

Perspektiven der Hirnforschung

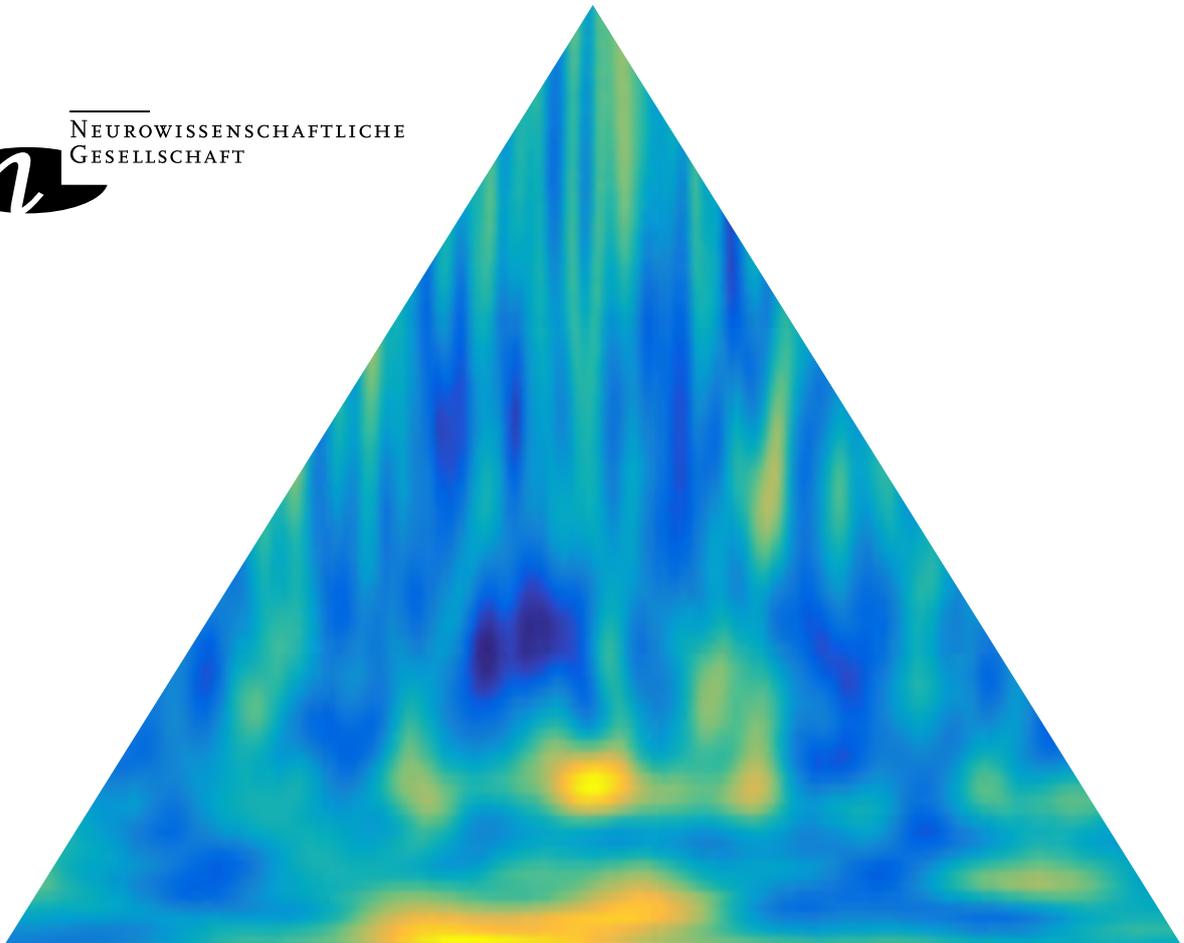
Neuroforum

Organ der Neurowissenschaftlichen Gesellschaft

Die Blut-Hirn-Schranke und ihre Regulation
durch NF- κ B-Signalwege

Auf der Suche nach dem menschlichen
Engramm

Neuronale Schaltkreise des
Peinlichkeitserlebens



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)



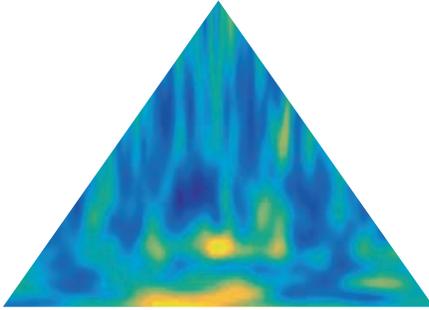
Systematisch und praxisnah

- 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

Neben neurophysiologischen Grundlagen stehen die verschiedenen Gedächtnisstörungen und ihre speziellen Störungsbilder im Zentrum des Buchs. Klinik, Pathophysiologie, therapeutische und rehabilitative Aspekte werden ausführlich beschrieben.

€ (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.

Jetzt bestellen: springer.com



Intrakranielle EEG-Ableitungen bei Epilepsiepatienten erlauben es, das Zeit-Frequenz-Muster neuronaler Netzwerke auch in tiefliegenden Hirnregionen zu erfassen (s. Artikel N. Axmacher, Abb. von Hui Zhang).



