

Perspektiven der Hirnforschung

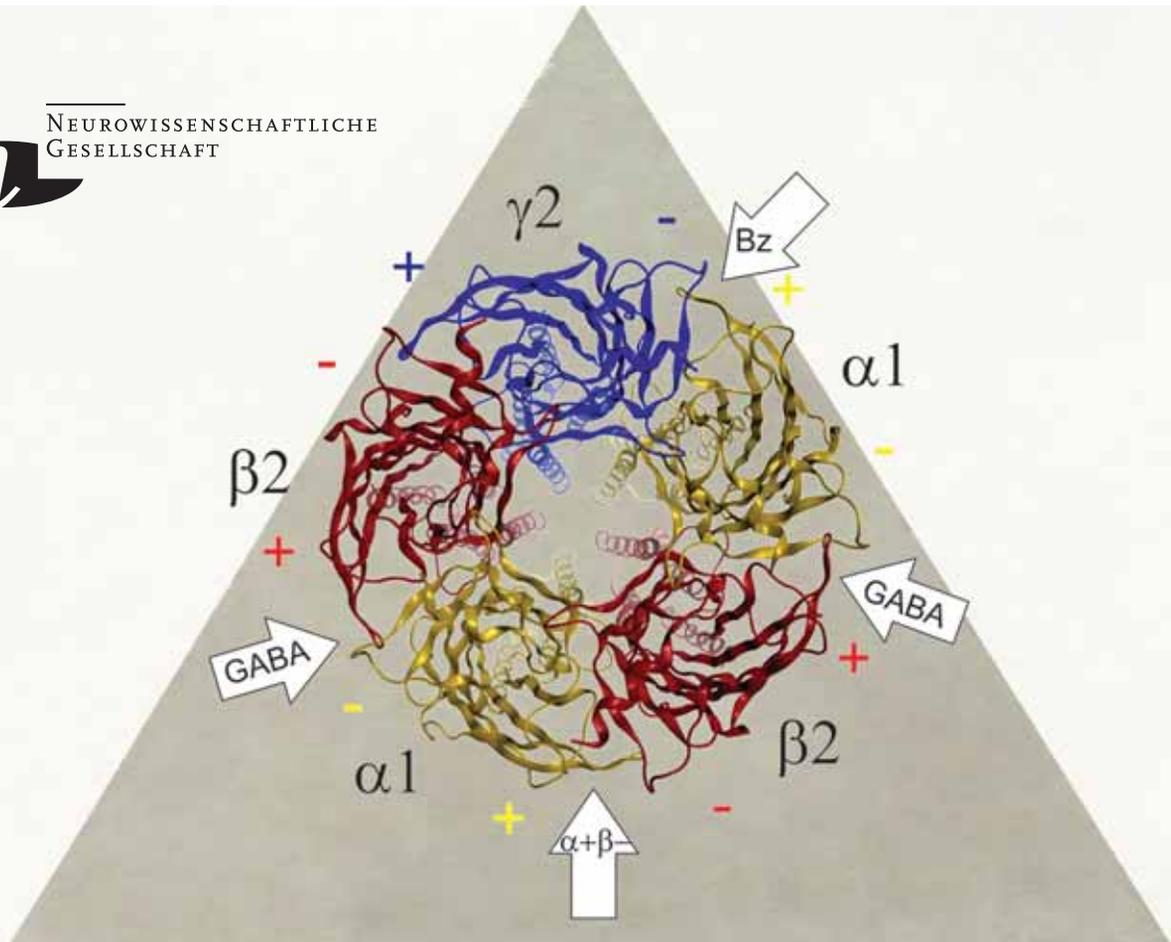
Neuroforum

Organ der Neurowissenschaftlichen Gesellschaft

Lernen von Hirnkontrolle – Klinische
Anwendung von Brain-Computer Interfaces

GABA_A-Rezeptorsubtypen: Strukturelle
Vielfalt gibt Hoffnung auf neue
Therapiekonzepte

Neuronale Kontrolle des Laufens – Einblicke
aus Untersuchungen an Insekten



Call for Symposia

Symposia dealing with all areas of neuroscience research are invited. The applicant should submit a proposal containing the title of the planned symposium, the name(s) and address(es) of the organizer(s), a short description of the aims of the symposium and the names, addresses and topics of the speakers to be invited. The NWG strives to increase the proportion of women as organizers and speakers of symposia. The gender distribution within each proposal will therefore be one selection criterion. For more information please visit the Society's website: <http://nwg.glia.mdc-berlin.de>

Deadline for submission of a symposium proposal: February 15, 2016

Twelfth Göttingen Meeting of the German Neuroscience Society

March 22–25, 2017

Stipends:

The German Neuroscience Society will provide stipends for young qualified researchers. Details will be announced at <http://www.nwg-goettingen.de/2017/>

The programmes of the

last meetings are available at

<http://nwg.glia.mdc-berlin.de/de/conference/archive/>

Program Committee:

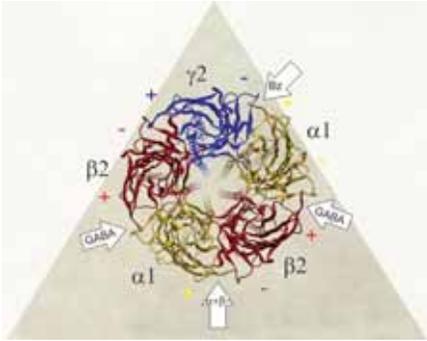
Prof. Dr. Hans-Joachim Pflüger (Chair)
Prof. Dr. Ansgar Büschges
Prof. Dr. Herta Flor
Prof. Dr. Charlotte Förster
Prof. Dr. Eckhard Friauf
Prof. Dr. Martin Göpfert
Prof. Dr. Gerd Kempermann
Prof. Dr. Matthias Kneussel
Prof. Dr. Michael Koch
Prof. Dr. Albert Ludolph
Prof. Dr. Tobias Moser
Prof. Dr. Erwin Neher
Prof. Dr. Christine Rose
Prof. Dr. Stefan Rotter
Prof. Dr. Christian Steinhäuser

Local Organizers:

Prof. Dr. Martin Göpfert
Zelluläre Neurobiologie
Schwann-Schleiden-Forschungszentrum
Julia-Lermontowa-Weg 3
37077 Göttingen
mgoepe@gwdg.de

Organization:

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



Pentamer Aufbau eines GABA_A-Rezeptors, bestehend aus zwei alpha1-, zwei beta2- und einer gamma2-Untereinheit, Sicht von extrazellulär (siehe Artikel von Margot Ernst und Werner Sieghart).

Editorial

H.J. Luhmann

129 20 Jahre Neuroforum

Übersichtsartikel

N. Birbaumer · U. Chaudhary

130 Lernen von Hirnkontrolle – Klinische Anwendung von Brain-Computer Interfaces

M. Ernst · W. Sieghart

144 GABA_A-Rezeptorsubtypen: Strukturelle Vielfalt gibt Hoffnung auf neue Therapiekonzepte

A. Büschges · J. Schmidt

152 Neuronale Kontrolle des Laufens – Einblicke aus Untersuchungen an Insekten

Forschungsförderung

R. Kuner · H. Flor

161 Sonderforschungsbereich (SFB 1158) „Von der Nozizeption zum chronischen Schmerz – Struktur-Funktions-Merkmale neuraler Bahnen und deren Reorganisation“

Rezension

166 Wie kommt die Kultur in den Kopf?

Nachrichten

168 Kursprogramm 2016 der Neurowissenschaftlichen Gesellschaft e. V.

169 Leserbefragung zu Neuroforum

171 Stipendien für das FENS Forum of European Neuroscience – Kopenhagen, 2.–6. Juli 2016

173 Index 2015



NEUROWISSENSCHAFTLICHE
GESELLSCHAFT

Vorstand der Amtsperiode 2015/2017:

Präsident;

Prof. Dr. Hans-Joachim Pflüger (Berlin)

Vizepräsident:

Prof. Dr. Eckhard Friauf (Kaiserslautern)

Generalsekretär:

Prof. Dr. Christian Steinhäuser (Bonn)

Schatzmeister:

Prof. Dr. Ansgar Büschges (Köln)

Sektionssprecher

Computational Neuroscience

Prof. Dr. Stefan Rotter (Freiburg)

Entwicklungsneurobiologie/Neurogenetik

Prof. Dr. Gerd Kempermann (Dresden)

Klinische Neurowissenschaften

Prof. Dr. Albert Ludolph (Ulm)

Kognitive Neurowissenschaften

Prof. Dr. Herta Flor (Mannheim)

Molekulare Neurobiologie

Prof. Dr. Matthias Kneussel (Hamburg)

Neuropharmakologie/-toxikologie

Prof. Dr. Michael Koch (Bremen)

Systemneurobiologie

Prof. Dr. Tobias Moser (Göttingen)

Verhaltensneurowissenschaften

Prof. Dr. Charlotte Förster (Würzburg)

Zelluläre Neurowissenschaften

Prof. Dr. Christine R. Rose (Düsseldorf)

Eigentümer und Herausgeber: Neurowissenschaftliche Gesellschaft e.V.,
http://nwg.glia.mdc-berlin.de

Copyright: Springer-Verlag Berlin Heidelberg 2015

Springer Spektrum/Springer-Verlag GmbH, Tiergartenstr. 17, 69121 Heidelberg
Tel.: +49 6221/487-0, www.springer-spektrum.de

Springer Spektrum ist Teil der Fachverlagsgruppe Springer Science+Business Media

Geschäftsführung: Derk Haank, Martin Mos, Peter Hendriks

Editor in Chief: Prof. Dr. Heiko Luhmann, Johannes-Gutenberg Universität Mainz,
Institut für Physiologie, Duesbergweg 6, 55099 Mainz, Tel.: +49 6131/39260-70,
luhmann@uni-mainz.de

Redaktion: Meino Alexandra Gibson, Neurowissenschaftliche Gesellschaft e.V.,
Max-Delbrück-Centrum für Molekulare Medizin (MDC), Robert-Rössle-Str. 10, 13125
Berlin, Tel.: +49 30/9406-3336, gibson@mdc-berlin.de

Redaktionsgremium:

Prof. Dr. Mathias Bähr (Göttingen)
Prof. Dr. Niels Birbaumer (Tübingen)
Prof. Dr. Alexander Borst (Martinsried)
Prof. Dr. Sebastian Brandner (London, Großbritannien)
Prof. Dr. Katharina Braun (Magdeburg)
Prof. Dr. Nils Brose (Göttingen)
Prof. Dr. Ansgar Büschges (Köln)
Prof. Dr. Thomas Deller (Frankfurt am Main)
Prof. Dr. Ulrich Dirnagl (Berlin)
Prof. Dr. Andreas Draguhn (Heidelberg)
Prof. Dr. Jens Eilers (Leipzig)
Prof. Dr. Herta Flor (Mannheim)
Prof. Dr. Eckhard Friauf (Kaiserslautern)
Prof. Dr. Giovanni Galizia (Konstanz)
Prof. Dr. Magdalena Götz (München)
Prof. Dr. Benedikt Grothe (München)
Prof. Dr. Sonja Grün (Jülich)
Prof. Dr. Onur Güntürkün (Bochum)
Prof. Dr. Eckhart Gundelfinger (Magdeburg)
Prof. Dr. Ileana Hanganu-Opatz (Hamburg)
Prof. Dr. Andreas Heinz (Berlin)
Prof. Dr. Charlotte Helfrich-Förster (Würzburg)
Dr. Moritz Helmstädter (Frankfurt am Main)
Prof. Dr. Michael Heneka (Bonn)
Prof. Dr. Anton Hermann (Salzburg, Österreich)
Prof. Dr. Andreas Herz (München)
Prof. Dr. Isabella Heuser (Berlin)
Prof. Dr. Sigismund Huck (Wien, Österreich)
Prof. Dr. Mark Hübener (Martinsried)
Prof. Dr. Reinhard Jahn (Göttingen)
Prof. Dr. Sabine Kastner (Princeton, USA)
Prof. Dr. Helmut Kettenmann (Berlin)
Prof. Dr. Frank Kirchhoff (Homburg)
Prof. Dr. Christian Klämbt (Münster)
Prof. Dr. Thomas Klockgether (Bonn)
Prof. Dr. Matthias Kneussel (Hamburg)
Prof. Dr. Michael Koch (Bremen)
Prof. Dr. Arthur Konnerth (München)

Prof. Dr. Sigrun Korsching (Köln)
Prof. Dr. Kerstin Kriegelstein (Freiburg)
Prof. Dr. Trese Leinders-Zufall (Homburg)
Prof. Dr. Wolfgang Löscher (Hannover)
Prof. Dr. Siegrid Löwel (Göttingen)
Prof. Dr. Michael Madeja (Frankfurt am Main)
Prof. Dr. Denise Manahan-Vaughan (Bochum)
Prof. Dr. Thomas Möller (Paramus, USA)
Prof. Dr. Ulrike Müller (Heidelberg)
Prof. Dr. Thomas Münte (Lübeck)
Prof. Dr. Roger Nitsch (Zürich, Schweiz)
Prof. Dr. Christian Pape (Münster)
Prof. Dr. Hans-Joachim Pflüger (Berlin)
Prof. Dr. Josef Rauschecker (Washington, USA)
Prof. Dr. Christine Rose (Düsseldorf)
Prof. Dr. Susanne Schoch-McGovern (Bonn)
Prof. Dr. Rainer Schwarting (Marburg)
Prof. Dr. Mikael Simons (Göttingen)
Prof. Dr. Christian Steinhäuser (Bonn)
Prof. Dr. Monika Stengl (Kassel)
Prof. Dr. Christiane Thiel (Oldenburg)
Prof. Dr. Stefan Treue (Göttingen)
Prof. Dr. Bernd Weber (Bonn)
Prof. Dr. Florentin Wörgötter (Göttingen)

Herstellung: Holger Frey, Tel.: +49 6221/487-8827,
Fax: +49 6221/487-68827, holger.frey@springer.com

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

Anzeigenpreise: Es gelten die Mediainformationen vom 1.11.2014

Satz: Crest Premedia Solutions Pvt. Ltd., Pune, Indien

Druck: PHOENIX PRINT GmbH, Printed in Germany

Papierausgabe: ISSN 0947-0875

Bezugspreise: Preis für persönliches Abonnement: Euro 47,- (unverb. Preisempfehlung inkl. 7% deutscher MwSt. und inkl. Versandkosten), Preis für Institute und Unternehmen: Euro 234,50 (unverb. Preisempfehlung inkl. 7% deutscher MwSt. und zzgl. Versandkosten: Deutschland: Euro 25,68, Ausland Euro 29,96). Der Bezugspreis ist im Voraus zu zahlen. Das Abonnement kann bis 30 Tage vor Ende des Bezugszeitraumes gekündigt werden.

Mitglieder der Neurowissenschaftlichen Gesellschaft e.V. erhalten Neuroforum im Rahmen ihrer Mitgliedschaft kostenlos.

Bestellungen oder Rückfragen: Springer Customer Service Center GmbH,
Haberstr. 7, 69126 Heidelberg, Tel.: +49 6221/345-4303, Fax: +49 6221/345-4229,
customerservice@springer.com, Mo. – Fr. 8.00 Uhr bis 18.00 Uhr

Copyright & allgemeine Hinweise: Die Zeitschrift sowie alle in ihr enthaltenen einzelnen Beiträge und Abbildungen sind urheberrechtlich geschützt. Jede Verwertung, die nicht ausdrücklich vom Urheberrechtsgesetz zugelassen ist, bedarf der vorherigen schriftlichen Zustimmung des Verlags bzw. der Autoren. Dies gilt insbesondere für Vervielfältigungen, Bearbeitungen, Übersetzungen, Mikroverfilmungen und die Speicherung und Verarbeitung in elektronischen Systemen.

Ausblick

Folgende Beiträge werden für die nächsten Ausgaben von Neuroforum vorbereitet:

Die Bluthirnschranke und ihre Regulation durch NF- κ B-Signalwege
Jan Wenzel und Markus Schwaninger

Einfluss der extrazellulären Matrix auf plastische Prozesse in jungen und alten Gehirnen
Max Happel und Renato Frischknecht

Form follows function: Aktin-bindende Proteine als wichtige Regulatoren der Funktion chemischer Synapsen

Kristin Michaelsen-Preusse und Marco Rust

Neurobiologie der Ernährungsentscheidung
Laura Enax und Bernd Weber



Heiko J. Luhmann
 Mainz, Deutschland

20 Jahre Neuroforum

Im März 1995 erschien die erste Ausgabe von Neuroforum. Der damalige 1. Vorsitzende der NWG, Michael Frotscher, und der damalige NWG-Schriftführer, Helmut Kettenmann, beginnen ihr Editorial zur ersten Ausgabe mit dem Satz „Die Gründung einer neuen Zeitschrift in unserer von Informationen überfluteten Welt wird ein immer riskanteres Unternehmen“. Tatsächlich hat die Informationsflut in den vergangenen beiden Jahrzehnten stetig zugenommen. Allein in den Neurowissenschaften listet Thomson Reuters im aktuellen *Journal Citation Report* über 250 Zeitschriften. Zwanzig Jahre nach der Veröffentlichung der ersten Ausgabe von Neuroforum können wir jedoch feststellen, dass dieser damals wohl überlegte und gut geplante Schritt zur Gründung einer neuen Zeitschrift eine Erfolgsstory ist. 84 Neuroforum-Ausgaben mit mehr als 250 Artikeln sind seit dem Frühjahr 1995 erschienen. Neuroforum wird nicht nur von den Mitgliedern der NWG interessiert gelesen, sondern erreicht über einen breiten Verteiler auch Stiftungen, Pharmaunternehmen, Forschungsgesellschaften, wissenschaftsfördernde Institutionen und Journalisten bei Printmedien, Funk und TV. So informiert Neuroforum nicht nur über neue und spannende Forschungsergebnisse in den Neurowissenschaften, sondern berichtet auch über aktuelle Fördermaßnahmen, forschungspolitische Entwicklungen und Aktivitäten der NWG. Die Erfolgsstory Neuroforum wurde in den letzten 20 Jahren von einer Vielzahl beeindruckender Initiativen begleitet, die ganz wesentlich von der NWG initiiert und getragen wurden.

Eine Leserbefragung im diesjährigen Frühjahr, die Sie in dieser Ausgabe finden, zeigt, dass das Neuroforum gern gelesen wird, insbesondere Übersichtsartikel aus dem eigenen Fachgebiet, aber

auch Artikel aus anderen Bereichen, die komprimiert und gut verständlich dargestellt werden. Mehr als die Hälfte der Leser beurteilen die Themenhefte als sehr interessant und vergleichen die Qualität der Artikel mit denen des renommierten *review Journals Trends In Neurosciences*. Wir werden also auch zukünftig einmal jährlich mit Gasteditoren zusammenarbeiten und ein ansprechendes Themenheft zu einem aktuellen und interessanten Forschungsgebiet herausgeben. Auch in der universitären Lehre wird Neuroforum verstärkt genutzt und die online Verfügbarkeit der Artikel in englischer Sprache im e-Neuroforum ermöglicht deren Einsatz in internationalen Studiengängen der Neurowissenschaften.

Wie vor 20 Jahren so gilt auch heute: „Neuroforum wird für unsere Mitglieder gemacht, und entsprechend soll auch jedes Mitglied daran mitwirken können“. In diesem Sinne freuen wir uns auch zukünftig über Vorschläge für interessante und spannende Übersichtsartikel aus den Neurowissenschaften.

Mit freundlichen Grüßen



Heiko J. Luhmann
 Editor-in-Chief Neuroforum



Lernen von Hirnkontrolle – Klinische Anwendung von Brain-Computer Interfaces

Einleitung

Vermutlich ist die Idee, Gedanken direkt, ohne Umweg über die Motorik in Bewegung umzusetzen, so alt wie die Menschheit. Magisches und religiöses Denken geht häufig davon aus, dass mit Denken und Fühlen die Vorgänge um uns beeinflussbar oder sogar steuerbar sind. Interessanterweise wurde diese Vorstellung seit der Renaissance und später im 18. und 19. Jahrhundert, als klar wurde, dass das Gehirn als Träger unserer seelischen Vorgänge fungiert, als irrational eingestuft und in den Hintergrund der philosophischen und wissenschaftlichen Überlegungen gedrängt: Im Rahmen der westlichen Philosophie, welche im 11. und 12.

Jahrhundert stark von arabischen Wissenschaftlern geprägt war, wurde aber bereits früh erkannt, dass Verhalten und Denken hirnhängig ist, um schließlich in der Frührenaissance zur Gewissheit zu werden. Damit rückte allerdings eine mechanistische Vorstellung in den Vordergrund, welche das Hirn als inneres Organ mit mehr oder weniger autonomen Funktionskreisen – vergleichbar dem gastrointestinalen System – ansah und somit die Beeinflussbarkeit der Hirnfunktionen durch willentliche Vorgänge und Lernen als nicht relevant angesehen wurde. Wiederbelebt wurde dieser vor-mittelalterliche Traum von der direkten Manipulation der Umgebung durch Denken und Vorstellungen auf der einen Sei-

te durch die Entwicklung der Psychophysiologie in der Humanforschung des 20. Jahrhunderts, auf der anderen Seite durch die neurophysiologische Tierforschung, besonders die Ableitung von einzelnen Neuronen, die man hörbar und sichtbar machen konnte und damit Messapparate und externe Geräte ansteuern konnte.

Der Begriff des „Gehirn-Computer-Interfaces“ (Brain Computer Interface, BCI) wurde von dem französischen Neurophysiologen Jaques Vidal erstmals gebraucht, der bereits 1973 die potenziellen Anwendungen der direkten Computersteuerung durch Hirnvorgänge voraussah. Etwa zur selben Zeit entwickelte sich Psychophysiologie im Rahmen der Untersuchungen zum Erlernen der Kon-

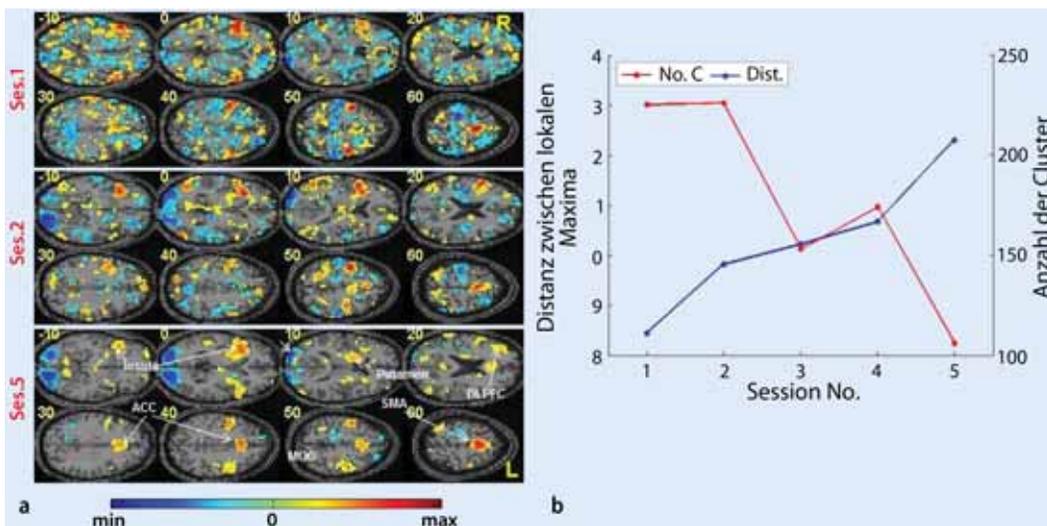


Abb. 1 ▲ Fokussierung der Hirnaktivität (BOLD) auf die Zielregion (*anteriore Insel*) im Laufe des Erlernens von Selbstregulation mit real-time funktioneller Resonanztomografie (rt-fMRI) Neurofeedback. **a** Neurofeedback-Training der vorderen Inselregion von Sitzung 1 bis Sitzung 5 (von oben nach unten, Sitzungen 3–4 sind nicht gezeigt). Man erkennt, dass sich der gelernte BOLD-Anstieg (*rot-gelb*) zunehmend auf die Inselregion beschränkt. **b** Quantitativ lässt sich dieser Effekt als Abfall der Zahl der Aktivierungscluster (*rot*) und simultanen Anstieg der durchschnittlichen Distanz zwischen den Clustern (*blau*) abbilden. Aus: Birbaumer et al (2013). Learned regulation of Brain Metabolism. Trends in Cogn. Sc., 17, 295–302

trolle physiologischer Vorgänge als „Biofeedback“, was später, sofern Hirnprozesse erlernt wurden, als „Neurofeedback“ bezeichnet wurde. Die ersten Arbeiten zur Selbstkontrolle des Alpha-Rhythmus erschienen 1962, verfasst von Joe Kamiya und zeigten, dass gesunde Versuchspersonen rasch lernen konnten, die Alpha-Aktivität (8–13 Hz) des eigenen Elektroenzephalogramms (EEG) willentlich zu verändern, wenn sie darüber kontinuierliche Rückmeldung z. B. in Form eines an- und abschwelldenden Tones erhielten. Diese Bemühungen erhielten allerdings in den späten 70er und frühen 80er Jahren des vorigen Jahrhunderts einen „Dämpfer“, nachdem Tierversuche zur Selbstkontrolle und dem instrumentellen Lernen von Körpervorgängen, welche aus dem Laboratorium von Neal E. Miller an der Rockefeller University stammten, sich als nicht replizierbar herausstellten (siehe Exkurs 1). Erst am Beginn des 21. Jahrhunderts begann die rasche Entwicklung der Brain-Computer-Interface-Forschung, wiederum befeuert von zwei methodischen Zugängen: einerseits von

Einzelzelleableitung an nicht-humanen Primaten und andererseits durch die klinischen Erfolge der Neurofeedback-Forschung am Menschen.

Über implantierte Mikroelektroden im motorischen Kortex von Affen konnte gezeigt werden, dass die Tiere innerhalb relativ kurzer Zeit lernten, mit Änderungen ihrer Aktionspotenzialsequenzen aus einzelnen motorischen Zellen auf dem Bildschirm eines Computers Lichtsignale in vorgegebene Richtungen zu bewegen, bzw. mit der Aktivität von nur wenigen motorischen Zellen komplexe Arm- und Handbewegungen einer Prothese zu steuern (Fetz 1969). Die mathematischen Algorithmen zur Übersetzung der Aktionspotenzialsequenzen in gezielte Bewegungen waren dabei verblüffend einfache lineare Differenzialgleichungen. Diese Ergebnisse aus der Primatenforschung wurden in denselben Laboratorien, vor allem von John Donoghue an der Brown University und Andrew Schwartz an der University of Pittsburgh auf den Menschen übertragen: Patienten mit Lähmungen der Extremitäten nach Schlaganfall oder

im Rahmen chronischer neurologischer Erkrankungen wurden Mikroelektroden in den motorischen Kortex implantiert, welche mit Hand-Robotern oder Hand-Arm-Orthosen verbunden wurden. Die Patienten konnten relativ rasch lernen, durch Denken der Bewegung das Feuern ihrer motorischen Zellen so zu beeinflussen, dass sie mit den peripheren Neuroprothesen vital wichtige Bewegungssequenzen wie Trinken erlernen konnten [3, 5].

Diese Humanversuche an teilweise Gelähmten zeigen, dass komplexe natürliche Bewegungen direkt von wenigen Nervenzellen des Gehirns gesteuert werden können, wobei in der Regel 30–100 Zellen ausreichen. Dies ist angesichts der Komplexität des Bewegungsapparates und der zugrunde liegenden neurophysiologischen Vorgänge erstaunlich, zeigt aber, dass die Situation, zumindest was die Bewegungssteuerung betrifft, nicht so kompliziert ist wie angenommen. Diese direkten Übertragungen vom Tierversuch auf den menschlichen Patienten waren allerdings therapeutisch wenig relevant, da die



F · S · T[®]

FINE SCIENCE TOOLS

STATE OF THE ART

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

FINE SURGICAL INSTRUMENTS FOR RESEARCH™

Visit us at finescience.de or call ++49 (0) 6221 90 50 50

N. Birbaumer · U. Chaudhary

Lernen von Hirnkontrolle – Klinische Anwendung von Brain-Computer Interfaces

Zusammenfassung

Brain-Computer Interfaces (Gehirn-Computer-Schnittstellen, BCI) nutzen neuroelektrische und metabolische Hirnaktivität, um periphere Geräte und Computer ohne Vermittlung des motorischen Systems zu bedienen. Um die Gehirn-Computer-Schnittstelle zu aktivieren, müssen die Personen ein gewisses Ausmaß an Hirnkontrolle erlernen. Es zeigte sich, dass die Selbstkontrolle der Hirnaktivität den Prinzipien des Fertigkeiten-Lernens und des instrumentellen Konditionierens folgt. Diese Übersicht konzentriert sich auf die klinische Anwendung von Gehirn-Computer-Schnittstellen bei gelähmten Patienten mit Locked-in Syndrom und/oder vollständigem Locked-in Syndrom (CLIS). Es wurde gezeigt, dass EEG-basierte Gehirn-Computer-Schnittstellen die Auswahl von Buchstaben und Wörtern in einem Computermenü mithilfe verschiedener EEG-Signale ermöglichen. Bei Patienten mit vollständigem Locked-in Syndrom ohne jede Muskelkontrolle, insbesondere der Augenbewegungen, waren EEG-basierte Gehirn-Computer-Schnittstellen jedoch nicht erfolgreich. Sogar nach der Implantation

von Elektroden in das Gehirn waren CLIS-Patienten nicht in der Lage, zu kommunizieren. Wir entwickelten ein theoretisches Modell, das dieses grundlegende Defizit des instrumentellen Lernens der Hirnkontrolle und der willentlichen Kommunikation erklärt: Patienten mit vollständiger Lähmung löschen zielgerichtetes reaktionsorientiertes Denken und Absichten. Daher wurde ein reflexives klassisches Konditionierungsverfahren entwickelt und mithilfe der Messung der metabolischen Hirnsignale mit Nah-Infrarot-Spektroskopie (NIRS) waren CLIS-Patienten in der Lage, einfache Fragen mit einer „ja“- oder „nein“-Hirnantwort zu beantworten. Die bisher erhobenen Daten zeigen, dass erstmals CLIS-Patienten mit einem solchen BCI-System kommunizieren können, indem sie metabolische Hirnsignale und einfache reflexive Lernaufgaben verwenden.

Schließlich werden Gehirn-Maschine-Schnittstellen und Rehabilitation bei chronischem Schlaganfall beschrieben und gezeigt, dass chronische Schlaganfallpatienten ohne jede Restbewegung der oberen Extremität

eine erstaunliche Wiederherstellung der motorischen Funktion sowohl auf der motorischen als auch auf neuronaler Ebene mit BCI erreichen können. Nach umfangreichem BCI-Training kombiniert mit verhaltensorientierter Physiotherapie konnte eine signifikante Verbesserung der motorischen Funktion bei dieser bisher unbehandelbaren Lähmung erreicht werden. Zusammenfassend lässt sich sagen, dass die klinischen Anwendungen von Gehirn-Maschine-Schnittstellen bei gut definierten und umschriebenen neurologischen Erkrankungen überraschend positive Wirkungen gezeigt haben. Die Anwendung von Gehirn-Computer-Schnittstellen bei psychiatrischen und klinisch-psychologischen Störungen hat bisher jedoch nicht zu einer wesentlichen Verbesserung dieser komplexen Verhaltensstörungen geführt.

Schlüsselwörter

Gehirn-Computer-Zwischenstelle · Amyotrophe Lateralsklerose (ALS) · Komplettes Locked-in Syndrom (CLIS) · Neuroprothesen

Learning of brain control: Clinical application of brain-computer interfaces

Abstract

Brain-Computer Interfaces (BCI) use neuroelectric and metabolic brain activity to activate peripheral devices and computers without mediation of the motor system. In order to activate the BCI persons have to learn a certain amount of brain control. Self-regulation of brain activity was found to follow the principles of skill learning and instrumental conditioning. This review focuses on the clinical application of brain-computer interfaces in paralyzed patients with locked-in syndrome or/and complete locked-in syndrome (CLIS). It was shown that EEG-based brain-computer interfaces allow selection of letters and words in a computer menu with different types of EEG signals. However, in patients with complete locked-in syndrome without any muscular control, particularly of eye movements, classical, EEG-based brain-computer interfaces were not successful. Even af-

ter implantation of electrodes in the human brain, CLIS patients were unable to communicate. We developed a theoretical model explaining this fundamental deficit in instrumental learning of brain control and voluntary communication: patients in complete paralysis extinguish goal-directed response-oriented thinking and intentions. Therefore a reflexive classical conditioning procedure was developed and metabolic brain signals measured with Near Infrared-Spectroscopy were used in CLIS patients to answer simple questions with a “yes”- or “no”-brain response. The data collected so far are promising and show that for the first time CLIS patients communicate with such a BCI system using metabolic brain signals and simple reflexive learning tasks. Finally, brain machine interfaces and rehabilitation in chronic stroke are described demonstrating in chronic stroke patients

without any residual upper limb movement a surprising recovery of motor function on the motor level as well as on the brain level. After extensive combined BMI training with behaviorally oriented physiotherapy significant improvement in motor function was shown in these previously intractable paralysis. In conclusion, clinical application of brain machine interfaces in well-defined and circumscribed neurological disorders have demonstrated surprisingly positive effects. The application of BCIs to psychiatric and clinical-psychological problems, however, at present did not result in substantial improvement of complex behavioral disorders.

Keywords

Brain-Computer Interfaces (BCI) · Amyotrophic Lateral Sclerosis (ALS) · Completely Locked-in Syndrome (CLIS)

Patienten noch über willentliche Muskelkontrolle, vor allem im Bereich des Gesichts und der Augen verfügten, welche der willentlichen Steuerung sehr viel leichter zu unterwerfen ist als die Hirnaktivität.

