie beispielsweise der Fibrose und entzündlichen Erkrankungen.

Korrespondenzadressen

**Prof. Dr. Paul Saftig,
Dr. Johannes Prox**
Institut für Biochemie
Universität Kiel
Eduard-Buchner-Haus
Otto-Hahn-Platz 9
24118 Kiel
Tel.: +49 431 880 2216
E-Mail: psaftig@biochem.uni-kiel.de
jprox@biochem.uni-kiel.de



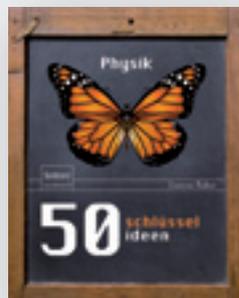
Die Bibliothek der Ideen

- Die wichtigsten Konzepte und prägenden Ideen aus Wissenschaft, Technik, Kunst und Kultur
- Jede Schlüsselidee auf zwei Doppelseiten
- Leicht lesbar, unterhaltsam und informativ

Bisher 17 Bände – jeder Band nur € 16.99



M. Redfern
50 Schlüsselideen – Erde



J. Baker
50 Schlüsselideen – Physik



T. Crilly
50 Schlüsselideen – Mathematik



B. Dupré
50 Schlüsselideen – Philosophie

Ausführliche Infos unter springer-spektrum.de



The Human Brain Project: Neurowissenschaftliche Perspektiven und Beiträge aus Deutschland

Katrin Amunts, Angela Lindner und Karl Zilles

Einleitung

Die Erforschung des menschlichen Gehirns gilt als eine der großen wissenschaftlichen Herausforderungen. Ein umfassendes Verständnis der strukturellen und funktionellen Hirnorganisation wird nicht nur für die Grundlagenwissenschaft von großer Bedeutung sein, sondern auch neue Ansätze für Diagnose und Therapie neurologischer und psychiatrischer Erkrankungen ermöglichen. Vor diesem Hintergrund hat das *Human Brain Project* (HBP) im Oktober 2013 seine Arbeit aufgenommen mit dem Ziel, eine europäische ICT-Infrastruktur für die Neurowissenschaften aufzubauen.

Die ungeheure Komplexität des Gehirns mit seinen etwa 86 Milliarden Nervenzellen macht es notwendig, für die Analyse seiner Organisationsprinzipien Modellierung und Simulation verstärkt einzubeziehen und Methoden des Höchstleistungsrechnens, dem *High Performance Computing* (HPC), anzuwenden. Umgekehrt kann auch das Verständnis der neuronalen Mechanismen die Entwicklung des HPC vorantreiben. Den Simulations- und Computerwissenschaften bieten sich damit Möglichkeiten, neuartige Generationen von Rechnern und Software zu entwickeln, die von der Funktionsweise des Gehirns inspiriert sind. Den Neurowissenschaften eröffnen sich durch HPC neue Möglichkeiten, um virtuelle Hirnmodelle, wie das *BigBrain* (Amunts et al. 2013) zu entwickeln, das als Referenzsystem erstmals die makroskopische mit der mikroskopischen Organisationsebene verbindet.

In solchen Modellen sollen Daten von der genetischen, molekularen und zellulären Ebene bis hin zu kognitiven Systemen zusammengeführt und das Gehirn über die verschiedenen Skalen hinweg analysiert werden. Das geschieht im Forschungsbereich *Data*. Um diese verschiedenen Ebenen der Hirnorganisation zu analysieren, werden neben Untersuchungen zum menschlichen Gehirn insbesondere in der Vorbereitungsphase auch Studien an Mausgehirnen durchgeführt.

In der Vorbereitungsphase werden in einem weiteren Forschungsbereich sechs

Plattformen aufgebaut, die die Teilprojekte Neuroinformatik, Medizinische Informatik, Simulation, HPC, Neurorobotik und neuromorphes Computing umfassen. Diese Plattformen bilden die Grundlage einer neuen ICT-Infrastruktur für die Neurowissenschaften, die allen Wissenschaftlern für ihre Untersuchungen zur Verfügung stehen wird.

Begleitet werden diese Teilprojekte durch die Forschungsbereiche *Theory, Ethics and Society* sowie *Applications*. Das Projekt soll insgesamt mit rund 1,19 Mrd. Euro gefördert werden, wobei 75% von der EU zur Verfügung gestellt wird und der Rest von den Partnerländern und ihren Institutionen aufgebracht werden muss. Neu an diesem Projekt sind auch seine Dimensionen, die sowohl in der Zahl der Partner (z. Zt. rund 80 Institutionen aus 22 Ländern) als auch in der Laufzeit (10 Jahre) bisherige EU-Projekte deutlich übersteigen. Koordiniert wird das HBP von Henry Markram (EPFL, Schweiz).

Auswahlverfahren und Rahmenbedingungen

Das HBP gehört zu den größten Forschungsinitiativen weltweit und ist innerhalb der Europäischen Union (EU) eines von zwei sogenannten *Flagship*-Projekten, die im Rahmen einer Ausschreibung von *Future Emerging Technologies* (FET) gefördert werden. Neben dem *Human Brain Project* hat sich das zweite Projekt *Graphene* zum Ziel gesetzt, dieses neuartige Material sowohl in der Grundlagenforschung weiterzuentwickeln, als auch seinen Einsatz in zahlreichen Anwendungsgebieten von der Gesundheits- und Umweltforschung über Hochfrequenzelektronik bis hin zu Spintronics und Nanoverbundwerkstoffen zu ermöglichen.

Der Auswahlprozess war mehrstufig. Es wurden, ausgehend von über 50 Interessensbekundungen, schließlich sechs Projekte ausgewählt, welche umfangreiche Machbarkeitsstudien vorlegen mussten. Diese wurden evaluiert; vier Projekte entsprachen danach den Kriterien der Evaluation, von denen letztlich zwei zur Förderung ausge-

wählt wurden. Im Januar 2013 erfolgte die Bekanntgabe der beiden *Flagship*-Projekte durch Neeli Kroes, der EU-Kommissarin für Digitale Agenda. Im Anschluss hat jedes Projekt einen umfangreichen Arbeitsplan vorlegen müssen, der Grundlage für die konkreten Aktivitäten in den ersten zweieinhalb Jahren, der *ramp-up phase*, ist.

Vergleichbare Großprojekte im Bereich der Hirnforschung sind das *Connectome Project* (NIH-Fördersumme 30 Mio. US\$, 2010-2015), das unmittelbar im Anschluss an die Bekanntgabe des HBP angekündigte *BRAIN*-Projekt (*Brain Research through Advancing Innovative Neurotechnologies*—*BRAIN*; USA, in Aussicht gestellte Förderung 100 Mio. US\$, Dauer: 10 Jahre), sowie Projekte in China und Japan.

In der zweieinhalb Jahre dauernden Vorbereitungsphase stehen insgesamt 72 Mio. Euro, davon aus dem EU-Budget 54 Mio. Euro, zur Verfügung. Anfang April kamen über neue Ausschreibungen (*open calls*) 32 bisher nicht am Projekt beteiligte Forschergruppen hinzu; für sie stehen rund 8 Mio. € zur Verfügung. Werden in den Augen der Gutachter alle Voraussetzungen erfüllt, was in einem detaillierten Berichtswesen nachzuweisen ist, wird Ende 2014 endgültig entschieden, ob wie geplant ab Mitte 2016 die Umsetzung (*operational phase*) des Projektes beginnen kann. Das in den kommenden Monaten entstehende Verfahren der strategischen Zusammenarbeit soll Vorbild für zukünftige Großprojekte in der Europäischen Union werden.

Der deutsche Beitrag in der Vorbereitungsphase ist gemessen an der Fördersumme der zweitgrößte nach der Schweiz. Von den zwölf wissenschaftlichen Teilprojekten werden vier von deutschen Wissenschaftlerinnen und Wissenschaftlern als Direktoren geleitet – Katrin Amunts vom Forschungszentrum Jülich/Universität Düsseldorf, Alois Knoll von der Technischen Universität München, Thomas Lippert vom Forschungszentrum Jülich/Universität Wuppertal und Karlheinz Meier von der Universität Heidelberg, der auch gleichzeitig Mitglied im dreiköpfigen *Executive Commitee* ist (Tabelle 1). Im 14-köpfigen *President's Advisory Council* sind fünf deutsche Forschungseinrichtungen vertreten.

Die auch für die EU außergewöhnlichen Dimensionen erfordern ein professionelles Management, für das ein eigenes Teilprojekt geschaffen wurde. Es ist vor allem dafür verantwortlich, die Einhaltung der wissenschaftlichen *roadmap* mit ihren zahlreichen *milestones* und *deliverables* zu koordinieren und das dazu gehörige um-

Tab. 1: The Human Brain Project

EU-Förderung	FET <i>Flagship</i> (nur ein weiteres: <i>Graphene</i>)
Finanzierung	rund 1,190 Mrd. Euro aus Mitteln der EU und der Partnerländer
Dauer	10 Jahre <i>ramp-up phase</i> von Oktober 2013 bis März 2016; 72 Mio. Euro, davon EU 54 Mio. Euro Umsetzung (<i>operational phase</i>) bis 2023
Koordinator	Henry Markram, École Polytechnique Fédérale de Lausanne (EPFL, Lausanne)
Executive committee	Henry Markram (EPFL, Lausanne), Karlheinz Meier (Universität Heidelberg), Richard Frackowiak (CHUV, Lausanne)
Board of Directors	<i>SP-Leaders</i>
External Advisory Board	Torsten Wiesel (Rockefeller University, New York), André Hoffmann (Roche, Basel), Andreas von Bechtolsheim (Sun, USA), André Syrota (INSERM, Paris), Bob Bishop (ICES Foundation, Genf), Yves Agid (ICM, Paris), Paul Herrling (Novartis, Basel)
Partner	80 Institutionen aus 22 Ländern
Aufbau	12 wissenschaftliche Teilprojekte (<i>Subprojects</i> , SP) + 1 SP Management SP1 <i>Strategic Mouse Brain Data</i> , Leitung: Seth Grant (University of Edinburgh), Javier DeFelipe (UPM Madrid) SP2 <i>Strategic Human Brain Data</i> Leitung: Katrin Amunts (FZ Jülich/Universität Düsseldorf), Jean-Francois Mangin (CEA, Paris) SP3 <i>Cognitive Architecture</i> Leitung: Stanislas Dehaene (CEA, Paris) N.N. SP4 <i>Theoretical Neuroscience</i> Leitung: Alain Destexhe (CNRS, Paris), Wulfram Gerstner (EPFL, Lausanne) SP5 <i>Neuroinformatic Platform</i> Leitung: Sten Grillner (Karolinska Institute, Solna), Sean Hill (EPFL, Lausanne) SP6 <i>Brain Simulation Platform</i> Leitung: Henry Markram (EPFL, Lausanne), Jeanette Hellgren (KTH, Stockholm) SP7 <i>High Performance Simulation Platform</i> Leitung: Thomas Lippert (FZ Jülich), Thomas Schulthess (ETHZ, Zürich) SP8 <i>Medical Informatics Platform</i> Leitung: Richard Frackowiak (CHUV, Lausanne), Anastasia Ailamaki (EPFL, Lausanne) SP9 <i>Neuromorphic Computing Platform</i> Leitung: Karlheinz Meier (Universität Heidelberg), Steve Furber (University of Manchester) SP10 <i>Neurorobotics Platform</i> Leitung: Alois Knoll (TU München), Marc-Oliver Gewaltig (EPFL, Lausanne) SP11 <i>Applications</i> Leitung: Karlheinz Meier (Universität Heidelberg), N.N. SP12 <i>Ethics and Society</i> Leitung Jean-Pierre Changeux (Institut Pasteur, Paris), Katinka Evers (Uppsala University) SP 13 <i>Management</i> Leitung: Henry Markram (EPFL, Lausanne), Karlheinz Meier (Universität Heidelberg), Richard Frackowiak (CHUV, Lausanne)

fangreiche Berichtswesen sicherzustellen. Weiterhin sind in diesem Projektbereich die Finanzströme zu überwachen und die Kommunikation innerhalb des HBP, mit den politischen Entscheidungsträgern in der EU und den Partnerländern, der Wirtschaft und Öffentlichkeit zu koordinieren. Dazu gehört auch, Daten und Ergebnisse aus der Forschung so rasch wie möglich der wissenschaftlichen Öffentlichkeit verfügbar zu machen. Dafür werden besondere Verfahren bezüglich Urheberangaben oder Patentrecht entwickelt werden.

Dieser Artikel soll nach einer kurzen Darstellung der HBP-Organisation besonders die neurowissenschaftlichen Beiträge darstellen, die aus Deutschland kommen

und ihre Beziehung zu anderen Projekten innerhalb des HBP aufzeigen.

Aufbau des HBP

Im HBP-Konzept sind fünf große Forschungsbereiche (*Divisions*) mit zwölf wissenschaftlichen Teilprojekten (*Subprojects*) definiert (Tabelle 1).