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)

Übersichtsartikel

J. Wenzel · M. Schwaninger

- 33 **Die Blut-Hirn-Schranke und ihre Regulation durch NF- κ B-Signalwege**
The blood-brain barrier and its regulation by NF- κ B

N. Axmacher

- 45 **Auf der Suche nach dem menschlichen Engramm**
In search of the human engram

S. Krach · L. Müller-Pinzler · L. Rademacher · D. Sören Stolz · F. M. Paulus

- 52 **Neuronale Schaltkreise des Peinlichkeitserlebens**
Neuronal pathways of embarrassment

Forschungsförderung

M. Kneussel

- 60 **DFG Forschergruppe FOR 2419. Plastizität versus Stabilität: Molekulare Mechanismen der Synapsenstärke**

Rezension

- 62 **50 Schlüsselideen - Hirnforschung**

Nachrichten

- 64 **Einladung zur Mitgliederversammlung während des FENS Forum 2016 in Kopenhagen (2.–6. Juli 2016)**
- 64 **Fortbildungsprogramme der NWG 2016 und 2017**
- 64 **Göttinger Tagung der Neurowissenschaftlichen Gesellschaft 2017**
- 66 **NWG-Reisestipendien für das FENS Forum 2016 in Kopenhagen vergeben**

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

Copyright: Springer-Verlag Berlin Heidelberg 2016

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 Mediadaten vom 1.11.2015

Satz: le-tex publishing services GmbH, Leipzig

Druck: Stürtz GmbH, Printed in Germany

Papierausgabe: ISSN 0947-0875

Bezugspreis: 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, Haberstraße 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 Einspeicherung und Verarbeitung in elektronischen Systemen.

Ausblick

Folgende Beiträge werden für die nächsten Ausgaben von Neuroforum vorbereitet:

Editorial: Computational Connectomics

Jochen Triesch und Claus C. Hilgetag (Guest Editors)

Connectomics mit zellulärer Präzision

Moritz Helmstaedter

Das dynamische Konnektom

Simon Rumpel und Jochen Triesch

Untersuchung der Konnektivität in einfacheren Cortices

Gilles Laurent

Konnektivität und kortikale Architektur

Claus C. Hilgetag und Katrin Amunts

Kopplung von Konnektivität und Aktivität im menschlichen Gehirn

Petra Ritter



Die Blut-Hirn-Schranke und ihre Regulation durch NF- κ B-Signalwege

Einleitung

Die Blut-Hirn-Schranke schützt das Nervengewebe vor Pathogenen, Blutbestandteilen und dem körpereigenen Immunsystem. Dieser besondere Schutz wird benötigt, um eine Störung der empfindlichen Nervenzellen zu verhindern und die überlebenswichtigen Gehirnfunktionen auch im Falle von Infektionen und anderen pathologischen Einflüssen zu erhalten. Gleichwohl ist die Blut-Hirn-Schranke keine statische Barriere, sondern unterliegt einer koordinierten und dynamischen Regulation. Daran sind verschiedene Zelltypen und Signalwege beteiligt. Eine zentrale Rolle spielen der Transkriptionsfaktor NF- κ B und die durch ihn kontrollierte Expression verschiedener Zielgene. Im Folgenden wollen wir einen Überblick über die Funktion der Blut-Hirn-Schranke geben und ihre Regulation durch NF- κ B-Signalwege darstellen.

Die Blut-Hirn-Schranke und ihre zellulären Bestandteile

Erste Hinweise auf die Blut-Hirn-Schranke fand Paul Ehrlich im Jahre 1885, als er feststellte, dass ein in das Blut injizierter Farbstoff auch in den Organen wiederzufinden war, mit Ausnahme des Gehirns [1]. Weitere Experimente zeigten, dass sich eine Barriere zwischen Blut und Gehirn ausbildet, die im Laufe der Embryonalentwicklung an Dichtigkeit zunimmt. Sowohl der Übergang vom Blut in das Nervengewebe als auch der vom Nervengewebe in das Blut werden beschränkt. Dabei wird vor allem verhindert, dass

pathogene Erreger wie Viren und Bakterien in das Gehirn übertreten können. Aber auch die Einwanderung von Immunzellen wird stark reguliert und tritt erst dann vermehrt auf, wenn eine Öffnung der Blut-Hirn-Schranke vorliegt. Im gesunden Zustand bewegen sich die aus dem Blut kommenden Zellen häufig nur am Rand der Gefäße entlang und infiltrieren das Parenchym weniger als in anderen Organen. Trotzdem wandern vor allem T Lymphozyten auch in das gesunde Gehirn ein und spielen eine wichtige Rolle in der Infektabwehr. Proteine aus dem Blut, die Nervenzellen schädigen können, gelangen normalerweise nicht in das Gehirngewebe. Andererseits müssen Nährstoffe zu den Nervenzellen gelangen, um diese ausreichend zu versorgen. Da aktive Nervenzellen einen Großteil der Energie des Körpers verbrauchen, müssen diese Faktoren koordiniert und effizient über die Blut-Hirn-Schranke transportiert werden. Weiterhin muss der Wasser- und Elektrolythaushalt des Gehirns aktiv reguliert werden, um das nötige Gleichgewicht zu erhalten. Damit erfüllen die Blut-Hirn-Schranke und ihre zellulären Bestandteile eine Vielzahl lebensnotwendiger Aufgaben, ohne die die Nervenzellen nicht funktionieren würden.

An der Ausbildung der Barriere zwischen Peripherie und Gehirn sind verschiedene Zelltypen beteiligt, die sich gegenseitig beeinflussen können und zur Dichtigkeit beitragen. Hauptsächlich wird die Barriere im Gehirn durch Gefäße gebildet, an einigen Stellen sind aber auch andere Strukturen beteiligt, wie z. B. die Epithelzellen im *Plexus*

choroideus (Blut-Liquor-Schranke) oder die Tanyzyten im Hypothalamus. In dieser Übersichtsarbeit wird allerdings nur die Blut-Hirn-Schranke der Gefäße betrachtet, wenn auch viele Prinzipien in anderen Strukturen wiederzufinden sind. Die Besonderheit der Gefäße im Gehirn liegt in ihrer zellulären und molekularen Struktur (■ **Abb. 1**). Man unterscheidet dabei die blutzuführenden Arterien und Arteriolen, die von der Oberfläche des Gehirns in das tiefere Gewebe eintauchen von den blutabführenden Venolen und Venen, die das sauerstoffärmere Blut in Richtung Herz zurück tragen. Dazwischen liegen die Kapillaren, mit einem Durchmesser von 3–10 μ m die kleinsten Gefäße (■ **Abb. 1b**). Im Folgenden soll auf die einzelnen Bestandteile der Blut-Hirn-Schranke näher eingegangen werden.