Während die invasive Brain-Computer-Interface Forschung am Menschen in den USA vorangetrieben wurde, entwickelte sich im europäischen Raum, vor allem in Deutschland die klinische Human-

forschung zur Anwendung der Selbstregulation des Gehirns und des Neurofeedbacks stetig weiter. Dabei erwiesen sich langsame Hirnpotenziale der menschlichen Hirnrinde, welche den Erregungs-

zustand der apikalen Dendriten abbilden, als besonders nützlich, sowohl für die Grundlagenforschung zur Selbstregulation des Gehirns als auch für die klinische Anwendung (siehe Neuroforum 1998, sowie Birbaumer et al. 1990). Gesunde und neurologisch kranke Personen lernen innerhalb weniger Stunden über unmittelbare Rückmeldung und positive Verstärkung, negative (erregend) und positive (hemmend) langsame Hirnpotenziale zu regulieren. Nach wenigen Stunden des Trainings, bei dem die Personen die Änderungen der langsamen Hirnpotenziale auf einem Bildschirm beobachten, zeigen sich bei selbst erzeugter kortikaler Negativierung (Erregbarkeit) deutliche Verhaltensänderungen in motorischen, kognitiven und emotionalen Bereichen, je nach dem Ort im Gehirn, an dem die Person die selbst erzeugte Hirnregulation erlernt hat. In einer Serie von Studien an unbehandelbaren Epilepsiekranken konnten wir nachweisen, dass selbst schwerst beeinträchtigte Personen erlernen konnten, die Erregbarkeit ihres Gehirns nicht nur im Laboratorium zu reduzieren, son-

dern dies auch auf reale Situationen ohne die Laboratoriumsumgebung ausdehnen konnten. Nach 20–100 Trainingsstunden waren ein erheblicher Teil der Patienten in der Lage, sowohl die Erregbarkeit ihres Gehirns als auch das Auftreten der Anfälle zu unterdrücken (Kotchoubey et al. 2001). Dabei zeigte sich, dass einige Personen ihre Hirnpotenziale zu jedem beliebigen Zeitpunkt in die gewünschte Richtung veränderten. Daraus entstand die Idee, die erlernte Hirnkontrolle zur direkten Kommunikation mit der Außenwelt zu verwenden.

Hirnkontrolle als Fertigkeiten-Lernen (Skill-Learning)

Der Lernprozess hinter dem Erwerb von Hirnkontrolle – unabhängig davon, ob es sich um neuroelektrische Aktivitäten der Einzelzellen oder des Elektroenzephalogramms oder metabolische Veränderungen der Gehirndurchblutung handelt – verläuft analog jenen Lernvorgängen, wie sie für den Erwerb von Fertig-

keiten (z. B. sportliche Aktivitäten) untersucht worden sind. Dazu gehören anfangs die bewusste, explizite Kontrolle mit Beteiligung der Hirnregionen, die für kontrollierte, bewusste Aufmerksamkeit verantwortlich sind, mit zunehmender Wiederholung und Übung der Übergang zur impliziten, automatischen Aufmerksamkeitskontrolle mit abnehmender Nutzung von Aufmerksamkeitsressourcen. Der Automatisierungs- und Übungsprozess verläuft exponentiell, wobei im Laufe des automatisierten Erwerbs zunehmend weniger kortikale Areale aktiviert werden und der Aufmerksamkeitsfokus sich auf die mit der Übung befassten Hirnregionen beschränkt.

■ **Abb. 1** zeigt die ersten 5 Sitzungen einer gesunden Person beim Training der Selbstkontrolle der vorderen Inselregion mit Neurofeedback des Magnetresonanzeffektes. Die Versuchspersonen beobachteten die Aktivierung der Inselregion in einem funktionellen Magnetresonanzen-scanner in Form eines sich verlängernden roten Thermometers. Je mehr BOLD-Änderungen in der Inselregion, umso stär-



Thomas RECORDING GmbH

High Tech Made in GERMANY - info@ThomasRECORDING.com



Motorized Electrode Manipulator (MEM)



„The solution for multicontact electrodes“

For more than 25 years complete Neuro-Laboratory Equipment available from:

www.ThomasRECORDING.com

Exkurs 1

Die Kurare-Tragödie

1969 publizierte der bekannte amerikanische Experimentalpsychologe Neal E. Miller von der Rockefeller University in New York eine Arbeit in ‚Science‘, in der er die Möglichkeit der willentlichen Kontrolle des autonomen Nervensystems behauptete und damit die Unabhängigkeit dieses Systems von willentlichen (somato-motorischen) Einflüssen in Frage stellte. Um diese Theorie zu stützen, führte er und seine Mitarbeiter in den späten 60er, 70er und 80er Jahren Experimente an Ratten durch, welche mit dem indianischen Pfeilgift Kurare gelähmt, künstlich ernährt und künstlich beatmet wurden und für erstaunlich lange Zeit in diesem Zustand verblieben. Damit war eine willentlich-muskuläre Steuerung autonomer Funktionen und Hirnfunktionen über das motorische System ausgeschlossen. Die Tiere wurden unter Kurarisierung trainiert, verschiedene autonome Parameter, z. B. periphere Durchblutung, Nierendurchblutung, Hirnaktivität über instrumentelles Belohnungslernen zu kontrollieren: Sie erhielten z. B. für jeden Anstieg des Blutdrucks eine belohnende intrakranielle elektrische Selbststimulation. In den ersten Jahren dieser Experimente zeigte sich, dass die Tiere auch im paralysierten Zustand lernten, durch instrumentelles Belohnungslernen die verschiedenen physiologischen, autonomen Parameter zu kontrollieren und „willentlich“ zu steuern. Mitte der 70er Jahre allerdings wurde es im Laboratorium von N.E. Miller zunehmend schwierig, die eigenen Ergebnisse zu replizieren, bis schließlich Ende der 70er, Anfang der 80er Jahre weder im Laboratorium von Neal Miller noch in irgend einem anderen Laboratorium weltweit eine Replikation dieser Anfangsergebnisse möglich war. Einer der Versuchsleiter dieser Untersuchungen suchte den Freitod, andere wie z. B. Barry Dworkin (1989) versuchten, über Veränderungen der Versuchsanordnung und der Kurarisierung die Ergebnisse zu replizieren, allerdings ohne Erfolg. Damit ist die ursprüngliche von Miller aufgeworfene Frage weiterhin ungeklärt, ob das willentliche Erlernen und die Selbstkontrolle von autonomen Funktionen und vermutlich auch von Hirnfunktionen ohne Vermittlung des motorischen Systems überhaupt möglich ist. Diese Frage könnte allerdings mit Brain-Computer Interfaces bei komplett gelähmten, künstlich ernährten und künstlich beatmeten Patienten geklärt werden.

ker spricht das Rückmeldesignal an. Man erkennt, dass in der ersten Sitzung noch eine Vielzahl von Arealen mit-aktiviert werden, während in der fünften Sitzung

die Inselregion ohne zusätzliche Aktivierung anderer Hirnareale aktiviert ist. Auf der rechten Seite der Abbildung erkennt man den Verlauf der Anzahl der aktivierten Areale in rot und die Vergrößerung der durchschnittlichen Distanz zwischen den aktivierten Hirnarealen über die Sitzungen in blau. Im Gegensatz zum expliziten Fertigkeiten-Lernen benötigt implizites Lernen keine bewusste Suche im Gedächtnis, weshalb auch keine Instruktionen an die Personen vor und während solcher Trainingsbedingungen notwendig sind. Die assoziative Verbindung zwischen der zu lernenden Hirnreaktion und der Rückmeldung bzw. der positiven Verstärkung reicht aus, um die Stärke der spezifischen Verbindungen zu erhöhen und die der nicht beteiligten Verbindungen zu reduzieren [2].

In mehreren Untersuchungen durch simultane Registrierung langsamer kortikaler Hirnpotenziale im Elektroenzephalogramm und funktioneller Magnetresonanztomografie (fMRI) bei epilepsiekranken Personen und Gesunden konnten wir zeigen, dass bei Personen, welche die neuroelektrische Kontrolle langsamer Hirnpotenziale sehr schnell und gut lernten, Regionen in den vorderen Basalganglien, vor allem des vorderen Striatums während des Lernprozesses aktiviert sind, Personen, die keine neuroelektrische Selbstkontrolle des Gehirns erlernen, zeigen keine simultane Aktivierung der Basalganglien. Diese Ergebnisse sind in einem Versuch von Koralek et al. (2012) an Ratten bestätigt worden. Die Tiere lernten die intrazelluläre Feuerrate von zwei benachbarten Zellen im motorischen Kortex zu erhöhen und gleichzeitig die der benachbarten Zelle zu erniedrigen: Die Belohnung wurde gegeben, wenn die Tiere die Aktionspotenzialfrequenz in einer Zelle erhöhten und gleichzeitig in der anderen erniedrigten. Der Lernverlauf entspricht dem exponentiellen Lernverlauf von Fertigkeiten-Lernen, eine Kreuz-Korrelation der Aktivität der motorischen kortikalen Zellen und Zellen im vorderen Striatum zeigt im Verlauf des Lernens einen zunehmenden Zusammenhang der Oszillationen. Darüber hinaus konnten jene Tiere, die keine NMDA-Rezeptoren aufwiesen (genetische Knockout – Ratten), welche für die

Langzeitpotenzierung striataler Neuronen notwendig sind, trotz intakter Bewegungskontrolle die Neurofeedbackaufgabe nicht erlernen.

Diese eindeutigen Ergebnisse weisen allerdings darauf hin, dass bei Störungen des kortiko-thalamo-striatalen Erregungskreises das instrumentelle, operante Erlernen von Fertigkeiten gestört oder vollkommen unmöglich ist. Besonders dramatisch wird die Abhängigkeit der Selbstkontrolle des Gehirns von Belohnungs- und Fertigkeitenlernen bei Personen mit instrumentellen Lerndefiziten, bei denen die kontingente Gabe von Belohnungsreizen keine assoziationsverstärkende Wirkung mehr entfaltet. Dies ist vermutlich bei vollkommen gelähmten Patienten der Fall, bei denen keine verlässlichen Kontingenzen (zeitliche Beziehungen) zwischen willentlichen Reaktionen und deren Konsequenzen mehr möglich sind.

Brain-Computer Interface (BCI) bei Patienten mit Locked-in Syndrom

Hirnkommunikation bei Verlust motorischer Kontrolle

Das Locked-in Syndrom, wie es nach subkortikalen Schlaganfällen oder bei progressiven chronischen degenerativen neurologischen Erkrankungen wie der Amyotrophen Lateralsklerose (ALS) vorkommt, ist natürlich das wichtigste Krankheitsbild, um den Nutzen von BCI nachzuweisen. Dabei muss allerdings zwischen Locked-in (LI) Syndrom und dem kompletten Locked-in Syndrom (CLIS abgekürzt) unterschieden werden. Beim Locked-in Syndrom sind alle Körpermuskeln ausgeschaltet, allerdings besteht noch Kontrolle der Augenmuskeln oder aber einzelner Gesichtsmuskeln. Auch der externe Sphinkter ist in einzelnen Fällen weiterhin willentlich kontrollierbar. Beim kompletten Locked-in Syndrom (CLIS) sind alle Muskeln des willentlichen motorischen Systems gelähmt.

Die ersten Patienten, bei denen ein BCI zur direkten Hirnkommunikation untersucht wurden, waren Patienten mit fortgeschrittener Amyotropher Lateralsklerose, aber erhaltenen Augen-

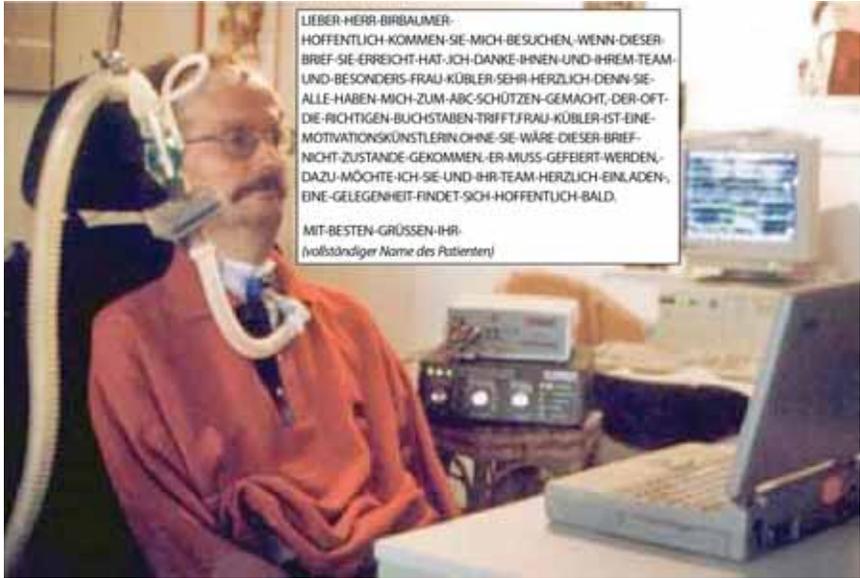


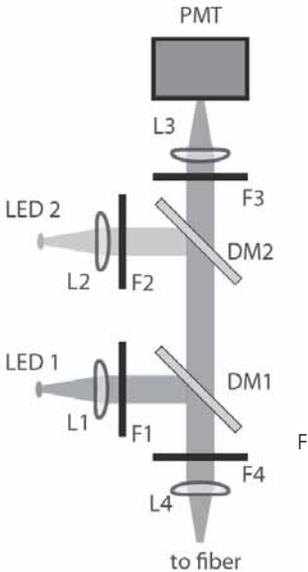
Abb. 2 ▲ Buchstabenselektion mit langsamen Hirnpotenzialen (LP). Der Patient HPS mit fortgeschrittener ALS (Amyotropher Lateralsklerose) im Locked-in Zustand wählte mit Gedanken, welche die LP veränderten, aus einer Buchstabensequenz die Buchstaben für diesen Brief aus (aus Birbaumer et al, Nature 1999)

derung für einen Anstieg bzw. Abfall der kortikalen Negativierung (Erregbarkeit). Nach Erlernen der Selbstkontrolle langsamer Hirnpotenziale wurden die Buchstaben des deutschen Alphabets in der Reihenfolge ihrer Häufigkeit auf einem Bildschirm dargeboten, und da die Personen noch Kontrolle über die Augenmuskeln hatten, mussten sie lernen, eine Tafel mit etwa 8 bzw. 16 Buchstaben so lange zu teilen, bis der gewünschte Buchstabe auf dem Bildschirm erschien. Sie mussten also gleichzeitig den gewünschten Buchstaben im Gedächtnis behalten und die Buchstabentafel mit Veränderungen ihrer langsamen Hirnpotenziale manipulieren. Dies ist eine schwierige Aufgabe, die geteilte Aufmerksamkeit erfordert und von Patienten mit Locked-in Syndrom nach langen Trainingszeiten (Wochen bis Monaten) bewältigt wurde.

■ **Abb. 2** zeigt den ersten in der Literatur publizierten Patienten, der nach einem Training von mehr als einem Jahr den abgebildeten Brief mit Hirnaktivität

muskeln [1]. Die Patienten lernten vorerst, über Neurofeedback ihre langsa-

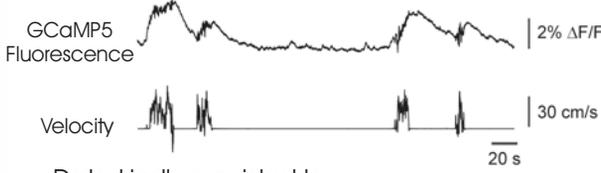
men Hirnpotenziale willentlich zu steuern, d. h. sie erhielten visuelle Rückmel-



FiberOptoMeter II FOM-02M

Optogenetic Stimulation
and Fluorescence
Measurement via
the Same Fiber

NEW



Data kindly provided by
F. Fuhrmann and Dr. S. Remy
DZNE Bonn



npi
Electronic Instruments
for the Life Sciences

made to measure



L1 - L4: collimation lenses
F1 - F4: bandpass filters
Dm1 - Dm2: dichroic mirrors
PMT: photomultiplier module

Developed in the Konnerth Lab, TU München, Germany
The FOM-02M was designed in collaboration with
Dr. Hongbo Jia, Suzhou Institute of Biomedical Engineering and Technology

npi electronic GmbH
Phone: +49-(0)7141-97302-30
<http://www.npielectronic.com>
support@npielelectronic.com

Exkurs 2 beschreibt das Prinzip der Nah-Infrarot-Spektroskopie (NIRS) im Kontext eines BCI-Systems

Mit NIRS lässt sich die hämodynamische Reaktion nach Gehirnaktivierung messen: Diese neuronale Aktivierung ist eng an die vaskuläre Reaktion gebunden -> „Neuro-vaskuläre Kopplung“. Die neuronale Aktivierung nach Reizung wird von Transmitterausschüttung, Änderungen der Zellumgebung (z. B. Gliazellen), Vasodilatation und -konstriktion und Blutflussänderungen gefolgt. NIRS misst die vaskuläre Antwort der zerebralen Blutgefäße: Licht im Infrarotspektrum (650–900 nm) wird benutzt, um Blutflussänderungen und Oxygenierung des zerebralen Blutes zu erfassen. Licht in dieser Wellenlänge dringt tiefer in das Hirngewebe ein und wird von oxy (HbO) und dety-hämoglobin (HbR) absorbiert, das Ausmaß des rück-reflektierten Lichtes an die NIRS-Sensoren (Optoden) misst also HbO und HbR des zerebralen Blutflusses. Das Licht durchdringt Schädelknochen und -häute (wenn es nicht direkt am Kortex gemessen wird) und tritt abgeschwächt – je nach Absorption – wieder aus und wird von der Detektor Optode aufgenommen. Von der Schädeloberfläche aus gemessen ist die örtliche Auflösung in Zentimetern, am Kortex selbst in Millimetern. Die zeitliche Auflösung liegt im Sekundenbereich, die zeitliche Latenz nach Reizung beträgt ein bis mehrere Sekunden. Der Zusammenhang zwischen neuronalen Zellantworten und die in der Nachbarschaft gemessene NIRS-Änderung ist sehr hoch und bildet daher gut die summierte Aktivität des Nervengewebes ab.

ohne jede motorische Beteiligung schreiben konnte.

Abgesehen von den exzessiv langen Trainingszeiten hatten die ersten Brain-Computer Interfaces natürlich das Problem, dass diese Personen im Prinzip auch mit Augenmuskeln oder einzelnen Gesichtsmuskeln die Buchstaben auf der Buchstabentafel auswählen konnten, was keinerlei Trainingszeiten erfordert und auch angesichts der Automatisierung der Muskelkontrolle geringe Aufmerksamkeitsenergie bindet. Trotzdem stellte der Nachweis der ersten direkten Hirnkommunikation einen wesentlichen Fortschritt dar, der auch bei Patienten mit Locked-in Syndrom nach subkortikalem Schlaganfall erfolgreich erprobt wurde: Sellers et al. (2014) trainierten einen Patienten nach pontinem Schlaganfall mit rudimentärer Augenkontrolle, Buchsta-

ben aus einer Buchstabentafel mit allen Buchstaben des Alphabets mithilfe des P300-ereigniskorrelierten Potenzials auszuwählen. Diese von E. Donchin entwickelte Methode hat den Vorteil, dass sie kein langwieriges Training benötigt: Die Buchstaben des Alphabets werden nacheinander rasch mit Lichtbalken beleuchtet und die Person konzentriert sich nur auf den gewünschten Buchstaben innerhalb der beleuchteten Buchstaben, der ein erhöhtes P300-Potenzial produziert, welches dann den gewünschten Buchstaben am oberen Rand des Bildschirms erscheinen lässt. Auch dafür ist natürlich intakte Vigilanz und Aufmerksamkeit ebenso notwendig wie ein intaktes visuelles Fixationssystem. BCI-Systeme, bei denen die Darbietung der Buchstaben akustisch erfolgt, zeigen eine weit geringere Präzision, d. h. es passieren sehr viel mehr Fehler bei der Auswahl von Buchstaben, wenn sie akustisch dargeboten werden. Die besten akustischen BCIs erreichen bei Locked-in Patienten maximal 65 % korrekte Buchstabenauswahl, was deshalb problematisch ist, da viele dieser Patienten nur über eingeschränkte Sehfähigkeit und geringe Konzentration verfügen.

Nachdem der Nachweis der Hirnkommunikation erbracht war, konzentrierte sich die Forschung naturgemäß auf die Anwendung von BCIs bei Patienten mit komplettem Locked-in Syndrom, bei denen auch andere assistierte Kommunikationssysteme, wie z. B. Augenbewegungssysteme oder elektromyografisch gesteuerte Kommunikationssysteme nicht mehr funktionieren. Für diese Patienten bleibt nur noch die Hirnaktivität als zumindest potenziell dem Willen unterworfen, welche von der Intaktheit des motorischen Systems nicht abhängt.

Allerdings zeigte sich, dass bei komplett Locked-in Patienten (CLIS) mit ALS die beschriebenen BCI-Systeme, die intakte Aufmerksamkeitsfunktionen und meist auch intakte Willensfunktionen erfordern, keine befriedigenden Kommunikationsraten, welche in der Regel über 65 % korrekte Buchstabenauswahl liegen müssen, ermöglichten. In einer Übersicht im Jahre 2008 (Kübler und Birbaumer 2008) ergab sich, dass bis auf einen schlecht dokumentierten japanischen Bericht kein komplett Locked-in Patient in

der Lage war, mit einem BCI, welches EEG-Signale verwendete, kommunizieren konnte.

Wir gingen davon aus, dass die Ursache für diese mangelnde Fertigkeit bei CLIS im schlechten Signal-Rausch-Verhältnis der EEG-Signale an der Schädeloberfläche liegen musste. Aus diesem Grund wurden in unserer Klinik bei zwei Patienten die EEG-Elektroden invasiv an der Kortexoberfläche implantiert, sodass die Patienten mit dem direkten elektrokortikografischen Signal von der Kortexoberfläche mit einem sehr viel breiteren Frequenzspektrum von 0–100 Hz kommunizieren lernen sollten. Bei zwei CLIS-Patienten wurden die Elektroden neurochirurgisch über der linken frontalen Hemisphäre implantiert, beide Patienten sollten mit zwei unterschiedlichen Vorstellungen (z. B. Vorstellung einer Fingerbewegung und Vorstellung einer Beinbewegung) auf einfache Fragen mit „ja“ (Vorstellung einer Fingerbewegung) oder „nein“ (Vorstellung einer Beinbewegung) antworten. Trotz langer Trainingszeiten ergab sich bei keinem der beiden Patienten ein ausreichender Trainingserfolg, der eine brauchbare Kommunikationsrate von über 60–65 % der Antworten über einen längeren Zeitraum von Wochen ergab. Offensichtlich ist das Problem der Hirnkommunikation bei komplett eingeschlossenen Patienten kein methodisch-elektrophysiologisches Problem, sondern hängt mit Veränderungen der Lernprozesse, welche die Kontrolle von Hirnaktivitäten steuern, zusammen.

Löschung des zielgerichteten Denkens

Auf der Grundlage der lernpsychologischen Literatur muss man annehmen, dass im komplett eingeschlossenen Zustand alle zielgerichteten intentionalen Gedanken und Vorstellungen entweder einem teilweisen oder vollständigen Extinktionsprozess unterliegen: Alle Absichten und gedachten Intentionen werden in diesem Zustand nicht von der gewünschten Konsequenz gefolgt, was im Laufe von Wochen bis Monaten zum langsamen Verschwinden zielgerichteter Vorstellungen und intentionalen Denkens führen müsste. Denkbar wäre auch eine Art

Vergessens- und kognitiver Atrophieprozess, bei dem angesichts der Effektivität die allgemeine Intention und der Wille, Kontrolle über die soziale Umgebung auszuüben, verloren geht. Ein derartiger pathopsychologischer Vorgang hat natürlich auch ein Nachlassen oder Verschwinden kontrollierter Aufmerksamkeit, die ja für Willenshandlungen notwendig ist, zur Folge. Über einige Jahre wurde an einigen CLIS-Patienten mit verschiedenen elektroenzephalografischen Signalen die willentliche Steuerung und Auswahl von Buchstaben bzw. „Ja“-„Nein“-Antworten ohne Erfolg trainiert: Dabei zeigte sich allerdings auch, dass im Zustand des völligen Eingeschlossenseins der normale zirkadiane Rhythmus teilweise verloren geht und sich bei den Patienten (meist bei geschlossenen Augen) auch während des Tages und während der Trainingssitzungen kurze, aber häufige Schlafphasen und Phasen des Einnickens mit Phasen der Aufmerksamkeit abwechseln. Insgesamt zeigt das EEG in diesen Zuständen eine deutliche Verlangsamung, Frequenzen über 10 Hz verschwinden meist nach

längerem CLIS. Dies bedeutet, dass viele Kommunikationsversuche an den Vigilschwankungen scheitern müssen.

Denken und Bewegung

In dieser Situation wird die enge Verbindung von Denken und Bewegung in der Entwicklung kognitiver und sprachnaher Prozesse besonders deutlich. Bereits Aristoteles äußerte den Verdacht, dass intentionales Denken an die Entwicklung einer zielgerichteten, dem Willen unterworfenen Bewegung gebunden ist:

Seele (psychische Vorgänge) ist identisch mit der Produktion von Bewegung bei Tieren... Wir können von Bewegungen des Körpers auf ähnliche Bewegungen der Seele schließen... Die Denkprozesse und Vorstellungen der Seele sind wie Bewegung an Vermeidung und Annäherung geknüpft; und so ist es bei allen Arten von Bewegungen (Aristoteles 384–322 v. Chr.)

Im 19. Jahrhundert haben Carpenter und andere und schließlich William James diese Idee aus der Antike zu einer „motorischen Theorie des Denkens“ aus-

gebaut. Es mussten daher für CLIS-Patienten Versuchsarrangements erprobt werden, welche intentionale, willentliche Aufmerksamkeit und zielgerichtetes Denken umgehen. Wir entwickelten daher in unserem Laboratorium nach Zeiten langen Experimentierens eine Versuchsarrangements, welche auf reflexives, klassisches Konditionieren ohne verstärkte willentliche Aufmerksamkeitskonzentration funktionieren kann (s. unten). Weiterhin konnten wir in einer Serie von Untersuchungen mit Neurofeedback des BOLD-Effekts im funktionellen Kernspintogramm [2] zeigen, dass gesunde und kranke Personen die Veränderung der Hirndurchblutung einzelner umschriebener kortikaler und subkortikaler Areale mithilfe des funktionellen Kernspintogramms sehr viel schneller lernen als die Kontrolle neuroelektrischer Vorgänge und die Kontrolle des Elektroenzephalogramms. Wenngleich die Ursache für diese überlegene Kontrollierbarkeit unklar ist, könnte dies mit der Tatsache zusammenhängen, dass unsere Denkprozesse (sprich neuroelektrischen Vorgän-



WORLD
PRECISION
INSTRUMENTS
Instrumenting scientific ideas

New Stereotaxic Frame - Single Manipulator for Mice

This stereotaxic instrument is designed to use an adapter block to replace the traditional U-frame assembly.



502610 Frame for Mice

- No need for additional mouse adapter as required for U-frames
- Easier access to mouse than in U-frame
- Unique and light ear bars
- Lower cost than U-frames
- Dual manipulator optional
- Digital LED display optional

For more information please visit us at wpi-europe.com

World Precision Instruments Germany GmbH Tel +49 (0)30 6188845 E-Mail wpide@wpi-europe.com

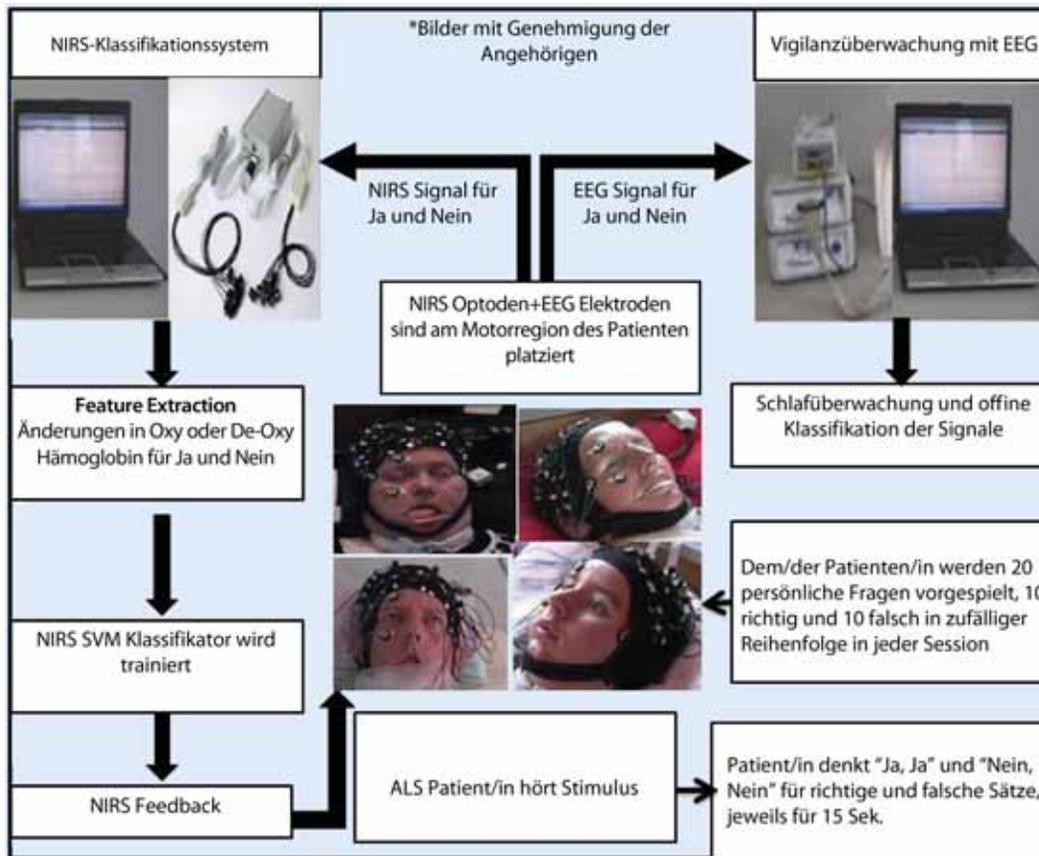


Abb. 3 ◀ Brain-Machine-Interface (BMI) für vollkommen eingeschlossene Patienten mit ALS (Amyotrophe Lateralsklerose). 4 CLIS Patienten (completely locked-in state). Das BMI-System besteht aus einem NIRS (Nah-Infrarot-Spektroskopie)-System (links) zur Klassifikation von „Ja“ und „Nein“-gedanklichen Antworten und (rechts) aus einem EEG-System, das bei Abfall der Vigilanz die Befragungssequenz unterbricht (s. Text für Erläuterung). Nach Chaudhary et al (under review)

ge der Nervenzellen) keine Sinnessysteme und Rezeptoren für ihre eigene Aktivität im Gehirn besitzen. Nervenzellen scheinen bezüglich der Rückmeldung über ihren eigenen Aktivitätszustand „immun zu sein“. Umgangssprachlich formuliert: Wir nehmen unsere Denkprozesse nicht wahr. Im Gegensatz dazu weist das Gefäßsystem des Gehirns umfangreiche Druck- und Flusssensoren auf, die das Gehirn kontinuierlich über den vaskulären Status auch der kleineren Blutgefäße informieren, sodass das Gehirn selbst über diese Rückmeldung den Flusszustand und damit Sauerstoff und Glukose-transport innerhalb enger Grenzen regulieren kann.

Ein BCI-System für vollständig Gelähmte

■ **Abb. 3** zeigt den Aufbau eines tragbaren BCI-Systems, wie es heute erfolgreich bei CLIS-Patienten eingesetzt wird: Es zeichnet sich durch reflexive, einfache Lernvorgänge und durch die Kontrolle der Durchblutung des Gehirns als entscheidenden Antwortparameter aus.

Da CLIS-Patienten nicht transportabel, künstlich ernährt und künstlich beatmet in familiärer Pflege sind, muss das BCI-System in der häuslichen Umgebung anwendbar sein. Zur Steuerung und Messung der Hirndurchblutung wird ein tragbares Nahinfrarot-Spektroskopiegerät verwendet (NIRS), welches Veränderungen der Oxygenierung und Deoxygenierung größerer Hirnareale über die Reflexion von Licht misst. Am Kopf des Patienten werden kleine Laser-Lichtquellen angebracht, das Licht durchdringt Kopfhaut und Schädeldecke und je nach Absorptionsgrad – bedingt durch die Durchblutung – wird die Reflexion des Lichtes aus der Kortexoberfläche über empfindliche Sensoren, welche die reflektierte Absorption messen, erfasst. Gleichzeitig registriert unser System die EEG-Hirnoszillationen und unterbricht den Kommunikationsprozess, wenn Anzeichen des Einschlafens oder Nachlassens der Vigilanz im EEG-Muster (üblicherweise Wellen mit einer Frequenz unter 5 Hz) festgestellt werden. Damit wird der Kommunikationsprozess auf Zeit-Einheiten beschränkt, in denen keine Ermüdung

oder Schlaf vorhanden ist. Das BCI-System besteht aus einfachen Fragen, welche der Patient „im Kopf“ reflektorisch mit „ja“ oder „nein“ beantworten soll. Vorerst erhält der Patient viele hunderte Fragen mit bekannter Antwort, meist Wissensfragen oder Fragen aus dem persönlichen Bereich („Berlin ist die Hauptstadt von Spanien“, „Berlin ist die Hauptstadt von Deutschland“). Die Veränderung der Oxygenierung auf diese Fragen werden über 15 s nach Beendigung der Frage erfasst und über lineare und nicht-lineare Klassifikationsalgorithmen der Unterschied in der Oxygenierung zwischen den Hirnantworten „ja“ und „nein“ berechnet. Zeigt sich über einen längeren Fragezeitraum eine Antwortgenauigkeit von über 70 % auf Fragen mit bekannter Antwort, können offene Fragen gestellt werden („Du möchtest umgedreht werden“, „Du hast Schmerzen?“). Naturgemäß kann bei einem völlig eingeschlossenen Patienten die Korrektheit der Antworten auf offene Fragen nicht mit absoluter Sicherheit erfasst werden, allerdings kann man mithilfe folgender Kriterien zumin-

dest annähernd die Korrektheit der Antworten bestimmen:

- die Antwort hat offensichtliche (face) Validität, z. B. der Patient hat eine offene Wunde, die Schmerzen verursacht und er antwortet auf die Frage „Hast Du Schmerzen?“ mit „ja“.
- die Angehörigen identifizieren aus der Kenntnis des Patienten die Korrektheit der Antwort
- zeitliche Stabilität: Die Frage, z. B. nach der Lebensqualität, wird über einen längeren Zeitraum mit derselben Antwort bedacht und
- interne Validität: Fragen mit ähnlicher semantischer Bedeutung (z. B. „Das Leben ist schön“ oder „Ich freue mich an jedem Tag“) werden konsistent mit derselben Antwort bedacht.