Der Forschungsbereich Daten (Data) umfasst drei Teilprojekte: *Strategic mouse brain data*, *Strategic human brain data* sowie *Cognitive architectures*. In den Teilprojekten werden gezielt Informationen über Struktur und Funktion der Gehirne von Mensch und Maus auf den verschiedenen Skalen (Gene und Genexpression; Anzahl, Morphologie

und Architektur von Zellen; Konnektivität; kognitive Systeme, etc.; Abbildung 1) erhoben, gesichtet und analysiert, um vorhandene Lücken in den Daten zu ergänzen und generelle Organisationsprinzipien herauszuarbeiten. Dazu gehören z.B. die Analyse des Konnektoms mittels Diffusionsbildgebung, aber auch 3D-Polarized Light Imaging, einer Methode, die in Jülich entwickelt wurde (Axer et al. 2011a). Sie erlaubt es, den dreidimensionalen Verlauf von Nervenfaserbündeln und selbst einzelnen Nervenfasern zu visualisieren. Ein weiterer Schwerpunkt liegt auf der Analyse von genetischen Daten und Genexpression in einzelnen Zelltypen, die dann genutzt werden können, Eigenschaften des Gehirns vorherzusagen, die für expe-

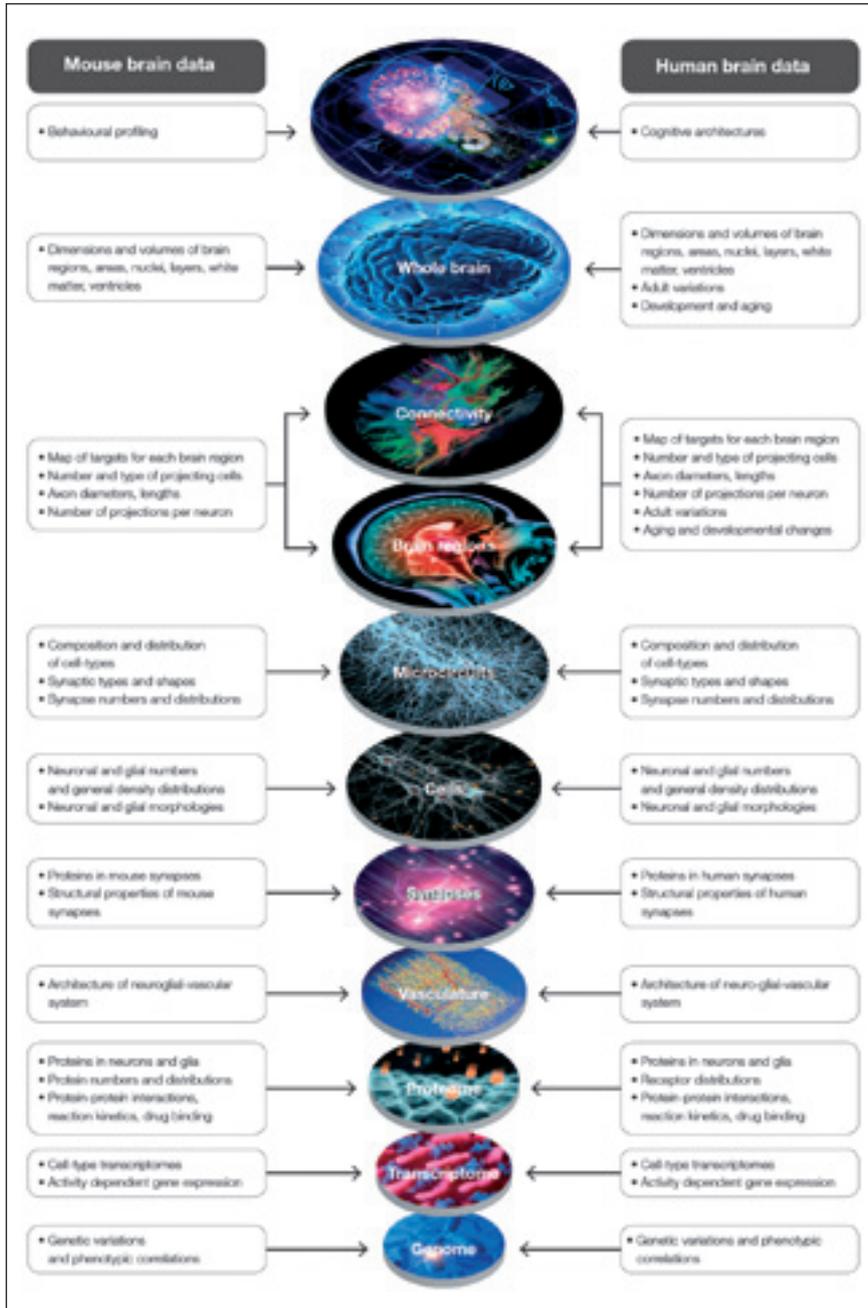


Abb. 1: Im Teilprojekt Strategic Human Brain Data führen die Neurowissenschaftler **Katrin Amunts** und **Jean-Francois Mangin** gezielt Daten aus allen Organisationsebenen des Gehirns zusammen (Quelle: HBP)

rimentelle Ansätze schwer oder gar nicht zugänglich sind. Die Ergebnisse sollen in öffentlich zugänglichen Atlanten und Datenbanken abgelegt werden und Grundlage für Multiskalen-Modelle des menschlichen und des Mausgehirns werden.

Ein weiterer Schwerpunkt liegt in der kombinierten Analyse kognitiver Systeme mit fMRI, diffusionsgewichteter Imaging, EEG und weiteren nicht-invasiven Techniken, um eine umfassende räumliche

und zeitliche Charakterisierung neuronaler Schaltkreise und deren Beteiligung an mentalen Prozessen beim Menschen zu erreichen. Die hier entwickelten Modelle kognitiver Funktionen werden dann genutzt, um theoretische Ansätze zu unterstützen und Modelle zu entwickeln, die auf dem Computer simuliert werden können. Umgekehrt werden die Analysen kognitiver Funktionen aus den Modellen und Simulationen Informationen gewinnen, die dann

wieder im Experiment überprüft werden können. So können sich in einer iterativen Abfolge *top-down*- und *bottom-up*- Ansätze ergänzen.

Forschungsbereich Theorie (Theory). Dieser Forschungsbereich stellt gleichzeitig ein eigenes Teilprojekt dar und entwickelt Modelle von Neuronen und neuronalen Schaltkreisen basierend auf biophysikalischen und morphologischen Befunden. Dabei sollen Signale von der intrazellulären Ebene über die lokaler Feldpotenziale bis zu EEG- und MEG-Signalen auf verschiedenen Skalenebenen modelliert werden. Weiterhin werden aus biophysikalischen Modellen von Synapsen Lernregeln abgeleitet, Modelle für die Interaktion von Perzeption und Aktion entwickelt und die Effekte von Aufmerksamkeit auf Modelle des Arbeitsgedächtnisses theoretisch analysiert. Ebenso werden biologisch realistische Netzwerkzustände für Schlaf- und Wachzustände entwickelt, Theorien zu Prinzipien der Informationsverarbeitung in einzelnen Neuronen und neuronalen Schaltkreisen erarbeitet. Letztlich werden auch neuartige Rechnersysteme konzipiert, die durch die biologischen Vorgänge im Gehirn inspiriert sind. In Paris wurde dazu Ende März 2014 ein *European Institute for Theoretical Neuroscience* (EITN) gegründet, das Programme für Gastwissenschaftler und Nachwuchswissenschaftler vorsieht.

Forschungsbereich ICT-Plattformen (Platforms). Dieser Forschungsbereich mit seinen sechs Teilprojekten (Tabelle 1) umfasst ein integriertes System von – zunächst – sechs Plattformen zur Unterstützung von Wissenschaft und technologischen Entwicklungen innerhalb und außerhalb des HBP. Die Plattformen werden über ein gemeinsames Webportal zugänglich sein. Die Plattformen sind:

Neuroinformatics – Anwendung von ICT, um große Datenmengen (*Big data*) zu analysieren; Schaffung von Atlansystemen für das menschliche Gehirn und das der Maus, die unterschiedliche (multimodale) Informationen integrieren.

Brain Simulation – Entwicklung von *Software* und *Workflows*, um Hirnmodelle zu generieren und diese zu simulieren. Durchführung von *in silico* Experimenten.

High-Performance Computing – Schaffung der Voraussetzungen im Bereich des Höchstleistungscomputings für die Simulation sowie die Entwicklung neuromorpher Computer.

Medical Informatics – Datenförderung (z.B. genetische, klinische und Bildgebungsdaten); diese Daten sollen der wissenschaftlichen Öffentlichkeit zur Verfügung

gestellt werden, um daraus biologisch begründete Konzepte und Klassifikationen neurologischer und psychiatrischer Erkrankungen zu entwickeln.

Neuomorphic Computing soll es Nicht-Fachleuten erlauben, Experimente mit *Neuomorphic Computing Systems* durchzuführen, d.h. einer Hardware, die vereinfachte Hirnmodelle beinhaltet, die in der Simulationsplattform generiert wurden.

Neurorobotics – stellt Soft- und Hardware zur Verfügung, die es ermöglicht, die entwickelten Modelle auf Roboter zu übertragen.

Forschungsbereich Anwendung (Applications). Hier werden Projekte gefördert, die mithilfe der ICT-Plattformen Forschung für die Anwendung ermöglichen. Dazu gehören die Untersuchung der biologischen Mechanismen von Kognition und Verhalten, Arbeiten für ein besseres Verständnis von Krankheiten und der Identifikation neuer Therapien für eine personalisierte Medizin. Außerdem wird an innovativen Computearchitekturen, Niedrig-Energie-Computern und Hybriden aus neuromorphen und konventionellen Systemen gearbeitet.

Forschungsbereich Ethik und Gesellschaft (Ethics and society). In diesem Bereich werden Themen wie der Einfluss des HBP auf die Gesellschaft oder auch ethische und philosophische Fragen wie die Konsequenzen aus Forschungsergebnissen für die Konzepte von Persönlichkeit, persönlicher Identität und Geist bearbeitet. Weiterhin werden interne Programme zur Verbesserung der ethischen und sozialen Kompetenzen der Mitglieder ins Leben gerufen und es wird der Dialog mit der wissenschaftlichen und nicht-wissenschaftlichen Öffentlichkeit koordiniert. Ein unabhängiges *Ethical, Legal and Social Aspects Committee* wird sich mit den ethischen Konsequenzen des Projektes auseinandersetzen, ein weiteres *Research Ethics Committee* wird sich mit den ethischen Belangen des HBP befassen (klinische Forschung an Probanden und Patienten, Tierexperimente, etc.) und sicherstellen, dass alle rechtlichen und ethischen Rahmenbedingungen eingehalten werden.

Neurowissenschaftliche Beiträge aus Deutschland

Strategic human brain data. Neurowissenschaftler aus dem Forschungszentrum Jülich und der Heinrich-Heine-Universität Düsseldorf sind insbesondere in diesem Teilprojekt beteiligt (*SP2 Leader*: Katrin Amunts). Die hier analysierten Daten sollen dazu dienen, multimodale und Multi-Skalen-Modelle des Gehirns zu entwickeln.

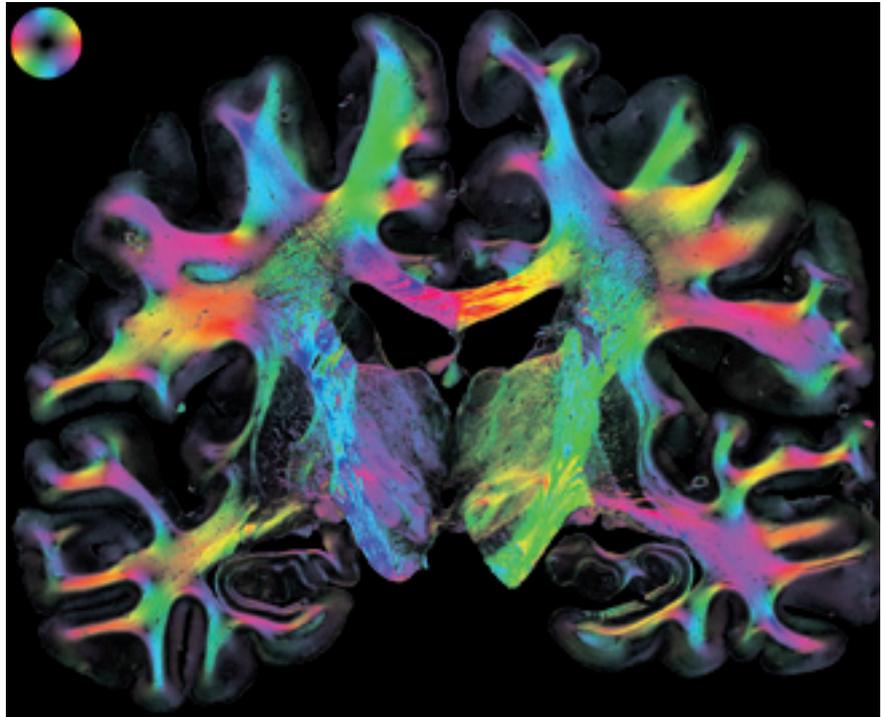


Abb. 2: Mithilfe von 3D-PLI (Axe et al. 2011a, b) können Faserbahnen sowohl in der weißen Substanz als auch in der Hirnrinde untersucht werden. Möglich wird das durch Messungen der doppelbrechenden Eigenschaften der Nervenfasern, die besonders durch die Markscheidenhüllen gegeben ist. Dabei kann eine räumliche Auflösung von bis zu 1.5. μm erreicht werden.