Endothelzellen. Endothelzellen bilden die innerste Schicht der Blutgefäße aus (■ **Abb. 1c**). Sie stellen die wichtigsten Zellen dar, wenn es um die physikalische Abdichtung der Blut-Hirn-Schranke geht. Durch die Bildung sogenannter *Tight Junctions* sind sie in der Lage, sich miteinander zu verbinden und damit Zellzwischenräume abzudichten (■ **Abb. 1d**). Die Hauptbestandteile dieser *Tight Junctions* sind Proteine der Claudin-Familie (vor allem Claudin 3 und 5), sowie Proteine der MARVEL-Familie (wie Occludin oder Tricellulin), aber auch JAM-1 (*Junctional adhesion molecule-1*) und intrazelluläre Anker-Moleküle wie ZO (*Zona occludens*)-1, -2 und -3. Diese Faktoren führen zu festen Verbindungen zwischen den Endothel-

zellen, sodass die Gefäße des Gehirns weitaus dichter sind als die Gefäße anderer Organe. Weiterhin stehen die Endothelzellen in direktem Kontakt zu den Bestandteilen des Blutes und regulieren die Aufnahme von Stoffen, die in das Nervengewebe transportiert werden sollen aber nicht frei über die Blut-Hirn-Schranke diffundieren können. Dafür exprimieren sie Rezeptoren und Transportsysteme, die speziell auf den Endothelzellen des Gehirns zu finden sind, und sorgen so dafür, dass Nervenzellen ausreichend versorgt werden. Ebenso regulieren sie den Abtransport bestimmter Moleküle aus dem Gehirn, zum Beispiel über den P-Glykoprotein-Transporter. Neben der Abdichtung und dem Transport von Molekülen können Gehirndothelzellen bestimmte Oberflächenfaktoren exprimieren, die für die Kommunikation mit Zellen des Immunsystems von großer Bedeutung sind.

Basalmembran. Die Basalmembran ist eine extrazelluläre Struktur, die die Endothelzellschicht umgibt und aus verschiedenen Molekülen besteht (■ **Abb. 1c**). Die Basalmembran im Gehirn unterscheidet sich in ihrer Zusammensetzung von den Basalmembranen der peripheren Gefäße. Die Komponenten der Basalmembran werden durch Endothelzellen, aber auch durch Perizyten gebildet. Ein Hauptprotein ist das Typ IV-Kollagen, aber auch Laminine spielen eine große Rolle für ihre stabilisierende Funktion. Dabei werden die Laminine $\alpha 4$ und $\alpha 5$ hauptsächlich von den Endothelzellen exprimiert. Laminin $\alpha 2$ kann zudem von Perizyten oder glatten Muskelzellen gebildet werden [2]. Zusammen formen diese und andere Moleküle eine netzartige Struktur, die die Gefäße stabilisiert, aber auch in der Lage ist, mit den benachbarten Zellen zu kommunizieren. Daneben kann die Zusammensetzung der Basalmembran die Einwanderung von Immunzellen beeinflussen. Eine Fehlfunktion der Basalmembran, speziell von Kollagen IV, führt unter anderem zu Blutungen im Gehirn. Die Basalmembran bildet damit einen wichtigen nicht-zellulären Bestandteil der Blut-Hirn-Schranke, der die Kommunikation, die

Neuroforum 2016 · 22:33–44 DOI 10.1007/s12269-016-0038-4
© Springer-Verlag Berlin Heidelberg 2016

J. Wenzel · M. Schwaninger

Die Blut-Hirn-Schranke und ihre Regulation durch NF- κ B-Signalwege

Zusammenfassung

Das Gehirn ist geschützt durch eine dichte Barriere zwischen Blut und Parenchym. Diese sogenannte Blut-Hirn-Schranke dient dem Schutz vor pathogenen Erregern, vor der Einwanderung von Immunzellen und vor dem Übertreten von Blutbestandteilen. Auf zellulärer Ebene sind es neben den Perizyten und Astrozyten vor allem die Endothelzellen, die diese Barriere ausbilden. Die Durchlässigkeit der Blut-Hirn-Schranke ist bei Entzündungen erhöht. Der NF- κ B-Signalweg, der häufig als ein wichtiger Bestandteil der Entzündungsreaktion aktiviert wird, hat aber in Gehirndothelzellen

eine schützende Wirkung auf die Blut-Hirn-Schranke. Ein Verlust des NF- κ B-aktivierenden Proteins NEMO in Gehirndothelzellen führt bei der genetischen Erkrankung *Incontinentia pigmenti* zu Endothelzelltod, erhöhter Durchlässigkeit der Blut-Hirn-Schranke und Epilepsie. Entzündungsmediatoren können daher die Blut-Hirn-Schranke öffnen, aber auch stabilisieren.