■ **Abb. 4** zeigt den Verlauf der mit Support Vector Machines (SVM) klassifizierten „ja“- und „nein“-Antworten der NIRS-Reaktion auf Fragen mit bekannter Antwort und offene Fragen im Laufe eines Jahres bei einer seit fünf Jahren

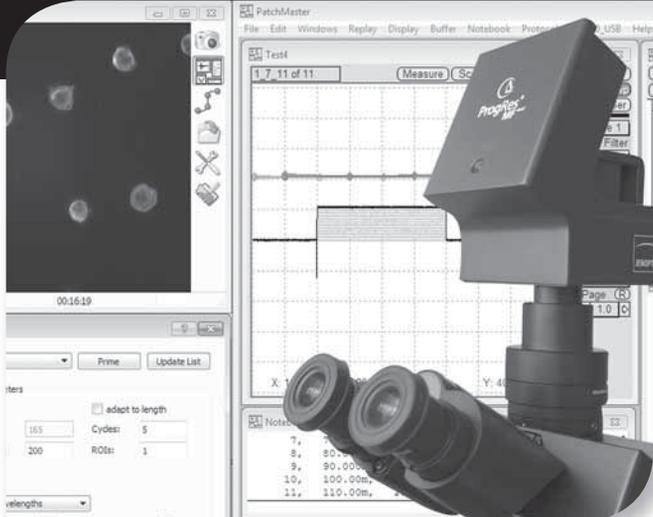
völlig eingeschlossenen Patientin, bei der ein auf EEG-Oszillationen basierendes BCI auch nach einem Jahr Training keine Kommunikationsgenauigkeit über 60 % ergeben hatte (De Massari et al. 2013). Wie ersichtlich, ist vor allem bei offenen Fragen, welche auch vital bedeutsame Inhalte abfragen, die Kommunikationsgenauigkeit, so weit sie bestimmt werden kann, über 70 %. Bis zum jetzigen Zeitpunkt wurden 6 CLIS-Patienten mit diesem System untersucht, bei allen ergaben sich befriedigende Kommunikationsergebnisse, sodass zumindest bei Patienten mit Amyotropher Lateralsklerose auch im Spätstadium der Erkrankung kein komplett eingeschlossener Zustand mit diesem System mehr auftreten kann ([4]; Chaudhary et al. – submitted).

Lebensqualität bei vollständig Gelähmten

Die Anwendung eines BCI-Systems bei CLIS-Patienten macht naturgemäß nur dann Sinn, wenn damit eine ausreichende

Lebensqualität in diesem schweren Krankheitszustand erreicht werden kann. Die Ergebnisse zu dieser Frage sind vollkommen eindeutig: Bei familiärer Pflege ist die Lebensqualität auch nach Einleitung der künstlichen Beatmung und künstlichen Ernährung bei Patienten mit ALS auch im LIS-Zustand gut bis sehr gut, bei den bisher untersuchten CLIS-Patienten wurden alle Fragen zu allen Zeitpunkten, welche positive oder negative Lebensqualität abfragen, mit positiver Lebensqualität beantwortet. Insgesamt wurden in unserem Laboratorium und in der Neurologischen Klinik von A. Ludolph in Ulm, welche über die größte ALS-Ambulanz in Süddeutschland verfügt, repräsentative Befragungen mit Lebensqualitäts-Fragebögen und einem neu entwickelten Depressions-Fragebogen an mehreren 100 ALS-Patienten in verschiedenen Stadien der Erkrankung durchgeführt, die alle zu dem Ergebnis kommen, dass die Lebensqualität von ALS-Patienten sich im Durchschnitt nicht von Gesunden unterscheidet. Allerdings zeigte

HEKA SmartLUX



The image shows a HEKA SmartLUX microscope system. On the left is a computer monitor displaying a software interface with a video feed of cells and various control panels. On the right is the physical microscope, which is a dark-colored unit with a lens and a camera attachment.

Electrophysiology Electrochemistry

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

→ **Combines Electrophysiology and Imaging**

→ **Direct Linkage of Electrophysiology and Imaging Data**



HEKA
a division of Harvard Bioscience, Inc.

www.heka.com

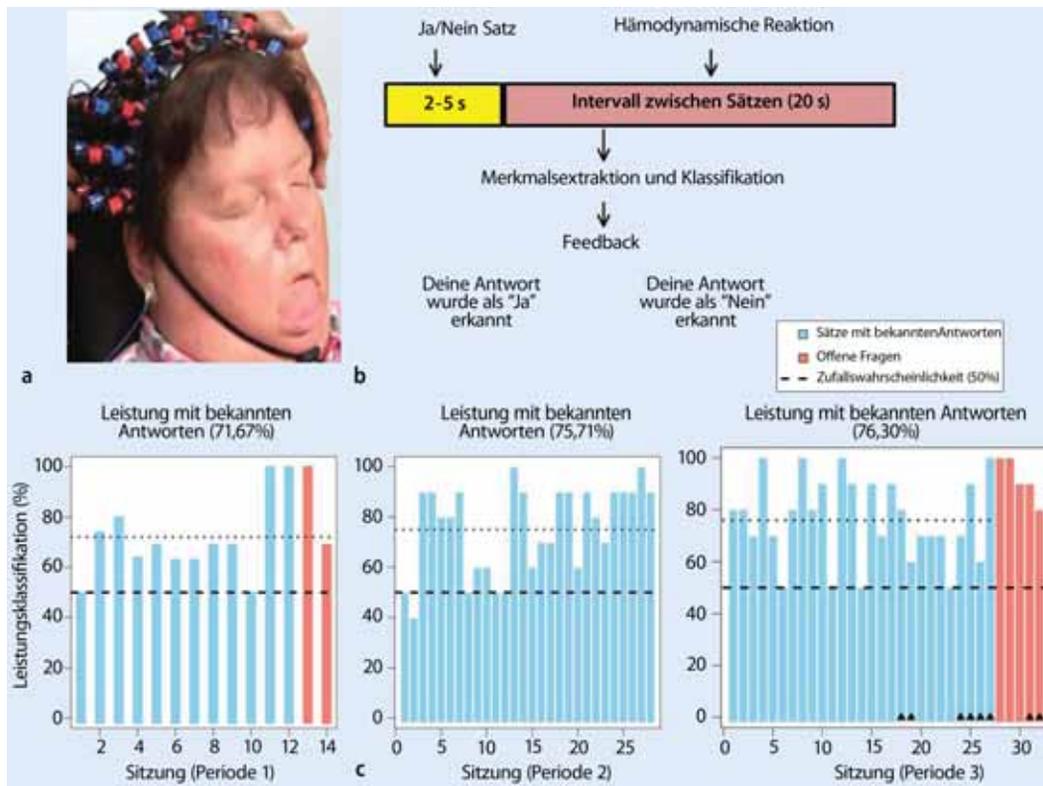


Abb. 4 ▲ Kommunikation mit dem NIRS-BMI-System einer CLIS-Patientin mit ALS über 3 Sitzungsperioden (*unten*) verteilt über ein Jahr. **a** Patientin W.F., vollkommen eingeschlossen seit 4 Jahren mit den Sensoren des NIRS-BMI (mit Genehmigung des Ehepartners). **b** Befragungssequenz: 2–5 s bekannte oder offene Fragen, danach 20 s Antwort mit „ja“ oder „nein“ zu denken. Danach erhält der Patient bei Fragen mit bekannten und offenen Fragen auditorisch Rückmeldung über seine gedachte Antwort. **c** Support Machine Classification (SVM) der gedachten Antworten auf der Grundlage der fronto-zerebralen Durchblutungsänderung gemessen mit NIRS. Ordinaten: Prozent richtiger Klassifikation mit je 20 Fragen mit bekannten Antworten (*blau*) und Fragen mit offenen Antworten („Das Leben ist schön“) (*orange*). Erläuterung siehe Text. Aus Gallegos-Ayala et al., *Neurology* 2014)

sich, dass die Beurteilung der Lebensqualität durch Familienangehörige und Pflegepersonal sowie das ärztliche Personal deutlich negativer ausfällt als die Beurteilung der Lebensqualität durch die Patienten selbst. Depressive Verstimmungen kommen außerordentlich selten vor, in einer Untersuchung an der Psychiatrischen Universitätsklinik Tübingen ergaben sich deutlich schlechtere Lebensqualitätsergebnisse für depressive Patienten als für ALS-Patienten.

Die potenziellen Ursachen für diese erstaunlich hohe Lebensqualität sind bisher ungenügend untersucht, bei den LIS- und CLIS-Patienten ist aber offensichtlich, dass diese Patienten nur in einem positiven familiären Kontext die künstliche Ernährung und künstliche Beatmung akzeptieren, sodass hier eine Vorselection insofern stattfindet, als nur solche Patienten untersucht werden, welche

in einer solchen positiven familiären Beziehung aufgehoben sind. Durch die Fokussierung und Einengung der Aufmerksamkeit auf die positive familiäre Interaktion ergibt sich naturgemäß eine positive Beurteilung der Lebensumstände. Weiterhin gehen wir experimentell dem Verdacht nach, dass die vollständige Lähmung der Muskulatur und die teilweise Löschung intentionaler willentlicher Motivation einen ausgeglichenen „entspannten“ Gehirnzustand bedingen. Das Gehirn erhält aus der Peripherie keine Rückmeldung über Spannungsveränderungen, sodass eine Aktivierung defensiver Abwehrsysteme unterbleiben muss. In einer Untersuchung mit positiven und negativen emotionalen visuellem und akustischem Material konnten wir feststellen, dass emotionales sensorisches Material von Patienten mit ALS deutlich positiver und weniger negativ emotional beurteilt

wird als von gesunden Kontrollpersonen. Weiterhin untersuchen wir zum jetzigen Zeitpunkt an CLIS-Patienten experimentell, inwieweit der Denk- und Vorstellungsprozess dieser Patienten sich auf ankommende sensorische emotionale Information fokussiert und nach außen gerichtete, reaktionsorientierte Vorstellungen auch im sprachlich-semantischen Bereich zunehmend der Löschung unterliegen. Auch dies könnte eine Antwort auf die scheinbar paradox gute Lebensqualität sein.

Brain-Machine Interfaces (BMI) und Rehabilitation des chronischen Schlaganfalls

Chronischer Schlaganfall ist die häufigste Ursache für dauerhafte Behinderung und entsprechende arbeitsökonomische Verluste. Ein Drittel der betroffenen Patien-

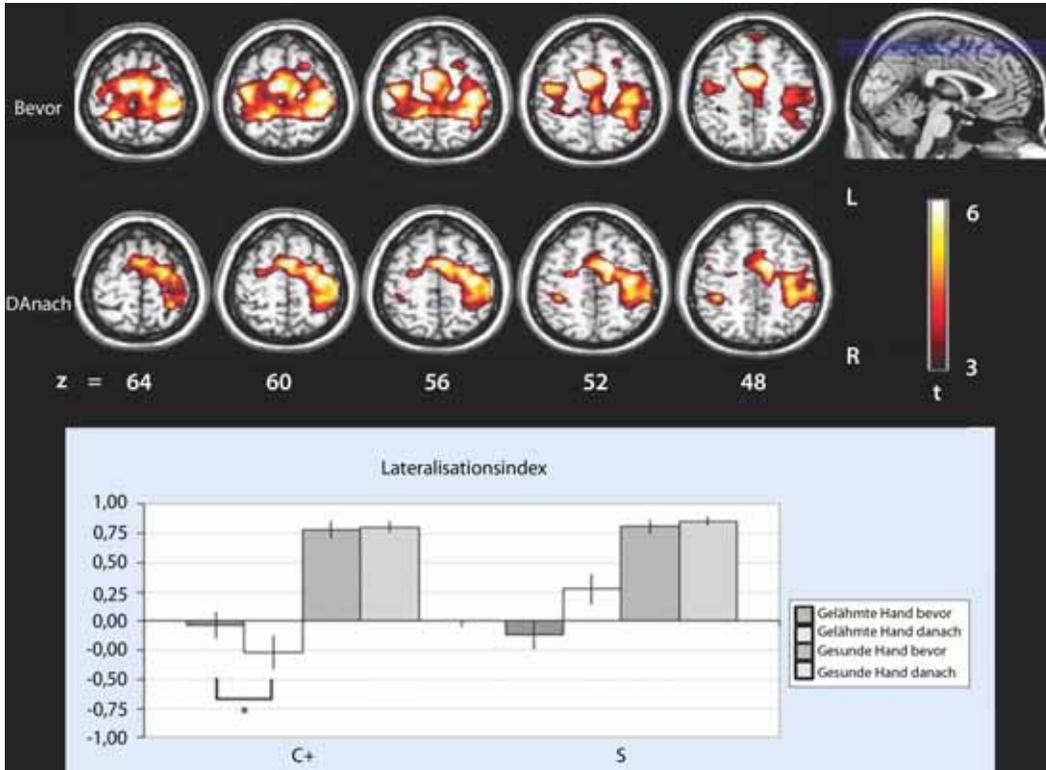


Abb. 5 ◀ Kortikale Reorganisation bei Schlaganfall vor und nach BMI-Training. BOLD-Antworten der Experimentalgruppe während versuchter Bewegung der betroffenen Hand vor und nach erfolgreichem BMI-Training. Man erkennt Lateralisierung der Aktivierung in Richtung der betroffenen Hemisphäre nach dem BMI-Training. Erläuterungen s. Text (aus Ramos et al., Ann. Neur. 2013)

ten erholen sich spontan, bei einem Drittel bleiben einseitige Lähmungen kontralateral der Läsion übrig. Ein Drittel erholt sich auch nach Jahren nicht, der betroffene Arm und Hand bleiben völlig gelähmt. Für Patienten mit Restbewegung in den Armen und Händen hat sich als die vielversprechendste und erfolgreichste Behandlungsmaßnahme die sogenannte „Constraint Movement Therapy“ (CMT) von Edward Taub (Wolf et al. 2006, The EXCITE trial) etabliert. Diese Therapie baut auf Experimenten an Primaten auf, bei denen nach Läsion der afferenten Bahnen aus der Peripherie, vor allem aus Hand und Arm, eine chronische „Nichtbenutzung“ des betroffenen Arms trotz intakter Motorik auffiel. Die Tiere benützen primär den gesunden Arm, da dieser zu dem gewünschten Reaktionserfolg führt und „vernachlässigen“ den Arm kontralateral zur betroffenen Hirnhemisphäre. In der psychologischen Fachliteratur wird dieses Phänomen als „Learned Non-Use“ bezeichnet. Durch Fixierung des gesunden Körperteiles, vor allem des Armes und der Hand über einen Zeitraum von mehreren Wochen wird das Tier bzw. die Person „veranlasst“, die verbliebenen Restbewegun-

gen der betroffenen gelähmten Hand zu realisieren und damit auch die Hirnareale, welche der Läsion benachbart sind, zumindest am motorischen Kortex wieder zu aktivieren. Das restliche Drittel von Patienten, die über keine Restbewegung der Hände verfügen und bei denen auch nach einem Jahr von Constraint Movement Therapy oder Physiotherapie keine Veränderung feststellbar ist, wiesen bisher keine dauerhaften Verbesserungen auf und mussten mit dieser schweren Behinderung auch schwere Einbrüche in Lebensqualität und Bewegungs- und Handlungsfreiheit hinnehmen.

Aufbauend auf den oben genannten Tier- und Humanversuchen mit der Steuerung peripherer Prothesen mit den Feuerraten motorischer Zellen vom motorischen Kortex wurde daher in unserem Laboratorium vorerst ein nicht-invasives BMI-System zur Hirnsteuerung einer Hand-Orthose entwickelt (Buch et al. 2012). Bereits 1969 hatte Eberhard Fetz an nicht-humanen Primaten gezeigt, dass diese Tiere relativ schnell (innerhalb von zwei Wochen täglichem Training) Rhythmus und Frequenz kortikaler Aktionspotenziale über positive Rückmeldung willentlich regulieren können. Die-

se Pionieruntersuchungen wurden dann am Menschen von Hochberg et al. und [3] an teilweise gelähmten Patienten mit Schlaganfall wiederholt. Die Patienten lernten mithilfe einer relativ kleinen Anzahl kortikaler Zellen, eine extrakorporale Prothese oder Kunsthand so zu bedienen, dass damit gerichtete Willenshandlungen wie Greifen, Trinken, Essen möglich wurde.

Diese Erkenntnisse wurden in unserem Laboratorium und in dem Laboratorium von Leonardo Cohen am National Institute of Health in Zusammenarbeit mit unserem Institut an Schlaganfallpatienten mit vollständiger Lähmung der Läsion gegenüber liegenden Körperseite umgesetzt. Dabei zeigte sich, dass die Patienten innerhalb von 20 h durchaus in der Lage sind, eine Orthose, die an der Hand und den Fingern befestigt ist, mithilfe ihrer Hirnaktivität im Elektroenzephalogramm so zu steuern, dass willentliches Öffnen und Schließen der Hand oder Vor- und Seitwärtsbewegungen des Armes möglich sind. Die Patienten erhalten Rückmeldung über die vom motorischen Kortex abgeleiteten Rhythmen von 8–13 Hz bzw. deren harmonische Frequenzen von ca. 22 Hz (sensomoto-

rischer Rhythmus, SMR). Sie lernen, graduell den sensomotorischen Rhythmus (SMR) durch das Denken einer willentlichen Bewegung zu reduzieren, und das Ausmaß der Reduktion bewegt die peripher befestigte Orthose und damit passiv die gelähmte Hand. Es zeigte sich allerdings nach den ersten Untersuchungen, dass trotz 80-90prozentiger korrekter Bewegungsdurchführung mithilfe des BMI und der fixierten Neuroprothese die gelernten Bewegungserfolge nicht auf die soziale Realität generalisierten: Die Patienten waren außerhalb des Laboratoriums nicht in der Lage, ohne an das BMI angeschlossen zu sein, den Behandlungserfolg zu realisieren. Aus diesem Grund wurde in einer weiteren kontrollierten Studie (Ramos et al. 2013) die Patienten der Experimentalgruppe trainiert, mithilfe der Desynchronisation des sensomotorischen Rhythmus Hand- und Armbewegungen zu steuern. Nach jeder BMI-Sitzung erfolgte ein intensives Training derselben Bewegung ohne Vorhandensein der technischen BMI-Hilfe. Mithilfe dieses verhaltensorientierten physiotherapeutischen Trainings konnten anhaltende Behandlungserfolge auch bei Patienten mit vollständiger Lähmung erreicht werden, die auch ein Jahr nach Abschluss der Behandlung stabil blieben.

■ **Abb. 5** zeigt die Hirnveränderungen dieser Patienten vor und nach erfolgreichem Abschluss des Trainings: Die mit funktioneller Magnetresonanztomografie gemessenen Durchblutungsänderungen zeigen vor der Behandlung, wie aus der Theorie des Learned Non-Use vorhergesagt, dass bei intendierten Handbewegungen beide Hirnhemisphären aktiviert werden, vor allem die gesunde Hemisphäre in einem verstärkten Ausmaß. Diese Aktivierung blockiert die Reorganisation und Neuaktivierung der betroffenen läsierten Hemisphäre. Nach der BMI-Behandlung „wandert“ die Aktivierung von der gesunden Hemisphäre wieder in die Umgebung der Läsion in die ipsiläsionale Hemisphäre, was mit dem dauerhaften Behandlungserfolg einhergeht. Dies bedeutet den ersten geglückten Behandlungsversuch im Rahmen einer kontrollierten Studie (die Kontrollgruppe mit nicht-kontingenter Rückmeldung der Hirnaktivität zeigt keine Effek-

te). Die Experimentalgruppe konnte nach Abschluss der Behandlung gezielt Finger- und Handbewegungen durchführen und bei einigen täglichen Verrichtungen deutliche Verbesserungen erreichen. Diese Untersuchung bestätigt die klinische Effektivität des BMI-Trainings, wenn es sicherstellt, dass die Behandlungserfolge auch außerhalb des Laboratoriums trainiert werden und zeigt erstmals einen anhaltenden Behandlungserfolg auch in der realen sozialen Umgebung bei chronischen Patienten ohne Restbewegung. Zum jetzigen Zeitpunkt laufen Untersuchungen, in denen dasselbe Prinzip über implantierte Mikroelektroden im motorischen Kortex eine deutlich gezieltere Finger- und Handbewegung erlaubt und – sofern die implantierten Elektroden im Gehirn des Patienten verbleiben –, auch ohne Training der Generalisation in der sozialen Umgebung mithilfe des „eingebauten“ BMIs die Bewegungen über Stimulation der betroffenen Muskeln vom Gehirn des Patienten gesteuert werden. Bei der Untersuchung von Ramos et al. zeigte sich auch, dass mit zunehmender Selbstkontrolle der Hirnaktivität und damit Wiedererlangung der willentlichen Kontrolle die „gesunden“ Muster von peripherer Aktivität der Hand- und Armmuskeln zurückkehrten, sodass zum späteren Zeitpunkt der Behandlung diese – wenn auch kleinen – elektromyografischen Veränderungen der Muskulatur wieder zur Steuerung der Bewegung verwendet werden könnten.

Ausblick

Die klinisch-experimentelle Forschung zum Brain-Computer Interface hat gezeigt, dass bei wohl definierten neurologischen Erkrankungen, bei denen klare Beziehungen zwischen veränderter Hirnaktivität und Bewegungskontrolle bestehen, wie bei der Amyotrophen Lateralsklerose, die vollständige Lähmung zur Kommunikation und beim Schlaganfall die von der Läsion ausgelöste Blockade der Übertragung des Bewegungsimpulses auf die Peripherie umgangen werden können. Die Ergebnisse sind besonders beim kompletten Locked-in Syndrom eindrucksvoll, als bisher die Vorstellung, dass ein wacher Geist in einem vollkommen ge-

lähmten, zur Kommunikation unfähigen Körper gefangen ist, Generationen beunruhigt hat. Diese Befürchtung scheint durch die Ergebnisse der BCI-Forschung beseitigt zu sein.

Sollten sich die Ergebnisse des BMI-Trainings am chronischen Schlaganfall bewähren und repliziert werden und mithilfe invasiver Eingriffe das BCI-System innerhalb des Körpers verbleiben können, so wäre damit ein wesentlicher Schritt in der dauerhaften Rehabilitation des Schlaganfalls gelungen.

Die Situation der klinischen BCI-Forschung ist weniger einfach – und in diesem kurzen Artikel nicht im Detail beschrieben – wenn BCI bei Verhaltensstörungen aus dem psychiatrischen und klinisch-psychologischen Bereich angewandt wird. Wenngleich die Selbstkontrolle des Gehirns bei einzelnen psychologischen Störungen wie der Aufmerksamkeitsstörung positive und replizierbare Ergebnisse erbrachte und Neurofeedback wiederholt im Zusammenhang mit psychiatrischen Störungen versucht wurde (so zum Beispiel in unserem Laboratorium bei Personen mit antisozialer Persönlichkeitsstörung und Kriminalität und sehr erfolgreich bei Epilepsie), so sind die Ergebnisse angesichts der komplexen Beziehungen zwischen Hirnveränderungen und Verhalten sehr viel weniger eindeutig. Auch hier wird die Entwicklung von Gehirn-basierten Trainingsmaßnahmen stark von der technologischen Entwicklung abhängen: Miniaturisierte, kabelfreie implantierbare Systeme zur Steuerung der Hirnkontrolle bzw. zur Stimulation einzelner Gehirnareale werden auch in diesem Bereich zu verbesserten Ergebnissen führen. Allerdings hat die invasive oder nicht-invasive BCI-Anwendung bei psychologisch-psychiatrischen Störungen nur dann einen Sinn, wenn sie im Kontext einer lernpsychologisch basierten Beeinflussung von Umgebungsveränderungen erfolgt und sich nicht an den gegenwärtigen starren diagnostischen Kategorien in der Psychopathologie orientiert.

Korrespondenzadresse

N. Birbaumer

Institut für Medizinische Psychologie und Verhaltensneurobiologie,
Universität Tübingen
Silberstr. 5, 72076 Tübingen
birbaumer@uni-tuebingen.de

Niels Birbaumer ist Seniorprofessor des Instituts für Medizinische Psychologie und Verhaltensneurobiologie der Universität Tübingen. Nach Psychologiestudium in Wien habilitierte er sich 1975 in Psychologie an der Universität München. Seit 1975 Professor für Klinische und Physiologische Psychologie, Universität Tübingen; 1986 bis 1988 Professor of Psychology, Pennsylvania State University, USA; ab 1993 an der Medizinischen Fakultät der Universität Tübingen. Mitglied der Akademie der Wissenschaften, Mainz und Leopoldina, Halle und Leibnizpreisträger der DFG. Seine Arbeitsgruppe befasst sich mit neuronalen Grundlagen und klinischen Anwendungen von Gehirn-Computer-Interfaces (BCI), Neuroprothesen und Lernprozessen der Selbstregulation des Gehirns.

Danksagung. Mit Förderung der Deutschen Forschungsgemeinschaft (DFG, Koselleck-Projekt), Neuroarbeitswissenschaft Baden-Württemberg und EMOIO-Projekt (BMBF Nr. 16SV7196), Stiftung Volkswagenwerk (VW), Eva und Horst Köhler-Stiftung, Baden-Württemberg-Stiftung, LUMINOUS EU-Horizon 2020 Grant Nr. 686764, Motor Brain-Interchange (MOTORBIC CorTec) BMBF FKZ 13G0053.

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

Literatur

1. Birbaumer N, Ghanayim N, Hinterberger T, Iversen I, Kotchoubey B, Kübler A, Perelmouter J, Taub E, Flor H (1999) A spelling device for the paralysed. *Nature* 398:297–298
2. Birbaumer N, Ruiz S, Sitaram R (2013) Learned regulation of brain metabolism. *Trends Cogn Sci* 17(6):295–302
3. Collinger JL, Wodlinger B, Downey JE, Wang W, Tyler-Kabara EC, Weber DJ, McMorland AJ, Velliste M, Boninger ML, Schwartz AB (2013) High-performance neuroprosthetic control by an individual with tetraplegia. *Lancet* 381(9866):557–564

4. Gallegos-Ayala G, Furdea A, Takano K, Ruf CA, Flor H, Birbaumer N (2014) Brain communication in a completely locked-in patient using bedside near-infrared spectroscopy. *Neurology* 82:1–3
5. Hochberg LR, Serruya MD, Friehs GM, Mukand JA, Saleh M, Caplan AH, Branner A, Chen D, Penn RD, Donoghue JP (2006) Neuronal ensemble control of prosthetic devices by a human with tetraplegia. *Nature* 442:164–171

Komplexe Darstellung mit Praxisbezug



H.-C. Hansen (Hrsg.)

Bewusstseinsstörungen und Enzephalopathien

Diagnose, Therapie, Prognose

- Synkope, Koma, Stupor, Delir – welches Ursachenspektrum steckt dahinter? Was tun bei einem enzephalopathischen Auslöser?
- Das erste deutschsprachige Werk, das die Störungsgruppe der Enzephalopathien zusammenhängend und praxisnah behandelt
- Mit zahlreichen Übersichten und Tabellen: Differenzialdiagnostik, Therapie, Verlauf und Prognose

2013. XIX, 437 S. 80 Abb. in Farbe. Geb.

€ (D) 99,99 | € (A) 102,79 | * sFr 124,50

ISBN 978-3-642-36914-8 (Print)

€ (D) 79,99 | € (A) 79,99 | * sFr 99,50

ISBN 978-3-642-36915-5 (eBook)



GABA_A-Rezeptorsubtypen: Strukturelle Vielfalt gibt Hoffnung auf neue Therapiekonzepte

Einleitung

GABA (gamma-Aminobuttersäure) ist der häufigste Neurotransmitter im Zentralnervensystem erwachsener Säugetiere, aber auch Botenstoff in vielen nicht-neuronalen Geweben. Die GABA-Wirkung wird von ionotropen GABA_A-Rezeptoren und metabotropen GABA_B-Rezeptoren vermittelt. GABA_A-Rezeptoren sind GABA-aktivierte Chloridkanäle. Sie bestehen aus fünf Untereinheiten (siehe **Abb. 1**) und sind der Angriffspunkt vieler klinisch bedeutsamer Medikamente [1]. Barbiturate, neuroaktive Steroide, sowie manche Allgemeinanästhetika und Benzodiazepine sind einige der Substanzgruppen, die über GABA_A-Rezeptoren wirken (**Exkurs 1**). Die Existenz von multiplen Liganden-Bindestellen auf den Rezeptoren sowie von einer Vielzahl an GABA_A-Rezeptorsubtypen trägt zu ihrer hoch komplexen Pharmakologie bei.

GABA_A-Rezeptoren sind die häufigsten hemmenden Rezeptoren des Zentralnervensystems. In Abhängigkeit von der intrazellulären Chloridkonzentration können GABA_A Rezeptoren aber auch erregend wirken. Insgesamt kodieren 19 Gene für GABA_A-Rezeptoruntereinheiten (alpha1-6, beta1-3, gamma1-3, delta, epsilon, theta, pi, rho1-3). Die Rezeptoren selbst bestehen aus fünf Untereinheiten und gehören gemeinsam mit dem nikotinischen Acetylcholin-Rezeptor (nAChR), dem Serotonin Typ 3 (5-HT₃)-Rezeptor, dem Glycin-Rezeptor, dem Acetylcholin-bindenden Protein (AChBP), den bakteriellen Proteinen GLIC und ELIC, sowie dem Glutamat-ak-

tivierten Chloridkanal (GluCl) von *Caenorhabditis elegans* zur Familie der pentameren Liganden-gesteuerten Ionenkanäle, die auch als cys-loop-Rezeptoren bekannt sind [1]. Alle cys-loop-Rezeptoruntereinheiten zeigen eine gemeinsame Domänenstruktur: Eine N-terminale Domäne, die den namensgebenden cys-loop und Liganden-Bindestellen für den Transmitter oder allosterische Modulatoren beinhaltet; eine Transmembrandomäne (TM) die vierhelikale Segmente beinhaltet (TM1-4); und eine zwischen TM3 und TM4 zwischengeschaltete intrazelluläre Domäne (ICD, siehe **Abb. 1**). Die Transmitter-Bindestellen kommen in dieser Rezeptorfamilie an den extrazellulären Interfaces zwischen zwei Untereinheiten zu liegen, wobei die eine als „*principal subunit*“ und die andere als „*complementary subunit*“ bezeichnet wird. Die *principal subunit* befindet sich bei der Transmitter Bindestelle per Konvention mit ihrer „plus“-Seite, die *complementary subunit* hingegen mit der „minus“-Seite am Interface (**Abb. 1**). Jede Untereinheit steuert mehrere diskontinuierliche Segmente zum Interface bei, diese sind als „*loops*“ A bis G bekannt (**Abb. 1**). Auch in der Transmembrandomäne spricht man von der plus-Seite, die von Teilen der TM2 und TM3 der *principal subunit*, und der minus-Seite, die von Teilen der TM2 und TM1 der *complementary subunit* gebildet wird (**Abb. 1**).

Bei den häufigsten GABA_A-Rezeptoren (**Exkurs 2**) mit dem in **Abb. 1** gezeigten Aufbau befindet sich die GABA-Bindungsstelle an dem Interface, das durch die plus-Seite der beta und die minus-Seite der alpha-Untereinheit gebil-

det wird. Es gibt in diesem Rezeptor zwei GABA-Bindungsstellen. Die Benzodiazepin-Bindungsstelle befindet sich in einer homologen Position am Interface zwischen der plus-Seite der alpha- und der minus-Seite der gamma-Untereinheit. Die erst unlängst von unserer Arbeitsgruppe identifizierte Bindungsstelle am alpha + beta-Interface kann von Pyrazoloquinolinonen genutzt werden [1]. Für das gamma + beta-Interface sind bisher noch keine Liganden bekannt. Die Bindung von GABA an seine beiden Bindungsstellen führt zu einer Konformationsänderung, die den Chloridkanal des Rezeptors öffnet. Die Bindung von Benzodiazepinen an die Benzodiazepin-Bindungsstelle, oder der Pyrazoloquinolinone an die Bindungsstelle am alpha + beta-Interface führt zu keiner direkten Öffnung des Chloridkanals. Allerdings können sowohl die Benzodiazepine als auch die Pyrazoloquinolinone durch die von ihnen ausgelöste Konforma-

Abkürzungsverzeichnis

| | |
|-------|---|
| nAChR | Nikotinischer Acetylcholin Rezeptor |
| AChBP | Acetylcholin bindendes Protein |
| GluCl | Glutamatgesteuerter Chloridkanal |
| 5HT | 5-Hydroxytryptamin (Serotonin) |
| GLIC | <i>Gloeobacter violaceus</i> ligand gated ion channel |
| ELIC | <i>Erwinia chrysantemi</i> ligand gated ion channel |
| ICD | Intrazelluläre Domäne |
| TM | Transmembran |

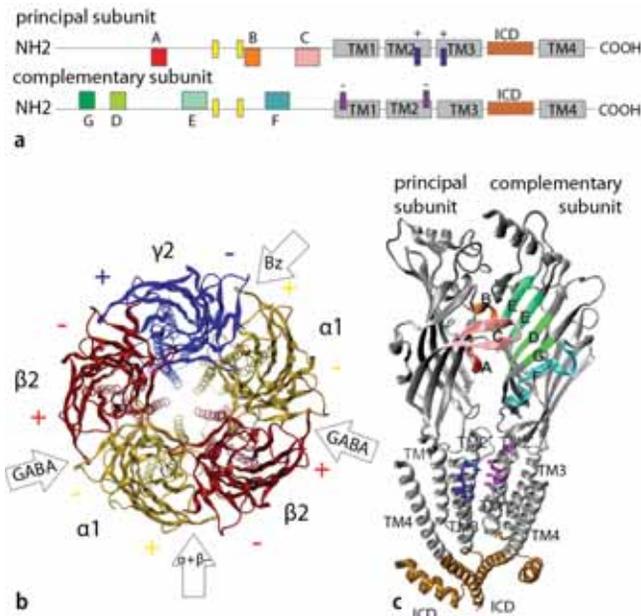


Abb. 1 **a** Lineares Schema der Primärstruktur von GABA_A-Rezeptoruntereinheiten, mit der Lage der Interface-bildenden Segmente A bis G der *principal*- und *complementary* Untereinheiten, der Lage der disulfid-bildenden namensgebenden Cysteine (gelbe Balken), den vier Transmembrandomänen (TM1-4) mit der Lage ihrer interface-bildenden plus- und minus-Segmente, und der intrazellulären Domäne (ICD). **b** Pentamerer Aufbau des häufigsten GABA_A-Rezeptors, bestehend aus zwei alpha1-, zwei beta2- und einer gamma2-Untereinheit, Sicht von extrazellulär, basierend auf einem Homologiemodell nach der Kristallstruktur von Miller und Aricescu [12]. Diese Struktur hat keine intrazelluläre Domäne. Die fünf perspektivisch gezeigten „Backbone“-Helices sind die fünf TM2- Helices, die den Chloridkanal bilden. Weiter ist die Lokalisation der GABA, Benzodiazepin (BZ) und alpha + beta- Bindestellen der extrazellulären Interfaces durch Pfeile angedeutet. Die + und – Seite der Untereinheiten ist außen markiert. **c** Blick von der Seite auf ein Homologiemodell basierend auf der Kristallstruktur von Miller und Aricescu mit der Intrazellulärdomäne basierend auf der Kristallstruktur des 5-HT₃-Rezeptors. Gezeigt sind eine *principal* und eine *complementary* Untereinheit mit den extrazellulären loops (rosa, orange, rot, Grüntöne, cyan) und der plus (blau) und minus (violett) Seite des transmembran-Interfaces sowie den intrazellulären Domänen im gleichen Farbcode wie in **a** dargestellt

tionsänderung des Rezeptors die Wirkung der GABA am Rezeptor modulieren (verstärken oder vermindern).