Diese sind nicht nur Voraussetzung für Simulationen am Computer, sondern ermöglichen auch ein besseres Verständnis von Hirnerkrankungen. Die erhobenen Befunde werden in den *Human Brain Atlas* integriert, der im Teilprojekt 5 *Neuroinformatics* entsteht und öffentlich zugänglich sein wird. Hierzu wird ein spezielles Portal, *Brainpedia*, geschaffen. Es soll gewährleisten, dass Wissenschaftler innerhalb und außerhalb von HBP sowohl ihre Daten implementieren können, als auch zu den im HBP gewonnenen Daten Zugang erhalten. Das Teilprojekt umfasst verschiedene Bereiche, die hier kurz vorgestellt werden sollen.

Zur *in vivo* Charakterisierung der strukturellen und funktionellen Organisation werden mit hochauflösender MR-Bildgebung 12 Probanden über die Dauer von mehreren Jahren untersucht. Funktionelle *localizer* sollen dazu beitragen, eine Karte kognitiver Verarbeitungsprozesse im Gehirn zu erstellen. Für diese Studien sind Bertrand Thirion (Neurospin, CEA, Da Monta et al. 2013) und Philippe Pinel (INSERM, CEA; Eger et al. 2013) verantwortlich.

Bei den gleichen Probanden wird auch Diffusionsbildgebung angewandt, um Konnektivität zu analysieren – Jean Francois Mangin und Cyril Poupon vom CEA werden hier Bildgebung bei verschiedenen

Feldstärken (3, 7 und 11,7 Tesla) nutzen, um die wichtigsten Verbindungen im Gehirn zu charakterisieren und die Anzahl von Fasern abzuschätzen (e.g., Mangin et al. 2013). Informationen zu den *in vivo* erhobenen Daten sollen mit *postmortem* Daten ergänzt werden, die an einem 18 T-Scanner gemessen werden. Neben der Diffusionsbildgebung wird Simon Eickhoff von der Heinrich-Heine-Universität Düsseldorf *functional and effective connectivity* untersuchen (Rehme et al. 2013).

Untersuchungen an ungefärbten Schnitten mit polarisiertem Licht, 3D *Polarized Light Imaging* (3D-PLI), ermöglichen die Untersuchung von Faserbahnen und Nervenfasern auf der mikroskopischen Ebene mit einer räumlichen Auflösung von bis zu 1,5 μm (Axe et al. 2011a; Axe et al. 2011b). Im Bereich 3D-PLI arbeiten Markus Axer, Karl Zilles und Katrin Amunts (Forschungszentrum Jülich). Beim 3D-PLI macht man sich zunutze, dass Myelin über doppelbrechende, optische Eigenschaften verfügt. Wenn man einen ungefärbten Gewebeschnitt eines Gehirns zwischen Filter im polarisierten Licht dreht, ändert sich durch die Doppelbrechung des Myelins in jedem Bildpunkt die Intensität des durchtretenden Lichts. Daraus kann man mithilfe des *Jones-Calculus* nicht nur die

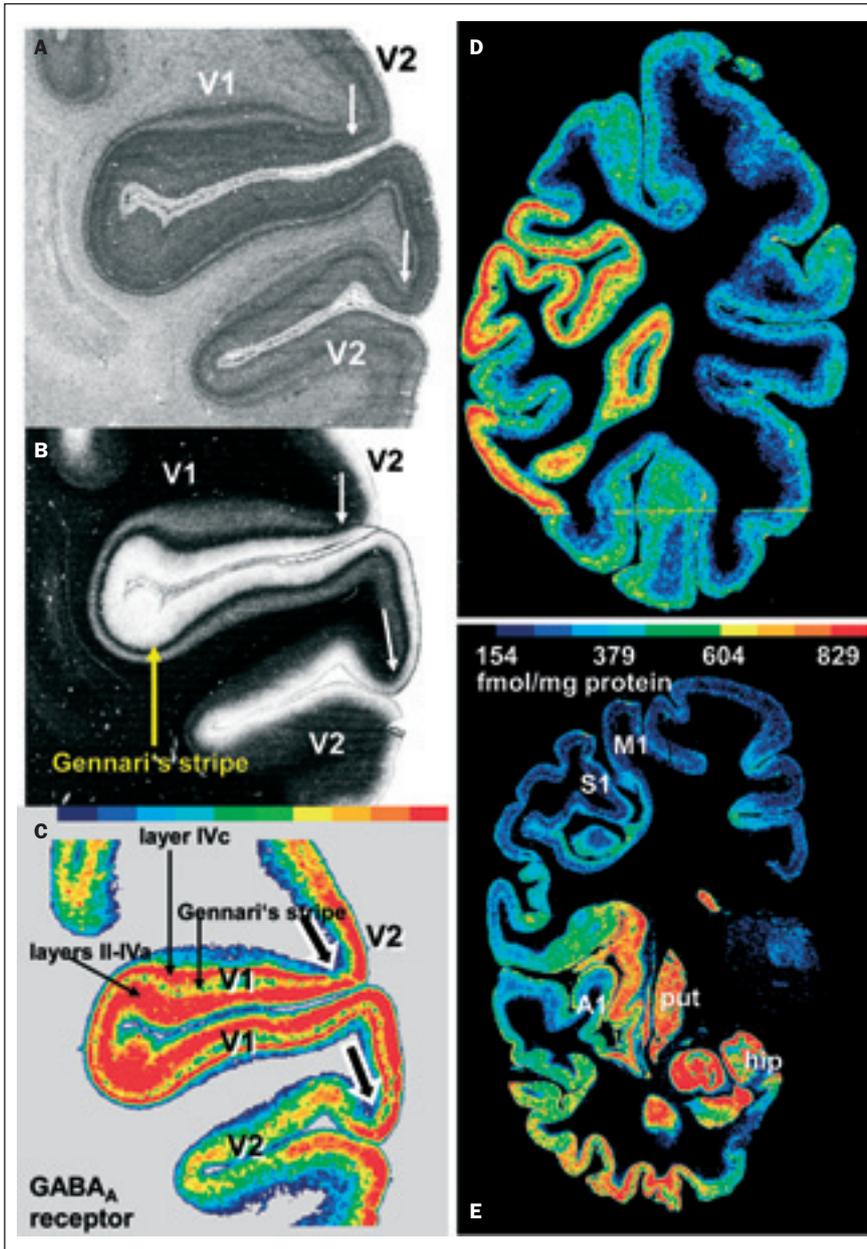


Abb. 3: Zytoarchitektur (A), Myeloarchitektur (B) und Rezeptorarchitektur des menschlichen visuellen (C-D) Kortex. C: Relative Dichteverteilung des GABA_A-Rezeptors im visuellen Kortex. D: Relative Dichteverteilung des cholinergen muscarinen M₂-Rezeptors im visuellen Kortex V1. E: Absolute Dichte [fmol/mg Protein] des glutamatergen AMPA-Rezeptors in verschiedenen kortikalen Arealen des menschlichen Gehirns. A1: primärer auditorischer Kortex, hip Hippocampus, M1 primärer motorischer Kortex, put Putamen, S1 primärer somatosensorischer Kortex, V1 primärer visueller Kortex (BA17), V2 sekundärer visueller Kortex V2 (BA18) (Quelle: Zilles)

Richtung von Nervenfasern innerhalb der Schnittebenen, sondern auch orthogonal dazu bestimmen und Vektoren berechnen, die die Orientierung der Fasern in allen drei Raumrichtungen erfassen. Die dreidimensionale Rekonstruktion ganzer Schnittserien ermöglicht es, Nervenfasern über große Bereiche zu verfolgen. Damit

eröffnen sich nicht nur bisher ungeahnte Möglichkeiten der Untersuchung der dicht gepackten weißen Substanz im menschlichen und tierischen Gehirn, sondern auch der Faserarchitektur innerhalb des Cortex cerebri (Abbildung 2).

Letztendlich soll eine erste Übersichtskarte des Gehirns entstehen, in der dar-

gestellt ist, wie viele Verbindungen in unterschiedlichen Hirnregionen existieren, einschließlich der verwendeten Zielareale und Verbindungswege.

In der *Brain Simulation Platform* (SP6) werden diese Daten dann gebraucht, um Netzwerkkanäle (*meshchannels*) aufzubauen und diese dann mit Netzwerkmodellen des gesamten Gehirns zusammenführen, um letztendlich die Pfade der axonalen Verbindungen zu berechnen und vorherzusagen. Dabei wird auf Verbindungsprinzipien, die in SP1 bei der Maus gefunden wurden in Kombination mit den Daten aus regionalen Faserverbindungen im menschlichen Gehirn zurückgegriffen.

Neben Zellkörper-gefärbten Hirnschnitten ganzer menschlicher Gehirne als Grundlage für 3D-rekonstruierte Hirnmodelle wie dem *BigBrain* (Amunts et al. 2013) werden in Zusammenarbeit mit Javier DeFelipe, der auch SP1 leitet (Universidad Politécnica de Madrid; DeFelipe 2011), Schnittserien untersucht, in denen zelluläre Marker zum Einsatz kommen, die eine Analyse der Zahl und Verteilung verschiedener Neuronen und Gliazellen in den Hirnregionen ermöglichen. In Kombination mit dem *JuBrain* Atlas können diese Daten in mikroskopisch definierten kortikalen Arealen erhoben werden und vergleichbaren Arealen der Maus gegenübergestellt werden. Die entstehenden Datensätze werden, ergänzt mit FIB/SEM-mikroskopischen Daten, ermöglichen, Informationen aus licht- und elektronenmikroskopischen Untersuchungen in einen stereotaktischen Raum wie den des *Big Brain* zu integrieren (Zusammenarbeit mit SP1).

Später werden SCT-Daten (*Single Cell-type Transcriptome*), die in Untersuchungen der Gruppe um Huib Mansvelder (Vrije Universiteit Amsterdam) entstehen, verwendet, um detaillierte Informationen über Zelltypen und ihre Morphologien zu erfassen und diese in *Brain Atlases* zu registrieren. Analoge Daten werden auch im Mausgehirn erhoben und mit der Proteomebene in Beziehung gesetzt. Diese Informationen werden letztlich benötigt, um die im Gehirn vorhandenen Synapsen zu rekonstruieren.

Die regionale Verteilung verschiedener Transmitterrezeptoren (= Rezeptorarchitektur) gibt einen Einblick in funktionelle und molekulare Organisationsprinzipien des Gehirns. Rezeptoren haben eine Schlüsselrolle bei der Signalübertragung zwischen Nervenzellen (und auch zwischen Nerven- und Gliazellen). Die quantitative *in vitro* Rezeptorautoradiografie (Zilles et al. 2002) ist ein Verfahren, um die Verteilung

von Rezeptormolekülen in Gehirnen Verstorbener quantitativ und mikroskopisch genau zu bestimmen und eine Kartierung ihrer topografischen Verteilung durchzuführen. Die Gruppe um Karl Zilles und Katrin Amunts am Forschungszentrum Jülich und der Universität Düsseldorf befasst sich damit, eine Karte über die räumliche Verteilung von mindestens 20 Neurotransmitter-Rezeptoren in den unterschiedlichen Schichten und Arealen des menschlichen Kortex cerebri und subkortikaler Gebiete zu erstellen (z.B. Palomero et al. 2013, Amunts et al. 2010). Rezeptoren für Glutamat, GABA und modulierende Transmitter regulieren je nach Region die Stärke und Effektivität synaptischer Kontakte. Sie setzen damit Rahmenbedingungen für die Signalübertragung (Abbildung 3).

Die Karten zur Verteilung der verschiedenen Transmitterrezeptoren werden mit Befunden der Zytoarchitektur, der Konnektivität und den Daten aus *in vivo* Bildgebungsverfahren im Teilprojekt 5, *Neuroinformatics* im HBP *Human Brain Atlas*, zusammengeführt.

Schließlich werden diese Befunde aus dem adulten Gehirn durch Untersuchungen von Ghislaine Dehaene-Lambertz (CEA) zur Entwicklung des Gehirns ergänzt. Der untersuchte Zeitraum umfasst die Periode zwischen der 29. Schwangerschaftswoche und zwei Jahren *postnatal*. Es kommen strukturelle MRT, EEG/MEG und fMRT in Verbindung mit auditorischen Tests zum Einsatz (Dehaene-Lambertz et al. 2006), um Meilensteine der normalen Gehirnentwicklung zu identifizieren. Die so entstandenen Momentaufnahmen bei bestimmten Altersstufen werden wichtige Anhaltspunkte für die Modellierung von Entwicklungsprozessen beitragen.