Schlüsselwörter

Blut-Hirn-Schranke · NF- κ B · NEMO · Endothelzellen · Entzündung

The blood-brain barrier and its regulation by NF- κ B

Abstract

The brain is protected by a tight barrier between blood and parenchyma. This so-called blood-brain barrier protects the brain from invading pathogens, infiltrating immune cells and the extravasation of serum proteins. Beside pericytes and astrocytes mainly endothelial cells form this barrier. Inflammation leads to an increase in the permeability of the blood-brain barrier. NF- κ B is activated during inflammation and is a key regulator of inflammatory processes. In brain endothelial cells NF- κ B protects

the blood-brain barrier. Loss of the NF- κ B activating protein NEMO in brain endothelial cells leads to endothelial cell death, an increased permeability and epilepsy in mice as well as in humans with the hereditary disease *incontinentia pigmenti*. Therefore, inflammatory mediators are able to disturb but also to protect the blood-brain barrier.

Keywords

Blood-brain barrier · NF- κ B · NEMO · Endothelial cells · Inflammation

Stabilität und die Einwanderung von Immunzellen reguliert.

Perizyten. Die Perizyten sind in die vaskuläre Basalmembran eingebettet und umgeben die Endothelzellen der Gefäße (■ **Abb. 1c**). In größeren Gefäßen geht die Perizyten-schicht in glatte Muskelzellen über, die dann in der Lage sind, den Gefäßdurchmesser aktiv zu verändern. Die Ummantelung der Endothelzellschicht mit Perizyten ist im Gehirn weitaus dichter als in peripheren Gefäßen. Man konnte zeigen, dass Perizyten durch eine enge Kommunikation mit den Endothelzellen zur normalen Ausbildung des Gefäßsystems und der Blut-Hirn-Schranke beitragen [3]. Wichtige Faktoren dabei sind

Transforming growth factor β (TGF β), der von Perizyten und Endothelzellen sekretiert wird und an Rezeptoren auf beiden Zellarten bindet, und *Platelet-derived growth factor B* (PDGFB), der von den Endothelzellen gebildet wird und an Perizyten bindet. Mithilfe dieser und anderer Faktoren kommunizieren Perizyten eng mit Endothelzellen und sind in der Lage, die Blut-Hirn-Schranke zu beeinflussen. Wenn die Kommunikation zwischen Endothelzellen und Perizyten gestört ist, z. B. durch eine verminderte Bildung von PDGFB oder einem fehlenden TGF β -Rezeptor, kann es zu Störungen der Blut-Hirn-Schranke oder der Gefäßbildung kommen [3]. TGF β kann eine verstärkte Bildung der *Tight Junction*-Proteine Claudin-5 und

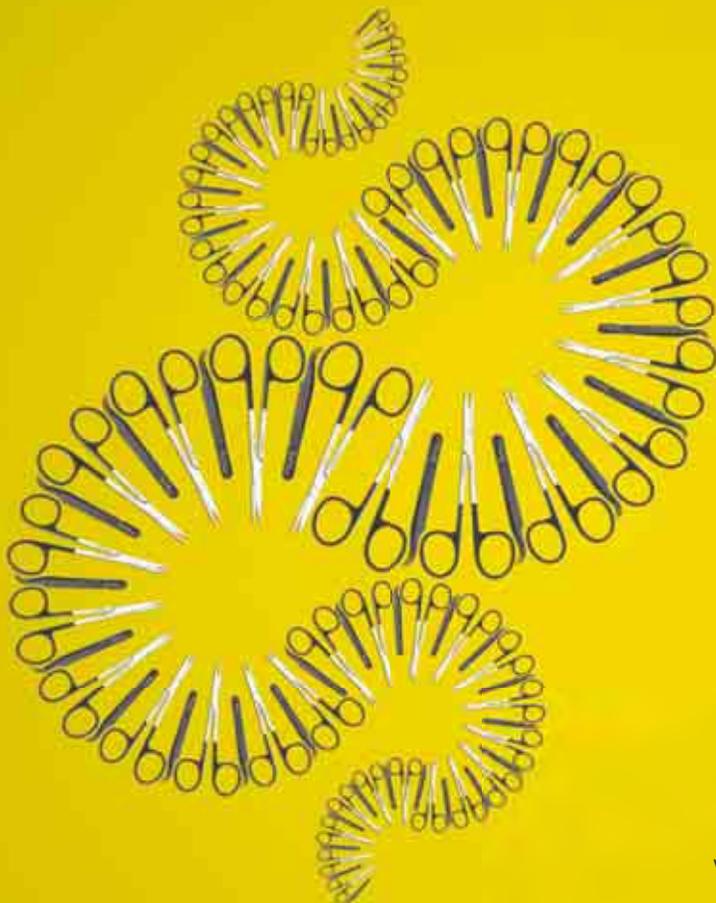
Occludin zur Folge haben. Neben dieser direkten Perizyten-Endothelzell-Interaktion haben Perizyten ebenfalls einen regulierenden Einfluss auf die Einwanderung von Immunzellen. Inwieweit sie auch in der Lage sind, den Gefäßdurchmesser zu kontrollieren, wird kontrovers diskutiert.