Die erwähnten Bindungsstellen unterscheiden sich grundlegend von den Bindungsstellen für Barbiturate, Steroide oder Anästhetika, die sich im Transmembranbereich der Rezeptoren befinden. Niedrige Konzentrationen dieser Substanzen führen zu einer allosterischen Verstärkung der GABA -Wirkung, wohingegen hohe Konzentrationen den Chloridkanal direkt auch in Abwesenheit von GABA öffnen. Barbiturate, Steroide und Anästhetika sind also bei Überdosierung auf Grund dieses GABA-mimetischen Effekts wesentlich toxischer als Benzodiazepine.

Je nach Struktur der Liganden kann die Bindung an die einzelnen Bindungsstellen Konformationsänderungen auslösen, die die Wirkung der GABA verstärken (positive allosterische Modulation) oder re-

duzieren (negative allosterische Modulation). Liganden, die keine oder nicht ausreichende Konformationsänderungen bewirken, sind sogenannte Null-Modulatoren. Sie haben zwar selbst keine direkte Wirkung auf den Rezeptor, können aber die Wirkung von positiven oder negativen Modulatoren hemmen – wie Flumazenil, das bei Benzodiazepin-Überdosierung als Antagonist verabreicht wird. Derartige bi-direktionale Wirkungen von Liganden kommen nicht nur bei den Liganden der Benzodiazepin -Bindungsstelle vor, bei denen es positive, negative oder Null-Modulatoren gibt, sondern wahrscheinlich auch bei Liganden für andere Bindungsstellen des Rezeptors. Ein eindeutiger Beweis für diese Annahme konnte jedoch aufgrund eines Mangels an Null-Modulatoren, die für die betreffenden Bindungsstellen selektiv sind, bisher nicht erbracht werden.

Subtyp selektive Liganden als therapeutisches Potenzial der Zukunft

Die bislang klinisch zugelassenen Wirkstoffe, die an GABA_A-Rezeptor-Bindestellen ihre therapeutische Wirkung entfalten, interagieren alle mit mehreren Rezeptorsubtypen – d. h. sie müssen als unselektiv, oder teilweise selektiv für größere Pools an Rezeptoren betrachtet werden: Benzodiazepine beispielsweise wirken an Rezeptoren, die eine alpha1-, alpha2-, alpha3- oder alpha5- Untereinheit, benachbart von einer gamma –Untereinheit, beinhalten (Exkurs 1 und Abb. 1). Heute weiß man auf Grund von Studien mit teilweise selektiven Substanzen und genetisch manipulierten Tieren, dass Rezeptoren dieser vier alpha-Subtypen unterschiedliche *in vivo* Effekte verursachen. Sedierende und schlafanstoßende Wirkungen werden hauptsächlich von alpha1-Rezeptoren vermittelt, während sowohl anxiolytische, als auch anti-hyperalgetische Wirkungen über alpha2-hältige Rezeptoren erzeugt werden können [4]. Angstlösende Medikamente, die nicht müde machen, oder Medikamente gegen pathologische Schmerzen, sollten also nach Möglichkeit eine starke Wirkung über alpha2-haltige Rezeptoren, aber eine möglichst schwache oder gar keine Wirkung über alpha1-haltige Rezeptoren ausüben. Rezeptoren, die alpha5-Untereinheiten enthalten, ermöglichen die bi-direktionale Modulation von gewissen kognitiven Prozessen. Ein negativ allosterischer Modulator dieser Rezeptoren wird derzeit in klinischen Studien an Patienten mit Down -Syndrom untersucht [4].

Auch die vergleichsweise kleine Population an delta-hältigen Rezeptoren kristallisiert sich zu einem interessanten Rezeptorpool heraus, der auf Grund hoher Sensitivität für Steroide viele hormonabhängige Funktionen des limbischen Systems und des Neokortex beeinflusst. Substanzen, die den einen oder anderen Subtyp all dieser Rezeptoren selektiv ansprechen, sollten daher eine wesentlich spezifischere Wirkung haben als die bisher verwendeten Medikamente. Die möglichen Implikationen in der Entstehung und Behandlung von neuropsychiatrischen Er-

krankungen sind Gegenstand intensiver Forschung [5].

Jüngere Entwicklungen haben auch GABA_A-Rezeptoren in nicht-neuronalen Zellen im Brennpunkt des Interesses. GABA_A-Rezeptoren außerhalb des ZNS findet man im autonomen Nervensystem und in endokrinen und reproduktiven Organen [6], in den β -Zellen des Pankreas [7], in Zellen des Immunsystems [8] und in Epithel- und glatten Muskelzellen der Atemwege [9]. So konnte unlängst gezeigt werden, dass experimentelle Benzodiazepine, die präferenziell alpha5-haltige Rezeptoren modulieren, eine relaxierende Wirkung auf kontrahierte Bronchialmuskulatur ausüben und auf intrazelluläres Ca²⁺ Einfluss nehmen [9]. Derartige Substanzen könnten daher als Asthmadikamente Verwendung finden. GABA_A-Rezeptoren kommen aber auch in vielen Tumoren vor und scheinen in der Lage zu sein, das Tumorstadium zu beeinflussen. Aus all diesen Studien ergeben sich Rezeptorsubtypen, die hoch spezifische Funktionen in Zellen neuronalen und nicht-neuronalen Typs ausüben und deren selektive Liganden enormes therapeutisches Potenzial versprechen.

Struktur der GABA_A-Rezeptoren und verwandter cys-loop-Rezeptoren

Viele der pharmakologischen und global-strukturellen Eigenschaften von Rezeptorsubtypen waren bereits vor strukturellen Studien mit atomistischer Auflösung gut bekannt, wie die Lokalisation der GABA- und Benzodiazepine-Bindestellen an spezifischen extrazellulären Interfaces zwischen Untereinheiten (Abb. 1). Strukturelle Details wie auch die Lokalisation vieler anderer allosterischer Bindestellen waren jedoch lange unbekannt. Daher war auch die Entdeckung von Substanzen mit subtyp-spezifischen Wirkungen weitgehend das Ergebnis von breit angelegten Screens. Manchmal half auch der Zufall, und nur in geringem Umfang waren diese Entdeckungen hypothesengesteuert. Seit die erste Kristallstruktur eines homologen Proteins im Jahre 2001 veröffentlicht wurde [10], gibt es Bemühungen, Bindestellen auf der atomistischen Ebene durch Homologiemodelle zu simulieren.

Neuroforum 2015 · 21:144–151 DOI 10.1007/s12269-015-0025-1
© Springer-Verlag Berlin Heidelberg 2015

M. Ernst · W. Sieghart

GABA_A-Rezeptorsubtypen: Strukturelle Vielfalt gibt Hoffnung auf neue Therapiekonzepte

Zusammenfassung

GABA_A-Rezeptoren sind Liganden-gesteuerte Chloridionenkanäle, die aus fünf Untereinheiten bestehen und durch GABA geöffnet und von vielen klinisch wichtigen Medikamenten moduliert werden können. Diese Rezeptoren kommen im Nervensystem vor, wurden aber auch in peripheren Geweben gefunden, wo ihre Funktion weitgehend unbekannt ist. Die Existenz einer Vielzahl von Rezeptorsubtypen, die sich in ihrer Untereinheitszusammensetzung unterscheiden, resultiert in einer Vielzahl von homologen Liganden-Bindestellen mit variabler Ähnlichkeit zueinander.

Kristallstrukturen homologer Proteine, so wie eines GABA_A-Rezeptorsubtyps, haben

in Verbindung mit Homologiemodellen Einblicke in die Lokalisation von Bindestellen ermöglicht, wobei einige der Bindestellen bereits experimentell verifiziert werden konnten. Für viele Liganden dieser Rezeptoren sind die Bindestellen jedoch noch nicht bekannt. Wir geben einen Überblick über die Funktion verschiedener GABA_A-Rezeptorsubtypen und diskutieren die strukturellen Gegebenheiten sowie die experimentelle Evidenz für Wirkprinzipien, die erhebliches therapeutisches Potenzial haben könnten.

Schlüsselwörter

GABA_A-Rezeptor · Subtypen · Struktur · Bindestelle · Allosterische Modulation

GABA_A receptor subtypes: structural variety raises hope for new therapy concepts

Abstract

GABA_A receptors are ligand-gated chloride ion channels composed of five subunits that can be opened by GABA, and modulated by multiple drugs, some of utmost clinical importance. GABA_A receptors occur in neurons as at non-neuronal sites in the brain as well as in peripheral tissues where their function is largely unknown. The existence of multiple GABA_A receptor subtypes with distinct subunit composition leads to multiple homologous binding sites which share different degrees of similarity.

Crystal structures of proteins homologous to GABA_A receptors and of a GABA_A receptor subtype, combined with homology modeling

studies, have provided insights into the possible location of drug interaction sites. Some of these sites have been confirmed by experimental studies. For many receptor ligands, however, binding sites are not yet known. Here we will briefly review the function of distinct types of GABA_A receptors and provide structural insights and experimental evidence on binding sites for ligands that could be of considerable clinical interest.

Keywords

GABA_A receptor · Subtypes · Structure · Binding sites · Allosteric modulation

Solche Modelle wurden auch von uns erfolgreich verwendet, um das extrazelluläre alpha+/beta-Interface zu untersuchen, und um Liganden-Bindestellen mittels *in silico docking* zu studieren [11]. Während die ersten Kristallstrukturen von weit entfernten Homologen (< 20 % Sequenzidentität) stammten, hat die Entwicklung nun mit der ersten GABA_A-Rezeptor-Kristallstruktur [12] einen Meilenstein erreicht, der Anlass zu großer Hoffnung gibt, bald strukturgeleitete Liganden für spezifische Rezeptorsubtypen entwickeln zu können.

Welche Bindestellen zeigen subtyp-spezifische Strukturmerkmale? Da bisher nur ein einziger GABA_A-Rezeptorsubtyp kristallisiert wurde, stützen sich alle Aussagen über Unterschiede zwischen Subtypen auf Sequenzdaten sowie auf Homologiemodelle. Die bisher am besten untersuchten Bindetaschen der GABA_A-Rezeptoren befinden sich an den extrazellulären Interfaces zwischen der *principal subunit* und deren *loops A, B und C* und der *complementary subunit* und deren *loops D, E, F und G*, sowie an den Transmembraninterfaces zwischen den *principal segments* von TM 2,3 und den *comple-*

Exkurs 1 Klinische Pharmakologie von GABA_A-Rezeptoren

Medikamente, die über GABA_A-Rezeptoren wirken, wurden schon lange bevor diese Rezeptoren identifiziert worden waren, klinisch verwendet. So wurde das erste Barbiturat, die 5,5-Diethylbarbitursäure unter dem Namen Veronal bereits im Jahre 1903 von Merck als Schlafmittel auf den Markt gebracht. Die Barbiturate haben dosisabhängig zuerst sedierende, dann hypnotische und schließlich narkotische Wirkung. Daneben wirken sie auch antikonvulsiv. In niedrigen Konzentrationen verstärken sie die Wirkung von GABA an GABA_A-Rezeptoren. In höheren Konzentrationen können sie diese Rezeptoren auch direkt aktivieren. In noch höheren Konzentrationen wirken Barbiturate aber auch auf glutamaterge AMPA-Rezeptoren und spannungsabhängige Natriumkanäle. Aufgrund ihrer hohen Toxizität bei Überdosierung sind Barbiturate seit 1992 in Deutschland und in der Schweiz nur mehr für bestimmte klinische Anwendungen zugelassen.

Das häufige Auftreten von Angsterkrankungen führte dazu, dass schon früh nach Substanzen gesucht wurde, die Angst bekämpfen können. Das vermutlich älteste Anxiolytikum ist der Alkohol, der auch heute noch dazu verwendet wird, sich Mut anzutrinken, bzw. Sozialphobie durch einen Eröffnungstrunk bei Einladungen und Empfängen zu bekämpfen. Alkohol verstärkt in niedrigen Dosen die Wirkung von GABA auf GABA_A-Rezeptoren und löst dadurch die Anxiolyse aus. Einzelne Rezeptorsubtypen scheinen durchaus unterschiedlich stark auf Alkohol zu reagieren. Alkohol greift an GABA_A-Rezeptoren über mehrere Bindungsstellen an, deren Lokalisation noch nicht restlos geklärt ist. In höheren Konzentrationen werden in zunehmendem Maße alle GABA_A-Rezeptoren, aber auch andere Transmittersysteme durch Alkohol moduliert, was zu Sedierung, schlafanstoßender Wirkung und Anästhesie führt. In noch höheren Konzentrationen interagiert Alkohol mit vielen anderen Proteinen und Systemen und entwickelt eine vom GABA-System unabhängige Gewebstoxizität.

Neben Alkohol und Barbituraten wurden aber auch Methaqualon, Meprobamat und Allgemeinanästhetika wie Chloralhydrat als Anxiolytika verwendet. Alle diese Substanzen scheinen auch auf GABA_A-Rezeptoren zu wirken, sie waren aber aufgrund ihrer stark sedierenden Wirkung zur Behandlung von Angsterkrankungen nicht geeignet. Die zufällige Entdeckung der anxiolytischen Wirkung des Benzodiazepins Chlordiazepoxid durch die Firma Hoffmann La Roche führte dann zu einer wesentlich spezifischeren Behandlung dieser Erkrankungen und ab 1960 zu einer raschen klinischen Einführung von Librium, Valium und anderer Benzodiazepinen. Die Benzodiazepine wurden aufgrund ihrer anxiolytischen, antikonvulsiven, Muskel-relaxierenden und sedativ-hypnotischen Wirkung bald die am häufigsten verschriebenen Medikamente der damaligen Zeit. Erst 15 Jahre nach ihrer Einführung in die Klinik häuften sich Hinweise darauf, dass diese Substanzen über die Benzodiazepin-Bindungsstelle von GABA_A-Rezeptoren wirken, die sich an der extrazellulären Kontaktstelle (Interface) zwischen einer alpha- und einer gamma-Untereinheit befindet (alpha + gamma-, siehe [Abb. 1](#)). Die klassischen Benzodiazepine können nicht oder nur wenig zwischen verschiedenen GABA_A-Rezeptoren, die aus alpha-, beta- und gamma-Untereinheiten bestehen, unterscheiden, und haben somit auch alle eine relativ ähnliche Wirkung. Benzodiazepine, die eine relativ hohe Selektivität für bestimmte Rezeptorsubtypen besitzen ([Exkurs 2](#)), wurden zwar entwickelt, sind jedoch noch nicht für die klinische Anwendung zugelassen.

Inzwischen wurden an die hundert verschiedene Substanzklassen identifiziert, die über die Benzodiazepin-Bindungsstelle der GABA_A-Rezeptoren wirken. Manche dieser Substanzen werden schon klinisch angewandt. Das bekannteste davon ist Zolpidem, das (in Österreich unter dem Handelsnamen Ivadal) als Schlafmittel vermarktet wird. Während Zolpidem eine gewisse Rezeptor-Subtypenselektivität besitzt, ist das bei den strukturell nicht verwandten Substanzen Zopiclon, Zaleplon oder Divaplon, die ebenfalls über die Benzodiazepin-Bindungsstelle von GABA_A-Rezeptoren wirken, nicht der Fall.

Auch endogene Neuro-Steroide, wie Allopregnanolon, können GABA_A-Rezeptorsubtypen mit unterschiedlicher Potenz modulieren. Dies könnte zu den Stimmungsschwankungen im Zuge der Pubertät und des weiblichen Hormonzyklus, sowie auch während und nach der Schwangerschaft beitragen. Die Steroide wirken über mehrere Steroid-Bindungsstellen im Transmembranbereich der GABA_A-Rezeptoren. In niedrigen Konzentrationen verstärken sie die Wirkung von GABA, in höheren Konzentrationen können sie GABA_A-Rezeptoren aber auch direkt aktivieren. Synthetische Steroide werden als Anästhetikum (Alfaxalone) oder Antiepileptikum (Ganaxalone) verwendet.

Auch einige Inhalationsanästhetika, wie Chloroform, Isofluran oder Halothan und einige intravenöse Anästhetika, wie Etomidat oder Propofol wirken über Bindungsstellen im Transmembranbereich von GABA_A-Rezeptoren.

mentary segments von TM 1,2 ([Abb. 1](#)). Weitere Bindestellen im extrazellulären und Transmembranbereich wurden in der Literatur für verschiedenste Substanzen beschrieben, werden aber hier nicht berücksichtigt.

Zur Frage von subtyp-spezifischen Bindemotiven zeigt ein Sequenzvergleich der an Interface-Bindestellen beteiligten Abschnitte der 19 GABA_A-Rezeptor-Untereinheiten, dass die größte Sequenzvariabilität in den extrazellulären loops

C und F liegt. Daraus ergibt sich, dass grundsätzlich jedes extrazelluläre Interface einzigartig ist, und daher auch mehr oder weniger selektive Liganden beherbergen kann, wenn die Sequenzvariabilität auch in entsprechend unterschiedlicher Struktur resultiert. Beispiele dafür sind experimentelle Benzodiazepine, wie das deutlich alpha5-präferierende SH-053-2'F-R-CH₃ [4], oder der unlängst von unserer Arbeitsgruppe identifizierte und exquisit alpha6/beta2,3 selektive Ligand „compound 6“ [1] der über die alpha6+beta2,3- Bindestelle wirkt.

Die Bindetasche am Interface in der Transmembrandomäne zeigt deutlich weniger Variabilität innerhalb der Untereinheitsklassen, ist aber ausreichend variabel zwischen den Klassen, sodass auch diese Bindestelle geeignet scheint, um Pools an Rezeptoren anzusprechen. So ist z. B. die Sequenz der Bindetaschen bildenden Segmente der theta, epsilon und pi Untereinheiten auf den TM-plus Segmenten für jede dieser Untereinheiten typisch, und verschieden von allen anderen. Daher birgt auch diese Bindetasche Potenzial für die Erkennung von Rezeptorsubtypen durch selektive Wirkstoffe.

Kann die strukturelle Variabilität in Bindetaschen aus den Kristallstrukturen vorhergesagt werden? Für alle Kristallstrukturen werden hier immer die 4 letter identifiers der Protein database (PDB, www.rcsb.org) angegeben. Die bisher einzige Struktur der GABA_A-Rezeptoren, die des beta3-Homopentamers ([12], 4COF) beinhaltet am extrazellulären Interface keine GABA-Bindestelle, sondern eine Bindestelle für den synthetischen Agonisten Benzamidin und für Histamin [1]. Obwohl noch keine Strukturen anderer Subtypen verfügbar sind, ermöglicht eine Analyse der Kristallstrukturen anderer homologer Proteine die strukturelle Variabilität der Subtypen abzuschätzen. Dasselbe gilt auch für konformationelle Variabilität.

Um strukturelle und konformationelle Variabilität realistisch einschätzen zu können, sind die Kristallstrukturen des Glutamat-gesteuerten Chloridkanals GluCl (insbesondere 3RIF – eine der Avermectin gebundenen GluCl Strukturen – und 4TNN, die apo GluCl Struktur), aber auch Strukturen von weiter entfernten Homo-

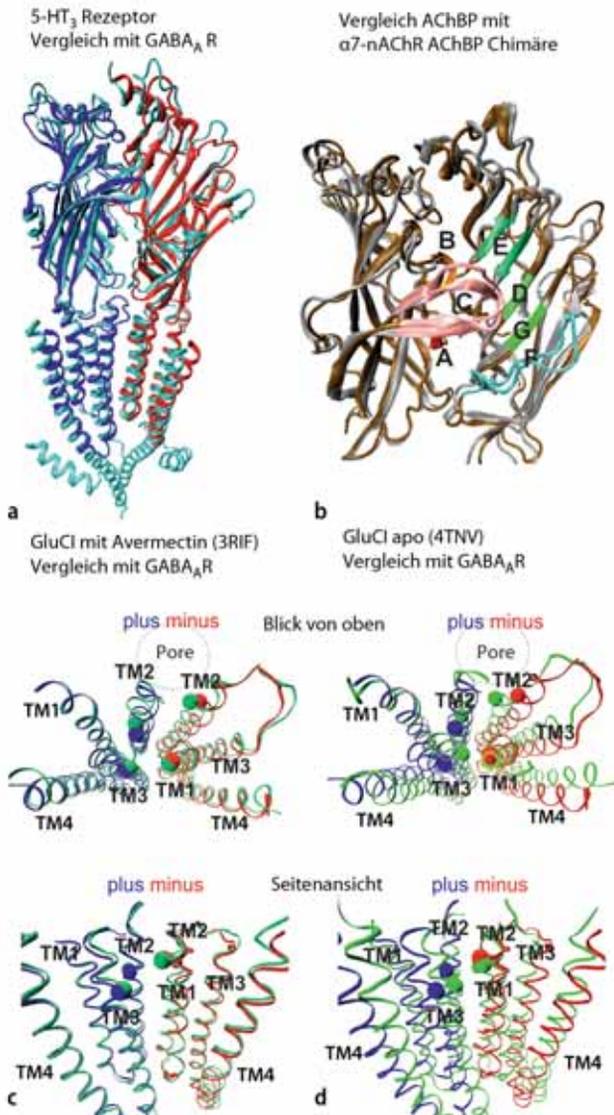


Abb. 2 **a** Zwei Untereinheiten der homo-oligomeren beta3-GABA_A-Rezeptorstruktur (4COF) (blau: principal subunit; rot: complementary subunit) in Überlagerung mit der 5-HT₃ Struktur (4PIR, cyan). Das Proteinrückgrat dieser beiden Rezeptoren ist insgesamt sehr ähnlich. **b** Vergleich zwischen dem AChBP (2BYS, hellgrau) und der alpha7-nAChR- AChBP Chimäre (5AFH, braun) in der die loops des alpha7-nAChR-Rezeptors die Bindetasche des AChBP formen. Die loops sind im selben Farbschema wie in **Abb. 1** dargestellt. **c** Bindestelle am TM-Interface des GluCl (3RIF, blaugrün), im Vergleich mit dem homo-oligomeren beta3-GABA_A-Rezeptor (blau und rot) von oben und von der Seite. Im Bereich der TM-Interface-Bindestelle ist je ein alpha-Kohlenstoff jeder Helix in homologer Position raumfüllend dargestellt, um die Orientierung am Interface zu ermöglichen. In der Perspektive von oben ist zu sehen, dass die Atome jeweils zu beiden Seiten des Interface liegen, und in beiden Strukturen sehr ähnlich lokalisiert sind. In der Perspektive von der Seite kommt in der minus-Untereinheit die TM2 genau hinter die TM1 zu liegen und ist daher teilweise verdeckt. **d** Vergleich derselben Bindestelle im apo-GluCl (grün, 4TNV) mit dem GABA_A-Rezeptor (blau und rot) aus den identischen Perspektiven wie in **c**. Das vom roten Atom verdeckte grüne Atom im Blick von oben der Abbildung **d** ist durch einen grünen Kreis markiert. Man sieht sehr deutlich, dass die TM Helices in **c** gut überlagern, in **d** hingegen deutlich verschiedene Konformationen einnehmen. Auch die Lokalisation der markierten Aminosäuren unterscheidet sich in **d** wesentlich stärker als in **c**.

logen, insbesondere des Serotonin Typ 3 Rezeptors (4PIR), und einer Chimäre zwischen dem alpha7-nAChR und dem Acetylcholin bindenden Protein (5AFH und 2BYS) sehr hilfreich (Hibbs und Gou-

aux 2011; Althoff et al. 2014; Hassaine et al. 2014; Spurny et al. 2015; Hansen et al. 2005).

Die sehr große Ähnlichkeit der GABA_A-Rezeptor-Kristallstruktur (4COF)

mit der Avermectin gebundenen GluCl Struktur (3RIF, 36% Sequenzidentität) und sogar mit dem weniger homologen 5-HT₃ Rezeptor (4PIR, nur 14% Sequenzidentität) beweist sehr eindrucksvoll, dass die strukturelle Konserviertheit in der cys-loop-Rezeptorfamilie außerordentlich hoch ist (**Abb. 2**). Die enorme Diversität, die jedes Familienmitglied und jeden Rezeptorsubtyp mit einzigartigen pharmakologischen und electrophysiologischen Eigenschaften ausstattet, stammt folglich von einigen wenigen hoch variablen Domänen (wie den extrazellulären loops C und F) einerseits, und von sehr subtilen Unterschieden in strukturellen Details andererseits. Welche Unterschiede zwischen den Subtypen sind zu erwarten, und wie sehr werden sich Untereinheiten anderer Klassen, wie alpha oder gamma, von der beta3-Struktur unterscheiden? Diese Fragen sind für die verschiedenen Domänen und Bindestellen an den Rezeptoren unterschiedlich zu beantworten.

Bindestellen an extrazellulären Interfaces. Haben wir mit der Struktur des homo-oligomeren beta3-Rezeptors eine Struktur, die es ermöglicht, genaue Modelle von z. B. der alpha + gamma-Benzodiazepin-Bindestellen in bestimmten Rezeptorsubtypen zu erzeugen? Beide Untereinheiten (plus- und minus-Seite) tragen hoch konservierte Bereiche zu dieser Bindestelle bei, aber auch hoch variable Anteile in Form von „loop C“ und „loop F“, die zusätzlich noch flexibel sind. Welche Unterschiede zwischen beta3 und gamma2, bzw. zwischen beta3 und den alpha-Untereinheits-Isoformen sind am extrazellulären Interface zu erwarten? Die Sequenzidentität zwischen beta3 und gamma2 beträgt 34%, die zwischen beta3 und alpha1 36%. Das entspricht der Sequenzidentität zwischen zwei erfolgreich kristallisierten Proteinen. Eines davon (2BYS) ist das Wildtyp Acetylcholinbindende Protein, und das zweite ist eine unvollständige Umwandlung des AChBP in die extrazelluläre Domäne der alpha7-Untereinheit des nAChR (5AFH), wobei insbesondere das extrazelluläre Interface umgewandelt (chimerisiert) wurde. Diese zwei Proteine kann man als „synthetische“ Subtypen betrachten. In beiden

Exkurs 2 Von der Entdeckung des Neurotransmitters GABA zur Heterogenität der GABA_A-Rezeptoren

Die Aminosäure GABA wurde 1950 zum ersten Mal im Gehirn identifiziert, nachdem sie bereits vorher in Bakterien, Hefe und Pflanzen identifiziert worden war. 1958 konnte gezeigt werden, dass der Anstieg in der Leitfähigkeit von Muskelfasern eines Krebstieres nach Stimulation von hemmenden Nerven durch einen Anstieg in der Chlorid-Permeabilität der Muskelmembranen bewirkt wird und dass dieser Effekt durch extern appliziertes GABA dupliziert werden konnte. In den folgenden Jahren wurde eine mögliche Rolle von GABA als Botenstoff (Transmittersubstanz) im Nervensystem zwischen Gegnern und Befürwortern dieser Möglichkeit heftig diskutiert. Erst die Identifizierung des Krampfmittels Bicucullin als Antagonist der GABA-Wirkung im Jahr 1970 brachte die endgültige Akzeptanz von GABA als Transmittersubstanz und ermöglichte die Untersuchung der Verteilung von GABAergen Synapsen im CNS. Bald wurde jedoch klar, dass zwar die meisten, aber nicht alle Wirkungen der GABA durch Bicucullin blockiert werden konnten. GABA-Rezeptoren, deren Wirkung durch Bicucullin blockiert werden konnte wurden als GABA_A-Rezeptoren, und solche, die nicht durch Bicucullin, hingegen durch das Spasmolytikum Baclofen blockiert werden konnten, wurden als GABA_B-Rezeptoren bezeichnet. GABA_A-Rezeptoren sind GABA-aktivierte Anionenkanäle; GABA_B-Rezeptoren sind G-Protein gekoppelte Rezeptoren mit unterschiedlicher Struktur, Funktion und Pharmakologie.

Benzodiazepine, wie das Chlordiazepoxid (Librium) oder das Diazepam (Valium) wurden 1960 von der pharmazeutischen Firma Hoffmann La Roche in die Klinik eingeführt. Aber erst 1975 machte Willi Haefely, der Forschungsdirektor von Hoffmann La Roche, den Vorschlag, dass Benzodiazepine über GABA_A-Rezeptoren wirken könnten. 1977 wurde von Möhler und Okada, sowie von Braestrup und Squires eine hochaffine Bindungsstelle für Benzodiazepine in Hirnmembranen identifiziert. Es konnte bald gezeigt werden, dass die Bindung der radioaktiv markierten Benzodiazepine [³H]Diazepam oder [³H]Flunitrazepam nicht nur von GABA, sondern auch von Barbituraten, neuroaktiven Steroiden und anderen Substanzen, deren Wirkort daher ebenfalls am GABA_A-Rezeptor vermutet wurde, stimuliert wird.

1980 entdeckte Hanns Möhler, dass sich reversibel gebundenes [³H]Flunitrazepam bei Belichtung mit UV-Licht irreversibel an die Benzodiazepin-Bindungsstelle binden konnte. Diese Entdeckung ermöglichte es Sieghart und Karobath [2] zum ersten Mal, Beweise für eine molekulare Heterogenität der GABA_A-Rezeptoren zu erbringen. Obwohl diese Beweise dann in der Folge durch viele biochemische und pharmakologische Untersuchungen der Autoren sowie anderer Labors unterstützt wurden, wurde eine Heterogenität der GABA_A-Rezeptoren erst nach 1987 allgemein akzeptiert, nachdem vor allem die Gruppe von Peter Seeburg eine Reihe von GABA_A-Rezeptoruntereinheiten kloniert hatte. Heute weiß man, dass im Säugetier insgesamt 19 verschiedene GABA_A-Rezeptoruntereinheiten (sechs alpha, drei beta, drei gamma, eine delta, eine epsilon, eine theta, eine pi, und drei rho), sowie alternativ gesplittede Isoformen einiger dieser Untereinheiten existieren. Da GABA_A-Rezeptoren aus fünf Untereinheiten aufgebaut sind, die den zentralen Chloridkanal bilden, können sich theoretisch viele tausend unterschiedliche GABA_A-Rezeptorsubtypen aus den 19 Untereinheiten bilden. Tatsächlich wird jedoch die Anzahl an Rezeptorsubtypen durch Assemblierungsregeln, die zu bestimmten Untereinheitszusammensetzungen und Anordnungen führen, sowie durch bevorzugte oder ausgeschlossene Untereinheitskombinationen eingeschränkt.

So besteht die Mehrzahl der GABA_A-Rezeptoren aus zwei alpha-, zwei beta- und einer gamma-Untereinheit. Bei diesen Rezeptoren werden die alternierend angeordneten alpha- und beta-Untereinheiten durch eine gamma-Untereinheit verbunden (Abb. 1). Ob aber alle Rezeptoren, die aus alpha-, beta- und gamma-, oder auch aus alpha-, beta- und delta-Untereinheiten bestehen, dieselbe Untereinheitszusammensetzung und Anordnung haben, ist nicht bekannt und zumindest kontroversiell. Über Untereinheitskombinationen, welche epsilon-, theta- oder pi-Untereinheiten enthalten, ist nur wenig bekannt. Die rho-Untereinheiten bilden homo-oligomere oder hetero-oligomere Rezeptoren untereinander und könnten möglicherweise auch mit anderen Untereinheiten assemblieren. GABA_A-Rezeptoren können bis zu fünf verschiedene Untereinheiten enthalten. Die gamma-gamma-Untereinheiten assemblieren jedoch vermutlich nicht mit anderen gamma- oder der delta-Untereinheit.

Trotz dieser Einschränkungen wurde die maximale Anzahl von existierenden Untereinheitskombinationen auf etwa 800 geschätzt. Die tatsächliche Anzahl ist aber vermutlich wesentlich geringer. Die jüngste Übersicht über die bisher bekannten und vermuteten Subtypen beschreibt 11 gesicherte und 15 weitere Subtypen, deren Existenz als hoch wahrscheinlich gilt [3] – wobei davon ausgegangen wird, dass es mehr Subtypen als die bislang beschriebenen gibt.

Strukturen finden wir sehr gute Übereinstimmung in den loops A, G und D, kleinere Unterschiede in loop E und große Unterschiede – wie auf Grund der Se-

quenzunterschiede zu erwarten – in loops C und F (Abb. 2). Weiter finden sich überraschend große Unterschiede in der loop B Region, die aus den sehr ähnli-

chen Sequenzen nicht vorhergesagt werden konnten. Das heißt, die zu erwartenden Unterschiede zwischen der homo-oligomeren beta3-Struktur und der Struktur von GABA_A-Rezeptor gamma- oder alpha-Untereinheiten werden ähnliche Ausmaße haben wie die in Abb. 2 gezeigten. Homologiemodelle von z. B. alpha- und gamma-Untereinheiten auf Basis der beta3-Kristallstruktur werden also am extrazellulären Interface in loops D, G, A und E relativ genau, in den interessanten variablen loops C und F hingegen weniger genau – und auch im loop B von Unsicherheit behaftet sein. Weiter kann auch die gebundene Konformation, die ein größerer Ligand als das in der homo-oligomeren beta3-Struktur vorhandene Benzamidin induzieren würde, nicht verlässlich vorhergesagt werden. Die Größenordnung der zu erwartenden Ungenauigkeit durch Vergleiche wie diesen abschätzen zu können, ist für die Interpretation der Modelle sehr hilfreich.

Bindestellen an transmembran Interfaces. Diese Bindestelle ist in drei Rezeptoren sehr ähnlich (Abb. 2), was für einen hohen Grad der strukturellen Konserviertheit dieser Region spricht. Die Spezifität für Liganden in dieser Region liegt oftmals an einzelnen Seitenketten, wie im Falle eines Asparagin/Serine-Austausches in der TM2 der GABA_A-Rezeptor beta-Untereinheiten [1], die die beta1-Untereinheit unempfindlich gegenüber der Wirkung von Etomidat macht. Diese Bindestelle ist daher, bedingt durch die hohe strukturelle Konserviertheit des vier-Helix-Motivs (auch in Fällen geringer Sequenzähnlichkeit), kaum von struktureller Variabilität betroffen – aber dafür umso stärker „in Bewegung“. Die TM-Domänen des GABA_A Rezeptors, des 5-HT₃ Rezeptors (14% Sequenzidentität mit dem GABA_A-R) und eine der GluCl Strukturen sind einander sehr ähnlich und das Protein Rückgrat überlagert sehr gut, siehe Abb. 2, da alle drei Proteine in ähnlicher Konformation vorliegen und die Region um die Bindestelle am TM-Interface strukturell hoch konserviert ist. Im Kontrast dazu sind die TM-Domänen in verschiedene Strukturen des GluCl (3 RIF von Hibbs und Gouaux 2011 einerseits, und 4TNV sowie 4TNW von

Althoff et al. 2014 andererseits) sehr verschieden, siehe **Abb. 2**. Das liegt an der großen konformationellen Flexibilität dieser Region (**Abb. 2**).