Hirnatlas. Eine zentrale Rolle spielt im HBP der *Human Brain Atlas*, der in Teilprojekt 5 (Neuroinformatic Plattform) entsteht. Er wird die auf unterschiedlichen Modalitäten basierenden Hirnkarten, etwa zur Konnektivität, zellulären und molekularen Architektur oder Genexpression in einem multimodalen Atlas zusammenführen. Die Daten zum menschlichen Gehirn kommen aus den Teilprojekten 2 und 3. Katrin Amunts und Karl Zilles sind hier u. a. dafür verantwortlich, einen Atlas des menschlichen Gehirns im HBP zu entwickeln und bauen dabei auf den Erfahrungen mit dem JuBrain Atlas auf, der zytoarchitektonische Wahrscheinlichkeitskarten kortikaler Areale und Kerngebiete enthält; diese können u. a. zur Lokalisation von Bildgebungsbefunden aus fMRT-Studien verwendet werden (Zilles und Amunts 2010). Um die

verschiedenen Größenskalen der Hirnorganisation jedoch noch besser zu berücksichtigen und die unterschiedlichen Daten in einem gemeinsamen Raum darstellen zu können, wurde das *BigBrain* entwickelt (Amunts et al. 2013). Durch seine Auflösung von 20 µm in jeder Raumrichtung ist es möglich, auch Daten zur Lokalisation einzelner Neurone oder Mikroschaltkreise entsprechend ihrer Lage in der Hirnrinde abzubilden. Neben dem BigBrain werden im HBP auch andere Referenzräume unterstützt, wie das *MNI152-Template* (Evans et al. 2012; www.bic.mni.mcgill.ca/ServicesAtlases/ICBM152NLin2009), das besonders in bildgebenden Untersuchungen mit fMRI genutzt wird. Der Atlas wird auch Informationen über Genexpression des *Allen Institutes of Brain Science*, USA, umfassen (www.alleninstitute.org/).

Ein wichtiges Anliegen im HBP besteht darin, die riesigen, schon jetzt verfügbaren und zukünftigen Datenmengen zu organisieren und zugänglich zu machen. In Abstimmung mit dem *Allen Institute* sollen neue Konzepte und Tools eine Analyse und Interpretation dieser großen Datenmengen im Rahmen des *Brain Atlas* ermöglichen. Der Atlas kann so zu einer zentralen Datenquelle für Modellierung und Simulation im HBP und für die internationale neurowissenschaftliche Wissenschaftscommunity werden.

Damit in den *multilevel* Hirnatlanten auf allen Ebenen Daten implementiert bzw. die Atlanten benutzt werden können, wird allgemein verwendbare *open source software* entwickelt: ein *Atlas Builder*. Er soll ermöglichen, Atlanten zu bauen, zu verwalten und Abfragen zu ermöglichen. Mit *HBP-Brainpedia* entsteht zudem ein offenes, für Forscher verfügbares Wiki, das einen enzyklopädischen Blick auf die neuesten Daten, Modelle und Publikationen für alle Ebenen des Gehirns ermöglicht.

Theorie, Modellierung und Simulation. Im HBP will man sich gezielt theoretischer mathematischer Verfahren bedienen, um Modelle komplexer Gehirnstrukturen und -funktionen zu erstellen, Gesetzmäßigkeiten synaptischer Plastizität beim Lernen und Erinnern zu untersuchen, mit großskaligen Modellen eine Brücke zwischen Verhaltensstudien und Bildgebung zu bilden und um die neurale Informationsverarbeitung auf den unterschiedlichen Organisationsstufen des Gehirns mathematisch zu beschreiben und zu simulieren.

Abigail Morrison vom Forschungszentrum Jülich erstellt beispielsweise Modelle über den Verlauf von Hirnaktivitäten in Schlaf- und Wachzuständen. Sie versucht

dabei, die experimentell ermittelten Daten in mathematische Modelle zu fassen, um Netzwerkmodelle über die Aktivitätsverläufe während Wach- und Schlafzyklen zu schaffen (Potjans et al. 2011). In die Modelle fließen auch Ergebnisse aus Teilprojekt 3, *Cognitive architectures*, aus intrakraniellen Ableitungen am Menschen sowie aus Tierexperimenten ein. Die Modelle tragen direkt zur Entwicklung von neuromorphen Computerarchitekturen bei, wie sie im Teilprojekt 9, *Neuromorphic Computing Platform*, erarbeitet werden.

In Zusammenarbeit mit den Computerwissenschaftlern werden die Modelle dann Grundlage für Simulationen sein. Im Teilprojekt 6, *Brain Simulation Platform*, soll eine über Internet zugängliche Plattform aufgebaut werden, mit deren Hilfe datenbasiert prädiktive Simulationen durchgeführt werden können. Letztlich will man für alle Ebenen der Hirnstruktur und -funktion bei Mensch und Maus die unterschiedlichen Hirnregionen in einem Differenzierungsgrad modellieren, wie sie dem heutigen Wissen entsprechen.

Der Jülicher Wissenschaftler Paolo Carloni arbeitet an Simulationen des Bindungsverhaltens zwischen Proteinen und der dabei wirksamen Mechanismen. Diese Erkenntnisse über die kinetischen Interaktionen zwischen Protein und Medikament sowie Protein-Protein-Interaktionen sollen neue experimentelle Untersuchungen gezielt initiieren (Marchiori et al. 2013).

Markus Diesmann entwickelt in Jülich einen *Network Simulator*, der sehr große Netzwerke mit mehr als 30.000 Neuronen simulieren kann und in größere Netzwerksysteme mit bis zu 1 Mio. Neuronen zusammenführen kann (Kunkel et al. 2012). Ziel ist die Simulationen von einzelnen Neuronen bis hin zu definierten Hirnregionen.

Sonja Grün vom Forschungszentrum Jülich erarbeitet mit ihren HBP-Kollegen neue Software und Verfahren, um verschiedene experimentelle Daten zur neuronalen Dynamik und Signalübertragung so aufzubereiten, dass sie mit denen aus Simulationen verglichen werden können. Das betrifft Populationsanalysen aus Messungen lokaler Feldpotenziale, sowie Analysen von massiv parallelen Einzelzellaktivitäten. Einige dieser Verfahren fußen auf vorhergehenden Arbeiten im EU-Projekt *BrainScaleS* (Torre et al. 2013)

High Performance Computing. Ein zentraler Beitrag für das HBP kommt von den Computerwissenschaftlern um Thomas Lippert vom Forschungszentrum Jülich, der für das Teilprojekt *High Performance Computing Platform* (HPC) im HBP



verantwortlich ist. In diesem Teilprojekt werden Softwaretools, numerische Methoden und erste Prototypen entwickelt, um Hirnsimulationen, Visualisierungen und Datenanalysen zu ermöglichen. Es soll erreicht werden, dass Neurowissenschaftler auch interaktiv auf Supercomputern rechnen. Weiterhin werden Technologien entwickelt, um besonders große Mengen experimenteller und simulierter Daten für die Datenanalyse, Modellbildung und Validierung von Modellen bewältigen zu können.

Torsten Kuhlen (RWTH Aachen) ist in seinem *Workpackage* verantwortlich für die Visualisierung von Modellen und Simulationen. Zu diesem Zweck werden Konzepte und erste Software-Prototypen für eine interaktive Visualisierung und Kontrolle von Hirnmodellen, Hirnsimulationen und Datenauswertungen entwickelt (Hänel et al. 2014).

Neuromorphic Computing und Neurorobotik. Der Physiker Karlheinz Meier von der Ruprecht-Karls-Universität Heidelberg leitet gemeinsam mit Steve Furber von der University of Manchester das Teilprojekt 9 *Neuromorphic Computing*. Hier will man Hardwaresysteme entwickeln, mit deren Hilfe hochgradig parallele Modelle von Zellen, Verbindungen und Netzwerken des Gehirns gebaut werden. Diese *Neuromorphic Computing Systems* (NCS) mit ihren sowohl Hochgeschwindigkeits- als auch *real time* Operationen sollen in die *Neuromorphic Platform* integriert und damit für alle Partner nutzbar werden.

Im Teilprojekt 10, *Neurorobotics Platform*, unter der Leitung von Alois Knoll (TU München) soll Wissenschaftlern und Entwicklern eine Soft- und Hardwareinfrastruktur angeboten werden, mit deren Hilfe sie validierte Hirnmodelle mit detaillierten Simulationen in Robotern und ihren Umgebungen verbinden können. Die so entstandenen neuro-robotischen Systeme stehen dann für *in silico* Experimente und Technologieentwicklungen zur Verfügung (Knoll und Röhrbein (Hrsg.), *Frontiers in Neurorobotics*).

Ausblick

In den USA und Kanada hat man die Entwicklung des HBP mit großer Aufmerksamkeit beobachtet. Wenige Tage nach der Entscheidung der Kommission für das HBP kündigte der US-amerikanische Präsident Obama im April 2013 die Initiative BRAIN (*Brain Research through Advancing Innovative Neurotechnologies*) verbunden mit 100 Mio. US-Dollar an. Die Initiative

wurde mit dem *Human Genom Project* und sogar mit der Mondlandung gleichgesetzt. Die finanzielle Ausstattung halten viele einschlägige US-Forscher allerdings für nicht ausreichend. BRAIN soll die Dynamik von einzelnen Zellen bis hin zu ihrem Zusammenwirken in komplexen Netzwerken mithilfe innovativer Methoden und Technologien erforschen. Die HBP-Partner sehen in dieser Initiative eine sinnvolle Ergänzung zum europäischen Projekt. Konkrete Zusammenarbeiten zwischen einzelnen Gruppen, wie z.B. dem *Allen Institute*, bestehen bereits.

Literatur

- Amunts, K., Lenzen, M., Friederici, A.D., Schleicher, A., Morosan, P., Palomero-Gallagher, N. und Zilles, K. (2010): Broca's region: Novel organizational principles and multiple receptor mapping. *Plos Biology* 8(9): e1000489.
- Amunts, K., Lepage, C., Borgeat, L., Mohlberg, H., Dickscheid, T., Rousseau, M.E., Bludau, S., Bazin, P.L., Lewis, L.B., Oros-Peusquens, A.M., Shah, N.J., Lippert, T., Zilles, K. und Evans, A.C. (2013): BigBrain: An ultrahigh-resolution 3D human brain model. *Science* 340 (6139): 1472-1475.
- Axer, M., Amunts, K., Grässel, D., Palm, C., Dammers, J., Axer, H., Pietrzyk, U. und Zilles, K. (2011a): A novel approach to the human connectome: Ultra-high resolution mapping of fiber tracts in the brain. *Neuroimage* 54 (2): 1091-1101.
- Axer, M., Graessel, D., Kleiner, M., Dammers, J., Dickscheid, T., Reckford, J., Hütz, T., Eiben, B., Pietrzyk, U., Zilles, K. und Amunts, K. (2011b): High-resolution fiber tract reconstruction in the human brain by means of three-dimensional polarized light imaging. *Front. Neuroinform.* 5: 1-13.
- Da Monta, B., Fritsch, V., Varoquaux, G., Frouin, V., Poline, J.-B. und Thirion, B. (2013): Enhancing the Reproducibility of Group Analysis with Randomized Brain Parcellations, In: *MICCAI - 16th International Conference on Medical Image Computing and Computer Assisted Intervention- 2013*, Nagoya, Japan
- DeFelipe, J. (2011): The evolution of the brain, the human nature of cortical circuits, and intellectual creativity. *Front Neuroanat.* 5: 29.
- Dehaene-Lambertz, G., Hertz-Pannier, L. und Dubois, J. (2006): Nature and nurture in language acquisition: anatomical and functional brain-imaging studies in infants. *Trends in Neuroscience* 29 (7): 367-373.
- Eger, E., Pinel, P., Dehaene, S., und Kleinschmidt, A. (2013): Spatially Invariant Coding of Numerical Information in Functionally Defined Subregions of Human Parietal Cortex. *Cerebral Cortex*
- Evans, A.C., Janke, A.L., Collins, D.L. und Baillet, S. (2012): Brain templates and atlases. *Neuroimage* 62 (2): 911-922.
- Hänel, C., Pieperhoff, P., Henschel, B., Amunts, K. und Kuhlen, T. (2014): Interactive 3D visualization of structural changes in the brain of a person with corticobasal syndrome. *Front. Neuroinform.* (im Druck).
- Knoll, A. und Röhrbein, F. (Hrsg.) *Front. Neuroinform.*
- Kunkel, S., Potjans, T.C., Eppler, J.M., Plesser, H.E., Morrison, A. und Diesmann, M. (2012): Meeting the memory challenges of brain-scale network simulation. *Front Neuroinform* 5: 35.
- Mangin, J.F., Fillard, P., Cointepas, Y., Le Bihan, D., Frouin, V. und Poupon, C. (2013): Towards global tractography. *Neuroimage* (im Druck)
- Marchiori, A., Capece, L., Giorgetti, A., Gasparini, P., Behrens, M., Carloni, P. und Meyerhof, W. (2013): Coarse-grained/molecular mechanics of the TAS2R38 bitter taste receptor: experimentally-validated detailed structural prediction of agonist binding. *PLoS ONE* 8 (5): e64675.
- Palomero-Gallagher, N., Zilles, K., Schleicher, A. und Vogt, B.A. (2013): Cyto- and receptor architecture of area 32 in human and macaque brains. *Journal of Comparative Neurology* 521: 3272-3286.
- Potjans, W., Diesmann, M. und Morrison, A. (2011): An imperfect dopaminergic error signal can drive temporal-difference learning. *PLoS Comput. Biol.* 7 (5): e1001133.
- Rehme, A.K., Eickhoff, S.B. und Grefkes, C. (2013): State-dependent differences between functional and effective connectivity of the human cortical motor system. *Neuroimage* 67: 237-246.
- Torre, E., Picado-Muino, D., Denker, M., Borgelt, C. und Grun, S. (2013): Statistical evaluation of synchronous spike patterns extracted by frequent item set mining. *Front Comput. Neurosci* 7: 132.
- Zilles, K., Schleicher, A., Palomero-Gallagher, N. und Amunts, K. (2002): Quantitative analysis of cyto- and receptor architecture of the human brain. In: *Brain Mapping: The Methods*, J. C. Mazziotta und A. Toga (Hrsg.), Amsterdam: Elsevier, pp. 573-602.
- Zilles, K. und Amunts, K. (2010): Centenary of Brodmann's map-conception and fate. *Nature Reviews Neuroscience* 11 (2): 139-145.