Astrozyten. Astrozyten wurden lange als Zellen angesehen, die überall im Gehirn die Struktur des Nervengewebes unterstützen und die Nervenzellen elektrisch voneinander isolieren. Mittlerweile weiß man, dass Astrozyten aktiv zur Versorgung der Nervenzellen beitragen, den Blutfluss regulieren können, Entzündungsreaktionen beeinflussen und viele weitere Funktionen im Gehirn haben. Strukturell sind Astrozyten mit ihren sogenannten Endfüßen an der Blut-Hirn-Schranke beteiligt (■ Abb. 1c). Diese Endfüße umgeben die Gefäße des Gehirns und ermöglichen eine direkte Kommunikation zwischen Astrozyten und den anderen Komponenten der Blut-Hirn-

Schranke. Mit verschiedenen Proteinen an diesen Endfüßen tragen Astrozyten einen großen Teil zum Elektrolyt- und Wasserhaushalt des Gehirns bei und beeinflussen damit auch die Funktion anderer Zellen. Speziell an den Endfüßen findet man Aquaporin 4 (AQ4) und *Potassium inwardly-rectifying channel 4.1* (Kir4.1), zwei Kanalproteine, die entscheidend an der Wasseraufnahme und am Ionengleichgewicht beteiligt sind. Astrozyten können Faktoren bilden, die die Barriereigenschaften der Endothelzellen positiv oder negativ beeinflussen; dazu gehören TGF β , *Vascular endothelial growth factor* (VEGF), *Fibroblast growth factor* (FGF) oder *Angiopoietin 1* (ANG-1). Die Kommunikation zwischen Endothelzellen und Astrozyten ist unerlässlich für die Ausbildung und den Erhalt einer intakten Blut-Hirn-Schranke.

Die Entzündungsreaktion und ihr Einfluss auf die Blut-Hirn-Schranke

Viele Erkrankungen gehen mit einer erhöhten Durchlässigkeit der Blut-Hirn-Schranke einher. Diese Erkrankungen können unterschiedliche Ursachen haben; die Störung der Blut-Hirn-Schranke ist oft nur ein sekundärer Effekt. Beispiele sind neurodegenerative Erkrankungen, aber auch Diabetes oder psychiatrische Störungen. Neben eher chronischen Veränderungen des Gefäßsystems bei vaskulären oder degenerativen Erkrankungen spielt auch die akute Regulation der Durchlässigkeit der Blut-Hirn-Schranke eine wichtige Rolle. Ein gut beschriebener aber noch nicht vollständig verstandener Prozess ist die Öffnung der Blut-Hirn-Schranke während einer entzündlichen Reaktion und ihre erneute Abdichtung nach Abklingen der Entzündung. Im Folgenden soll auf die einzelnen Veränderungen während ei-



F · S · T[®]

FINE SCIENCE TOOLS

CREATING A
MASTERPIECE

The high quality of Fine Science Tools surgical and microsurgical instruments is the result of our relentless attention to detail. Almost every instrument we sell is manufactured by skilled European craftsmen, designed to exacting specifications, made from the finest German stainless steel alloys, and tested to ensure precision performance and ergonomics.

FINE SURGICAL INSTRUMENTS FOR RESEARCH™
Visit us at finescience.de or call +49 (0)6221 90 50 50