Dabei muss berücksichtigt werden, dass Kristallstrukturen nicht immer mit den Strukturen in einer Zellmembran übereinstimmen, weil sie nicht nur durch die Anwesenheit oder Abwesenheit von Liganden, sondern auch von stabilisierenden Antikörpern, Lipiden, Detergentien und Kristallisationscocktails, sowie der Anordnung der Rezeptoren im Kristall beeinflusst werden. Aufgrund der unterschiedlichen Konformationen des GluCl unter verschiedenen Kristallisationsbedingungen muss aber davon ausgegangen werden, dass die Beweglichkeit dieser Region in den GABA_A-Rezeptoren vergleichbar ist, und die Form und Größe der dort gelegenen Bindetaschen in verschiedenen Rezeptorzuständen genauso dramatisch variiert wie im GluCl. Diese Beobachtung ist gut kompatibel mit der Beobachtung, dass Liganden der TM-Interface-Bindestellen oftmals in ihrer Affinität für den Rezeptor stark *use-dependent* sind (Franks 2015). Für computergestützte Methoden wie *in silico* docking müsste im Idealfall also der passende Zustand, und damit die passende Vorlage ausgewählt werden – und das ist nicht notwendigerweise die GABA_A-Rezeptorstruktur selbst [12]. Da oftmals unklar ist, welchem funktionellen Zustand die kristallisierte Konformation entspricht, ist es empfehlenswert, immer mehrere Kristallstrukturen zu berücksichtigen und nicht Modelle detailliert zu interpretieren, die auf einer einzelnen Struktur beruhen.

Diese Vergleiche des homo-oligomeren beta3-GABA_A-Rezeptors mit homologen Strukturen zeigen eindrucksvoll die hoch konservierte Grundstruktur, aber auch die subtile strukturelle Variabilität in der extrazellulären Domäne und die sehr große Beweglichkeit des oberen Teils der Transmembrandomäne. Die Kristallstrukturen, die derzeit zur Auswahl stehen, erlauben noch keine spezifischen Schlüsse über strukturelle Unterschiede zwischen GABA_A-Rezeptorsubtypen, sie sind eine aber ausgezeichnete Richtlinie, um die lokale Genauigkeit von Modellen abzuschätzen. Besonders bemerkenswert ist die strukturelle Variabilität der *loop B*

Region (**Abb. 2B**) trotz hoher Sequenzähnlichkeit dieser Region.

Zusammenfassend kann gesagt werden, dass der Fortschritt im Verständnis der Komplexität der GABA_A-Rezeptorfamilie durch die Synergie zwischen Strukturbiologie und biochemisch/pharmakologischer Forschung immens beschleunigt wird. Die Identifikation neuer interessanter Rezeptoren in neuronalen und nicht-neuronalen Geweben und die Untersuchung ihrer Funktion macht sie zu klinisch interessanten Zielmolekülen. Die Bestimmung ihres Untereinheits-Arrangements und ihrer Struktur im atomistischen Detail sollten zusammen mit strukturgeleiteten Methoden des *drug development* bald zur Entwicklung von spezifischen Liganden führen. Aus diesen können dann Wirkstoffkandidaten für völlig neue Therapieprinzipien zur Behandlung von neuropsychiatrischer Erkrankungen, aber auch von Störungen diverser Organe, in denen GABA als Signalstoff wirkt, entwickelt werden.

Korrespondenzadresse



Ass. Prof. Priv. Doz. Dr. M. Ernst
Abteilung für molekulare Neurowissenschaften
Zentrum für Hirnforschung
Spitalgasse 4, 1090 Wien
margot.ernst@meduniwien.ac.at



Univ. Prof. Dr. W. Sieghart
Abteilung für molekulare Neurowissenschaften
Zentrum für Hirnforschung
Spitalgasse 4, 1090 Wien
Werner.Sieghart@meduniwien.ac.at

Ass. Prof. Priv. Doz. Dr. Margot Ernst erwarb ihren PhD am Georgia Institute of Technology (U.S.A.) in Computational Chemistry. Nach einem PostDoc im Bereich der theoretischen Chemie und einem Gebietswechsel in die Lebenswissenschaften begann sie im Jahre 2001, zeitgleich mit der Veröffentlichung der ersten Kristallstruktur eines cys-loop-Rezeptors, in der Arbeitsgruppe von Werner Sieghart am GABA_A-Rezeptor zu arbeiten. Nach intensiver Beschäftigung mit den rasch mehr werdenden Kristallstrukturen von diversen cys-loop-Rezeptoren und deren Verwendung für Homologiemodelle und *in silico* docking entstand der Wunsch, die daraus abgeleiteten Hypothesen experimentell zu überprüfen. 2011 gelang es nach mehrjährigen Bemühungen, die Existenz einer allosterischen Bindestelle am alpha+beta-interface schlüssig zu beweisen. Ihre derzeitigen Forschungs-

interessen beinhalten die Struktur der cys-loop-Rezeptoren, die Identifikation von allosterischen Bindestellen und gemeinsam mit Medizinalchemikern, die Entwicklung subtypselektiver Wirkstoffe. 2014 habilitiert, ist sie derzeit in einer Laufbahnposition an der Medizinischen Universität Wien.

Univ. Prof. Dr. Werner Sieghart studierte Chemie an der Universität Wien und promovierte am Institut für Biochemie bei Hans Tuppy nach einer Dissertation über Hefemitochondrien. Er war danach drei Jahre Assistent bei Manfred Karobath an der Abteilung für Biochemische Psychiatrie der Universitätsklinik für Psychiatrie in Wien, wo er über Taurintransport in synaptosomalen Fraktionen arbeitete. In seinen zweieinhalb Jahren als Postdoc im Labor von Paul Greengard im Department of Pharmacology, Yale Universität, konnte er zum ersten Mal einen Zusammenhang zwischen Proteinphosphorylierung und Sekretion in Mastzellen herstellen und auch zeigen, dass ein und dasselbe Protein (Synapsin) sowohl von einer cAMP- als auch von einer Kalzium-abhängigen Proteinkinase phosphoryliert werden kann. Nach seiner Rückkehr an die Universitätsklinik für Psychiatrie in Wien übernahm er Ende 1980 die Leitung der Abteilung für Biochemische Psychiatrie, da Manfred Karobath zum Leiter der präklinischen Forschung der Firma Sandoz bestellt wurde. 1980 beschrieb er zum ersten Mal eine molekulare Heterogenität der GABA_A-Rezeptoren und seit dieser Zeit beschäftigte er sich mit biochemischen, pharmakologischen und immunhistochemischen Untersuchungen zur Zusammensetzung, Struktur, Pharmakologie und Funktion von GABA_A-Rezeptoren. Ab 1980 baute er auch ein klinisches Speziallabor auf, das die für die Klinik wichtigen Suchtgifte-, Lithium-, Antikonvulsiva- und Hormonbestimmungen und später auch molekulargenetischen Untersuchungen im Blut von Patienten durchführte. 1982 habilitierte er sich in dem Fach Neurobiochemie, wurde 1988 zum Professor für Neurobiochemie ernannt und wechselte dann 1999 in das neu gegründete Zentrum für Hirnforschung in Wien, wo er vorerst als Gruppenleiter tätig war. Im Jahr 2002 wurde er als Professor für Biochemische und Molekulare Pharmakologie des Nervensystems und als Vorstand der Abteilung für Biochemie und Molekularbiologie am Zentrum für Hirnforschung in Wien bestellt. Er leitete diese Abteilung bis zu seinem Ruhestand im Oktober 2011 und ist jetzt als Gastprofessor am Zentrum für Hirnforschung tätig.

Danksagung. Die Arbeit der Autoren wurde über die Jahre vom Österreichischen Fonds für Wissenschaft und Forschung (WS, ME: derzeit FWF Projekt P 27746 und DK W 1232) und von der EU (WS) gefördert. Wir bedanken uns bei allen Mitgliedern der Arbeitsgruppen Sieghart und Ernst, sowie bei unseren Kooperationspartnern für großartige Arbeit und ein wunderbares Arbeitsklima.

Literatur

1. Sieghart W (2015) Allosteric modulation of GABA_A receptors via multiple drug-binding sites. *Adv Pharmacol* 72:53–96
2. Sieghart W, Karobath M (1980) Molecular heterogeneity of benzodiazepine receptors. *Nature* 286(5770):285–287

3. Olsen RW, Sieghart W (2008) International union of pharmacology. LXX. Subtypes of gamma-aminobutyric acid(A) receptors: classification on the basis of subunit composition, pharmacology, and function. Update. *Pharmacol Rev* 60(3):243–260
4. Rudolph U, Mohler H (2014) GABA_A receptor subtypes: therapeutic potential in Down syndrome, affective disorders, schizophrenia, and autism. *Annu Rev Pharmacol Toxicol* 54:483–507
5. Brickley SG, Mody I (2012) Extrasynaptic GABA(A) receptors: their function in the CNS and implications for disease. *Neuron* 73(1):23–34
6. Gladkevich A et al (2006) The peripheral GABAergic system as a target in endocrine disorders. *Auton Neurosci* 124(1–2):1–8
7. Wan Y, Wang Q, Prud'homme GJ (2015) GABAergic system in the endocrine pancreas: a new target for diabetes treatment. *Diabetes Metab Syndr Obes* 8:79–87
8. Barragan A et al (2015) GABAergic signalling in the immune system. *Acta Physiol (Oxf)* 213(4):819–827
9. Gallos G et al (2015) Selective targeting of the alpha5-subunit of GABA_A receptors relaxes airway smooth muscle and inhibits cellular calcium handling. *Am J Physiol Lung Cell Mol Physiol* 308(9):L931–L942
10. Brejc K et al (2001) Crystal structure of an ACh-binding protein reveals the ligand-binding domain of nicotinic receptors. *Nature* 411(6835):269–276
11. Richter L et al (2012) Diazepam-bound GABA_A receptor models identify new benzodiazepine binding-site ligands. *Nat Chem Biol* 8(5):455–464
12. Miller PS, Aricescu AR (2014) Crystal structure of a human GABA_A receptor. *Nature* 512(7514):270–275

Kompakter Überblick zur Zell- und Molekularbiologie

Daniel Boujard et al.
Zell- und Molekularbiologie im Überblick

2014, XI, 487 S. mit 411 Abb. Br.
ISBN 978-3-642-41760-3
€ (D) 39,99 | € (A) 41,11 | *sFr 50,00

Neu



Dieses Buch gibt einen Überblick über die Gebiete der Zellbiologie und der Molekularbiologie (Genexpression, Kompartimentierung, Bioenergetik, Immunsystem etc.) sowie die entsprechenden experimentellen Methoden (Elektrophorese, Immunopräzipitation, Fluoreszenz u.a.). Die Darstellung (mit biomedizinischem Fokus) ist an die Bedürfnisse der Studierenden angepasst, die sich auf eine Prüfung vorbereiten; 200 Themen der Zell- und Molekularbiologie in leicht zu erlernenden Zusammenfassungen ermöglichen ein effizientes Erlernen des Stoffs, der anhand von ca. 160 Multiple-Choice-Fragen und den korrekten Antworten überprüft werden kann.

€ (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.

Mehr Infos unter springer-spektrum.de



Neuronale Kontrolle des Laufens – Einblicke aus Untersuchungen an Insekten

Einleitung

Laufen ist die vielleicht am weitesten verbreitete Lokomotionsform terrestrischer Tiere. Dabei müssen vom Zweibeiner bis zum „Tausendfüßer“ (*Illacme plenipes* hat bis zu 750 Beine, mehr wurden bisher bei keinem anderen Tier gezählt), die gleichen Aufgaben gelöst werden, wie bei jeder anderen Art der Fortbewegung (■ **Abb. 1**). Die Entscheidung zur Fortbewegung wird, außer bei der Erzeugung von einigen Fluchtbewegungen, im Gehirn eines Tieres getroffen. Von dort werden nachgeschaltete Kommandosysteme des Nervensystems aktiviert, welche die für eine Form der Fortbewegung spezifische motorische Aktivität nicht nur induzieren, sondern auch aufrechterhalten. Bei Wirbeltieren weiß man, dass diese im Hirnstamm lokalisiert sind, bei Arthropoden befinden sich entsprechende absteigende Neurone im Protocerebrum des Oberschlundganglions. Diese Systeme aktivieren neuronale Netzwerke in Segmenten des Zentralnervensystems (ZNS) nahe bei den Fortbewegungsorganen. Zum Beispiel liegen die Netzwerke zur Kontrolle der Hinterbeine von Säugern im Lumbalmark und die zur Kontrolle der Beinbewegungen von Arthropoden im Bauchmark. Die Aktivierung der Beinmuskeln zur Erzeugung der Bewegungen erfolgt durch die rhythmische Aktivität dieser Netzwerke. Eine wichtige Eigenschaft der neuronalen Kontrolle von Fortbewegung ist, dass zwischen den beteiligten Stationen neuronale Signale nicht nur von oben nach unten, sondern immer auch in umgekehrter Richtung fließen [24]. So wirken sensorische Signale über die erzeugten Bewegungen auf die Netzwerke im ZNS zurück, wie auch die erzeugte Akti-

vität in diesen Netzwerken auf die übergeordneten Stationen in Hirnstamm und Gehirn.

Für das Laufen müssen die Bewegungen der einzelnen Segmente eines Beins kontrolliert, die Bewegungen zwischen den verschiedenen Segmenten eines Beins koordiniert und die Bewegungen verschiedener Beine aufeinander abgestimmt werden. Diese Aufgaben übernehmen neuronale Netzwerke im Rückenmark der Wirbeltiere und Bauchmark der wirbellosen Tiere. Ein funktionaler motorischer Ausgang für Laufbewegungen entsteht jedoch erst durch die Verrechnung zentralnervös generierter Aktivität mit Signalen von Propriozeptoren der Beine. Wie bei allen laufenden Tieren bestimmen Signale absteigender Neurone des Gehirns oder der Kopfganglien der Wirbellosen Start und Ende lokomotorischer Aktivität, ihre Geschwindigkeit und Richtung und dienen ihrer Feinkontrolle (■ **Abb. 1**).

Die Schwerpunkte unserer Arbeit an Insekten liegen derzeit bei der Aufklärung der Mechanismen, die Bewegungen eines einzelnen Beins kontrollieren und die zur Koordination der verschiedenen Beine beim Laufen in verschiedenen Situationen beitragen. Die zyklische Bewegung eines Beins beim Laufen kann generell in zwei Phasen aufgeteilt werden. In der Stemmphase befindet sich das Bein am Boden und trägt zur Bewegung des Körpers in die gewünschte Richtung bei. In der Schwingphase wird das Bein ohne Bodenkontakt in die Ausgangsposition für die nächste Stemmphase geführt. Die beiden Phasen sind besonders bei langsamer Fortbewegung asymmetrisch, die Dauer der Stemmphase variiert stark mit der Laufgeschwindigkeit,

die Schwingphasendauer ist recht konstant. Die Koordination von Schwing- und Stemmphasen der verschiedenen Beine, also die Gangart eines Tieres korreliert im Wesentlichen mit der Laufgeschwindigkeit und Belastung des Tieres. Je schneller ein Tier läuft, desto mehr Beine sind gleichzeitig in der Schwingphase. Bei Pferden, zum Beispiele, sind uns die Gangarten Schritt, Trab und Galopp geläufig. Sie erlauben den Tieren mit steigender Fortbewegungsgeschwindigkeit nicht nur immer kürzere Kontaktzeiten mit dem Boden, sondern sind energetisch jeweils die günstigste Art der Fortbewegung. Bei den sechsbeinigen Insekten unterscheidet man klassischer Weise drei Koordinationsmuster, bei denen ein Bein (*wave gait*), zwei (tetrapode Koordination) oder drei Beine (tripode Koordination) eine Schwingbewegung ausführen (■ **Abb. 2**). Im *wave gait* beginnt das Hinterbein einer Seite die Schwingphase, es folgen Mittel- und Vorderbein derselben Seite, der Vorgang wiederholt sich dann mit den Beinen der anderen Körperseite. Bei der tetrapoden Koordination sind immer zwei diagonale Beine gleichzeitig in der Schwingphase, zum Beispiel vorne links mit hinten rechts, vorne rechts mit Mitte links und Mitte rechts mit hinten links, dabei können zwei spiegelbildliche Koordinationsmuster entstehen. Tripod läuft ein Tier, das Vorder- und Hinterbein einer Seite und das Mittelbein der anderen Seite gleichzeitig in der Schwingphase bewegt. Verschiedene Insekten bevorzugen bestimmte Koordinationsmuster, die relativ schnell laufenden Schaben und Ameisen zum Beispiel eine eher tripode Koordination für Geschwindigkeiten bis zu 32 bzw. etwa 60 Körperlängen/s, oder generell langsam laufende Insekten,

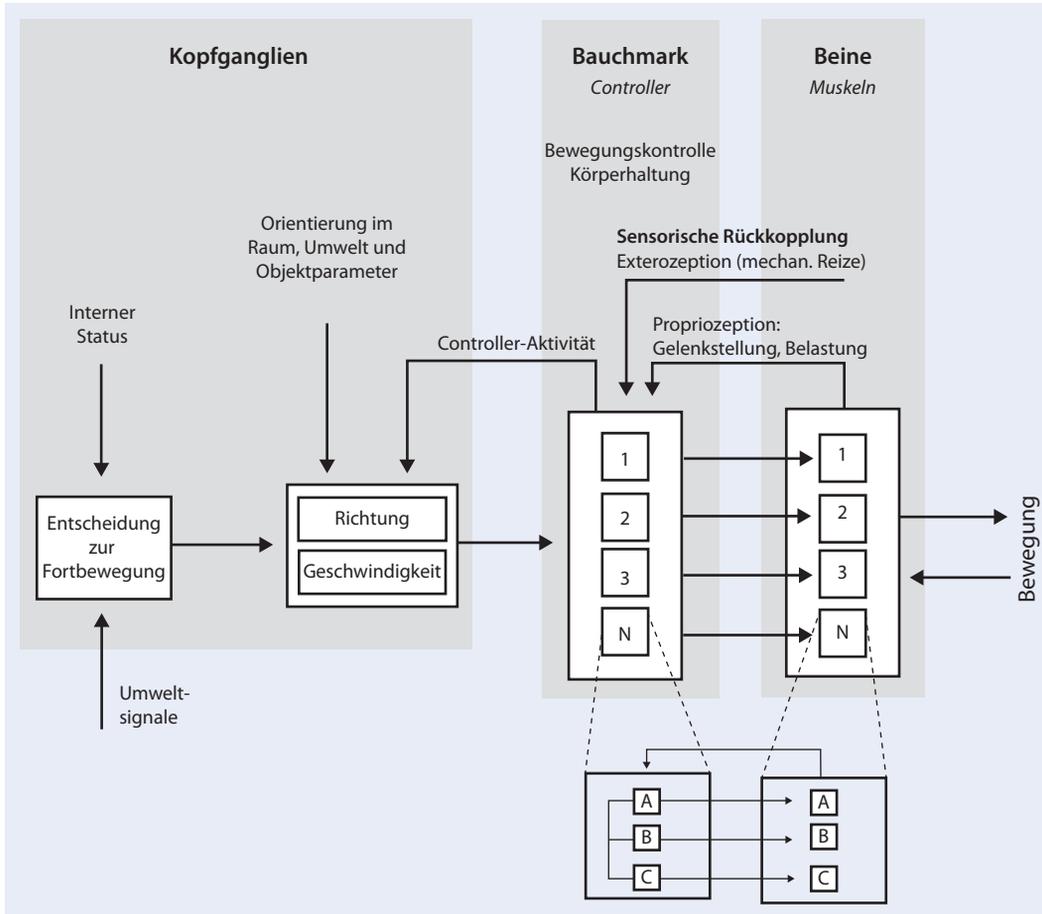


Abb. 1 ▲ Schematische Darstellung der Komponenten und funktionellen Organisation des neuronalen Kontrollsystems zur Fortbewegung der Insekten. Pfeile bedeuten Einflüsse, nicht neuronale Konnektivität; diese Einflüsse können auf einzelne, viele oder alle Elemente einer Ebene wirken, z. B. die lokalen Controller. Im Sinne einer klaren Darstellung wurden nur parallel Pfeile verwendet. Die Nummern 1, 2, 3, N identifizieren zum einen die Controller oder *pattern generating circuits* der Beine bzw. Beingelenke (A, B, C) und zum anderen die Beine und Beingelenke selbst. Die auf den ersten Eindruck hierarchische Organisation wird durch vielfältige Rückkopplungsschleifen aufgelöst. Nachdem eine Entscheidung zur Fortbewegung gefallen ist, werden Informationen zu Richtung und Geschwindigkeit an die Controller der thorakalen Ganglien (Bauchmark) vermittelt. Die Controller sind neuronale Netzwerke zur Kontrolle der Bewegungen eines Beins. Jeder Bein-Controller besteht aus mehreren Gelenk-Controllern. Die Aktivität die Controller oder *pattern generating circuits* wird von zentralnervösen Elementen, CPGs (*central pattern generator*), das sind oszillatorische neuronale Netzwerke und sensorischer Rückkopplung bestimmt. Sensorische Informationen liefern Propriozeptoren, das sind Bewegungs- und Belastungsrezeptoren der Beine (Details siehe Text). Die Bein-Controller können auch durch Eingänge von Exterozeptoren beeinflusst werden

wie die Stabheuschrecken, eine eher tetrapode Koordination. Jedoch können alle bisher untersuchten Insekten gleitend in eines der anderen Koordinationsmuster wechseln. Besonders gut kann man das bei Taufliiegen sehen, die sich in einem Geschwindigkeitsbereich von weniger als einer bis etwa 16 Körperlängen pro Sekunde bewegen. Im Übrigen beobachtet man die verschiedenen Koordinationsmuster in ihrer idealen Form nur selten. Die Beobachtung von Zwischenformen und fließenden Übergängen zwischen den Koordinationsmustern haben dazu geführt,

dass einige Forscher den Begriff Gangart für Insekten vermeiden [27, 29].

Verhaltensversuche von Holk Cruse, Gernot Wendler, Ulrich Bässler und Kollegen an Stabheuschrecken legen nahe, dass die Stemm- oder Schwingphase eines Beins ganz wesentlich durch die Belastungssituation und Position der Nachbarbeine beeinflusst wird [14]. Zum Beispiel wird der Beginn der Schwingphase unterdrückt, wenn sich das ipsilaterale posteriore Bein in der Schwingphase befindet. Ein weiterer Einfluss sorgt für den Start einer Schwingphase, wenn das ipsilaterale posteriore Bein eine Stemmphase be-

ginnt. Oder, die Wahrscheinlichkeit, dass ein Bein in die Schwingphase geht, erhöht sich, je weiter das ipsilaterale anteriore Bein in der Stemmphase nach hinten bewegt wird. Wie diese auch als „Koordinationsregeln“ bekannt gewordenen Einflüsse neuronal realisiert werden, ist noch weitgehend unklar. Sicher werden Informationen zwischen den Ganglien über Position und Belastung von Nachbarbeinen von intersegmentalen Neuronen vermittelt. Informationen über Belastungen der Nachbarbeine ergeben sich aber auch aus der mechanische Kopplung der Beine über Körper und Boden. Dabei hängt die Belas-

tung eines einzelnen Beins in der Stemmphase davon ab, wie viele der anderen Beine gleichzeitig in der Schwingphase sind. Die Stärke der Belastung beeinflusst die Dauer der Stemmphase und die Aktivitätsstärke der aktiven Motoneurone. In beiden Fällen ergibt sich ein befriedigendes Verständnis der Koordination der Bewegungen verschiedener Beine nur, wenn wir die Mechanismen der Bewegungskontrolle des einzelnen Beins verstehen.

Zentralnervöse Mechanismen zur Kontrolle der Beingelenke beim Laufen

Grundlage für die Bewegung eines Beins sind die zyklischen Bewegungen in den einzelnen Beingelenken. Beginnend mit den Versuchen von T.G. Brown am Laufsystem von Katzen vor gut 100 Jahren haben besonders in den letzten 50 Jahren Analysen der Rhythmogenese lokomotorischer Aktivität – Schwimmen, Fliegen und Laufen – an Wirbeltieren und Wirbellosen zum Konzept der CPGs (*central pattern generator* oder Zentraler Muster-generator) geführt. Ein CPG könnte im einfachsten Fall ein einzelnes oszillatorisches Neuron sein, besteht aber meist aus einem Netzwerk von Neuronen in Rücken- oder Bauchmark, das unabhängig von phasisch strukturierter sensorischer Rückkopplung oder anderen phasischen neuronalen Signalen rhythmische Aktivität in Motoneuronen erzeugen kann. In diesem Sinn kann ein CPG auch als zentraler neuronaler Oszillator bezeichnet werden. Die Voraussetzungen für die oszillatorische Aktivität sind zum einen spezifische Membraneigenschaften der CPG-Neurone, die Membranpotenzialoszillationen fördern, zum Beispiel spannungsabhängige Kalzium- oder Natriumkanäle, deren Öffnung zu Plateaupotenzialen führt, also langanhaltenden Depolarisationen eines Neurons. Zum anderen ist die Art und Weise der synaptischen Verschaltung der CPG-Neurone entscheidend für die Ausformung der CPG-Aktivität. Die alternierende Aktivität antagonistischer Motoneurone kann durch eine Kopplung zweier oszillatorischer Neurone oder CPGs zustande kommen, etwa durch wechselseitige Inhibition, ein häufiges topologisches Motiv oszillatorischer Netzwerke [17]. Entsprechend können verschiedene CPGs zur Kontrolle synergistischer Muskelaktivität so verschaltet sein, dass sie in der gleichen Phase aktiv sind. Die Kopplung der CPGs, die auch als Unit-Burst-Oscillator bezeichnet werden, kann sich den Erfordernissen entsprechend, zum Beispiel zum Vorwärts- und Rückwärtslaufen, ändern. Durch die Kopplung mehrerer CPGs entsteht ein übergeordneter CPG, der komplexe Bewegungen eines Beins kontrolliert [9]. Die sich aus der modularen Struktur ergebende Flexibilität ist eine große Stärke

Neuroforum 2015 · 21:152–160 DOI 10.1007/s12269-015-0024-2
© Springer-Verlag Berlin Heidelberg 2015

A. Büschges · J. Schmidt

Neuronale Kontrolle des Laufens – Einblicke aus Untersuchungen an Insekten

Zusammenfassung

Die Kontrolle des Laufens bei Insekten ist ganz wesentlich eine Aufgabe neuronaler Netzwerke in den thorakalen Ganglien. Während absteigende Signale aus den Kopfganglien eher globale Kommandos vorgeben, z. B. zu Laufrichtung und Geschwindigkeit, werden im thorakalen ZNS Bewegungen einzelner Gelenke und der Beine insgesamt kontrolliert. Die Koordinationsmuster der Beine verändern sich geschwindigkeitsabhängig, ein eindeutiges stereotypes Koordinationsmuster jedoch fällt nur bei hohen Geschwindigkeiten auf. Ganz im Sinne des Unit-Burst-Oscillator-Konzepts kontrollieren oszillatorische Netzwerke (CPG, central pattern generator), in enger Verzahnung mit Bewegungs- und Belastungsrezeptoren der Beine, die zeitlichen Parameter und Amplituden der Be-

wegungen einzelner Gelenke. Für Beinbewegungen sind verschiedene Gelenk-CPGs eines Beins im Wesentlichen über Propriozeptoren gekoppelt. Durch eine differenzielle Verarbeitung propriozeptiver Signale werden Beinbewegungen aufgabenspezifisch modifiziert, etwa für Laufrichtungswechsel. Lokaler neuronaler Kontrolle unterliegt der Wechsel zwischen Lauf- und Suchbewegungen eines Beins. Durch fehlende sensorische Eingänge, z. B. bei einem Tritt ins Leere, werden durch Aktivierung eines lokalen Kommandoneurons stereotype Suchbewegungen des Beins ausgelöst.

Schlüsselwörter

Laufen · Pattern generator · Propriozeptor · Koordination · Sensorische Rückkopplung

Neuronal control of walking: insights from studies in insects

Abstract

The control of walking in insects is to a substantial amount a function of neuronal networks in the thoracic ganglia. While descending signals from head ganglia provide general commands such as for walking direction and velocity, it is the thoracic CNS that controls movements of individual joints and legs. The coordination pattern of legs is velocity dependent. However, a clear stereotypic coordination pattern appears only at high velocities. In accordance with the unit burst oscillator concept, oscillatory networks (CPGs, central pattern generators) interlocked with movement and load sensors control the timing and amplitude of joint movements. For a leg's movements different joint CPGs of a leg

are mainly coupled by proprioceptors. Differential processing of proprioceptive signals allows a task specific modulation of leg movements e.g. for changing movement direction. A switch between walking and searching movements of a leg is under local control. When stepping into a gap missing sensory input and the activation of a local command neuron evokes stereotypic searching movements of the leg.

Keywords

Lokomotion · Pattern generator · Proprioceptor · Coordination · Sensory feedback

des Unit-Burst-Oscillator-Konzepts, denn sie erlaubt schnelle Anpassungen des Verhaltens an sich ändernde Gegebenheiten. Bei Wirbeltieren kann CPG-Aktivität zur Kontrolle der Beine durch absteigende Signale aus dem Hirnstamm gestartet, moduliert und beendet werden. Für die Laufsysteme von Arthropoden (Krebstiere und Insekten) ist die Datenlage zur absteigenden Kontrolle eher dünn, legt aber vergleichbare Mechanismen nahe, da absteigende Neurone im Protocerebrum des Oberschlundganglions bei Insekten Laufen auslösen können [6, 7].

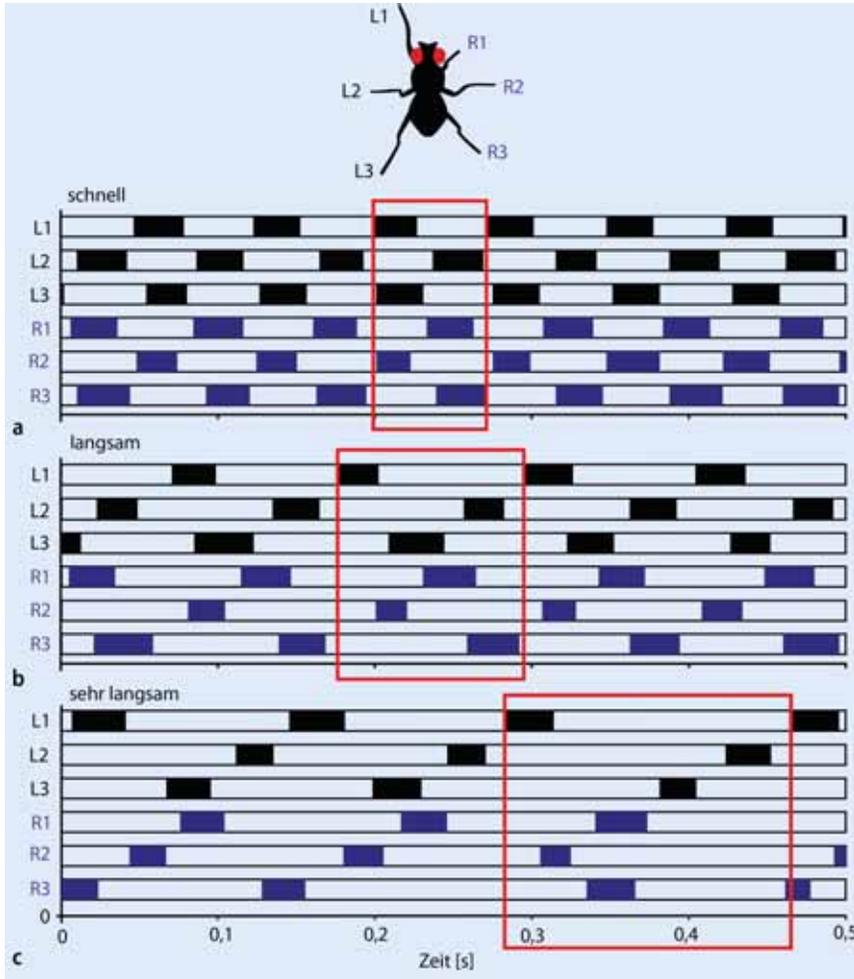


Abb. 2 ▲ Schematische Darstellung der Koordinationsmuster der Beine einer laufenden Taufleie in Abhängigkeit von der Laufgeschwindigkeit. Von oben nach unten sind Stemm- und Schwingphase (weiß bzw. schwarz) der sechs Beine aus drei Läufen mit abnehmender Geschwindigkeit gezeigt. Mit abnehmender Laufgeschwindigkeit ändert sich die Beincoordination von einer *tripoden* (drei Beine gleichzeitig in der Schwingphase), über eine *tetrapode* (zwei Beine gleichzeitig in der Schwingphase) zur *wave-gait*-Koordination (jeweils nur ein Bein in der Schwingphase). Es wird aber deutlich, dass besonders bei den letzten beiden Koordinationsmustern kaum die Idealform der Muster erreicht wird. Die Dauern der Schwingphasen bleiben dabei in etwa gleich.

Effekte absteigender Kontrolle können in spinalisierten Wirbeltierpräparaten pharmakologisch nachgeahmt werden. Die so generierte motorische Aktivität wird als fiktive Lokomotion (*fictive locomotion*) bezeichnet. Eine mehr oder weniger vergleichbare pharmakologische Aktivierung lokomotorischer CPGs gelingt auch in Arthropoden. Fortbewegung aber muss selbstverständlich adaptiv sein. Kein Tier könnte sich deshalb eine rein zentrale Kontrolle, also lediglich CPG-gesteuerte Beinbewegungen erlauben. Die CPGs, wie auch die Motoneurone selbst, stehen deshalb unter besonderer Kontrolle von Propriozeptoren der Beine, die Einfluss auf die Amplitude des motori-

schen Ausgangs haben können, aber auch auf die zeitliche Struktur der rhythmischen Aktivität (Abb. 3). Da unter diesen Bedingungen zentrale und periphere Neurone das funktionale oszillatorische Netzwerk bilden, verzichten manche Autoren auf den Begriff CPG und verwenden stattdessen die Bezeichnung *pattern generating circuit* (oder, wie in Abb. 1, den technischen Ausdruck Controller), der zentrale und periphere Komponenten einschließt [z. B. 23].

Welche Mechanismen der zyklischen Aktivierung der Beinmotoneurone während des Laufens zugrunde liegen, ist eine Frage, die unser Labor beschäftigt, und die wir an Stabheuschrecken unter-

suchen. Auch bei Stabheuschrecken kann oszillatorische Aktivität in lokomotorischen Netzwerken des ZNS pharmakologisch ausgelöst werden, im Folgenden als CPG-Aktivität bezeichnet. In Beinmotoneuronen deafferentierter thorakaler Ganglien können durch Applikation des muskarinen Acetylcholinrezeptoragonisten Pilocarpin langanhaltende Perioden oszillatorischer Aktivität induziert werden [12]. Dabei generieren antagonistische Motoneurone alternierend Salven von Aktionspotenzialen. Die so induzierte Aktivität einzelner Motoneurone beruht auf einer tonischen Depolarisation und rhythmischer Inhibition [10, 22]. Da die Motoneurone selbst keine oszillatorischen Membraneigenschaften besitzen, gehen wir davon aus, dass die tonische Depolarisation und die phasische Inhibition durch prämotorische Interneurone erzeugt werden. Dabei liegt der Inhibition CPG-Aktivität zugrunde.