Kurzbiografien

Katrin Amunts ist seit 2013 Direktorin des C. und O. Vogt-Instituts für Hirnforschung an der Heinrich-Heine-Universität Düsseldorf und seit 2008 Direktorin am Institut für Neurowissenschaften und Medizin 1 (Strukturelle und funktionelle Organisation des Gehirns) des Forschungszentrums Jülich, Helmholtz-Gemeinschaft. Zuvor war sie W3-Professorin an der Klinik für Psychiatrie, Psychotherapie und Psychosomatik der RWTH Aachen. Seit 2007 ist Amunts Mitglied des *editorial board* der Fachzeitschrift *Brain Structure and Function*. 2012 wurde sie zum Mitglied in den Deutschen Ethikrat berufen. In der Helmholtz-Gemeinschaft ist sie Sprecherin des Programms "Decoding the Human Brain". Katrin Amunts befasst sich mit der strukturellen und funktionellen Organisation des

Gehirns mithilfe von *in vivo* und *postmortem* Verfahren sowie der Entwicklung von Hirnmodellen mit zellulärer räumlicher Auflösung mithilfe von moderner ICT. Sie leitet das Teilprojekt 2 des *Human Brain Project*, *Strategic human data*.

Angela Lindner arbeitet seit 2013 als Wissenschaftskordinatorin am C. und O. Vogt-Institut für Hirnforschung an der Heinrich-Heine-Universität Düsseldorf und ist dort für die administrative Betreuung des Teilprojektes 2 des HBP verantwortlich. Bis 2012 war sie als Leiterin des Referates „Gesundheitsforschung“ am Bundesministerium für Bildung und Forschung tätig. Davor hat sie viele Jahre im Stiftungswesen in der Administration und Stiftungsgründung als auch in der Kommunikation gearbeitet.

Karl Zilles war von 1998-2012 Direktor des Instituts für Neurowissenschaften und

Medizin, Molekulare Organisation des Gehirns und von 1991-2012 Direktor des C. und O. Vogt-Instituts für Hirnforschung an der Heinrich-Heine-Universität Düsseldorf. Seit April 2012 ist er JARA-Seniorexpert (Jülich Aachen Research Alliance) am INM-1 bzw. an der Klinik für Psychiatrie, Psychotherapie und Psychosomatik der RWTH Aachen. Er befasst sich mit der Analyse von Multi-Rezeptor-Expression in Regionen und Schichten der Hirnrinde von Maus, Ratte, Affe und Mensch, um die regulatorischen Mechanismen von Rezeptor-Homöostase in bestimmten neuronalen Systemen zu untersuchen. Weiterhin arbeitet er an Multi-Rezeptor-Expression transgener Mausmodelle der Alzheimer'schen und Parkinson'schen Krankheit. Schließlich untersucht er Faserbahnen und -architekturen mithilfe von hochauflösenden Methoden (Polarized-Light-Imaging) in den Hirnen von Nagern, nicht-menschlichen Primaten und Menschen.

Korrespondenzadresse

Prof. Dr. Katrin Amunts
 Institut für Neurowissenschaften und Medizin
 Strukturelle und funktionelle Organisation
 des Gehirns (INM-1), Forschungszentrum
 Jülich GmbH, 52425 Jülich
 Tel.: +49 2461 61 4300
 Fax: +49 2461 61 3483
 E-Mail: k.amunts@fz-juelich.de
www.fz-juelich.de/inm/inm-1

*Cécile und Oskar Vogt - Institut
 für Hirnforschung
 Heinrich-Heine-Universität Düsseldorf
 Universitätsklinikum Düsseldorf
 Moorenstr. 5, 40225 Düsseldorf
 Tel.: +49 211 81 12777
 Fax: +49 211 81 12336
 E-Mail: katrin.amunts@uni-duesseldorf.de
www.uniklinik-duesseldorf.de/unternehmen/institute/cecile-und-oskar-vogt-institut-fuer-hirnforschung/*

Sonderforschungsbereich SFB/TRR 135 Kardinale Mechanismen der Wahrnehmung: Prädiktion, Bewertung, Kategorisierung

Karl Gegenfurtner

Wahrnehmung ist die wohl grundlegendste und wichtigste Funktion des menschlichen Geistes, da sie als einzige Quelle für Information aus der Umwelt dient. Die Sinne bieten uns ein Fenster zur Welt an, durch das wir Informationen aufnehmen können. Wahrnehmung hingegen ist der Prozess, der diese Signale interpretiert, der sozusagen erst „Sinn“ aus ihnen macht. Auf dem Gebiet der sensorischen Verarbeitung wurden in der Vergangenheit große Forschungserfolge erzielt, die sich aber überwiegend auf eng umschriebene Funktionsbereiche bezogen. Auf Grundlage dieser Ergebnisse werden wir nun innerhalb des SFB/TRR 135 untersuchen, wie das menschliche Gehirn aus sensorischen Eingangssignalen übergeordnete Bedeutung ableitet. Dazu wollen wir Wahrnehmung umfassend auf der Basis dreier grundlegender Prinzipien erklären: Prädiktion, Bewertung und Kategorisierung. Diese „kardinalen Mechanismen“ erzeugen komplexe interne Modelle der Umwelt,

welche im Gehirn stetig angepasst und verbessert werden. Dies ermöglicht uns, den künftigen Zustand der Umgebung sowie Handlungskonsequenzen *vorherzusagen*, die mögliche Risiken und Nutzen von Reizen und Reaktionen zu *bewerten* und die unendliche Menge an Umweltreizen in diskrete *Kategorien* von Konzepten und Verhaltensweisen abzubilden.

Der Sonderforschungsbereich SFB/TRR 135 gliedert sich folglich in drei Bereiche:

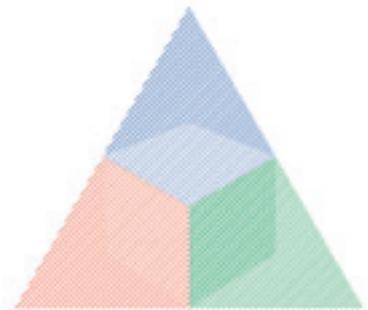
A. Prädiktion. Projektgruppe A untersucht, wie Vorhersagen unsere Sinnesysteme aktiv lenken, um die optimale Informationsaufnahme zu gewährleisten. Wir wollen verstehen, wie einkommende Sinnessignale von den vorhergesagten sensorischen Konsequenzen unserer eigenen Handlungen bereinigt werden und die Informationsaufnahme dadurch verlässlich und effizient gestaltet wird.

B. Bewertung. Projektgruppe B untersucht, wie Bewertungsprozesse sensorische

Signale und Handlungskonsequenzen gewichten, um den möglichen Zuwachs an Information und Belohnung zu maximieren. Wir wollen verstehen, wie Bewertung zur Optimierung von direkten Handlungskonsequenzen beiträgt und gleichzeitig dazu dient, die internen Modelle der Welt kontinuierlich zu verbessern.

C. Kategorisierung. Projektgruppe C untersucht, wie aus Regelmäßigkeiten in unserer Umwelt in verschiedenen Domänen wie Wahrnehmung und Sprache Kategorien gebildet werden. Wir wollen verstehen, wie Kategorien durch die Konzentration auf das Wesentliche unsere Wahrnehmung erleichtern.

Wir bieten eine einzigartige Kombination aus Verhaltensexperimenten, Physiologie und Modellierung auf, um zu einem umfassenden Verständnis der Bedeutung von Vorhersage, Bewertung und Kategorisierung für unsere Wahrnehmung zu gelangen. Ziel des SFB/TRR 135





ist es, die kardinalen Mechanismen der Wahrnehmung auf der Verhaltensebene zu definieren, ihre neuronalen Substrate zu identifizieren und ihre Funktionsweise mathematisch zu modellieren. Langfristig wollen wir die Entwicklung dieser Mechanismen über die gesamte Lebensspanne hinweg erfassen und die funktionelle Bedeutung ihrer Beeinträchtigungen bei neurologischen und psychiatrischen Erkrankungen untersuchen.

Projektgruppe A: Prädiktion

Vorhersage von Position und Bewegung während sakkadischer und glatter Augenbewegungen

Dieses Projekt untersucht die Dynamik und Präzision von glatten Augenfolgebewegungen und Sakkaden. Insbesondere wird bestimmt, wie Positions- und Bewegungsinformation von bewegten Reizen integriert werden, während der Initiierung wie auch der Aufrechterhaltung von glatten Augenfolgebewegungen. Gleichzeitig untersuchen wir, welchen Einfluss die Ausführung dieser Augenbewegungen auf die Güte von Vorhersagen über komplexe Bewegungstrajektorien dieser Reize hat. Parallel zu den Verhaltensexperimenten werden am Tiermodell Einzelzellableitungen in den parietalen Hirnarealen LIP und VIP durchgeführt, um das neuronale Substrat der im Verhalten gemessenen Leistungen zu bestimmen.

Karl Gegenfurtner und Doris Braun
Justus-Liebig-Universität Gießen
Abteilung Allgemeine Psychologie
karl.r.gegenfurtner@psychol.uni-giessen.de
doris.braun@psychol.uni-giessen.de

Frank Bremmer
Philipps-Universität Marburg
AG Neurophysik
frank.bremmer@physik.uni-marburg.de

Prädiktive Wahrnehmung von Eigenbewegung

Zielgerichtete Eigenbewegung ist im täglichen Leben von zentraler Bedeutung. Die neuronalen Grundlagen der Kodierung von Eigenbewegung sind bislang nur unzureichend beschrieben worden. Ziel dieses Projektes ist es herauszufinden, wie prädiktive sensorische Signale, die durch Eigenbewegung (Augenbewegungen

oder Bewegungen des ganzen Körpers) erzeugt werden, verarbeitet werden und wie Signale unterschiedlicher sensorischer Modalitäten dabei interagieren. In unseren Experimenten werden wir Verhaltens- und Bildgebungsuntersuchungen am Menschen mit neurophysiologischen Untersuchungen am Tiermodell (Makakumulatta) kombinieren. Langfristig erwarten wir durch unser Projekt ein signifikant besseres Verständnis des Einflusses von Prädiktion auf die Verarbeitung von sensorischer Stimulation, die durch eigene Handlung induziert wird.

Frank Bremmer
Philipps-Universität Marburg
AG Neurophysik
frank.bremmer@physik.uni-marburg.de

Prädiktive Wahrnehmungsprozesse: Multisensorischer Konsequenzen eigener Handlungen

Das Ziel dieses Projektes ist die Untersuchung der Effekte prädiktiver Mechanismen auf die Wahrnehmung multisensorischer Konsequenzen eigener Handlungen. Die Untersuchungen fokussieren dabei auf die folgenden drei Aspekte: 1) den Vergleich zwischen unimodalen und supramodalen Effekten von Handlungs-Feedback-Vergleichsprozessen, 2) die neuronalen Korrelate supramodaler prädiktiver Mechanismen und ihrer Konsequenzen und 3) die Untersuchung von prädiktiven Mechanismen bei der Werkzeugbenutzung und der Wahrnehmung damit verbundener multisensorischer Konsequenzen.