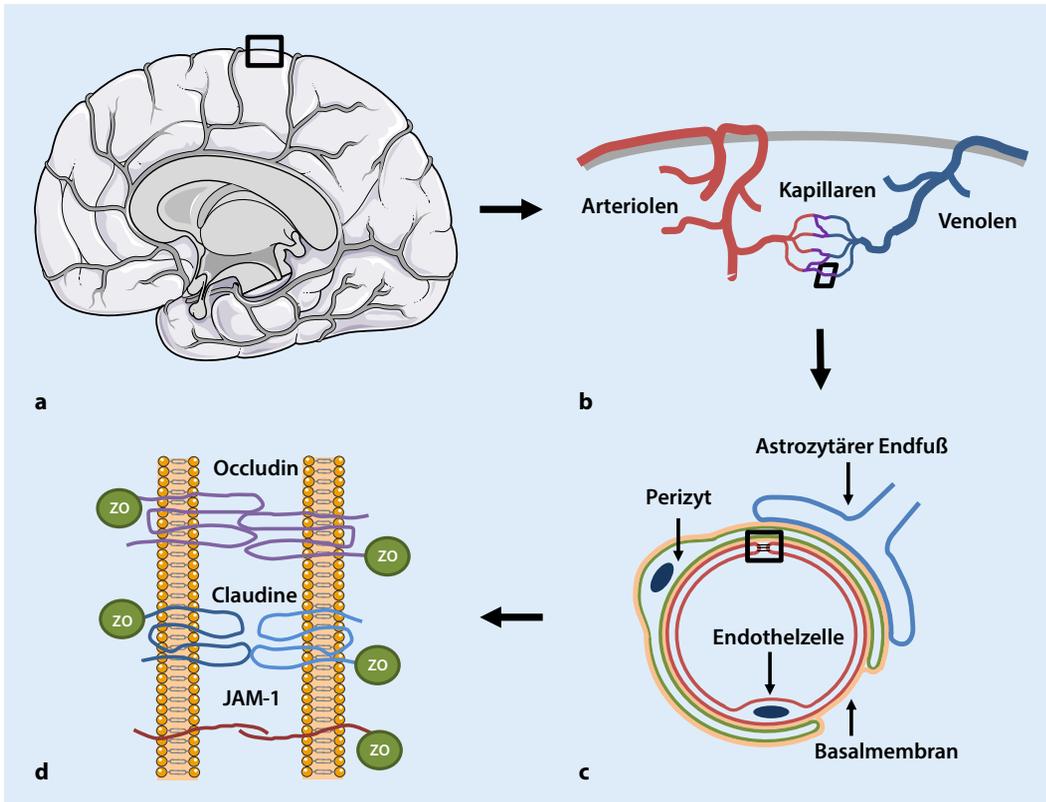


Abb. 1 ▲ Die Organisation der Blut-Hirn-Schranke. **a** Das gesamte Gehirn ist stark durchblutet, um eine ausreichende Versorgung der Nervenzellen zu gewährleisten. **b** Die Gefäßstruktur setzt sich zusammen aus oberflächlichen Arterien, die in penetrierende Arteriolen übergehen und sich in die kleinsten Gefäße, die Kapillaren, verzweigen. Die Kapillaren gehen dann über in Venolen, die in den oberflächlichen Venen enden und das sauerstoffärmere Blut zum Herzen transportieren. Die Blut-Hirn-Schranke wird zum größten Teil durch Kapillaren gebildet. Zur Dichtigkeit der Kapillaren tragen vor allem Endothelzellen bei, die von einer Basalmembran umgeben sind. Beeinflusst wird die Blut-Hirn-Schranke zusätzlich durch die umliegenden Perizyten und die Endfüße der Astrozyten, die einen Großteil der Gefäße bedecken. **c** Eine Besonderheit der Gehirnendothelzellen ist die feste Verbindung zwischen den Zellen, die sogenannten *Tight Junctions*. Zu den Bestandteilen der *Tight Junctions* gehören Occludin, Faktoren der Claudin-Familie, *Junctional adhesion molecule-1 (JAM-1)*, sowie intrazelluläre Adapterproteine der *Zona occludens (ZO)*-Familie

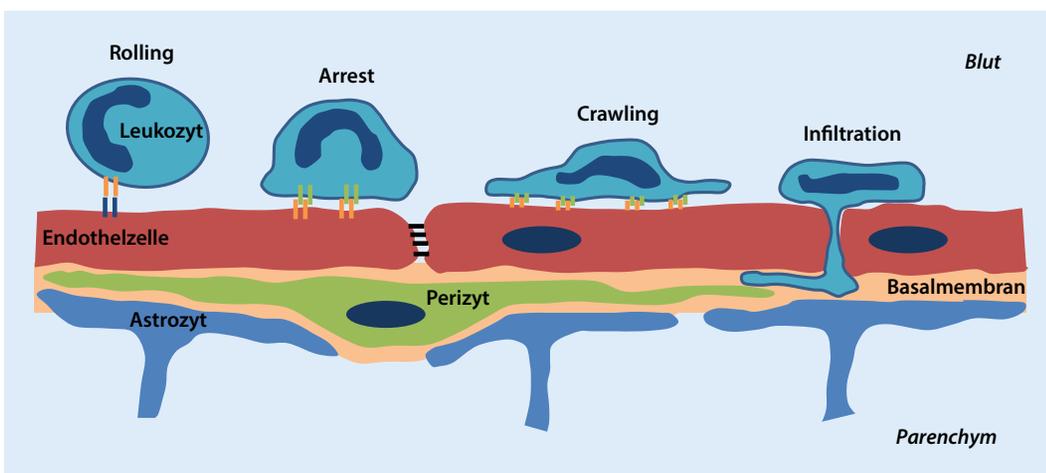


Abb. 2 ▲ Einwanderung von Immunzellen bei einer Entzündungsreaktion im Gehirn. Der Prozess der Einwanderung erfolgt in verschiedenen aufeinanderfolgenden Schritten. Zunächst kommt es zu einem ersten Kontakt der im Blut zirkulierenden Leukozyten mit den Endothelzellen (*Rolling*). Danach wird durch eine Aktivierung der Zellen eine feste Verbindung ausgebildet (*Arrest*). Die Immunzellen beginnen, auf den Endothelzellen entlang zu wandern (*Crawling*), bevor sie durch die Endothelzellschicht hindurch in das Parenchym eindringen (*Infiltration*)

ner Entzündungsreaktion eingegangen werden.

Öffnung der Blut-Hirn-Schranke. Die Blut-Hirn-Schranke bildet im normalen Zustand einen ausreichenden Schutz vor Pathogenen im Blut und Immunzellen des Körpers. Kommt es jedoch zu einer aktiven Entzündungsreaktion im Gehirngewebe, dann öffnet sich die Blut-Hirn-Schranke. An dieser Öffnung ist eine Vielzahl von Faktoren beteiligt, die von unterschiedlichen Zelltypen gebildet werden, und jede der oben beschriebenen Bestandteile der Blut-Hirn-Schranke beeinflussen können. In den Endothelzellen findet man während einer Entzündungsphase weniger und desorganisierte *Tight Junctions*, sodass die Durchlässigkeit der Blut-Hirn-Schranke steigt, aber ebenso eine vermehrte Expression von Oberflächenmolekülen, die eine Kommunikation mit Immunzellen erlauben. Beispielsweise sind Perizyten nach Stimulation in der Lage, Stickstoffmonoxid zu bilden, aber auch Interleukine und

VEGF, also Faktoren, die zu einer Öffnung der Blut-Hirn-Schranke beitragen können. VEGF führt dabei zu einer verminderten Bildung von Claudinen und Occludin in Endothelzellen. Zudem dienen Perizyten in entzündetem Gewebe als Struktur, an der Immunzellen entlang wandern, um durch die Blut-Hirn-Schranke in das Nervengewebe zu gelangen [4]. Es bilden sich Lücken, die aktiv von Perizyten vergrößert werden und eine Einwanderung von Immunzellen erleichtern. Astrozyten können während einer Entzündungsreaktion ebenfalls Faktoren wie VEGF, Interleukine oder reaktive Sauerstoff-Spezies freisetzen, die zu einer Öffnung der Blut-Hirn-Schranke führen. Neben den Zellen der Blut-Hirn-Schranke setzen auch aktivierte Immunzellen selbst Faktoren frei, die zu einer Öffnung der Blut-Hirn-Schranke führen können und damit die Einwanderung und die Entzündungsreaktion vorantreiben; ein wichtiger Faktor dabei ist Tumor-Nekrose-Faktor (TNF).