Sowohl die tonische Depolarisation, als auch die prominente rhythmische Inhibition ist in intrazellulären Ableitungen von Beinmotoneuronen während Schrittbewegungen der Beine in semi-intakten Präparaten der Stabheuschrecke gut zu sehen (Abb. 4). Die Ursache der tonischen Depolarisation, die mit einem Umkehrpotenzial bei -38 mV wahrscheinlich durch einen gemischten Einwärts-Auswärtsstrom vermittelt wird [28], ist zurzeit noch unklar. Eine erregende Wirkung von Acetylcholine an den Motoneuronen, könnte dabei ebenso eine Rolle spielen, wie prämotorische lokale, nicht-spike-nde Interneurone. Diese Neurone erzeugen keine Aktionspotenziale.

Im Gegensatz zur pharmakologisch erzeugten Aktivität in deafferentierten Präparaten ist die tonische Depolarisation der Motoneurone des schreitenden Beins nicht allein Ursache ihrer Erregung. Die Aktionspotenzialsalven der Motoneurone eines laufenden Beins werden zudem phasisch durch erregende Eingänge von Propriozeptoren des Beins befördert, zum Teil tatsächlich im Sinne einer positiven Rückkopplung. So unterstützen das femorale Chordotonalorgan, ein Sinnesorgan, das Parameter der Bewegung im Femur-Tibia-Gelenk wahrnimmt und Campaniforme Sensillen, Belastung messende Sinnesorgane im Außenskelett der Beine,

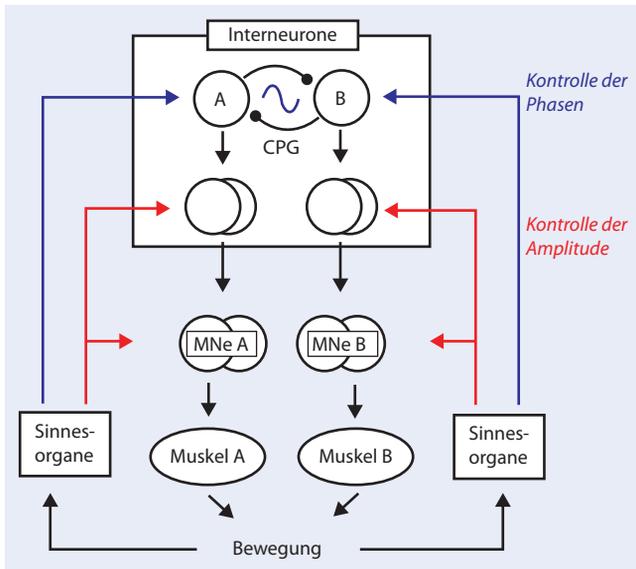


Abb. 3 ▲ Schematische Darstellung der Bewegungskontrolle eines Beingelenks. Der Gelenk-CPG erzeugt rhythmische alternierende Aktivität in den von ihm angetriebenen antagonistischen Motoneuronen (MNe) und der von diesen innervierten Muskeln. Rückkopplung über die erzeugten Bewegungen und Kräfte wird über Signale von Propriozeptoren des Beins vermittelt. Die Signale kontrollieren einerseits die Aktivitätsstärke der Motoneurone und andererseits die Aktivitätsphasen des CPG

die Erregung von Beuger-Motoneuronen der Tibia in der Stemmphase des Beins [1, 2]. Sensorische Effekte können von lokalen Interneuronen, aber auch über direkte Verbindungen afferenter Neurone mit Motoneuronen vermittelt werden [8]. Eine sensorische Unterstützung der CPG-induzierten Inhibition der Motoneurone ist möglich, jedoch noch nicht gezeigt.

Ungeklärt ist noch die Topologie der Lauf-CPGs, allerdings gilt dies nicht nur für die Stabheuschrecke, sondern für alle Insekten und auch für die laufenden Wirbeltiere. Immerhin wurden nicht-spikende Interneurone in den thorakalen Ganglien der Stabheuschrecke identifiziert, die Elemente von Gelenk-CPGs sind [12]. Diese Interneurone sind, nach allem was wir zurzeit wissen, morphologisch und in Ihrer Wirkung auf ein Hemiganglion beschränkt. Nicht-spikende Neurone können Motoneurone erregen oder hemmen. In der Stabheuschrecke können zum Beispiel zwei identifizierte nicht-spikende Neurone (I4, E4) rhythmische Aktivität in Depressor-Motoneuronen des Trochanters neu starten (*reset*), ein Hinweis darauf, dass beide Bestandteil des Depressor CPGs sind. E4 und einige andere nicht-spikende Neurone beeinflussen die Motoneurone mehrerer Gelenke und so ist es naheliegend, dass diese Neurone nicht

nur Bestandteile der einzelnen CPGs sind, sondern diese auch zu funktionellen Einheiten verbinden können.

Koordination der Gelenke eines Beins beim Laufen

Trotz der verbindenden Funktion nicht-spikender Neurone, ist die durch Pilocarpin erzeugte rhythmische Aktivität der Motoneurone verschiedener Beingelenke nicht systematisch von Zyklus-zu-Zyklus gekoppelt, allein die streng alternierende Kopplung der Antagonisten eines Gelenks ist ein konstantes Element. Diese Beobachtungen und weitere Hinweise führen zu der Vorstellung, dass es für jedes Beingelenk einen eigenen CPG im thorakalen Nervensystem der Stabheuschrecke gibt, eine Organisation, wie sie ähnlich auch für das Rückenmark von Säugern gezeigt wurde [18]. Für die Stabheuschrecke wird hier eine Unabhängigkeit der CPGs der drei Hautbeingelenke deutlich, die auf eine dem Unit-Burst-Oscillator-Konzept entsprechende Organisation hinweist.

Die Kontrolle der Gelenkbewegungen während eines Schritts wird somit zur durchaus komplexen Aufgabe. Das liegt zum einen an der Anzahl zu koordinierender Muskeln. Bei Säugtieren müssen zur Erzeugung von Schwing- und

Stemmphase die Kontraktionen von etwa 36 Muskeln aufeinander abgestimmt sein. Bei einem typischen Insektenbein sind es immer noch mehr als ein Dutzend Muskeln (■ Abb. 5a). Zum anderen stehen die Aktivierungsmuster nicht immer in einer direkten Beziehung zu Schwing- und Stemmphase. Bei Säugern, zum Beispiel, werden einzelne Muskeln, die über zwei Gelenke spannen, vielfach zweimal während einer Phase aktiviert, bei Insekten werden einzelne Muskeln in der Schwingphase aktiv und sind es bis weit in die Stemmphase hinein (■ Abb. 5b). Dazu kommt, dass die Beinmuskulatur in der Stemmphase nicht nur den Körper vorantreiben, sondern auch die Körperhaltung stabilisieren muss. Die Aktivierungsstärke der Muskulatur muss dabei auf Eigenschaften des Untergrundes abgestimmt sein. Es ist unmittelbar einsichtig, dass unter diesen Bedingungen die Aktivierung der verschiedenen Beinmuskeln nicht ohne sensorische Rückkopplungen funktional orchestriert werden kann.

Für die drei Hauptbeingelenke der Stabheuschrecke haben wir ein recht umfassendes Bild von der sensorischen Kontrolle der CPGs [11]. Wichtig für diese Kontrolle sind zum einen Signale, die Auskunft über Position, Geschwindigkeit und Beschleunigung der Bewegungen in den Gelenken geben und zum anderen Signale, die über die erzeugten Muskelkräfte, bzw. die effektiven Belastungen, die auf das Außenskelett des Insektenbeins wirken, informieren. Bewegungen in den Beingelenken der Insekten werden zum einen von Stellungshaaren (Borstensensillen) detektiert, die, in Feldern angeordnet, außen auf der Kutikula im Bereich der Gelenke positioniert sind und bei Bewegungen von der Gelenkhaut mechanisch stimuliert werden. Bewegungen werden auch von internen Streckrezeptoren, z. B. Chordotonalorganen, registriert. Bei der Stabheuschrecke ist die Rolle von vier Borstenfeldern und einem Chordotonalorgan für die Kontrolle der einzelnen Gelenk-CPGs sehr gut bekannt. Informationen über Kräfte und Belastungen, welche entweder durch Muskelkontraktionen oder Kontakt mit dem Untergrund erzeugt werden, vermitteln Campaniforme Sensillen. Campaniforme Sensillen sind Sinnesorgane, die, einzeln oder in Grup-

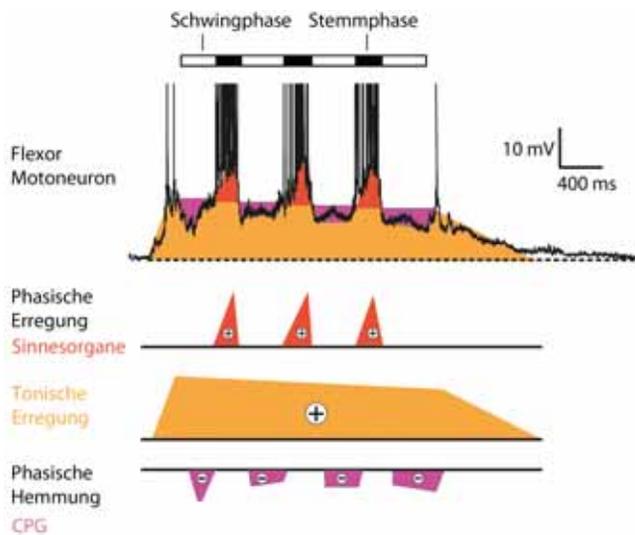


Abb. 4 ▲ Schematische Darstellung der Aktivierung eines Motoneurons während des Laufens. Im oberen Teil der Abbildung sieht man die Aufnahme der intrazellulär registrierten Aktivität eines Flexor-Motoneurons während einer Folge von Schritten des zugehörigen Mittelbeins auf einem Laufband. Das Motoneuron generiert Aktionspotenzialsalven während der Stemmphasen (schwarz). Diese Aktivität wird zum Teil durch phasische sensorische Eingängen erzeugt (rot). Zum andern Teil wird das Motoneuron tonisch während der gesamten Laufsequenz depolarisiert (orange). Die genaue Quelle dieser Depolarisation ist unbekannt. Zwischen den Aktionspotenzialsalven wird das Motoneuron phasisch hyperpolarisiert (pink). Diese Hemmung wird durch den Gelenk-CPG kontrolliert, zusätzliche direkte sensorische Einflüsse sind wahrscheinlich.

pen, in der Kutikula aller Beinsegmente, häufig nahe an den Gelenken, lokalisiert sind. Die Sensoren messen auf die Beinsegmente einwirkende Kräfte hoch differenziert in der Beinebene und orthogonal dazu; sie beeinflussen die Aktivität der Muskeln, die Beinsegmente in diese Raumrichtungen bewegen [31, 30].

Selektive Stimulation und Ausschaltung von Propriozeptoren eines Beins und Untersuchungen von aktiven Laufbewegungen einzelner Beine in semi-intakten, aber auch stark reduzierten Präparaten der Stabheuschrecke zeigen, dass Signale der oben vorgestellten Sinnesorgane bestimmend für die Aktivierung und Inaktivierung von Motoneuronen beim Schreiten eines Beins sind, mithin die oszillatorische Aktivität der Gelenk-CPGs kontrollieren und zudem die Aktivitätsstärke von Motoneuronen modulieren. Die Rolle sensorischer Signale für den Ablauf eines Schrittzklus stellen wir im Folgenden beispielhaft am Übergang der Beinbewegung aus einer Schwingphase in die Stemmphase dar.

■ **Abb. 5c** zeigt schematisiert die relativen Positionen der Segmente eines schreitenden Mittelbeins. Dabei wurde der gesamte Schrittzklus operational

in vier Abschnitte aufgeteilt. Abschnitt 1 kennzeichnet die frühe Schwingphase, der Übergang von der Schwingphase in die Stemmphase findet im Übergang der Abschn. 2 und 3, die Stemmphase endet mit Abschn. 4. In ■ **Abb. 5c** sind die CPGs der Hauptbeingelenke symbolisiert und durch schwarze Pfeile oder Kugeln erregende oder hemmende Einflüsse der Sinnesorgane. Im Abschn. 2 wird das Bein in der Luft zum Ausgangspunkt der Stemmphase bewegt, dabei wird die Tibia gestreckt. Diese Bewegung wird vom Gelenkrezeptor des Femur-Tibia-Gelenks, dem femoralen Chordotonalorgan (fCO), registriert. Die an das ZNS gesandte Information bewirkt über Verknüpfungen der afferenten Neurone mit lokalen Interneuronen einen Wechsel von Levator- auf Depressoraktivität, also ein Umschalten des CPGs, der das Coxa-Trochanter-Gelenk kontrolliert. Dies führt zu einem Absetzen des Beins (Abschn. 3). Das Absetzen des Beins auf dem Untergrund aktiviert wiederum Belastungssensoren, was nicht nur die Depressoraktivität und Flexoraktivität unterstützt, sondern auch das Umschalten des Thorax-Coxa-Gelenk-CPGs. Der gleiche Einfluss leitet außerdem die Aktivierung der Flexoren ein und

führt zu einem Umschalten des Femur-Tibia-Gelenk-CPGs. Ab diesem Punkt trägt das Bein nun wieder zur Fortbewegung des Tieres relativ zum Untergrund bei. In der Stemmphase bestimmt die Belastungsinformation die Aktivitätsstärke der Depressor-Motoneurone. Im Sinne einer positiven Rückkopplung unterstützen Bewegungssignale vom fCO die während der Stemmphase erzeugte Beugung im Femur-Tibia-Gelenk. Eine leicht vereinfachte Version der hier dargestellten sensomotorischen Kopplung ist nicht nur ausreichend für die Konstruktion eines funktionstüchtigen Computermodells des schreitenden Beins [21, 26], sondern kann als Kontrollprinzip des *Event Based Phase Switching* die elektronische Kontrolle von Laufrobotern, wie z. B. des Laufroboters Lola, der an der TU München entwickelt wurde, erheblich verbessern [13]. Es ist an dieser Stelle wichtig anzumerken, dass die vorgestellten sensorischen Einflüsse einen Schritt zur Erzeugung einer Vorwärtsbewegung des Tieres kontrollieren. Kursänderungen aber erfordern eine Modifikation der beschriebenen Abläufe.

Differenzielle Verarbeitung propriozeptiver Signale als Grundlage aufgabenspezifischer Modifikationen von Beinbewegungen

Die neuronale Kontrolle von Laufbewegungen muss, wie die Erzeugung jedes Verhaltens eines Tieres, in hohem Maße adaptiv sein. Laufbewegungen müssen zum Beispiel als Reaktion auf plötzlich auftretende Störungen, etwa bei dem Kontakt des Beines mit einem Hindernis, oder dem Ausbleiben des Bodenkontaktes, modifiziert werden, um die weitere Fortbewegung des Tieres zu ermöglichen. Ebenso müssen die Laufbewegungen entsprechend sich ändernder Verhaltensanforderungen modifiziert werden, zum Beispiel bei Änderung der Laufgeschwindigkeit, beim Wechsel der Laufrichtung, etwa vom Vorwärts- in den Rückwärtslauf, oder beim Kurvenlaufen, um nur drei einfache Vorgänge zu nennen. Tatsächlich weiß man heute noch sehr wenig über die neuronale Kontrolle dieser Vorgänge. Noch weitgehend offen sind die Fragen, welche der Modifikationen

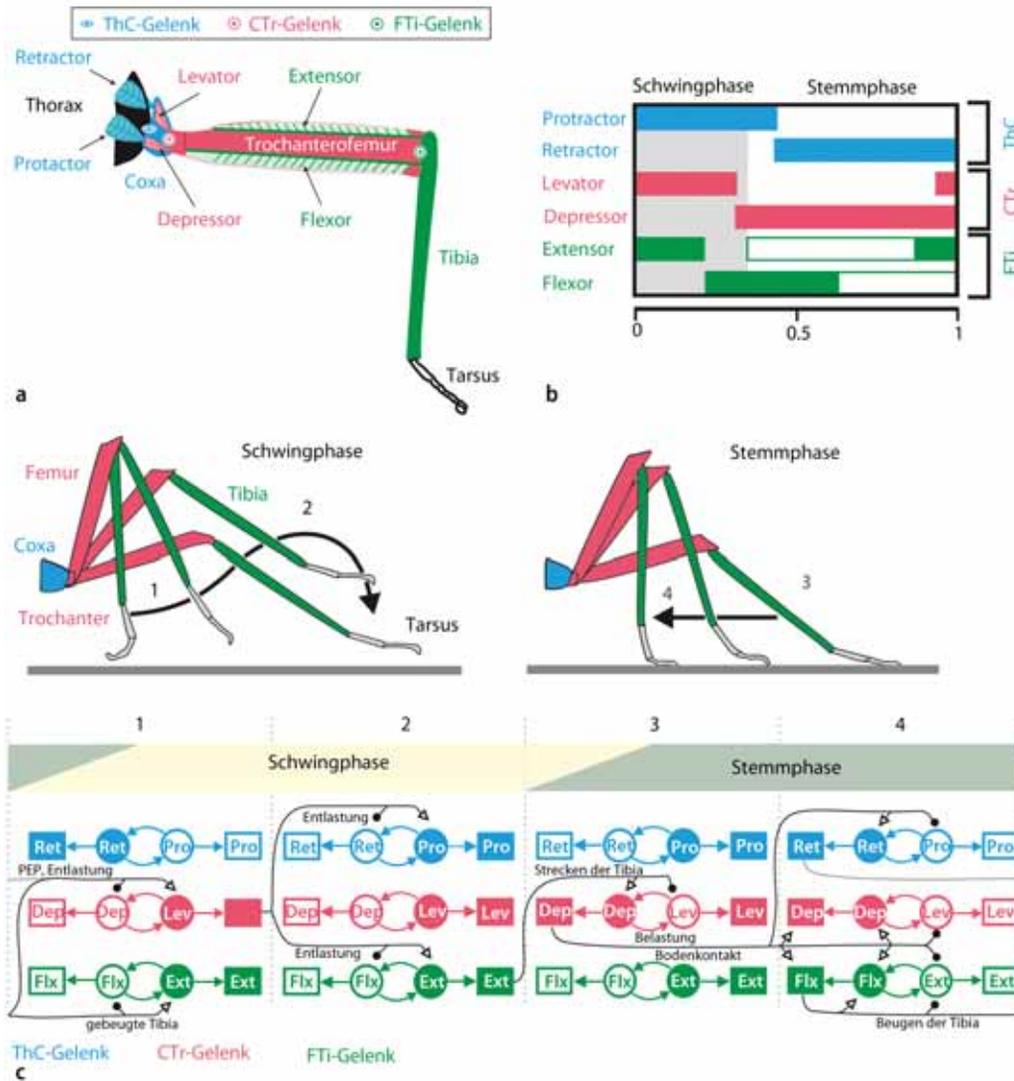


Abb. 5 ▲ **a** Schematische Darstellung des Mittelbeins einer Stabheuschrecke unter besonderer Berücksichtigung der drei Hauptbeingelenke und ihrer Muskeln. *ThC-Gelenk* Thorax-Coxa-Gelenk, *CTr-Gelenk* Coxa-Trochanter-Gelenk (Trochanter und Femur sind verschmolzen), *FTI-Gelenk* Femur-Tibia-Gelenk. **b** Aktivitätsmuster der antagonistischen Muskeln der drei Hauptbeingelenke des Mittelbeins beim Schreiten als Funktion der Phase des Schreitzyklus. **c** *Oben*: Schematische Darstellung der Beinbewegung während der Schwing- und Stemmphase des Beins, dargestellt als Sequenz in Projektion auf eine orthogonal zum Tier liegende Ebene: (1) Abheben des Beines vom Untergrund am Ende der Stemmphase; (2) Ende der Schwingphase mit Absetzen des Beines; (3) Beginn der Stemmphase auf dem Untergrund; (4) Ende der Stemmphase mit Abheben des Beins. *Unten*: Darstellung der Einflüsse von Signalen der Sinnesorgane auf dem Bein, welche zur Phasen- und Amplitudenkontrolle der motoneuronalen Aktivität beim Schreiten beitragen. Die Einflüsse werden durch schwarze Linien mit offenem Pfeil (erregend) oder schwarzer Kugel (hemmend) dargestellt. Die Einzelgelenk-CPGs, symbolisiert als sich gegenseitig beeinflussende Interneurone, sind in dem Farbcode der von Ihnen kontrollierten Beinsegmente dargestellt. Geschlossene Kreise indizieren Aktivierung, offene Kreise Inaktivierung. Als Beispiel: Bei der Erzeugung von Phase 4, also zur Erzeugung der Stemmphase befördern Belastungs- und Bodenkontaktsignale Retraktor-, Depressor- und Flexoraktivität und Flexionssignale vom Femur-Tibia-Gelenk Flexoraktivität.

der Beinbewegungen direkt durch absteigende Signale aus dem Gehirn kontrolliert und welche von den lokalen neuronalen Netzwerken in Rücken- oder Bauchmark übernommen werden. Antworten auf diese Fragen versuchen wir unter anderem durch Untersuchungen der neuronalen Kontrolle des Kurvenlaufs zu finden.

Beim Kurvenlaufen ändern sich die Stemmphasenrichtungen aller sechs Beine so, dass die auf der Außenseite der Kurve befindlichen Beine den Körper des Tieres in Richtung der einzuschlagenden Kurve schieben, während die auf der Innenseite liegenden Beine das Tier in die Kurve hineinziehen. Bei engen Kurven kann

das innere Hinterbein die Schreitaktivität sogar ganz einstellen und so an seiner Kontaktstelle zum Boden den Drehpunkt der Bewegung festlegen. Gegenüber dem Geradeauslaufen ändern sich die Bewegungen aller sechs Beine deutlich. Aufschluss über die Kontrolle der Beinbewegungen gibt ein Versuchsaufbau, in dem

alle sechs Beine beim Laufen mechanisch entkoppelt werden. Dabei wird eine Stabheuschrecke am Ort fixiert, während die sechs Beine auf einer glitschigen Oberfläche Laufbewegungen ausführen. Wird nun, etwa durch eine visuelle Stimulation, Kurvenlaufen ausgelöst, erzeugt jedes Bein ganz eigene, gegenüber dem Geradeauslaufen stark modifizierte Schreitbewegungen, die seiner Rolle im Kurvenlauf entsprechen. Durch Läsionsexperimente konnten wir zeigen, dass die von jedem Bein erzeugten Schreitbewegungen für den Kurvenlauf individuell, also unabhängig von den Bewegungen der anderen fünf Beine, modifiziert werden.

Welche Änderungen der neuronalen Kontrolle der Schreitbewegungen eines Beines sind dazu notwendig? Unsere Untersuchungen weisen nach, dass eine aufgabenspezifische Modifikation der Verarbeitung propriozeptiver Signale der Sinnesorgane auf den Beinen von großer Bedeutung ist. Wir stellen hier die Ergebnisse für das Mittelbein vor. Auf der Kurveninnenseite wird die Stemmphase im Wesentlichen durch eine Beugung im Femur-Tibia-Gelenk erzeugt. Gleichzeitig wird das Bein nur wenig nach vorn oder hinten bewegt. Beim Außenbein dagegen fehlt eine ausgeprägte Bewegung im Femur-Tibia-Gelenk, dafür wird das Bein im Thorax-Coxa-Gelenk weit nach hinten bewegt. Wir konnten zeigen, dass die Verarbeitung von Beugesignalen des femoralen Chordotonalorgans auf beiden Körperseiten sehr unterschiedlich ist [20]. Auf der Kurveninnenseite wird die Aktivität der Flexormotoneurone im Sinne einer positiven Rückkopplung unterstützen, auf der Außenseite aber fehlt dieser Einfluss und im Sinne einer negativen Rückkopplung wird eher eine Stabilisierung des Femur-Tibia-Gelenks gefördert. Darüber hinaus finden wir auf der Kurvenaußenseite eine systematische Unterstützung der Retraktoraktivität durch Signale von Belastungssensoren des Beins, die auf der Innenseite nicht nachweisbar ist (Gruhn et al., in Vorbereitung) (■ **Abb. 5**). Diese Befunde zeigen eine wichtige Rolle differenzieller Verarbeitung propriozeptiver Information für aufgabenspezifische Modifikationen von Beinbewegungen. Derzeit untersuchen wir, wie diese Änderungen in den lokalen prämotorischen Netzwerken er-

zeugt werden und welchen Anteil absteigende Signale aus dem Gehirn daran haben.

Neuronale Mechanismen der Wahl zwischen verschiedenen Beinbewegungen

Die modulare CPG-Struktur der neuronalen Kontrolle des Laufsystems der Stabheuschrecke mit individuellen Kontrollinstanzen für die Beine und Gelenke ist eine ideale Voraussetzung für die Erzeugung vielfältiger und anpassungsfähiger Bewegungen. Eine solche Organisation erlaubt es, die verschiedenen CPGs aufgabenspezifisch unterschiedlich zu koppeln und so zur Erzeugung ganz unterschiedlicher Beinbewegungen beizutragen. Ganz im Sinne des *Unit-Burst-Oscillator-Konzepts* von Grillner, das erklärt, wie dasselbe Lokomotionsorgan in unterschiedlicher Koordination seiner Segmente zum Gehen, Rennen, Schwimmen und Kratzen eingesetzt werden kann.

Auch Insekten nutzen ihre Beine in unterschiedlicher Weise bei verschiedenen Verhaltensweisen, oft unter Einsatz rhythmischer Bewegungen, zum Beispiel für Such- und Putzbewegungen oder zum Stridulieren. Bei der Stridulation setzen einheimische Feldheuschrecken ihre Hinterbeine zur Lauterzeugung ein, indem sie die Beine in rhythmischem Auf und Ab an der Ader eines Vorderflügels entlang bewegen, wodurch unterschiedliche stereotype Gesänge zur innerartlicher Kommunikation erzeugt werden [16]. Die zeitlichen Abläufe und Amplituden der Beinbewegungen sind für individuelle Gesänge typisch. Die Arbeiten von Berthold Hedwig und Mitarbeitern zeigten, dass die verschiedenen Gesänge individuell von bestimmten Kommandoneuronen im Oberschlundganglion der Heuschrecken ausgelöst und aufrechterhalten werden [19]. Dabei ist die Struktur der jeweiligen thorakalen Gesangs-CPGs genauso unbekannt wie ihre Interaktion mit den Kommandoneuronen. Lange war unklar, ob in den Kopfganglien lokalisierte Kommandoneurone generell die Kontrolle und Auswahl von stereotypen Beinbewegungen organisieren, oder ob Kommandofunktionen von lokalen Interneuronen über-

nommen werden können, ähnlich wie bei Reflexen, die von lokalen Netzwerken realisiert werden.

Erste Hinweise auf die Bedeutung lokaler Mechanismen mit Kommandofunktion für die Erzeugung von Beinbewegungen ergaben sich aus Untersuchungen von Putzbewegungen der Hinterbeine bei Wanderheuschrecke an Körper und Flügel. Die Beinbewegungen für das Putzen sind CPG-kontrolliert und unabhängig von absteigenden Signalen, denn sie funktionieren ohne propriozeptives Feedback von den Beinen und auch nach Durchtrennung anteriorer Konnektive [5]. Entsprechend organisiert sind auch die Putz- oder Kratzbewegungen von Wirbeltieren [25].

Die Kommandofunktion lokaler thorakaler Neurone für die Auslösung und Aufrechterhaltung rhythmischer Beinbewegungen belegte jüngst eine aktuelle Studie aus unserem Labor. Stabheuschrecken führen stereotype Suchbewegungen mit einzelnen Beinen aus, wenn diese beim Laufen in Leere treten [3, 15]. Solche Suchbewegungen des Mittelbeins werden durch Depolarisation eines einzigen lokalen, nicht-spikenden Neurons im Mesothorakalganglion, des Interneurons I4, ausgelöst und aufrechterhalten. Die Depolarisation von I4 ist hinreichend und notwendig für die Auslösung der Suchbewegungen, I4 entpuppt sich so als lokales Kommandoneuron. Suchbewegungen werden allerdings nur ausgelöst, wenn das Bein keinen Bodenkontakt hat. So wird sichergestellt, dass eine „Entscheidung“ für Suchbewegungen nur im angemessenen Kontext gefällt wird [4]. Es wundert nicht, dass I4 und andere nicht-spikende Neurone, die an der Kontrolle der Suchbewegungen beteiligt sind, auch zur Kontrolle der Gelenkbewegungen beim Laufen eine Rolle spielen, I4 in diesen Fall allerdings nicht als Kommandoneuron [4].

Wir haben das Gewicht in unserem Statusbericht zum aktuellen Verständnis der neuronalen Grundlagen der Bewegungskontrolle bei Insekten besonders auf konzeptionelle Aspekte gelegt. Für eine breite Leserschaft erschien es uns interessanter, die Komplexität der neuronalen Kontrolle eines scheinbar automatischen ablaufenden Verhaltens in einem Teil des ZNS darzustellen, das weniger im Fokus

des allgemeinen Interesses liegt, aus vertiefende Details zu Mechanismen auf Ebene der Netzwerke, einzelner Neurone und auch der Muskulatur einzugehen. Die Leser sind herzlich eingeladen uns zu kontaktieren, wenn Interesse an solchen Informationen besteht. Aus unserem Bericht wird deutlich, dass der größte Teil der Arbeit in der Tat noch vor uns liegt, nämlich aufzuklären, wie das Nervensystem die Vielfalt und Adaptivität der Bewegungen von Extremitäten für die Fortbewegung und zu anderen Zwecken so faszinierend effektiv kontrolliert. Dies bedeutet, dass wir zum einen viel mehr über die Struktur und Funktionsmechanismen der beteiligten Netzwerke und Neurone wissen müssen und zum anderen aufklären müssen, welche Aufgaben explizit vom Gehirn geleistet und welche sozusagen dezentral übernommen werden.

Korrespondenzadresse

Prof. Dr. A. Büschges

Institut für Zoologie, Biozentrum Köln
Universität zu Köln
Zülpicher Straße 47b, 50674 Köln
ansgar.bueschges@uni-koeln.de

Prof. Dr. Ansgar Büschges (geb. 1961 in Aldekerk) studierte Biologie an der Universität Bielefeld und promovierte 1989 bei Prof. U. Bässler an der Universität Kaiserslautern über die neuronalen Mechanismen der Körperhaltung von Insekten. Nach einem Postdoktorandenaufenthalt im Labor von Prof. K.G. Pearson an der University of Alberta, Kanada, wo er die neuronalen Mechanismen der Regeneration im Flugsystem von Wanderheuschrecken studierte, kehrte er 1989 als Hochschulassistent an die Universität Kaiserslautern zurück, wo er mit Arbeiten zu den neuronalen Grundlagen der Fortbewegung bei Insekten 1995 im Fach Zoologie habilitierte. Als DFG-Heisenbergstipendiat arbeitete er 1997–1998 als Gastwissenschaftler im Labor von Prof. S. Grillner am Nobel Institut für Neurophysiologie in Stockholm, Schweden, an den zellulären Mechanismen der Rhythmuserzeugung für Fortbewegung im Rückenmark des Neunauges. 1998 erhielt er den Ruf auf den Lehrstuhl für Tierphysiologie am Zoologischen Institut der Universität zu Köln. Er war für das akademische Jahr 2001–2002 eingeladener Fellow und Convenor der Forschergruppe „Neural Control of Locomotion“ am Institute for Advanced Study in Berlin.

PD Dr. Joachim Schmidt studierte Biologie an der Universität Göttingen und wurde an der Universität Konstanz bei Prof. W. Rathmayer mit einer Dissertation zur neuronalen Kontrolle motorischer Aktivität bei Heuschrecken promoviert. Als Postdoktorand befasste er sich an der Emory University, Atlanta im Labor von Prof. R.L. Calabrese mit der Rhythmogenese in einem oszillatorischen Netzwerk des Blutegels und, am selben Tier, im Labor von Prof. J.W. Deitmer

an der Universität Kaiserslautern mit Aspekten der Neuron-Glia-Interaktion. Seit 1999 arbeitet er als wissenschaftlicher Mitarbeiter der AG Büschges an der Universität zu Köln an der neuronalen Kontrolle der Fortbewegung bei Insekten und habilitierte dort. Seit einigen Jahren ist er regelmäßig als Gastdozent am ENI in Göttingen (Electrain) tätig und war in den letzten Jahren für zwei Aufenthalte als Visiting Professor an der Universiti Sains Malaysia, Kota Bharu.

Danksagung. Wir danken Dr. Till Bockemühl für eine kritische Durchsicht des Textes und Sherylane Seeliger für Hilfe bei der Anfertigung der Abbildungen. Die Arbeiten der Autoren werden von der DFG (Bu 857, Schm 1084) unterstützt.