Tilo Kircher und Benjamin Straube
Philipps-Universität Marburg
Klinik für Psychiatrie und Psychotherapie
kircher@med.uni-marburg.de
straubeb@med.uni-marburg.de

Prädiktive Wahrnehmung visueller und somatosensorischer Informationen während Hand- und Augenbewegungen

Dieses Projekt untersucht die Interaktion von Wahrnehmung und Handlung verbunden mit den Konzepten von inversen Modellen und Vorwärtsmodellen. Erstens soll der Beitrag verschiedener somatosensorischer Reizqualitäten für die Bewegungsplanung erforscht werden, indem Sakkaden und Zeigebewegungen zu taktilen, propriozeptiven und kinästhetischen Zielreizen ausgeführt werden. Zweitens soll auf Verhaltens- und Hirnebene bestimmt werden, wie Bewegungsplanung

und –ausführung durch prädiktive Mechanismen die somatosensorische Wahrnehmung beeinflussen. Dafür sollen bewegungsinduzierte sensorische Suppressionseffekte unter Manipulation der Verfügbarkeit afferenter und efferenter Signale und der Erwartung zukünftiger sensorischer und motorischer Ereignisse gemessen werden.

Katja Fiehler
Justus-Liebig-Universität Gießen
Abteilung Allgemeine Psychologie
katja.fiehler@psychol.uni-giessen.de

Die Rolle prädiktiver und sensorischer Signale in der Steuerung von Explorationsbewegungen beim aktiven Fühlen

Dieses Projekt untersucht, wie Menschen mehrphasige natürliche Explorationsbewegungen beim aktiven Fühlen steuern. An den Beispielen Weichheits- und Rauheitswahrnehmung wird untersucht, welche Rolle prädiktive und sensorische Signale bei der Steuerung von Explorationen spielen, und wie diese Signale während der Exploration zu einem Perzept des Stimulus integriert werden. Ein quantitatives Modell der Steuerung mehrphasiger Explorationen soll erstellt und einer ersten Evaluation unterzogen werden. Wir erwarten, dass Explorationen auf eine optimale Wahrnehmung hin feinabgestimmt werden und dass prädiktive Signale die Effizienz dieser Abstimmung erhöhen.

Knut Drewing
Justus-Liebig-Universität Gießen
Abteilung Allgemeine Psychologie
knut.drewing@psychol.uni-giessen.de

Der Einfluss motorischer Erfahrungen auf prädiktive Prozesse in Wahrnehmung und Handlung im Säuglingsalter

Im Arbeitsprogramm soll bei Säuglingen untersucht werden, ob ihre visuellen und manuellen Prädiktionsfähigkeiten bei der Wahrnehmung sich bewegender Objekte mit ihren motorischen Fertigkeiten zusammenhängen. Dazu wird ihr antizipatorisches Blick- und Greifverhalten analysiert. Anhand von Trainingsstudien soll ermittelt werden, ob die Motorik tatsächlich eine Ursache für diesen Zusammenhang darstellt. Unter Lebensspannenperspektive soll herausgefunden werden, inwiefern die visuelle Vorhersage eines sich bewegenden Objekts durch implizite Simulation eigener Körperbewegungen beeinflusst werden kann.

Gudrun Schwarzer und Bianca Jovanovic
Justus-Liebig-Universität Gießen
Abteilung Entwicklungspsychologie
gudrun.schwarzer@psychol.uni-giessen.de
bianca.jovanovic@psychol.uni-giessen.de

Projektgruppe B: Bewertung

Die Interaktion von visueller und motivationaler Salienz bei der Wahrnehmung natürlicher Szenen

Dieses Projekt untersucht die bidirektionalen Verbindungen zwischen Wahrnehmung und Bewertung bei der Verarbeitung natürlicher Szenen. Ein Teil des Projekts konzentriert sich auf das Zusammenspiel zwischen visueller und motivationaler Salienz bei der Aufmerksamkeitssteuerung. Der andere Teil untersucht den Einfluss visueller Salienz auf motivationales Lernen und Entscheidungen. Somit zielt dieses Projekt auf die Beantwortung der fundamentalen Fragen, wie Bewertung die Wahrnehmung beeinflusst, wie Wahrnehmungsmechanismen umgekehrt den Erwerb motivationaler Zusammenhänge steuern und wie Wahrnehmungs-, Aufmerksamkeits- und Motivationsnetzwerke interagieren, um sich an die stets wandelnde Umwelt anzupassen.

Bianca Wittmann
Justus-Liebig-Universität Gießen
Abteilung Biologische Psychologie
bianca.wittmann@psychol.uni-giessen.de
Wolfgang Einhäuser-Treyer
Philipps-Universität Marburg
AG Neurophysik
wet@physik.uni-marburg.de

Kontrolle von Augenbewegungen durch Informationswert

Zu jedem Zeitpunkt gibt es mehrere mögliche Ziele für Augenbewegungen. Um zu entscheiden, ob und zu welchem Ziel die Augen bewegt werden sollen, müssen diese verschiedenen Alternativen bewertet werden. In diesem Projekt wollen wir untersuchen, ob Sakkaden und glatte Augenfolgebewegungen durch den erwarteten Informationswert für eine Wahrnehmungsaufgabe moduliert werden. Wir definieren den Informationswert als die zusätzliche Information, die durch eine Augenbewegung gewonnen werden kann. Wir werden dazu den Informationswert explizit durch verschiedene Wahrnehmungsaufgaben mit unterschiedlichen Anforderungen an

Sehschärfe und retinale Stabilisation manipulieren.

Alexander Schütz
Justus-Liebig-Universität Gießen
Abteilung Allgemeine Psychologie
alexander.c.schuetz@psychol.uni-giessen.de

Koordination von visueller Salienz und Top-down Signalen zur Festlegung von Priorität in der visuellen Selektion

Unsere visuelle Umgebung enthält zu jedem Zeitpunkt eine Vielzahl potenziell interessanter Objekte, die miteinander um die Aufmerksamkeit des Betrachters konkurrieren. Dieses Projekt untersucht, welche Rolle Bewertungsprozesse bei der Festlegung von Prioritäten für die Aufmerksamkeitslenkung spielen. Dazu werden visuelle Reize dargeboten, die mehrere potenziell interessante Objekte enthalten, sodass der Einfluss assoziierter Bewertungsmechanismen mit anderen Selektionsmechanismen verglichen werden kann. Die N2pc, eine Komponente im ereigniskorrelierten Potenzial, dient als Indikator für die Zuwendung visueller Aufmerksamkeit und erlaubt uns zu untersuchen, welche der möglichen Selektionsalternativen den Wettlauf gewinnt.

Anna Schubö
Philipps-Universität Marburg
AG Allgemeine und Biologische Psychologie
anna.schuboe@staff.uni-marburg.de
Effekte des Informationswertes auf Wahrnehmung und Aufmerksamkeit beim assoziativen Lernen

Beim assoziativen Lernen teilen Menschen sensorischen Reizen Aufmerksamkeit zu, weil sie Informationswert besitzen. Aus zwei entgegengesetzten Perspektiven geschieht diese Aufmerksamkeitszuteilung, (a) weil ein Reiz ein guter Prädiktor einer möglichen Konsequenz ist oder (b) weil ein Reiz eine unsichere Vorhersage macht. Dieses Projekt untersucht in einer Reihe prädiktiver Lernaufgaben die Effekte des Informationswertes auf Lernrate, Pupillenreaktion, Fixationszeiten, sakkadische Entscheidungen, die N2pc-ERP-Komponente und die Wahrnehmung ambiger Reize. Unsere Ergebnisse geben weiteren Aufschluss über Aufmerksamkeitsprozesse beim assoziativen Lernen.

Harald Lachnit
Philipps-Universität Marburg
AG Allgemeine und Biologische Psychologie
lachnit@uni-marburg.de

Wolfgang Einhäuser-Treyer
Philipps-Universität Marburg
AG Neurophysik
wet@physik.uni-marburg.de

Wertbasierte Modulation visuo-motorischer Kontrolle im erwachsenen Altersverlauf

Alter bietet die einzigartige Möglichkeit, die Auswirkungen neuronaler Veränderungen auf funktionelle Mechanismen zu untersuchen. Dieses Projekt beschäftigt sich mit Alterseffekten auf die wertbasierte Modulation visuo-motorischer Kontrolle. Wir werden sowohl den Einfluss von Wertinformation auf zielgerichtete Bewegungen als auch die Integration verschiedener Wertsignale für motorische Adaptation und Feinabstimmung über den erwachsenen Altersverlauf hinweg untersuchen. Spezifische Alterseffekte werden einerseits Aufschluss darüber geben, wie Wertung die visuo-motorische Kontrolle formt und zudem Plastizitätsprozesse charakterisieren.

Jutta Billino und Karl Gegenfurtner
Justus-Liebig-Universität Gießen
Abteilung Allgemeine Psychologie
jutta.billino@psychol.uni-giessen.de
karl.r.gegenfurtner@psychol.uni-giessen.de

Projektgruppe C: Kategorisierung

Visuelle Kategorisierung und Vorhersage von deformierbaren Materialien

Dieses Projekt erkundet die Kategorisierung von deformierbaren Materialien wie z.B. Stoff oder Flüssigkeiten. Mittels am Computer simulierter Materialien werden wir messen, wie erlernte Kategorien auf neue Exemplare generalisiert werden. Wir werden testen, ob Probanden die Bewegungen von deformierbarem Material bei der Interaktion mit anderen Objekten vorhersagen können. Menschliche Kategorisierung wird modelliert durch maschinelles Lernen, basierend auf der Analyse der 3D-Struktur der simulierten Materialien. Wir nehmen an, dass Beobachter generative Modelle der „typischen“ Erscheinungsweise von Materialien erlernen, die dann Kategorisierung und Vorhersage ermöglichen.

Roland Fleming
Justus-Liebig-Universität Gießen
Abteilung Allgemeine Psychologie
roland.w.fleming@psychol.uni-giessen.de

>>>



Über den Ursprung von Farbkategorien

Dieses Projekt kombiniert Psychophysik, Modellierung und Bildgebung, um die Prozesse, die zur Ausprägung von Farbkategorien führen, zu erforschen und ihre Auswirkungen auf die Wahrnehmung zu bestimmen. Wir überprüfen, inwieweit Farbkategorien verstanden werden können als Anpassung an die Verteilung der durch Objekte in unserer Umgebung verursachten Farben und deren frühe sensorische Verarbeitung. Die neuronalen Grundlagen von Farbkategorien werden mittels funktionaler Bildgebung geklärt, indem die Invarianz der Farbrepräsentation im Gehirn gemessen wird. Der umgekehrte Einfluss von Farbkategorien auf die Wahrnehmung wird durch die Salienz einzelner Farben in Hinblick auf Blickbewegungen bestimmt.

Karl Gegenfurtner

Justus-Liebig-Universität Gießen
Abteilung Allgemeine Psychologie
karl.r.gegenfurtner@psychol.uni-giessen.de

Kategorisierung emotionaler Information in Wörtern und Gesichtern im Laufe der kindlichen Entwicklung

Das zentrale Ziel des Projektes ist es, zu untersuchen, wie Kinder emotionale Informationen bei der Kategorisierung von Wörtern und Gesichtern verarbeiten. Damit kombiniert das geplante Projekt die Untersuchung der Verarbeitung von Emotionsbegriffen mit der von emotionalen Gesichtsausdrücken. Wörter für Emotionen stehen im Fokus, weil sie einen Einblick in die Entwicklung abstrakter Wortbedeutungen ermöglichen. Mit einer Serie multimodaler Reaktionszeitexperimente untersucht das Projekt entwicklungsbedingte Veränderungen in der Wort- und

Gesichtskategorisierung: So wird angenommen, dass der Einfluss der emotionalen Valenz sowie die Rolle körpergebundener Erfahrung (*embodiment*) in Abhängigkeit vom Alter variieren.

Christina Kauschke

Philipps-Universität Marburg
Institut für Germanistische Sprachwissenschaft
kauschk@uni-marburg.de

Gudrun Schwarzer

Justus-Liebig-Universität Gießen
Abteilung Entwicklungspsychologie
gudrun.schwarzer@psychol.uni-giessen.de

A Mind Divided? Die Belebt/Unbelebt-Unterscheidung in Handlung und Sprache

Dieses Projekt geht von einem domänenübergreifenden Kategorisierungsprozess für belebte versus unbelebte Entitäten aus, der sich in der Wahrnehmung von Handlung und Sprache gleichermaßen auswirkt. Um diese Hypothese zu testen, untersuchen wir folgende Aspekte: (a) die Kategorisierung von Alltagsobjekten als „belebt“ und „unbelebt“ in beiden Domänen; (b) die gemeinsame Repräsentation von Merkmalen belebter und unbelebter Handlungsverursacher in der Wahrnehmung von Sätzen und Handlungen; und (c) die Integration unterschiedlicher Informationsquellen zur Belebtheitsattribution sowie deren Auswirkungen auf prädiktive Prozesse in Handlungswahrnehmung und Sprachverstehen. Sowohl in (a) als auch (c) werden sprachübergreifende Vergleiche zwischen Deutsch und Hindi der Frage nachgehen, inwiefern Handlungswahrnehmung und Sprachverstehen durch Unterschiede in den sprachspezifischen Kodierungsmöglichkeiten für belebte und unbelebte Entitäten beeinflusst werden.