Einwanderung von Immunzellen. Bei Entzündungsreaktionen im zentralen Nervensystem kommt es zur Einwanderung von Immunzellen in das Nervengewebe. Dort kann es dann zur Ausschüttung von proentzündlichen Faktoren kommen, die langfristig eine Schädigung der Nervenzellen zur Folge haben. Der Prozess der Einwanderung erfolgt in verschiedenen aufeinanderfolgenden Schritten und findet zumeist in postkapillären Venolen statt (■ **Abb. 2**). Zunächst kommt es zu einem ersten Kontakt der im Blut zirkulierenden Immunzellen mit den Endothelzellen (*Rolling*). Dabei spielen vor allem die endothelialen Selectine und ihre Liganden eine Rolle. Der Kontakt mit Endothelzellen kann dazu führen, dass die Immunzellen aktiviert werden, sodass sie verschiedene Faktoren freisetzen, die wiederum die nächsten Schritte der Einwanderung einleiten. So verändert sich die Struktur bestimmter Oberflächenmoleküle, auf den Endothelzellen, und es kommt zu einer festeren Anheftung der Im-



Thomas RECORDING GmbH

High Tech Made in GERMANY - info@ThomasRECORDING.com

We are proudly presenting the following new developments:

Chronic Recording System for Primates

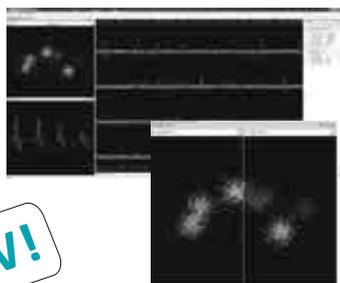


bi-directional electrode movement

16 channel System

NEW!

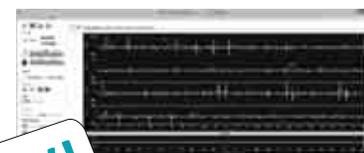
Thomas Spike Sorter



easy to use offline spike sorting software for classifying action potentials previously collected with electrodes, stereotrodes, tetrodes, etc.

NEW!

Bidirectional Telemetry



Wireless RECORDING & STIMULATION

Please feel free to visit us at 10th FENS Forum in Copenhagen July 2-6, 2016, Booth #12

www.ThomasRECORDING.com

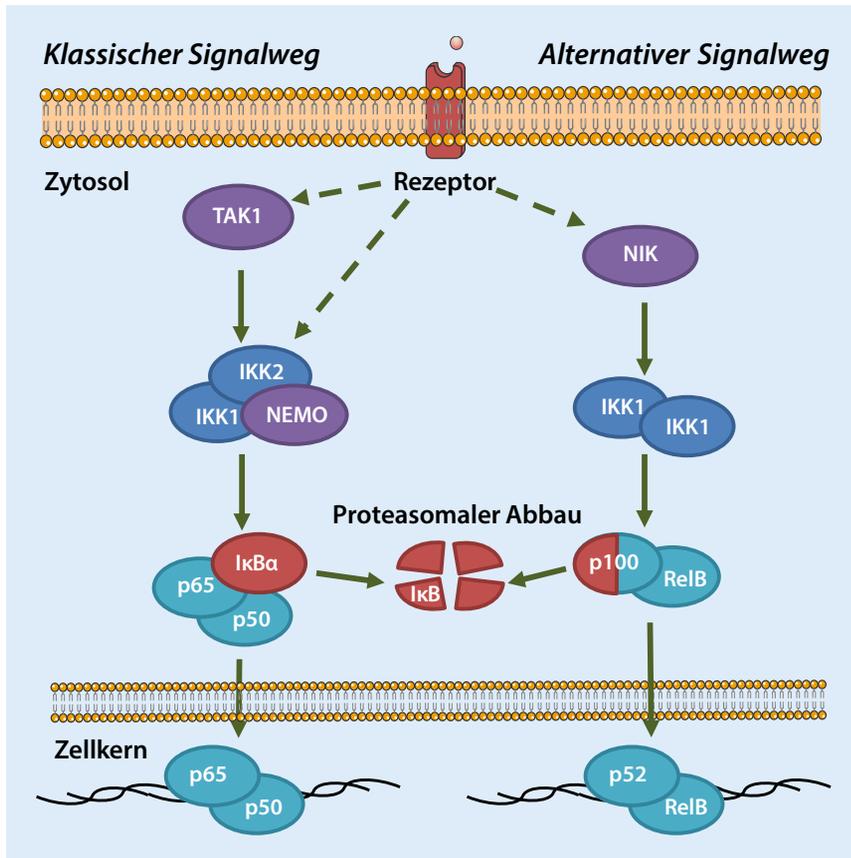


Abb. 3 ▲ NF-κB-Signalwege. Man unterscheidet zwei verschiedene NF-κB-Signalwege. Beim klassischen Signalweg wird durch verschiedene Stimuli der IκB-Kinase (IKK)-Komplex aktiviert. Diese Aktivierung kann durch *TGFβ-activated kinase 1 (TAK1)* vermittelt werden. Der IKK-Komplex besteht aus den enzymatischen Untereinheiten IKK1 und IKK2, sowie aus der regulatorischen Untereinheit *NF-κB essential modifier (NEMO)*. IKK phosphoryliert IκB-Proteine, wodurch diese im Proteasom abgebaut werden. Der Abbau inhibitorischer Faktoren führt dazu, dass der NF-κB-Komplex in den Zellkern wandern kann und dort als Transkriptionsfaktor die Expression verschiedener Zielgene steuert. Beim klassischen Signalweg besteht der NF-κB-Komplex häufig aus den Untereinheiten p50 und p65. Eine Aktivierung des alternativen Signalwegs wird durch die *NF-κB-inducing kinase (NIK)* vermittelt, die ebenfalls einen IKK-Komplex aktiviert. Anders als im klassischen Signalweg besteht der IKK-Komplex lediglich aus zwei IKK1-Untereinheiten. Im alternativen Signalweg führt diese Aktivierung meist zur proteasomalen Abspaltung einer IκB-Sequenz von p100, das danach zur NF-κB-Untereinheit p52 wird. Diese Untereinheit bildet mit RelB den aktiven NF-κB-Komplex, der dann in den Zellkern wandert und dort als Transkriptionsfaktor wirkt