Literatur

1. Akay T, Bässler U, Gerharz P, Büschges A (2001) The role of sensory signals from the insect coxa-trochanteral joint in controlling motor activity of the femur-tibia joint. *J Neurophysiol* 85:594–604
2. Bässler U (1988) Functional principles of pattern generation for walking movements of stick insect forelegs: the role of the femoral chordotonal organ afferences. *J Exp Biol* 136:125–147
3. Berg E, Büschges A, Schmidt J (2013) Single perturbations cause sustained changes in searching behavior in stick insects. *J Exp Biol* 216:1064–1074
4. Berg EM, Hooper SL, Schmidt J, Büschges A (2015) A leg-local neural mechanism mediates the decision to search in stick insect. *Curr Biol* 25:2012–2017
5. Berkowitz A, Laurent G (1996) Local control of leg movements and motor patterns during grooming in locusts. *J Neurosci* 16:8067–8078
6. Bidaye SS, Machacek C, Wu Y, Dickson BJ (2014) Neuronal control of *Drosophila* walking direction. *Science* 344:97–101
7. Böhm H, Schildberger K (1992) Brain neurons involved in the control of walking in the cricket. *Gryllus bimaculatus* *J Exp Biol* 166:113–130
8. Burrows M (1996) The neurobiology of an insect brain. Oxford University Press, Oxford
9. Büschges A (2005) Sensory control and organization of neural networks mediating coordination of multisegmental organs for locomotion. *J Neurophysiol* 93:1127–1135
10. Büschges A, Ludwar BC, Bucher D, Schmidt J, DiCaprio RA (2004) Synaptic drive contributing to rhythmic activation of motoneurons in the deafferented stick insect walking system. *Eur J Neurosci* 19:1856–1862
11. Büschges A, Akay T, Gabriel JP, Schmidt J (2008) Organizing network action for locomotion: insights from studying insect walking. *Brain Res* 57:162–171
12. Büschges A, Schmitz J, Bässler U (1995) Rhythmic patterns in the thoracic nerve cord of the stick insect induced by pilocarpine. *J Exp Biol* 198:435–456
13. Buschmann T, Ewald A, von Twickel A, Büschges A (2015) Controlling legs for locomotion: insights from robotics and neurobiology. *Bioinspir Biomim* 10:041001
14. Cruse H (1990) What mechanisms coordinate leg movement in walking arthropods? *Trends Neurosci* 13:15–21
15. Dürr V (2001) Stereotypic leg searching movements in the stick insect: kinematic analysis, behavioural context and simulation. *J Exp Biol* 204:1589–1604
16. Elsner N (1974) Neuroethology of sound production in gomphocerine grasshoppers (Orthoptera: acrididae). I. Song patterns and stridulatory movements. *J Comp Physiol* 88:67–102
17. Grillner S (2006) Biological pattern generation: the cellular and computational logic of networks in motion. *Neuron* 52:751–766
18. Hägglund M, Dougherty KJ, Borgius L, Itoharu S, Iwasato T, Kiehn O (2013) Optogenetic dissection reveals multiple rhythmogenic modules underlying locomotion. *Proc Natl Acad Sci* 110:11589–11594
19. Hedwig B, Heinrich R (1997) Identified descending brain neurons control different stridulatory motor patterns in an acridid grasshopper. *J Comp Physiol* 180:285–294
20. Hellekes K, Blincoe E, Hoffmann J, Büschges A (2012) Control of reflex reversal in stick insect walking: effects of intersegmental signals, changes in direction, and optomotor-induced turning. *J Neurophysiol* 107:239–249
21. Knops S, Tóth TI, Guschlbauer C, Gruhn M, Daun-Gruhn S (2013) A neuromechanical model for the neuronal basis of curve walking in the stick insect. *J Neurophysiol* 109:679–691
22. Ludwar BC, Westmark S, Büschges A, Schmidt J (2005) Modulation of membrane potential in mesothoracic moto- and interneurons during stick insect front-leg walking. *J Neurophysiol* 94:2772–2784
23. Marder E, Calabrese RL (1996) Principles of rhythmic pattern generation. *Physiol Rev* 76:687–717
24. Orlovsky G, Deliagina T, Grillner S (1999) Neuronal Control of Locomotion. Oxford University Press, Oxford
25. Stein PS (2008) Motor pattern deletions and modular organization of turtle spinal cord. *Brain Res Rev* 57:118–124
26. Tóth TI, Knops S, Daun-Gruhn S (2012) A neuromechanical model explaining forward and backward stepping in the stick insect. *J Neurophysiol* 107:3267–3280
27. Wendler G (1965) The co-ordination of walking movements in arthropods. *Symp Soc Exp Biol* 20:229–249
28. Westmark S, Oliveira EE, Schmidt J (2009) Pharmacological analysis of tonic activity in motoneurons during stick insect walking. *J Neurophysiol* 102:1049–1061
29. Wosnitza A, Bockemühl T, Dübber M, Scholz H, Büschges A (2013) Inter-leg coordination in the control of walking speed in *drosophila*. *J Exp Biology* 216:480–491
30. Zill SN, Schmitz J, Chaudhry S, Büschges A (2012) Force encoding in stick insect legs delineates a reference frame for motor control. *J Neurophysiol* 108:1453–1472
31. Zill SN, Chaudhry S, Exter A, Büschges A, Schmitz J (2014) Positive force feedback in development of substrate grip in the stick insect tarsus. *Arthropod Structure Development* 43:441–455

Rohini Kuner¹ · Herta Flor²

¹ Pharmakologisches Institut, Medizinische Fakultät Heidelberg, Universität Heidelberg, Heidelberg, Deutschland

² Institut für Neuropsychologie und Klinische Psychologie, Zentralinstitut für Seelische Gesundheit, Medizinische Fakultät Mannheim, Universität Heidelberg, Mannheim, Deutschland

Sonderforschungsbereich (SFB 1158)



„Von der Nozizeption zum chronischen Schmerz – Struktur-Funktions-Merkmale neuraler Bahnen und deren Reorganisation“

Im Juli 2015 etablierte die Deutsche Forschungsgemeinschaft an den Standorten Heidelberg und Mannheim den SFB 1158. Im Zentrum stehen plastische Veränderungen der Struktur und Funktion von neuronalen Netzwerken im Rahmen der Schmerzchronifizierung (Sprecherhochschule: Ruprecht-Karls-Universität Heidelberg, Sprecherin: Prof. Dr. Rohini Kuner; stellvertretende Sprecherin: Prof. Dr. Herta Flor; weitere beteiligte Institutionen: Technische Universität München; Deutsches Krebsforschungszentrum, Heidelberg; European Molecular Biology Laboratory, Heidelberg; Max-Planck-Institut für medizinische Forschung, Heidelberg; Zentralinstitut für Seelische Gesundheit, Mannheim).

Obwohl es in den letzten Jahren starke Bemühungen geben hat, die Zellen, Schaltkreise und Netzwerke zu identifizieren, die in die Schmerzverarbeitung involviert sind, ist noch nicht geklärt, welche kausal und spezifisch an der Schmerzverarbeitung im Vergleich zur Verarbeitung nicht-nozizeptiver Reize beteiligt sind. Schmerz ist nicht mit Nozizeption gleichzusetzen, sondern entsteht in enger Interaktion mit affektiven, kognitiven und motivationalen Faktoren. Auch über das Zusammenspiel dieser Faktoren und die prä-

zisen Schaltkreise, die diese Wahrnehmung bestimmen, wissen wir noch wenig. Insbesondere ist unser Wissen darüber, wie die eigentlich adaptiven Prozesse der Nozizeption und der Akutschmerzen in pathologische chronische Schmerzzustände übergehen, die ein eigenständiges Krankheitsbild darstellen, sehr begrenzt.

Der SFB1158 hat sich folgende Ziele gesetzt:

1. Ein besseres Verständnis der Struktur- Funktions-Eigenschaften von Zellen, Schaltkreisen und Netzwerken, die die Spezifität und Kausalität der Schmerzwahrnehmung bedingen, zu erreichen und zu ermitteln, wie diese im Übergang zum chronischen Schmerz verändert sind.
2. Eine Grundthese der Forschungen ist, dass chronischer Schmerz nicht nur ein zeitliches Kontinuum von akutem Schmerz ist, sondern dass chronischer Schmerz aus der Interaktion mit solchen emotionalen, motivationalen und kognitiven Prozessen entsteht, die auch bei psychopathologischen Störungen wie Angst, Abhängigkeit oder Depression eine Rolle spielen (siehe **Abb. 1**). Das Zusammenspiel dieser Faktoren soll auf allen Ebenen untersucht werden.

3. Wir gehen davon aus, dass strukturelle Umbauprozesse in neuronalen Schaltkreisen ein weiterer wichtiger Faktor der Chronifizierung sind. Diese sollen im Längsschnitt und in ihrer Interaktion mit Verhaltensänderungen untersucht werden und es soll geklärt werden, inwieweit sie eine Ursache oder eine Folge chronischer Schmerzen darstellen.

Relevanz des Themas

Obwohl in den letzten Jahren in der Analyse der Mechanismen von Nozizeption und Schmerz große Fortschritte gemacht wurden [1], gibt es eine Wissenslücke zwischen den Befunden aus der molekularen und systemischen Schmerzforschung. Die Ebene der verbindenden Schaltkreise und Netzwerke wurde bislang wenig untersucht. Obwohl insbesondere durch makroskopische bildgebende Verfahren das Wissen über die zentralnervösen Grundlagen der Schmerzverarbeitung verbessert wurde [2, 3], wissen wir derzeit nicht genau, welche Schaltkreise, neuronalen Ensembles und Hirnregionen spezifisch für die Übertragung, Verarbeitung und Wahrnehmung schmerzhafter und nichtschmerzhafter Reize sind.

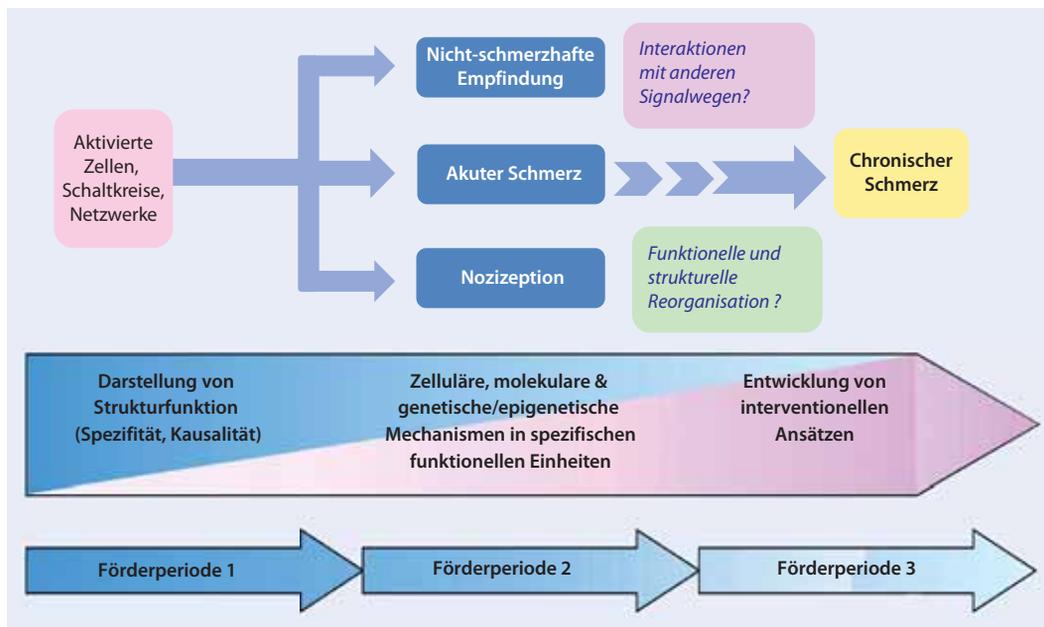


Abb. 1 ▲ Konzept und Ziele des SFB1158. Ziel ist es, Zelltypen, Zellensembles und Netzwerke, die spezifisch die Schmerz-wahrnehmung vermitteln, zu ermitteln und ihre strukturellen und funktionellen Veränderungen im Verlauf der Chronifizierung zu untersuchen. Die Analyse zellulärer und genetischer/epigenetischer Mechanismen in Einheiten, die sich als funktional erweisen, wird dann den Weg für die Entwicklung neuer therapeutischer Strategien vorbereiten.

Eine Hauptaufgabe der Untersuchungen im SFB1158 ist es deshalb, den Zusammenhang zwischen spezifischen strukturellen Charakteristika und Repräsentationsmustern und spezifischen Funktionen und Verhaltensweisen bei Nozizeption und Schmerz zu analysieren (siehe **Abb. 1**). Umgekehrt beabsichtigen wir, die strukturellen Grundlagen spezifischer Konnektivitätsmuster und Repräsentationen in neuronalen Netzwerken, die mit der Nozizeption, Schmerz-wahrnehmung oder Hyperalgesie einhergehen, zu analysieren. In beiden Fällen liegt der Schwerpunkt unserer Analyse auf der Identifikation kausaler Zusammenhänge auf allen anatomischen Ebenen von peripheren Afferenzen bis zum Rückenmark und Gehirnprozessen.

Es ist weithin akzeptiert, dass nozizeptive Bahnen sich in einer aktivitätsabhängigen Weise ändern und plastisch sind [4]. Dies ist eine generelle und grundlegende Eigenschaft aller neuronalen Systeme. Die Analyse funktioneller plastischer Veränderungen ermöglicht es, mechanistische Zusammenhänge zwischen spezifischen Veränderungen in Molekülen, Synapsen, Mikroschaltkreisen und größeren Zellensembles und deren modulatorische Faktoren mit Veränderungen im Verhalten und

Erleben herzustellen [4]. Bei der Verarbeitung akuter Schmerzen gibt es eine Reihe von unterschiedlichen Aktivitätsmustern in vielen Knotenpunkten der somatosensorischen bzw. nozizeptiven Bahnen, die sich bei chronischen Schmerzzuständen verändern (siehe **Abb. 2**). Dazu gehören z. B. die ektopische Erregungsbildung in peripherischen sensorischen Neuronen, die räumlich-zeitliche Verteilung von Aktivitäten im Rückenmark über somatotopie Grenzen hinaus, Burst Aktivität in thalamischen Neuronen oder theta- und gamma-oszillatorische Rhythmen im somatosensorischen Kortex [5]. Jedoch wissen wir derzeit nicht, wie spezifisch diese für Schmerz sind und ob sie tatsächlich kausal zur Schmerzchronifizierung beitragen. Die Analyse dieser Zusammenhänge ist ein grundlegendes Ziel von mehreren Projekten im SFB, die von der Funktion zurück zur Struktur gehen und untersuchen, welche strukturelle Grundlagen diese Aktivitätsrhythmen haben, welche Rolle sie bei der Schmerzverarbeitung spielen, wie Verbindungen zwischen unterschiedlichen Hirnregionen entstehen und welche Rolle die GABAerge Hemmung in der Generierung dieser Aktivitätsmuster spielt.

Darüber hinaus gibt es aus klinischen wie auch experimentellen Daten den Hinweis, dass Plastizität nicht nur auf der funktionellen Ebene abläuft, sondern dass sich auch strukturelle Umbauprozesse und Reorganisationen an Synapsen, Zellen und Schaltkreisen über verschiedene anatomische und zeitliche Skalen hinweg abspielen [4, 6]; (siehe **Abb. 3**). Obwohl dies Komplexität hinzufügt und große dynamische Abstände überbrücken hilft und die Persistenz chronischer Schmerzen erklären könnte, wissen wir derzeit noch nicht, ob diese strukturellen Umbau- und Reorganisationsprozesse tatsächlich eine kausale Rolle bei der Schmerzchronizität spielen [6]. Aus diesem Grund verwenden mehrere Projekte im SFB1158 Längsschnittstudien, bei denen die Visualisierung und Quantifizierung maladaptiver struktureller Plastizität über mehrere raum-zeitliche Skalen hinweg im Mittelpunkt steht. Diese Untersuchungen reichen von der Analyse synaptischer Aussprossungen bis zu großen makroskopischen Netzwerken. Besonders wichtig ist dabei die Analyse der mechanistischen Zusammenhänge dieser maladaptiven strukturellen Veränderungen, um zu bestimmen, ob sie Ursache oder Folge chronischer Schmerzen

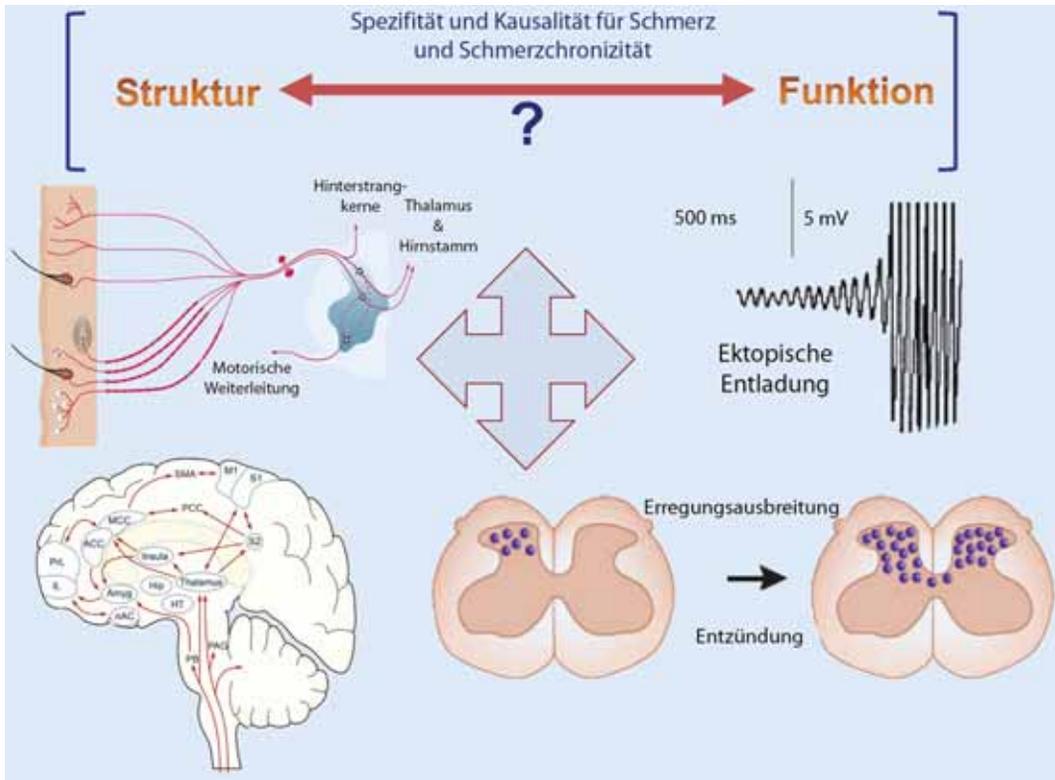


Abb. 2 ◀ Die Struktur-Funktion-Unterscheidung im Kontext von Schmerz. Wie generieren die konvergierenden und redundanten strukturellen Einheiten in den somatosensorischen Bahnen die Schmerzwahrnehmung und ihre Plastizität? Was ist umgekehrt die strukturelle Grundlage der diversen funktionellen Veränderungen wie ektopische Entladungen oder z.B. die Ausbreitung von Aktivität über somatotopische Grenzen hinaus, die man bei chronischen Schmerzen beobachtet?

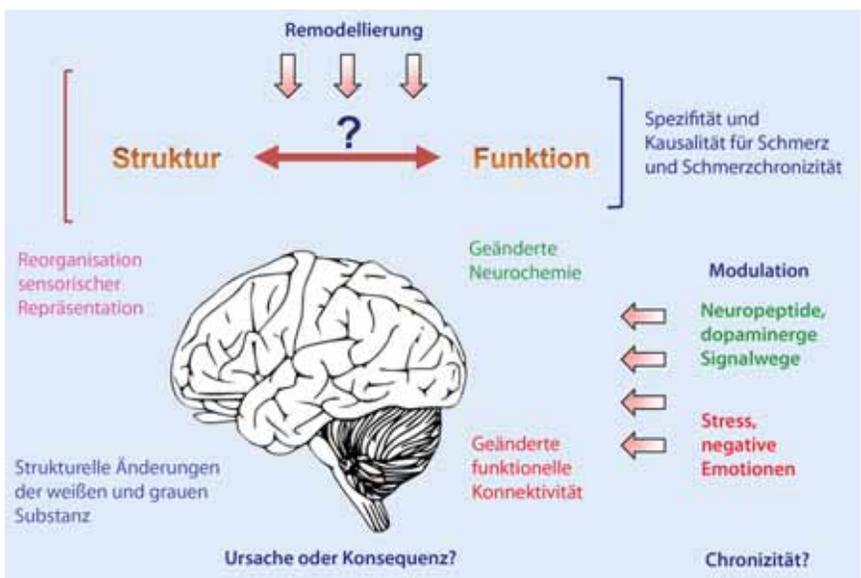


Abb. 3 ▲ In chronischen Schmerzzuständen weisen nozizeptive Bahnen eine umfassende strukturelle Reorganisation und Veränderungen in der Neurochemie und funktionellen Konnektivität auf - sind diese die Ursache oder die Konsequenz chronischer Schmerzen? Kommt es durch Stress und negative Emotionen zu einer Aktivierung modulatorischer Systeme, die zur Schmerzchronizität beitragen?

sind (Abb. 3). Bei diesen Analysen wird auch die Interaktion der strukturellen und funktionellen Veränderungen untersucht sowie die differenzielle Gewichtung von peripheren im Vergleich zu zentralen Veränderungen, die derzeit kontrovers disku-

tiert wird [6], nicht zuletzt weil dies einen wichtigen Beitrag für therapeutische Entwicklungen liefern könnte.

Wir gehen davon aus, dass chronischer Schmerz aus mechanistischer Sicht nicht lang andauernden oder kontinuier-

lichen akuten Schmerzzuständen gleicht, sondern dass chronischer Schmerz eine eigene Entität oder Entitäten darstellt, die durch die Interaktionen zwischen nozizeptiven Schaltkreisen und solchen, die mit der Verarbeitung von Emotion, Kognition, Motivation und Lernen und deren pathologischen Veränderungen wie Angst, Depression, stressbezogenen Störungen oder Abhängigkeiten einhergehen [7] (siehe Abb. 1 und Abb. 3). Unser Ziel ist es deshalb, zu untersuchen, wie negative Emotionen (Furcht, Stress und aversive wie auch belohnungsbezogene Lernprozesse) zu Schmerzchronizität beitragen. In diesem Zusammenhang untersuchen wir auch dynamische Interaktionen nozizeptiver Schaltkreise mit modulatorischen Bahnen des dopaminergen, oxytocinergen und serotonergen Systems.

Grundlegende strategische Überlegungen

Wir gehen davon aus, dass Struktur-Funktions-Eigenschaften und plastische Veränderungen auf multiplen spatialen Ebenen untersucht werden können, beginnend von winzigen mikroskopischen Strukturen und synaptischen Spines, axo-

nenalen Endigungen bis hin zu definierten Mikroschaltkreisen und makroskopischen strukturellen sowie funktionellen Konnektivitätsveränderungen zwischen unterschiedlichen anatomischen Regionen. Ein wesentlicher methodischer Zugang wird das nicht-invasive oder minimalinvasive Imaging von Strukturen und Funktionen in Tiermodellen und beim Menschen *in vivo* sein. Hierfür dienen Methoden wie Multiphoton-Imaging, genetisch enkodierte optische Indikatoren, strukturelle und funktionelle Magnetresonanztomografie mit multivariaten Analyseverfahren, voxelbasierte Morphometrie, Diffusionstensorbildgebung sowie *in vivo* Magnetresonanztomografie. Diese Verfahren werden durch elektrophysiologische Analysen der neuronalen Aktivität am wachen sich verhaltenden Nagetier und bei Probanden und Patienten ergänzt. Hier kommen Methoden wie *in vivo* Tetraden-Ableitungen, *in vivo* Patch Clamp – Analysen, elektroenzephalografische und magnetenzephalografische Analysen sowie Mikroneurographie an einzelnen Nerven hinzu.

Wir gehen davon aus, dass die Hauptfragestellungen, die wir verfolgen, Analysen im Humankontext wie auch an Tiermodellen erfordern. Probanden und chronische Schmerzpatienten ermöglichen ein umfassendes Verständnis des Schmerzgeschehens mit allen sensorischen, emotionalen, kognitiven, motivationalen und Lernkomponenten. Auch die Rolle komorbider Störungen kann untersucht werden. Jedoch haben diese Humanmodelle und Patientenstudien auch Einschränkungen. Insbesondere ist es schwierig, interventionelle Methoden anzuwenden, die Schaltkreise in hoher räumlich-zeitlicher Auflösung analysieren und insbesondere manipulieren können, was grundlegend für die Ableitung kausaler Zusammenhänge ist. Zwar können Tiermodelle diese Begrenzungen umgehen, es ist aber im Tiermodell nicht möglich, die Pathophysiologie klinischer Schmerzbilder voll abzubilden, noch kann man eindeutig die subjektive Erfahrung von Schmerz analysieren.

Das Konsortium dieses SFB hat deshalb ein besonderes Gewicht darauf gelegt, die Lücke zwischen Analysen in Tierexperiment und Humanstudien zu schlie-

ßen. In Erweiterung der klassischen translationalen Zugänge liegt unser Schwerpunkt insbesondere auf umgekehrt („reverse“) translationalen Zugängen, wobei wir von wichtigen klinischen Beobachtungen bei Schmerzpatienten ausgehen und versuchen, diese durch die Verwendung von Tiermodellen für chronischen Schmerz auf ein mechanistisches Niveau zu bringen. Wir hoffen, dass so die Übersetzung zurück in den klinischen Kontext besser gelingt. Um dies besser zu erreichen, wurden Humanstudien und Tierstudien eng zu Mensch-Tier-Tandemprojekten verzahnt. Diese erlauben es, eine spezifische strukturelle oder funktionelle Entität oder eine Schmerzstörung am Menschen und im Tiermodell in einem sehr fokussierten Projekt zu analysieren. Neben den physiologischen Untersuchungen liegt ein spezieller Schwerpunkt auf der Analyse von Verhaltensänderungen als Konsequenz von veränderten Funktionszusammenhängen, wobei wir versuchen, ähnliche Verfahren im Tierversuch und am Menschen bzw. Patienten anzuwenden und die Translation der Ergebnisse weiter zu befördern.

Die Heterogenität, die sich aus der Untersuchung sehr unterschiedlicher anatomischer Ebenen und diversen Technologien ergibt, wird durch die Homogenität der Modellsysteme, analytischen Methoden und grundlegenden Analysevariablen über die Projekte hinweg ausbalanciert. Darüber hinaus wird durch ein Serviceprojekt, das die tierexperimentellen und human-experimentellen Studien vereint, eine Standardisierung von Modellen, Methoden und Ergebnisvariablen im Tier- und Humanversuch ermöglicht. Dies geschieht insbesondere durch die Vorgabe von standardisierten Untersuchungsprotokollen, Wissenstransfer über die Projekte hinweg sowie gemeinsame ethische Standards im gesamten Konsortium.

Ein besonderer Schwerpunkt im Konsortium liegt auf der Analyse von kausalen Bedingungen. Obwohl viele Studien mittels bildgebender Verfahren und explorative Analysen an Menschen wie auch an Tiermodellen zu wichtigen Einsichten geführt haben, bleiben die meisten von ihnen korrelational, sodass die kausalen Zusammenhänge bislang überwiegend unklar geblieben sind. Durch ge-

Systematisch und praxisnah



T. Bartsch, P. Falkai (Hrsg.)

Gedächtnisstörungen

Diagnostik und Rehabilitation

2013. XXI, 381 S. 88 Abb., 80 in Farbe.

€ (D) 79,99 | € (A) 82,23 | * sFr 100,00

ISBN 978-3-642-36992-6 (Print)

€ 62,99 | * sFr 80,00

ISBN 978-3-642-36993-3 (eBook)

- Das erste deutschsprachige klinisch orientierte Werk zu Gedächtnisstörungen – systematisch und praxisnah dargestellt
- Praktischer Nutzen für Neurologen, Psychiater und alle ärztlichen Mitarbeiter an Gedächtnisambulanzen
- Mit Fallbeschreibungen, Flussdiagrammen, Zusammenfassungen und praktischen Tipps

€ (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.

springer.com

130486x_A15696

netische, optogenetische und pharmakogenetische Werkzeuge können wir über nicht-invasive Manipulationen der Aktivität spezifischer Neurone oder Schaltkreise in Zusammenhang mit zelltypgenetischen Manipulationen im Tiermodell solche kausalen Analysen durchführen. In den Untersuchungen an Menschen möchten wir Kausalität durch Längsschnittstudien etablieren und darüber hinaus durch die Verwendung von Verfahren wie der transkraniellen Magnetstimulation, operanten und respondenten Lernprozessen, Stressinduktionsparadigmen, pharmakologischen Manipulationen und Neurofeedback (siehe **Abb. 3**).

Da ein Hauptziel des Konsortiums ein Verständnis der Überlappungen aber auch der Unterschiedlichkeiten von Struktur-Funktions-Veränderungen in Schaltkreisen zwischen verschiedenen Arten von Schmerz ist, wurden Tiermodelle wie auch Patienten ausgewählt, die nozizeptiven Schmerz (Entzündungsschmerz, chronischer Rückenschmerz) abbilden, ebenso wie neuropathische Schmerzsyndromen, bei denen in unterschiedlichem Ausmaß periphere und zentrale Veränderungen auftreten. Dazu gehören z. B. traumatische Neuropathien, Phantomschmerz, diabetischer neuropathischer Schmerz und Schmerz nach Rückenmarksverletzungen.

Disziplinen, die im SFB 1158 repräsentiert sind

Heidelberg/Mannheim hat eine lange Tradition transdisziplinärer Schmerzforschung sowohl in der Grundlagenforschung als auch im klinischen Kontext, die vor einigen Jahren erweitert wurde, um Wissenschaftler zu integrieren, die komplementäre Forschungsschwerpunkte haben. Diese haben ihre konzeptionelle und technische Expertise mit der von klassischen Schmerzforschern verbunden, die zu neuen Einsichten und Publikationen über Schmerzmechanismen und Schaltkreise führte. Durch die Etablierung des SFB 1158 war es möglich, weitere Wissenschaftler in die Schmerzforschung mit einzubeziehen, die nicht nur das Gebiet der Schmerzforschung mit komplementärer Expertise befruchten und weitreichende Synergien erzielen, sondern die

auch selbst von dieser Forschung profitieren können, da Schmerz ein sehr gutes Modell ist, um neuronale Funktion und Dysfunktion simultan zu analysieren. Die Forschungsgebiete, die im SFB 1158 vertreten sind, reichen von der Anatomie, Neurobiologie, Physiologie, Pharmakologie bis hin zur Neurologie, Paraplegologie, zur Inneren Medizin, Anästhesiologie, Psychologie, Psychiatrie und der Neurochirurgie. Die Transdisziplinarität dieses Konsortiums zeigt sich auch in den sehr engen Kooperationen zwischen Forschern und Klinikern, die jeweils etwa 50% des Konsortiums ausmachen.

Erwartete Erträge und Zukunftsperspektiven

Ein detailliertes Verständnis der Spezifität, Kausalität und dynamischen Plastizität der neuronalen Netzwerke, die in die Schmerzverarbeitung involviert sind, würde es in einer weiteren Förderperiode ermöglichen, die zugrunde liegenden zellulären, molekularen und genetischen sowie epigenetischen Mechanismen in Tiermodellen wie auch in Patienten zu analysieren. Das durch diese integrative Strategie erzielte Wissen sollte die Entwicklung von neuen therapeutischen Interventionen ermöglichen, die in der gesamten ganzen geplanten, zwölfjährigen Phase des SFB im Fokus stehen, jedoch in späteren Jahren in den Vordergrund treten werden. Wir erwarten, dass diese therapeutischen Strategien nicht nur klassische an molekularen Zielgrößen orientierte Interventionen umfassen, sondern auch Therapien, die auf Verhaltensveränderungen, Trainings zu motorischer und sensorischer Plastizität und Paradigmen der neuronalen Stimulation oder Ausschaltung basieren [8].

Der SFB 1158 strebt eine Integration systemischer, zellulärer und molekularer, genetischer und epigenetischer Ebenen an, um ein umfassenderes Verständnis struktureller und funktioneller Prozesse zu erreichen, die die Nozizeption medieren und die Schmerzchronizität bedingen.

Korrespondenzadresse



R. Kuner
Pharmakologisches Institut,
Medizinische Fakultät
Heidelberg
Universität Heidelberg
Im Neuenheimer Feld 366
69120 Heidelberg
rohini.kuner@pharma.uni-
heidelberg.de



H. Flor
Institut für Neuropsychologie
und Klinische Psychologie,
Zentralinstitut für Seelische
Gesundheit,
J 5, 68159 Mannheim
herta.flor@zi-mannheim.de

Literatur

1. Basbaum AI, Bautista DM, Scherer G, Julius D (2009) Cellular and molecular mechanisms of pain. *Cell* 16:267–284
2. Schweinhard P, Bushnell MC (2010) Pain imaging in health and disease – how far have we come? *J Clin Invest* 120:3788–3797
3. Wager TD, Atlas LY, Lindquist MA, Roy M, Woo CW, Kross E (2013) An fMRI-based neurologic signature of physical pain. *N Engl J Med* 368(15):1388–1397
4. Kuner R (2008) Central mechanisms of pathological pain. *Nat Med* 16:1258–1266
5. Gross J, Schnitzler A, Timmermann L, Ploner M (2007) Gamma oscillations in human primary somatosensory cortex reflect pain perception. *PLoS Biol* 5(5):e133
6. Flor H, Diers M, Andoh J (2013) The neural basis of phantom limb pain. *Trends Cog Sci* 17:307–308
7. Bushnell MC, Ceko M, Low LA (2013) Cognitive and emotional control of pain and its disruption in chronic pain. *Nat Rev Neurosci* 14(7):502–511
8. Woolf CJ (2010) Overcoming obstacles to developing new analgesics. *Nat Med* 16(11):1241–1247

Wie kommt die Kultur in den Kopf?



Besprochen von J. Leo van Hemmen, Physik Department der Technischen Universität München

Georg Northoff hat für ein breites interessiertes Publikum mit „Wie kommt die Kultur in den Kopf? Eine neurowissenschaftliche Reise zwischen Ost und West“ ein reizvolles Büchlein geschrieben. „Aber was sind denn Ost und West?“ fragt sich der zukünftige Leser. Mit Ost ist nicht die ehemalige Sowjetunion oder das jetzige Russland, sondern China gemeint, wo der Autor des Öfteren arbeitet, und West steht für Westeuropa und den nordamerikanischen Kontinent.

Die Art und Weise, wie Kulturen – halten Sie mir bitte eine schlüssige Definition von Kultur zugute – mit ihrer Umgebung umgehen, bestimmt, wie das Hirn die Wahrnehmungsdaten der Umgebung verarbeitet. Um den wissenschaftlichen Inhalt direkter zu vermitteln, gibt es im Buch zwei deutsch-stämmige Hauptpersonen, die in Ostdeutschland zur Zeit der DDR und in China aufgewachsen sind und nun meistens gemeinsam analysieren, wie sie ihre Umgebung wahrnehmen. Diese Wahrnehmung ist erstaunlicherweise recht verschieden und wird anscheinend von der Kultur, der sie entstammen, bestimmt.

Das Buch beginnt mit einem ansprechenden Beispiel, wie das Sehsystem die Objekte in der Umgebung des Betrachters verarbeitet; die holistische versus analytische Sehweise. In China wird ein Objekt vom Menschen als in den Kontext seiner Umgebung, d. h. der Gesamtheit (holistisch), eingebettet betrachtet, während in westlichen Kulturen das Objekt (the big fish) an sich in den Fokus der Wahrnehmung gestellt wird. Man könnte sagen, dies sei doch eine Thematik der Kulturanthropologie und nicht der Neurowissenschaften. Beide Behauptungen sind richtig. Mittels Bezug auf die Stelle im Hirn, die beim Be-

Forschen – Patentieren – Verwerten

Kirstin Schilling
Forschen – Patentieren – Verwerten
 Ein Praxisbuch für Naturwissenschaftler mit Schwerpunkt Life Sciences
 2014. XV, 313 S. 32 Abb. Brosch
 € (D) 29,99 | € (A) 30,83 | *sFr 37,50
 ISBN 978-3-642-54993-9



Dieses Praxisbuch erklärt, wie Forschungsergebnisse von Wissenschaftlern aus Universitäten und Hochschulen patentiert und kommerziell verwertet werden können. Wichtige Aspekte des Erfinder- und Patentrechts werden anhand von Beispielen erläutert und es finden sich praktische Tipps, etwa zur Durchführung von Patentrecherchen oder zur Gründung von Spin-off-Unternehmen. Das Buch eignet sowohl als Übersicht für Einsteiger als auch zum gelegentlichen Nachschlagen für gestandene Erfinder. Es richtet sich grundsätzlich an alle Naturwissenschaftler und Mediziner an Universitäten, Universitätskliniken und Hochschulen. Viele Beispiele entstammen dem Life-Science-Bereich, so dass besonders Biologen, Chemiker, Pharmazeuten und Mediziner angesprochen werden.