Ina Bornkessel-Schlesewsky
Philipps-Universität Marburg
Arbeitsbereich Neurolinguistik
iboke@staff.uni-marburg.de

Mathias Hegele

Justus-Liebig-Universität Gießen
Arbeitsbereich Experimentelle Sensomotorik
mathias.hegele@sport.uni-giessen.de

Korrespondenzadresse

Prof. Karl Gegenfurtner

Abteilung Allgemeine Psychologie
Justus-Liebig-Universität
Otto-Behagel-Str. 10
35394 Gießen
Tel.: +49 641 9926100
Fax: +49 641 9926119
E-Mail: gegenfurtner@uni-giessen.de

Fehlende Mitgliederadressen

Von folgenden Mitgliedern fehlt uns die korrekte Anschrift:

Becker, Astrid (vormals: Bonn)
Hebenstreit, Marina (vormals: Wiesbaden)
Netzel, Ulrike (vormals: Aachen)
Neuhofer, Daniela (vormals: Berlin)
Zornitza, Dr. Nikolova
(vormals: Hannover)

Für Hinweise an die Geschäftsstelle sind wir dankbar.

Einladung zur Mitgliederversammlung während des FENS Forum 2014 in Mailand (5. – 9. Juli 2014)

Termin: Sonntag, 6. Juli, 18:30 – 20.00 Uhr, MiCo Congress Center

Vorläufige Tagesordnung

1. Begrüßung durch den Präsidenten

2. Bestätigung des Protokolls der letzten Mitgliederversammlung
3. Bericht des Schatzmeisters
4. Mitteilungen
5. Aktivitäten der Gesellschaft
6. Verschiedenes

Vorschläge für weitere Tagesordnungspunkte müssen bis spätestens 15. Juni 2014 bei der Geschäftsstelle eingegangen sein.

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

Diffamierungskampagne des Vereins „Tierversuchsgegner e.V.“

Mit einer Anzeigen-Kampagne Ende April 2014 versuchte die bundesweit agierende Organisation „Tierversuchsgegner Bundesrepublik Deutschland e.V.“ das NWG-Mitglied Andreas Kreiter (Universität Bremen) zu diffamieren.

Die Anzeige ist in der FAZ, in Der Zeit, in der taz, im Tagesspiegel und im Weser-Kurier sowie in den Bremer Nachrichten erschienen. Der Vorstand der NWG hat die Redaktionen dieser Zeitungen in einem Schreiben aufgefordert, sich vom Inhalt dieser Anzeige zu distanzieren und angeboten, für eine sachliche und ausgewogene Darstellung der Tierversuchsthematik ein Pressegespräch mit den Redaktionen zu führen. Die Zeit hat sich inzwischen mit einem Kommentar von Andreas Sentker, Leiter der Redaktion Wissen, von der Anzeige distanziert, der Weser-Kurier hat um ein Interview mit Vertretern der NWG gebeten.

Sie finden das Schreiben des NWG-Vorstands an die Redaktionen sowie einige Rückmeldungen aus den Reihen der Mitglieder im Folgenden:

„Sehr geehrte Damen und Herren,
die in Ihrer Zeitung und somit unter Ihrer Verantwortung erschienene Anzeige des Vereins „Tierversuchsgegner“ stößt in vielen Belangen an strafrechtliche Grenzen und überschreitet diese in einigen Punkten. Der Vorstand der Neurowissenschaftlichen Gesellschaft, der mehr als 2.000 Mitglieder vertritt, ist mehr als befremdet, dass Sie eine solche Anzeige zum Druck aufnehmen und damit Ihre Zeitung als Vehikel für eine Diffamierungskampagne nutzen lassen. Dies schädigt letztlich auch das Ansehen Ihres Blattes – auch wenn uns natürlich bewusst ist, dass rechtlich allein die Anzeigengestalter für die Anzeige verantwortlich sind.

Herabgewürdigt und mit diffamierenden und häufig unsinnig falschen Behauptungen belegt wird eine Berufsgruppe, die einen wesentlichen Teil der Ausbildung in naturwissenschaftlichen Fächern an deutschen Hochschulen übernimmt. Es handelt sich wohlgerne auch um eine Berufsgruppe, die Tätigkeiten ausübt, die nicht nur in keiner Weise ungesetzlich sind, sondern umgekehrt im öffentlichen Interesse liegen, durch das Grundgesetz in Artikel 5 in besonderer Weise geschützt sind und z.T. sogar durch hoheitliche Aufgaben des Staates, also unser aller Gemeinwesen, bedingt sind.

Die Anzeige setzt „Tierexperimentatoren“ gleich mit „Wesen, die man nicht leichtfertig Menschen nennen sollte“ – das Zitat erfüllt den Tatbestand einer Beleidigung nach § 185 StGB und viel schlimmer noch, entwürdigt pauschal eine Berufsgruppe in einer Weise, die selbst mit Art. 1 GG kollidiert – und greift nebenbei auch eine Methode auf, die zu allen Zeiten genutzt wurde, um Unterdrückung, Diktatur und Gewalt an anderen zu rechtfertigen: Die Entmenschlichung des vermeintlichen Gegners.

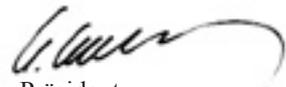
Völlig unhaltbar ist, dass die Anzeige einen unserer Kollegen, Professor Andreas Kreiter, in absolut inakzeptabler Weise massiv angreift. Hierdurch wird sein Persönlichkeitsrecht erheblich verletzt. Die Aussagen des Textes sind nicht nur verleumderisch und beleidigend, sie können im Hinblick auf den Aufruf der Anzeige an „alle Bürger, Tierexperimentatoren mit Verachtung zu begegnen und ihr Handeln öffentlich anzuprangern“ seine Sicherheit und die seiner Familie, letztlich aber die Sicherheit aller Kolleginnen und Kollegen und ihrer Familien gefährden – ein solcher Aufruf kann sehr schnell als Aufruf zur Gewalt verstanden werden. In Großbritannien sind derartige Kampagnen schließlich in mehreren Fällen in Gewalt, Morddrohungen und Bedrohungen von Familienangehörigen – inklusive Kindern – gemündet. Ganz nebenbei ist die Verwendung von Fotografien von Personen ohne deren Einwilligung im Rahmen kommerzieller Kampagnen (und eine Anzeige ist eine solche) grundsätzlich nicht erlaubt – auch dann nicht, wenn das Recht am Bild bei einer Presseagentur liegt. Ihnen dürfte jedenfalls bekannt sein, dass Persönlichkeits- und Urheberrechte gleichermaßen zu beachten sind.

Die Tatsache, dass ein seriöses Blatt wie Ihre Zeitung eine solche Anzeige druckt, verleiht dieser, auch wenn es sich rechtlich um Werbung handelt, eine gewisse, wenn auch geliehene, Autorität. Diese nutzen Sie – hiervon können Sie sich kaum freisprechen, denn davon profitieren Sie und der Verlag, da Sie entsprechend hohe Anzeigenpreise einfordern. Sie sind somit zwar nicht rechtlich, aber doch in besonderer Weise moralisch verantwortlich dafür, dass die Inhalte von Anzeigen zumindest ethischen und moralischen, vor allem aber auch rechtlichen Mindeststandards genügen. Verleumdungen und Kampagnen gegen einzelne Bürger oder auch Berufsgruppen fallen eindeutig nicht

darunter. Wir erwarten daher, dass Sie sich in geeigneter Weise vom Inhalt dieser Anzeige in Ihrem Blatt distanzieren.

Um eine sachliche und ausgewogenere Darstellung ihres Blattes im Hinblick auf Tierversuche zu erreichen, wäre es sicher von großem Wert, wenn wir und Vertreter weiterer Fachgesellschaften wie zum Beispiel der Deutschen Physiologischen Gesellschaft mit Ihnen ein umfangreicheres Pressegespräch führten. Hierzu möchten wir Sie gerne auffordern.

Mit freundlichen Grüßen
Der Vorstand der Neurowissenschaftlichen Gesellschaft



Präsident
Prof. Dr. Helmut Kettenmann



Vizepräsident
Prof. Dr. Hans-Joachim Pflüger



Generalsekretär
Prof. Dr. Christian Steinhäuser

Prof. Dr. Andreas Draguhn (Heidelberg)
Prof. Dr. Herta Flor (Mannheim)
Prof. Dr. Charlotte Förster (Würzburg)
Prof. Dr. Gerd Kempermann (Dresden)
Prof. Dr. Michael Koch (Bremen)
Prof. Dr. Sigrun Korsching (Köln)
Prof. Dr. Thomas F. Münte (Lübeck)
Prof. Dr. Andreas Reichenbach (Leipzig)
Prof. Dr. Fred Wolf (Göttingen)

Mitgliederzitate

„Sehr geehrter Herr Kettenmann, vielen Dank für Ihr Engagement in dieser Sache! Die Anzeige war ein persönlicher Angriff auf einen Kollegen, und es ist eine bodenlose Frechheit der beteiligten Zeitungen. Gut, dass die NWG sich so klar positioniert!“

Mit freundlichen Grüßen
Prof. Dr. Dr. Frank Schneider (Aachen)

„Lieber Herr Kettenmann, haben Sie vielen Dank für Ihre Stellungnahme – ich war empört, als ich diese un-



verschämte Anzeige in Der Zeit und wohl auch im Tagesspiegel (oder Süddeutsche?) las. Hoffentlich gibt es noch in mehreren Zeitungen derartige Klarstellungen und hoffentlich kann der Verein der Versuchsgegner wegen Volksverhetzung verklagt werden.“

Mit besten Grüßen
Prof. Dr. Bernhard Ronacher
(Berlin)

„Lieber Herr Kettenmann, ich finde es ausgesprochen wichtig, gegen solche Auswüchse zu protestieren - vielen Dank! Unten sehen Sie meine Korrespondenz mit Der Zeit in derselben Angelegenheit [hier nicht abgedruckt. Anmerkung der Redaktion]. Ich denke, es sind da einige empörte Leserbriefe eingegangen, das ist auch gut so.“

Mit besten Grüßen
Prof. Dr. Thomas Oertner (Hamburg)

„Sehr geehrter Herr Kettenmann, zu Ihrer Information: Die Frankfurter Neuro-Szene hat bereits reagiert und unter der Schriftführung der Kollegen Roeper und Kalisch einen Leserbrief an die FAZ geschrieben, mit zahlreichen Unterschriften von Kollegen.“

Viele Grüße
Prof. Dr. Jochen Klein
(Frankfurt/M.)

Communicator-Preis 2014 geht an NWG-Mitglied Onur Güntürkün

DFG



Der Communicator-Preis der Deutschen Forschungsgemeinschaft (DFG) und des Stifterverbandes für die Deutsche Wissenschaft geht in diesem Jahr an den Biopsychologen Prof. Dr. Onur Güntürkün. Der Wissenschaftler von der Ruhr-Universität Bochum wird für die vorbildliche Vermittlung seiner Forschungen zu den biologischen Grundlagen des Verhaltens von Tier und

Mensch in die breite Öffentlichkeit und die Medien ausgezeichnet.

Der "Communicator-Preis – Wissenschaftspreis des Stifterverbandes" ist mit 50.000 Euro dotiert und gilt als die wichtigste Auszeichnung seiner Art in Deutschland. Der Preis wird seit 2000 an Wissenschaftlerinnen und Wissenschaftler verliehen, die ihre Forschungsergebnisse und die ihres Faches einem breiten Publikum außerhalb der Wissenschaft nahebringen.

1958 in Izmir geboren, ist Güntürkün nach dem Studium der Psychologie und der Promotion in Bochum, Forschungsaufenthalten in Paris und San Diego sowie der Habilitation in Konstanz seit 1997 Professor für Biopsychologie in Bochum. Seine Forschungen verknüpfen psychologische, biologische und neuroanatomische Fragestellungen, Konzepte und Befunde und

haben ihn zu einem der Wegbereiter einer biologisch fundierten Psychologie gemacht. Einer seiner Forschungsschwerpunkte ist die Evolution des Denkens, ein anderer der Zusammenhang von "Gehirn und Geschlecht". Für diese und andere Forschungen wurde der Biopsychologe national wie international vielfach ausgezeichnet, allen voran 2013 mit dem Gottfried Wilhelm Leibniz-Preis der DFG.

Onur Güntürkün ist der inzwischen 15. Preisträger des Communicator-Preises. Die Verleihung des Communicator-Preises findet am 1. Juli 2014 im Rahmen der DFG-Jahresversammlung in Frankfurt/Main statt.

www.dfg.de/gefoerderte_projekte/wissenschaftliche_preise/communicator-preis/2014/index.jsp

Fortbildungsprogramme der NWG

Die Mitarbeit der Mitglieder ist gefragt

Die Methodenkurse und die Lehrerfortbildungen der NWG sind seit Langem eine feste Einrichtung und erfreuen sich großer Beliebtheit. Wir möchten die Mitglieder der NWG auffordern, derartige Kurse, für die die NWG eine finanzielle Unterstützung bereitstellt, im kommenden Jahr anzubieten.

Für die Methodenkurse stellt die NWG 125 € pro teilnehmenden NWG-Mitglied und 62,50 € pro teilnehmenden Nicht-

Mitglied bis zu einer maximalen Höhe von 2.500 € pro Kurs zur Verfügung. Die Lehrerfortbildungsveranstaltungen werden mit einem Betrag in Höhe von maximal 250 € pro Veranstaltung unterstützt.

Beide Programme werden mit einem gedruckten Plakat bzw. gedruckten Flyern im Spätsommer des Vorjahres angekündigt. Das Lehrerfortbildungsprogramm erstreckt sich über ein Schuljahr, also von September 2014 bis Juni 2015, das Methodenkursprogramm über das Kalenderjahr 2015.

Einsendeschluss für Angebote ist der 31. Juli 2014. Details können bei der Ge-

schäftsstelle der NWG erfragt werden (gibson@mdc-berlin.de).

Weitere Informationen

Methodenkurse 2014: <http://nwg.glia.mdc-berlin.de/de/courses/method/2014/>

Lehrerfortbildungen 2013/2104: <http://nwg.glia.mdc-berlin.de/de/courses/education/2014/>



NWG-Reisestipendien für das FENS Forum 2014 in Mailand vergeben

Aus den zahlreichen Bewerbungen aus dem In- und Ausland wurden 20 Kandidaten für ein Reisestipendium für die Teilnahme am FENS Forum 2014 in Italien ausgewählt.

a Dzaye, Omar (Berlin)
Beis, Daniel (Berlin)
Benito, Eva (Göttingen)
Ettle, Benjamin (Erlangen)

Freund, Nadja (Belmont, USA)
Gao, Xiaojie (Berlin)
Hartmann, Jakob (München)
Hu, Feng (Berlin)
Karus, Claudia (Düsseldorf)
Kohmann, Denise (Münster)
Korr, Sabrina (Münster)
Özdoğan, Tugba (Berlin)
Pflanz, Chris Patrick (Oxford, UK)

Santarelli, Sara (München)
Schlueter, Annabelle (Heidelberg)
Schneider, Sabrina (Tübingen)
Singh, Shailender (Göttingen)
Stadler, Theresa (Erlangen)
Wostradowski, Tanja (Hannover)
Zhang, Jiannan (Göttingen)

Herzlichen Glückwunsch!

Das Stipendium in Höhe von 500 Euro wird in bar am FENS Stand auf dem FENS Forum in Mailand gegen Vorlage eines Ausweises ausgezahlt.

Nicht ohne mein Konnektom

Besprochen von Moritz Helmstaedter, *Structure of Neocortical Circuits Group, Max-Planck-Institut für Neurobiologie, Am Klopferspitz 18, 82152 Martinsried*

Wir sind es als Neurowissenschaftler gewöhnt, mit unserem Forschungsthema in der Öffentlichkeit und auf Familienfeiern auf breites Interesse zu stoßen. Fast jeder ist fasziniert vom Gehirn, den Möglichkeiten und Fehlleistungen dieses beachtlichen Organs in unseren Köpfen. Aber ebenso oft sind wir vom schmalen Erkenntnisstand unseres Feldes fast peinlich berührt, wenn wir auf keine der naheliegenden Fragen – wie Gedächtnisinhalte abgespeichert sind, was ein Gehirn vom anderen essenziell unterscheidet, wie psychiatrische Erkrankungen genau entstehen – quantitative und umfassende Antworten geben können. Wären wir Kardiologen, wie viel einfacher wären entsprechende Situationen zu meistern!

Sebastian Seung gehört zu den neurowissenschaftlichen Kollegen, die den Schritt an die Öffentlichkeit trotz unserer relativen Wissensarmut nicht gescheut haben. Zunächst mit seinem weltweit viele hunderttausend Mal rezipierten TED-Vortrag 2010 (www.youtube.com/watch?v=HA7GwKXfJB0) und 2012 mit seinem in den USA vielbeachteten Buch „*Connectome: How the Brain's Wiring Makes Us Who We Are*“ (Houghton Mifflin Harcourt; inzwischen auf Deutsch erschienen: „*Das Konnektom: Erklärt der Schaltplan des Gehirns unser Ich?*“, Springer Spektrum, 2013)

Seung wählt dabei nicht den Weg, unser noch limitiertes Wissen für große Erklärungen zu überhöhen. Seung stellt stattdessen das informierte Nichtwissen der Hirnforschung an den Anfang seines Buchs, um dann in eine weite und komplexe Reise in die Neurowissenschaften aufzubrechen. Und

um es gleich vorwegzunehmen: Man mag kondensierte Formulierungen wie „Du bist dein Konnektom“ für übertrieben halten, man kann den Wert der Datenerhebungen in der „Konnektomik“ bezweifeln und damit verbundene Hoffnungen als überhöht ansehen – aber wir sollten uns zunächst mit Seungs Argumentation auseinandersetzen und gegebenenfalls nach guten Gegenargumenten suchen. In „Das Konnektom“ nimmt sich Sebastian Seung nämlich die Zeit, in klaren und sehr sauber argumentierten Schritten die These zu begründen, dass nur mit der Konnektomik ein substanzielles Verständnis von Gedächtnis, Lernen, Erkenntnis und psychiatrischen Erkrankungen möglich ist. Diese Argumentationskette ist beeindruckend und in jedem Schritt zwingend. Nach der Lektüre von Seungs Buch wird es schwer, die fundamentale Bedeutung der Konnektomik rundheraus zu leugnen

Seung beginnt mit einer ausführlichen Darstellung der historischen Form-Funktionsanalysen in der Hirnforschung, den frühen phrenologischen Bemühungen, den zahlreichen Versuchen, hohe kognitive Funktionen mit simplen morphologischen Messwerten zu korrelieren. Er führt die Funktionsweise von Synapsen, die Aktivität von Nervenzellensembles, funktionelle Messverfahren ebenso ein wie die Erfolge und Effekte genomischer Analysen und Vergleichsstudien. So hat fast die gesamte erste Hälfte des Buchs hinführenden Charakter, erst nach mehr als 100 Seiten beginnt der Abschnitt „Konnektomik“.

Seung bedient sich dabei einer sehr bildreichen Sprache. Fast kein neurowissen-



schaftliches Faktum bleibt ohne Metapher: Die Morphologie des Neurons im Vergleich zum Mammutbaum; die Nichtlinearität synaptischer Integration wie der Effekt vieler kleiner Beleidigungen, die erst in der Masse das Fass zum Überlaufen bringen; Neurone so vernetzt wie Wissenschaftler; und natürlich Neupil als Topf verworrener Pasta. Der Unterhaltungswert solcher Bilder erlaubt es Seung, die Argumentation komplex und doch verständlich zu halten. Fast ein passant werden der Wert und die Probleme statistischer Korrelation verständlich erklärt, werden spärliche Repräsentationen in neuronalen Netzwerken, Perzeptrone, Assoziationsnetzwerke, synaptische Kettenmodelle, Einzelzellmodellierungen eingeführt.

Seung liebt es dabei, die Grenze zum Frivolen zu testen. Gerade im englischen Original kann es dem empfindlichen Leser vielleicht zu weit gehen, wenn synaptische Übertragung als Mikrosekretion nur mit



Schweiß, Damenparfum oder Urin zu vergleichen ist und wenn über mehrere Kapitel das Liebesleben amerikanischer Schauspielerinnen die Kernmetapher stellt. Hier hat die Übersetzung (besorgt von Monika Niehaus) der deutschsprachigen Leserschaft bereits sehr taktvoll einiges vorenthalten.

Seungs metaphorischer Mut bereichert das Buch aber auch ungemein, der denkgeschichtliche Horizont ist sehr weit von Platon über Leibniz und Pascal geschlagen, die Sprache ist lebendig, Wissenschaftler werden sehr unterhaltsam und auch scharfzüngig porträtiert, die Gedanken funkeln. Und je näher Seung den Kernthemen des Buchs kommt, die Konnektomik erklärt, Methoden in der Elektronenmikroskopie und Bildverarbeitung einführt, testbare Hypothesen darlegt und die Zukunft der Neurowissenschaft beschreibt, desto vorsichtiger und nüchterer wird auch sein Stil. Seung schafft es am Ende sogar, die rein fiktional scheinenden Ideen der Kryonik und Unsterblichkeit mit der gebotenen Tiefe und argumentativen Klarheit auf ihre Realisierbarkeit zu prüfen, sodass uns diese Utopien samt ihrer Limitierungen und Herausforderungen deutlich vor Augen treten.

Dieses Buch ist ein wichtiges Buch für die Neurowissenschaft. An seinen Thesen kann sich eine sehr fruchtbare Debatte über die Zukunft unseres Feldes entzünden. Hinter die argumentative Stärke von Seungs Werk kommen wir jedenfalls nicht mehr zurück. „Das Konnektom“ ist für uns Neurowissenschaftler eine Argumentationshilfe und bietet sich zur breiten Verteilung im Freundes- und Bekanntenkreis an, auf dass zukünftige Tischdiskussionen noch spannender und pointierter werden. Seung lässt am Ende bei aller diskursiven Vorsicht jedenfalls keinen Zweifel an seiner klaren Bewertung: „Die Konnektomik markiert einen Wendepunkt in der menschlichen Geschichte“. Diskutieren wir darüber.

Das Konnektom: Erklärt der Schaltplan des Gehirns unser Ich?

Sebastian Seung, übersetzt v. Monika Niehaus-Osterloh

Springer Spektrum, Heidelberg 2013, 304 S. ISBN-13: 978-3642342943, EUR 24,99

Connectome: How the Brain's Wiring Makes Us Who We Are

Sebastian Seung

Houghton Mifflin Harcourt, New York 2012, 384 S., ISBN-13: 978-0547508184

Ted-Vortrag Sebastian Seung - I am my connectome: www.youtube.com/watch?v=HA7GwKXfJB0

Ausblick

Folgende Beiträge werden für die nächsten Ausgaben von **Neuroforum** vorbereitet:
Themenheft „Hören“ *Guest Editor: Eckhard Friauf*

Endbulbs und Calyces: spezialisierte Synapsen im Hörsystem
Felix Felmy und Thomas Künzel

Hören in Insekten
Martin Göpfert

Erbliche Hörstörungen des Menschen
Christian Kubisch

L-Typ Calcium-Kanäle im Hörsystem
Jutta Engel, Hans Gerd Nothwang, Marlies Knipper und Eckhard Friauf

Impressum

Neuroforum

Perspektiven der Hirnforschung
Ausgabe 02/2014, 20. 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

Prof. Dr. Heiko J. Luhmann
Johannes Gutenberg-Universität Mainz
Institut für Physiologie und Pathophysiologie
Duesbergweg 6, 55099 Mainz
Tel.: +49 (0)6131-39260-70
Fax: +49 (0)6131-39260-71
luhmann@uni-mainz.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

Andreas Draguhn, Heidelberg
Herta Flor, Mannheim
Charlotte Förster, Würzburg
Eckhard Friauf, Kaiserslautern
Klaus-Peter Hoffmann, Bochum
Sigmund Huck, Wien
Gerd Kempermann, Dresden
Helmut Kettenmann, Berlin
Michael Koch, Bremen
Sigrun Korsching, Köln
Georg W. Kreutzberg, München

Thomas F. Münte, Lübeck
Wolfgang Oertel, Marburg
Hans-Joachim Pflüger, Berlin
Andreas Reichenbach, Leipzig
Christian Steinhäuser, Bonn
Petra Störig, Düsseldorf
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 Fritze
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 Mediainformationen vom 01.11.2013.

© 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)

Ich bin

ja nein

weiblich männlich

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 _____

Robot Stereotaxic



Drill & Injection Robot

Robot Stereotaxic Systems

Drill Robot
Microinjection Robot
Drill & Injection Robot
Smart BregmaFinder
Capillary Nanoinjector
Digital Stereotaxic

Features

Computer Control
Atlas Integration
Alignment Correction

Models for



rat



mouse

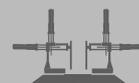


large animals

Configurations



single



dual

Motor Speed



standard



high speed

Robot Add-Ons



Robot Drill



Robot Microinjection



Smart Bregma Finder

Neurostar GmbH
Kählerweg 1
72072 Tübingen
Germany
Fon: +49 (0) 7071 770 44 60
Email: info@neurostar.de



www.neurostar.de
www.robot-stereotaxic.com