€ (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.

Mehr Infos unter springer-spektrum.de

trachten der Umgebung, beim Hören und Analysieren von rhythmischen Klängen oder z. B. beim Erleben von Emotionen ausgesprochen aktiv ist, stellt Northhoff oft die Verbindung zur neuronalen Verarbeitung her.

Die Themen sind auf der „obersten“ Ebene der psychischen Wahrnehmung platziert worden und reichen von Objekterkennung visueller Szenen über Musik und Rhythmen, Körperkultur, Emotionen und Depressionen, bis hin zum Erleben des Ich, der eigenen Person. Immer wieder gibt es signifikante Unterschiede zwischen Ost und West, die auch über fMRI wahrgenommen werden können und die im besprochenen Büchlein recht unterhaltsam, ja sogar spannend beschrieben werden. Der Autor hat jedem Kapitel eine Literaturliste hinzugefügt, wo man vertiefende Literatur findet; für Springer - Spektrum eine wahrhaft exzellente Idee.

Was sind die eigentlichen Probleme? Meines Erachtens dreierlei. Erstens und wie auch Northhoff selber explizit fragt, *warum* sind Kultur, Gehirn und Wahrnehmung/Emotion/Ich so eng miteinander verzahnt? Dazu können die zur Zeit doch eher neuronal orientierten Neurowissenschaften noch immer herzlich wenig sagen.

Zweitens lohnt es sich vielleicht, das Ganze - und damit unser Unverständnis - vom höheren Standpunkt aus zu betrachten. Dies ist, was ich [Biol. Cybern. 108 (2014) 701–712] die Skalenhypothese nenne: Zwischen neuronaler Kodierung und Psychologie liegen mehrere Beschreibungsebenen zu *unterschiedlichen* Skalen. Im Moment wissen wir noch nicht genau, worum es sich bei diesen Schichten handelt und welche die relevanten Begriffe zur Beschreibung ihres Verhaltens sind. Geschweige denn, welche Mathematik, wenn überhaupt, diese Beschreibungsebenen darstellt. Mit dieser Skalenhypothese in der Hand können wir unser Unverständnis zumindest einordnen. Die Populations-

vektor-Kodierung beispielsweise ist dann eine um drei Größenordnungen gröbere Beschreibung, welche die Aktion des Motorkortex mathematisch und somit quantitativ wiedergibt.

Drittens kann man das Problem, das in Northoffs Buch behandelt wird, auch als ein Problem der *Objekt*-Bildung definieren. Das Wahrnehmungsobjekt, sei es visuell oder auditorisch, wird im Hirn verarbeitet. Wie denn definiert man so ein Objekt und wie kommt es neuronal zustande? Es sieht so aus, als ob das visuelle oder auditorische Objekt als neuronale Entität in Ost und West verschieden ausgebildet wird. Aber wie und wo dies passiert, ist eine offene Frage. Als eine Objektbildungsfrage verstanden ließe sich das Problem des kulturellen Einflusses meines Erachtens besser einordnen. Da Objekte abhängig vom Kontext definiert werden sollten, sehen wir bei Depressionen (Kap. 6) plötzlich die Person als körperliches Objekt in einer Umgebung von Leuten, anderen Objekten, mit denen sie interagiert. Im Westen wird eine Depression „psychisch“ erfahren, während im Osten der Körper selbst auch und gerade beim Patienten im Fokus steht. Man konsultiere den Psychiater Northhoff als den entsprechenden Fachmann dafür, wie man „psychisch“ als geeigneten Begriff interpretieren solle.

Zusammenfassend: Georg Northhoff hat in seinem Schrift für ein breites, wissenschaftlich interessiertes Publikum eine im wahrsten Sinne spannende Abhandlung zur Tatsache verfasst, dass die neuronale Verarbeitung der Wahrnehmung von der Kultur, in der man lebt, wesentlich beeinflusst wird. Warum dies so ist, steht als offene Frage einsam aber reizvoll im Raum. Es ist Northoffs großer Verdienst, die Neuro-Gemeinschaft darauf klar verständlich und im jetzigen Büchlein unterhaltsam hingewiesen zu haben. Und es wird sich zeigen, ob er dabei zu früh kam.



Wie kommt die Kultur in den Kopf? – Eine neurowissenschaftliche Reise zwischen Ost und West

Georg Northhoff
Springer Spektrum, Berlin/Heidelberg,
2014; XIV
Hardcover, 248 S.
ISBN 978-3-662-44564-8
Auch als eBook verfügbar
€ 19,99 (D) | € 20,55 (A) | sFr 25.00 (CH)

Kursprogramm 2016 der Neurowissenschaftlichen Gesellschaft e. V.



25.–26. April 2016: Cerebral Ischemia: in vivo and in vitro models

Anmeldeschluss: 2. März 2016

Ort der Veranstaltung: Abteilung für Experimentelle Neurologie/Zentrum für Schlaganfallforschung, Charité Universitätsmedizin Berlin, Charitéplatz 1, 10117 Berlin

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

Organisation und Anmeldung: Gabriela Seidel-Hart, Tel.: 030 4505 60122, Fax: 030 4505 60942, E-Mail: gabriela.seidel@charite.de

25.–29. April 2016: Detecting gene expression in the nervous system by in situ hybridisation

Anmeldeschluss: 15. März 2016

Ort der Veranstaltung: Abteilung Physiologische Chemie, Klinikum der Johannes-Gutenberg-Universität, Duesbergweg 6, 55128 Mainz

Themen: Introduction to the theory of and extensive hands-on training in the in situ hybridization technique. Particular emphasis on: i) biological sample preparation; ii) probe design and labeling; iii) signal amplification; iv) different approaches used for RNA detection; v) analysis and evaluation of obtained data; vi) detailed troubleshooting for all steps required. Special focus: introduction of the ViewRNA® kit and its comparison to standard ISH approaches.

Organisation und Anmeldung: Krisztina Monory, Institute of Physiological Chemistry & Pathobiochemistry, Medical Centre of the Johannes Gutenberg University, Duesbergweg 6, 55128 Mainz, Tel.: 06131 39 24 551, Fax.: 06131 39 23 536, E-Mail: monory@uni-mainz.de, www.site-of-kriszta.eu/nwg-course

1.–3. Juni 2016: Testing locomotor behavior of the rat: open field test, horizontal ladder walking (gridwalk) test and CatWalk gait analysis

Anmeldeschluss: 31. März 2016

Ort der Veranstaltung: Labor für Molekulare Neurobiologie, Tierversuchsanlage der Universität Düsseldorf, Geb. 22.22, Universitätsstraße 1, 40225 Düsseldorf

Themen: Analysis of locomotor function after traumatic CNS and PNS injury, ischemia, neurodegenerative and neuroinflammatory diseases. General motor behavior in the BBB open field test, evaluation of precise hind limb movement control and forelimb hind limb coordination in the horizontal ladder walking test, detailed automated gait analysis in the CatWalk test, evaluation of test results.

Organisation und Anmeldung: Dr. Veronica Estrada, Tel.: 0211 8114437, Fax: 0211 8114437, E-Mail: veronica.estrada@uni-duesseldorf.de

5.–7. September 2016: Transcranial magnetic and electrical stimulation

Anmeldeschluss: 1. August 2016

Ort der Veranstaltung: Klinik für Klinische Neurophysiologie, Universität Göttingen, Robert Koch-Straße 40, 37075 Göttingen

Themen: History of transcranial stimulation, physics and physiology of the

methods, animal models, modelling of the current flow, clinical studies

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

26.–30. September 2016: Imaging of the synaptic organization

Anmeldeschluss: 1. Juli 2016

Ort der Veranstaltung: LIN Leibniz Institute for Neurobiology, Brenneckestraße 6, 39118 Magdeburg

Themen: Live cell imaging of synaptic function, 2 channel TiSphr-STED, 3D, multichannel STED, FRAP, FLIP, single particle tracking-PALM, single particle tracking (Q-Dots), Ca-imaging (GCaMP), 3D image analysis, deconvolution

Organisation: Werner Zuschratter, Special Laboratory Electron- & Laserscanning Microscopy, Tel.: 0391 6263 92441, E-Mail: zuschratter@lin-magdeburg.de.

Anmeldung: Ines Kaiser, Combinatorial NeuroImaging Core Facility (CNI), Leibniz Institute for Neurobiology, Brenneckestraße 6, 39118 Magdeburg, Tel.: 0391 6263 92182, E-Mail: ines.kaiser@lin-magdeburg.de

9.–14. Oktober 2016: Analysis and models in neurophysiology

Anmeldeschluss: 30. Juni 2016

Ort der Veranstaltung: Bernstein Center Freiburg, Hansastraße 9a, 79104 Freiburg

Themen: Lectures and exercises in Mathematica and Matlab about: Neuron models and point processes, local field potentials, neural coding, neural decoding

Organisation und Anmeldung: Birgit Ahrens, Tel.: 0761 203 9575, Fax: 0761 203 9559, E-Mail: nwg-course@bcf.uni-freiburg.de

28. September – 1. Oktober 2016: Social Neuroscience in rodents: Behavioral phenotyping and ultrasonic vocalizations in rodent models of neuropsychiatric disorders

Anmeldeschluss: 1. Juli 2016

Ort der Veranstaltung: Verhaltensneurowissenschaften, Experimentelle und Physiologische Psychologie, Philipps-Universität Marburg, Gutenbergstr. 18, 35032 Marburg

Themen: Maternal and play behavior, social interaction, affective communication, ultrasonic and olfactory communication, recording, analysis and playback of ultrasonic vocalizations, behavioral analysis, in vivo pharmacology and electrophysiology, stereological analysis of neuronal activity and plasticity, animal models of autism and schizophrenia, and of anxiety and depression.

Organisation und Anmeldung: Dr. Markus Wöhr, Tel.: 06421 2823612, Fax: 06421 2823610, E-Mail: markus.woehr@staff.uni-marburg.de-

24.–25. Oktober 2016: Tübingen MEG Symposium 2016

Anmeldeschluss: 15. September 2016

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

Themen: Application of magnetoencephalography in cognitive and clinical research. Techniques include the analysis of event related and oscillatory brain activity and the study of functional connectivity. Cutting edge approaches, such as graph-theoretical analysis and multimodal integration of imaging techniques (EEG, fMRI, DTI, TMS, TACS, TDCS) will be presented.

Organisation und Anmeldung: Prof. Dr. Christoph Braun, MEG Center,

Otfried-Müller-Straße 47, 72076 Tübingen, Tel.: 07071 2987705, Fax: 07071 295706, E-Mail: christoph.braun@uni-tuebingen.de

Kontakt:

Wissenschaftlicher Koordinator:
Prof. Dr. Hans Werner Müller
Labor für Molekulare Neurobiologie
Neurologische Klinik
Universitätsklinikum Düsseldorf
Moorenstr. 5, 40225 Düsseldorf
Tel.: 0211 8118410
E-Mail: HansWerner.Mueller@uni-duesseldorf.de

Neurowissenschaftliche Gesellschaft e. V.
MDC, Robert-Rössle-Str. 10, 13092 Berlin
E-Mail: gibson@mdc-berlin.de
Tel.: 030 9406 3336

Details unter <http://nwg.glia.mdc-berlin.de/de/courses/method/2016/>

Leserbefragung zu Neuroforum



A. Angaben zur Person:

1. Ich beziehe folgendes Abonnement:

| | |
|----------------|-----|
| NWG-Abo | 92% |
| Studenten -Abo | 7% |
| Keines | 1% |

2. Ich bin

| | |
|------------------|-----|
| Student | 19% |
| Postdoc | 25% |
| Gruppenleiter | 33% |
| Lehrstuhlinhaber | 11% |
| Sonstige | 11% |

3. Ich gehöre zu folgender Altersgruppe:

| | |
|--------------------|-----|
| 21–25 Jahre | 1% |
| 26–30 Jahre | 16% |
| 31–35 Jahre | 12% |
| 36–40 Jahre | 20% |
| 41–45 Jahre | 13% |
| 46–55 Jahre | 21% |
| 55–65 Jahre | 11% |
| Älter als 65 Jahre | 5% |

B. Fragen zum Leseverhalten

1. Wenn ich Neuroforum bekomme...

| | Trifft zu (%) | Trifft nicht zu (%) | Trifft zum Teil zu (%) |
|--|---------------|---------------------|------------------------|
| ... lese ich es von der ersten bis zur letzten Seite durch. | 7 | 65 | 28 |
| ... lese ich nur die Artikel, die in mein Fach-/Interessensgebiet gehören. | 37 | 12 | 51 |
| ... blättere ich es kurz durch und lege es dann zur Seite. | 17 | 37 | 46 |
| ... lege ich es ohne hineinzuschauen auf meinen Zeitschriftenstapel. | 1 | 86 | 13 |
| ... werfe ich es in den Papierkorb. | 0 | 95 | 5 |
| ... lese ich manchmal auch nach längerer Zeit noch etwas nach. | 32 | 19 | 49 |

2. Ich nutze Neuroforum...

| | Trifft zu (%) | Trifft nicht zu (%) | Trifft zum teil zu (%) |
|---|---------------|---------------------|------------------------|
| ... wenn Artikel aus meinem Fachgebiet enthalten sind. | 69 | 7 | 24 |
| ... wenn ich mich über andere Fachgebiete informieren will. | 48 | 13 | 39 |
| ... für meine Lehre mit Studenten. | 14 | 58 | 28 |
| ... für mein Studium. | 1 | 89 | 10 |
| ... für meinen Oberstufenunterricht. | 0 | 100 | 0 |
| ... weil mich Neurowissenschaft generell interessiert. | 62 | 13 | 25 |

C. Fragen zu Inhalt

1. Wie beurteilen Sie die folgenden Rubriken in Neuroforum:

| | Sehr interessant (%) | Uninteressant (%) | Teils/teils (%) |
|----------------------------------|----------------------|-------------------|-----------------|
| Editorial | 15 | 13 | 72 |
| Hauptartikel | 51 | 4 | 45 |
| Themenhefte | 53 | 5 | 42 |
| Forschungsförderung | 50 | 7 | 43 |
| Rezensionen | 19 | 9 | 72 |
| Nachrichten aus der Gesellschaft | 35 | 4 | 61 |

3. Wie beurteilen Sie die thematische Gewichtung der Hauptartikel?

| | Gut vertreten (%) | Zu stark vertreten (%) | Zu wenig vertreten (%) |
|--|-------------------|------------------------|------------------------|
| Computational-Neuroscience | 65 | 9 | 26 |
| Entwicklungsneurobiologie/Neurogenetik | 83 | 6 | 11 |
| Klinische Neurowissenschaften | 55 | 15 | 30 |
| Molekulare Neurobiologie | 66 | 17 | 17 |
| Neuropharmakologie/-toxikologie | 68 | 5 | 27 |
| Systemneurobiologie | 74 | 4 | 22 |
| Kognitive Neurowissenschaften | 78 | 6 | 16 |
| Zelluläre Neurobiologie | 62 | 13 | 25 |
| Verhaltensneurowissenschaften | 66 | 3 | 31 |

5. Wie beurteilen Sie die Sprache und die Lesbarkeit der Artikel?

| | Trifft zu (%) | Trifft nicht zu (%) | Trifft zum teil zu (%) |
|---|---------------|---------------------|------------------------|
| Die Artikel sind verständlich geschrieben | 76 | 1 | 23 |
| Ich finde gut, dass die Artikel in deutscher Sprache sind | 52 | 24 | 24 |
| Ich fände es besser, wenn auch die Artikel der gedruckten Ausgabe in englisch wären | 27 | 52 | 21 |
| Die Artikel sind zu detailliert und ausführlich | 11 | 55 | 34 |
| Die Bildlegenden erklären die Abbildungen gut | 61 | 3 | 36 |
| Das Niveau der Übersichtsartikel ist in etwa mit TINS vergleichbar | 61 | 3 | 36 |

6. Wie beurteilen Sie den Umfang und das Erscheinungsraster der Neuroforum-Ausgaben?

| | Trifft zu (%) | Trifft nicht zu (%) | Trifft zum teil zu (%) |
|---|---------------|---------------------|------------------------|
| Die einzelnen Neuroforum-Hefte sollten umfangreicher sein | 25 | 56 | 19 |
| Neuroforum sollte hforum-Hefte sollte | 14 | 72 | 14 |

D. Angaben zu den englischsprachigen online Artikeln des eNeuroforums

| | Trifft zu (%) | Trifft nicht zu (%) | Trifft zum teil zu (%) |
|---|---------------|---------------------|------------------------|
| Ich lese die online Artikel | 6 | 69 | 25 |
| Ich lade die online Artikel herunter | 5 | 70 | 25 |
| Ich habe keinen online-Zugang zu den Artikeln | 14 | 79 | 7 |
| Ich weise Mitarbeiter und Kollegen auf online Artikel hin | 7 | 72 | 21 |
| Die Existenz der online Artikel ist kaum bekannt | 61 | 9 | 30 |
| Das Niveau der online Artikel ist in etwa mit TINS vergleichbar | 10 | 22 | 68 |

Im April 2015 wurde unter den NWG-Mitgliedern und anderen Lesern von Neuroforum eine Leserbefragung zu Neuroforum durchgeführt. 105 Personen haben sich an der Umfrage beteiligt.

Neben den Multiple Choice-Antworten des Online Formulars konnten die Befragten auch freie Antworten geben. Aus diesen ging hervor, dass die Leser es begrüßen, wenn das deutsche Neuroforum auch in Zukunft auf Papier und nicht elektronisch verbreitet wird. Zudem wurde der Wunsch geäußert, dass die Artikel nicht die klassischen speziellen Review-Artikel darstellen sollten, sondern für ein breites, auch studentisches Publikum geschrieben sein sollten, versehen mit einer allgemeiner Einleitung und mehr Hintergrundinformation. Sie wären dann noch besser in der Lehre einzusetzen. Auch wenn der Inhalt für die BSc-Studierenden sehr anspruchsvoll ist, werden die Artikel doch als verstehbar erachtet, da sie in der Muttersprache verfasst sind, ein Artikel in vergleichbarer Tiefe in englischer Sprache wurde als völlige Überforderung angesehen. Zudem wurde angeregt, dass die Themenvielfalt noch wachsen und die einzelnen Artikel spannender sein könnten, also eher in Richtung Spektrum der Wissenschaft. Andere Leser wünschten sich Short Reports über Projekte des wissenschaftlichen Nachwuchses, Konferenzberichte, Aktuelles, Wissenswertes und Kritisches zum Wissenschaftssystem und zur Forschungslandschaft, die Wiedereinführung des Artikels des Quartals bzw. Beiträge zu Research Highlights, z. B. zu einem Aufsehen erregenden Papers der letzten Monate. Generell würden mehr, aber dafür kürzere Artikel begrüßt.

Stipendien für das FENS Forum of European Neuroscience Kopenhagen, 2.–6. Juli 2016



Wie schon in den vergangenen Jahren stellt die Neurowissenschaftliche Gesellschaft auch diesmal wieder Stipendien in Höhe von 500 € für die Teilnahme am 10. Forum of European Neuroscience in Kopenhagen im Sommer 2016 zur Verfügung.

Für eine Bewerbung sind folgende Kriterien zu erfüllen:

- Bewerben können sich Studenten, Doktoranden und junge Postdocs

- Das Höchstalter ist 35 Jahre zum Zeitpunkt der Bewerbung
- Teilnahme mit einem eigenen Beitrag als Erstautor

Folgende Unterlagen sind elektronisch einzureichen:

- Bewerbungsschreiben (max. 3000 Zeichen inkl. Leerstellen)
- Lebenslauf (max. 3000 Zeichen inkl. Leerstellen)
- Publikationsliste

- Kopie des Abstracts (max. 3000 Zeichen inkl. Leerstellen)
- Ein kurzes Empfehlungsschreiben

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

Eine Bewerbung ist bis **2. Februar 2016** über die Website der Neurowissenschaftlichen Gesellschaft e. V. möglich (<http://nwg.glia.mdc-berlin.de/en/stipends/>).

Neueintritte

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

Constantin, Oana (Bremen)
Ferber, Roland (Aachen)
Maamoun, Amr (Göttingen)

Müller, PD Dr. Bernhard W. (Duisburg-Essen)
Röske, Dr. Sandra (Bonn)
Sarasola-Sanz, Andrea (Tübingen)
Schmid-Hertel, Dr. Nicole (Jena)
Sesia, PhD Thibaut (Köln)



Der Mitgliedsstand zum 15. Oktober 2015 beträgt 2.140 Mitglieder.



10th FENS Forum of Neuroscience

July 2-6, 2016 | Copenhagen, Denmark

Organized by the Federation of European Neuroscience Societies (FENS)

Hosted by the Danish Society for Neuroscience



Where European Neuroscience
meets the world

SAVE THE DATE



Abstract submission opens on December 1, 2015

www.fens.org/2016

Editorial

Editorial: Neuroforum und e-Neuroforum – der nächste Schritt (Helmut Kettenmann und Heiko Luhmann) 1/15, 1
Themenheft Glia: Gliale Heterogenität – die wachsende Komplexität des Gehirns (Frank Kirchhoff und Christine Rose), 3/15, 89
20 Jahre Neuroforum (Heiko Luhmann), 4/15, 129

Hauptartikel

Schalllokalisation mit Mikrosekunden-Präzision bei Säugern: Was verstehen wir daran nicht? (Christian Leibold und Benedikt Grothe), 1/15, 2–11
Plastizität durch sensorische Stimulation: Lernen und Rehabilitation (Hubert R. Dinse und Martin Tegenthof), 1/15, 12–21
Wie das Gehirn hören lernt – Gehörlosigkeit und das bionische Ohr (Andrej Kral und Thomas Lenarz), 1/15, 22–29
TASK, TREK & Co.: Eine wandelbare Kalium-Kanalfamilie für diverse Aufgaben im Gehirn (Petra Ehling, Stefan Bittner, Sven G. Meuth und Thomas Budde), 2/15, 43–52
Modulation der Funktion von AMPA Rezeptoren durch auxiliäre Proteine (Jakob von Engelhardt und Hannah Monyer), 2/15, 53–63
Welche Typen von neokortikalen GABAergen Nervenzellen existieren es wirklich? (Jochen Staiger, Martin Möck, Alvar Prönncke und Mirko Witte), 2/15, 64–73
Entschlüsselung glialer Funktionen mittels OMICs-Technologien (Daniela C. Dieterich und Moritz J. Rossner), 3/15, 94–101
Oligodendrogliale Heterogenität in Zeit und Raum (NG2 Glia im ZNS) (Leda Dimou und Michael Wegner), 3/15, 102–105
Neuron-Glia Synapsen im Gehirn: Eigenschaften, Diversität und Funktionen von NG2 Glia (Christian Steinhäuser und Dirk Dietrich), 3/15, 106–111
Vielfalt lokaler Interaktionen zwischen Astrozyten und Neuronen (Christian Henneberger und Gabor C. Petzold), 3/15, 112–116
Lernen von Hirnkontrolle: Klinische Anwendung von Brain-Computer Interfaces (Niels Birbaumer und Ujwal Chaudhary), 4/15, 130–143
GABA_A - Rezeptorsubtypen: Strukturelle Vielfalt gibt Hoffnung auf neue Therapiekonzepte (Margot Ernst und Werner Sieghart), 4/15, 142–151
Neuronale Kontrolle des Laufens - Einblicke aus Untersuchungen an Insekten (Ansgar Büschges und Joachim Schmidt), 4/15, 152–160

Forschung / Forschungsförderung

DFG-Schwerpunktprogramm 1738 – Neue Funktionen nicht-kodierender RNA während der Entwicklung, Plastizität und Erkrankungen des Nervensystems (Gerhard Schratt), 1/15, 33–33
Kavli Network of Excellence – Eine neue Initiative zur europaweiten Vernetzung junger PIs in den Neurowissenschaften, 1/15, 33–34
Wir sind Hirnforscher! Herr Tie und seine Experimente. Neue Unterrichtsreihe der Hertie-Stiftung (Alexander Lehmann und Laura Pittroff), 1/15, 35

Transregionaler Sonderforschungsbereich 134: „Ingestive Behaviour: Homeostasis & Reward“ (Henrik Oster, Jens C. Brüning, Hendrik Lehnert), 2/15, 74–77

Förderprogramm für Glia-Forschung in Japan – Das „Glial Assembly“-Konsortium (Kazuhiro Ikenaka), 3/15, 117

Network Glia e.V. – Internet Plattform der Gliaforschung (Helmut Kettenmann), 3/15, 119–120

Sonderforschungsbereich (SFB 1158): „Von der Nozizeption zum chronischen Schmerz: Struktur-Funktions-Merkmale neuraler Bahnen und deren Reorganisation“ (Rohini Kuner und Hertha Flor), 4/15, 161–165

Preise

Forschungspreise 2015 der NWG, 1/15, 37

„Jugend forscht“ – Sonderpreis der Neurowissenschaftlichen Gesellschaft 2015, 3/15, 124

Nachruf

Armin Schram – großzügiger Stifter und glühender Verfechter der neurobiologischen Grundlagenforschung (Heinrich Betz und Eckart Gundelfinger), 2/15, 78–80

Nachruf auf Uwe-Karsten Hanisch (6.5.1961– 18.4.2015) (Andreas Reichenbach und Marco Prinz), 3/2015, 122–123

Nachrichten aus der Neurowissenschaftlichen Gesellschaft

Ergebnisse der Wahl zum Vorstand der Neurowissenschaftlichen Gesellschaft für die Amtsperiode 2015 – 2017, 1/15, 36

Programmübersicht 11. Göttinger Tagung der Neurowissenschaftlichen Gesellschaft, 1/15, 38–40

NWG-Reisestipendien für Göttinger Tagung 2015 vergeben, 1/15, 40

Einladung zur Mitgliederversammlung auf der 11. Göttinger Tagung der Neurowissenschaftlichen Gesellschaft (18. – 21. März 2015), 1/15, 40

Who ist who im Vorstand der Neurowissenschaftlichen Gesellschaft? 2/15, 81–84

Protokoll der Mitgliederversammlung, 2/15, 84–87

Stipendien für israelisch-deutsches Symposium der Leopoldina vergeben, 2/15, 87

Göttinger Tagung 2015 – ein Forum für den wissenschaftlichen Nachwuchs (Helmut Kettenmann), 3/15, 124–127

Kursprogramm 2016 der Neurowissenschaftlichen Gesellschaft e.V., 4/15, 168–169

Leserbefragung zu Neuroforum, 4/15, 169–171

Bücher

Biologie des Geistesblitzes – Speed up your mind! (besprochen von Anja Hoffmann), 1/15, 41–42

Glück – Angst. Aggregatzustände der Seele. Ein Audiodossier vorgelesen von Markus Kästle und Olaf Pessler (besprochen von Anja Hoffmann), 2/15, 87–88

Wie kommt die Kultur in den Kopf? (besprochen von J. Leo van Hemmen), 4/15, 166–167

Autoren

Betz, Heinrich, 2/15, 78–80
 Birbaumer, Niels, 4/15, 130–143
 Bittner, Stefan, 2/15, 43–52
 Brünin, Jens C., 2/15, 74–77
 Budde, Thomas, 2/15, 43–52
 Büschges, Ansgar, 4/15, 152–160
 Chaudhary, Ujwal, 4/15, 130–143
 Dieterich, Daniela C., 3/15, 94–101
 Dietrich, Dirk, 3/15, 106–111
 Dimou, Leda, 3/15, 102–105
 Dinse, Hubert R., 1/15, 12–21
 Ehling, Petra, 2/15, 43–52
 Ernst, Margot, 4/15, 142–151
 Flor, Herta, 4/15, 161–165
 Grothe, Benedikt, 1/15, 2–11
 Gundelfinger, Eckart, 2/15, 78–80
 Henneberger, Christian, 3/15, 112–116
 Hoffmann, Anja, 1/15, 41–42; , 2/15, 87–88
 Ikenaka, Kazuhiro, 3/15, 117
 Kettenmann, Helmut, 1/15, 1; , 3/15, 119–120; , 3/15, 124–127
 Kirchhoff, Frank, 3/15, 89
 Kral, Andrej, 1/15, 22–29
 Kuner, Rohini, 4/15, 161–165
 Lehmann, Alexander, 1/15, 35
 Lehnert, Hendrik, 2/15, 74–77
 Leibold, Christian, 1/15, 2–11
 Lenarz, Thomas, 1/15, 22–29
 Luhmann, Heiko, 1/15, 1; 4/15, 129
 Meuth, Sven G., 2/15, 43–52
 Möck, Martin, 2/15, 64–73
 Monyer, Hannah, 2/15, 53–63
 Oster, Henrik, 2/15, 74–77
 Petzold, Gabor C., 3/15, 112–116
 Pittroff, Laura, 1/15, 35
 Prinz Marco, 3/2015, 122–123
 Prönnecke, Alvar, 2/15, 64–73
 Reichenbach, Andreas, 3/2015, 122–123
 Rose, Christine, 3/15, 89
 Rossner, Moritz J., 3/15, 94–101
 Schmidt, Joachim, 4/15, 152–160
 Schratt, Gerhard, 1/15, 33–33
 Sieghart, Werner, 4/15, 142–151
 Staiger, Jochen, 2/15, 64–73
 Steinhäuser, Christian, 3/15, 106–111
 Tegenthof, Martin, 1/15, 12–21
 van Hemmen, Leo, 4/15, 166–167
 von Engelhardt, Jakob, 2/15, 53–63
 Wegner, Michael, 3/15, 102–105
 Witte, Mirko, 2/15, 64–73

Keywords

Aktionspotenzial-Entladungsmuster, 2/15, 64–73
 Allosterische Modulation, 4/15, 142–151

Altern, 1/15, 12–21
 Amyotrophe Lateralsklerose (ALS), 4/15, 130–143
 Astrozyten, 3/15, 112–116
 Auditorischer Hirnstamm, 1/15, 2–11
 Binaurales Hören, 1/15, 2–11
 Bindestelle, 4/15, 142–151
 Brain-Computer-Interface (BCI), 4/15, 130–143
 Ca²⁺-Signale, 3/15, 112–116
 Cochlea-Implantat, 1/15, 22–29
 Deprivation, 1/15, 22–29
 Differenzierung, 3/15, 102–105
 Entwicklung, 1/15, 22–29
 Erregungs-Hemmungs-Gleichgewicht, 2/15, 64–73
 GABA_A-Rezeptor, 4/15, 142–151
 Gehirn, 3/15, 94–101
 Gehörlosigkeit, 1/15, 22–29
 Gliale Differenzierung, 3/15, 106–111
 Gliazelltypen, 3/15, 94–101
 Heterogenität, 3/15, 102–105; 3/15, 112–116
 Hippocampus, 2/15, 53–63
 Inhalationsnarkotika, 2/15, 43–52
 Inhibitorisches Interneuron, 2/15, 64–73
 K⁺ 2P⁻-Kanäle, 2/15, 43–52
 Kalziumbindende Proteine, 2/15, 64–73
 Komplettes Locked-in Syndrom (CLIS), 4/15, 130–143
 Koordination, 4/15, 152–160
 Kortex, 2/15, 53–63
 Kortikale Schaltkreise, 2/15, 64–73
 Laufen, 4/15, 152–160
 LTD, 2/15, 53–63
 LTP, 2/15, 53–63
 Mediale obere Olive, 1/15, 2–11
 Muskarinische Inhibition, 2/15, 43–52
 Neuron-Glia-Synapse, 3/15, 106–111
 Neuropeptide, 2/15, 64–73
 Neuroprothesen, 4/15, 130–143
 NG2-Glia, 3/15, 106–111
pattern generator, 4/15, 152–160
 Perzeptuelles Lernen, 1/15, 12–21
 Physiologische Relevanz, 2/15, 43–52
 Plastizität, 1/15, 12–21; 1/15, 22–29
 Proliferation, 3/15, 102–105
 Propriozeptor, 4/15, 152–160
 Proteomics, 3/15, 94–101
 Schalllokalisierung, 1/15, 2–11
 Sensorische Rückkopplung, 4/15, 152–160
 Somatosensorik, 1/15, 12–21
 Struktur, 4/15, 142–151
 Subtypen, 4/15, 142–151
 Synaptische Integration, 3/15, 106–111
 Synaptische Plastizität, 2/15, 53–63
 Synaptische Übertragung, 3/15, 112–116
 Thalamokortikales System, 2/15, 43–52
 Therapie und Intervention, 1/15, 12–21
 Transkriptionsfaktoren, 3/15, 102–105
 Transkriptomics, 3/15, 94–101
 Verletzung, 3/15, 102–105
 Zellisolierung, 3/15, 94–101

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.
Stefanie Korthals
Max-Delbrück-Centrum für Molekulare Medizin
Zelluläre Neurowissenschaften
Robert-Rössle-Straße 10

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 ja nein
(Bescheinigung anbei)

Ich bin weiblich männlich

Jahresbeitrag:
(bitte ankreuzen)

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

Überweisung:

Bankverbindung: Berliner Bank AG,
IBAN: DE39 1007 0848 0463 8664 05
BIC: DEUTDE33110

**Einzug über VISA-Kreditkarte:
Einzug über EUROcard:**

Kartennummer _____

Exp. Date _____

Betrag _____

Name _____

Unterschrift _____

BANKEINZUGSERMÄCHTIGUNG

Ich ermächtige die Neurowissenschaftliche Gesellschaft e.V.
von meinem Konto

bei der Bank _____

IBAN _____

BIC _____

einmal jährlich den Mitgliedsbeitrag in Höhe von
€ _____ einzuziehen

Ort, Datum _____

Unterschrift _____

Kontoinhaber _____

Anschrift _____

Glass Capillary Nanoinjector



- Ultraprecise Nanoinjection
- Wireless Injection Control
- *In Vitro* or *In Vivo* Experiments
- PC and Smartphone Control

Wireless Digital Stereotaxic



- Atlas Integration
- Wireless Monitoring of the Probe
- Individual Atlas Adaptation
- Angled Trajectories

Smart BregmaFinder



- Bregma Detection
- Camera-Driven Positioning
- Experiment Monitoring
- Video Streaming

Drill and Injection Robot



- High Throughput Drill & Inject
- Multiple Animal Procedures
- Multisite Injections
- No Tool Exchange