munzellen (*Arrest*). Nach der Adhäsion mithilfe von Adhäsionsmolekülen (Integrine, VCAM-1, ICAM-1 und andere) wandern die Immunzellen auf den Endothelzellen (*Crawling*), häufig entgegen der Richtung des Blutflusses. Sie bewegen sich, bis sie eine geeignete Stelle für die Durchquerung der Endothelzellschicht gefunden haben (*Infiltration*). Erstaunlicherweise können sie durch eine Endothelzelle oder auch zwischen zwei Endothelzellen durchtreten, ohne die Verbindungen zwischen den Zellen zu beschädigen. Nachdem Immunzellen, z. B. neutrophile Granulozyten, die

Endothelzellschicht passiert haben, setzen sie Proteine frei, die in der Lage sind, die Basalmembran zu spalten (MMPs, Matrix-Metalloproteinasen). Dadurch ermöglichen sie das Eindringen weiterer Zellen in das Nervengewebe. Die Einwanderung von Immunzellen und die Öffnung der Blut-Hirn-Schranke können letztendlich eine Schädigung der Nervenzellen zur Folge haben und die Gehirnfunktion beeinträchtigen, vor allem, wenn der Prozess länger anhält.

Abdichtung der Blut-Hirn-Schranke. Über das Ende einer Entzündungsreak-

tion weiß man besonders im zentralen Nervensystem relativ wenig. Lange dachte man, dass die Entzündung von allein erlischt, mittlerweile weiß man aber, dass während einer Entzündungsreaktion Faktoren freigesetzt werden, die die Aktivierung des Immunsystems aktivierenden. Diese Rückbildung der Entzündung (englisch „resolution“) beginnt in einer späteren Phase. Eine fehlende Rückbildung kann den Krankheitsverlauf erschweren. So findet man bei vielen chronischen Erkrankungen wie *M. Alzheimer*, Diabetes oder Multipler Sklerose eine Störung in den Komponenten der Rückbildung der Entzündung. Auch die Blut-Hirn-Schranke verschließt sich normalerweise wieder, nachdem es zu einer Entzündungsreaktion gekommen ist. Nach einem Schlaganfall findet man zunächst eine initiale Öffnung der Blut-Hirn-Schranke nach Gefäßverschluss, die dann wieder zurückgeht, bevor es nach ungefähr zwei Tagen zu einer erneuten stärkeren Öffnung kommt. Nach einigen weiteren Tagen verschließt sich die Blut-Hirn-Schranke wieder und die Entzündungsreaktion geht zurück. Welche Faktoren und Zellen an diesem zeitlichen Verlauf der Permeabilität der Blut-Hirn-Schranke beteiligt sind, ist bisher noch weitgehend unklar.

NF-κB als wichtiger Bestandteil der Entzündungsreaktion

NF-κB (nuklearer Faktor-κB) wurde 1986 zum ersten Mal als Transkriptionsfaktor beschrieben, der die Bildung der Immunglobulin κ-Leichtkette in ausgereiften B-Zellen und Plasmazellen reguliert [5]. Im Laufe der folgenden Jahre gewann man die Erkenntnis, dass NF-κB die Expression vieler Zielgene reguliert und essenzielle Funktionen des Immunsystems steuert. In allen Zellarten findet man Untereinheiten von NF-κB, die meist durch proentzündliche Stimuli aktiviert werden können. Aber auch andere Einflüsse, wie UV- oder γ-Strahlen können eine starke NF-κB-Aktivität auslösen. Der NF-κB-Proteinkomplex liegt als inaktiver Faktor im Zytosol der Zellen vor und gelangt nach Aktivierung in den Zellkern (■ Abb. 3). Dort bindet er an spezifische DNA-Se-

quenzen, wodurch die entsprechenden Gene in RNA umgeschrieben werden. Mittlerweile sind viele Zielgene bekannt, die vor allem in Entzündungsreaktionen, in die Regulation der Zellteilung und Kontrolle des Zellüberlebens involviert sind. Wegen der vielen Wirkungen von NF- κ B ist es notwendig, dass die Aktivität auf mehreren Ebenen reguliert ist, z. B. durch Zielgene, die selbst wieder einen Einfluss auf den NF- κ B-Signalweg haben (z. B. A20). Die Aktivität von NF- κ B und die exprimierten Zielgene sind stark vom Zelltyp und vom Stimulus abhängig.

NF- κ B ist ein Komplex, der aus zwei Proteinen zusammengesetzt ist (Dimer). Die beiden Untereinheiten können gleich (Homodimer) oder verschieden (Heterodimer) sein. Die NF- κ B-Untereinheiten sind durch homologe Abschnitte ihrer Gensequenz charakterisiert und werden einer Proteinfamilie zugeordnet, die aus bisher fünf bekannten Mitgliedern besteht: p65 (RelA), RelB, c-Rel, p105/p50 (NF- κ B1) und p100/p52 (NF- κ B2). Nicht

alle theoretisch denkbaren Kombinationen dieser Proteine sind tatsächlich nachweisbar. Die häufigste Variante ist eine Kombination aus p65 und p50, die in nahezu allen Zelltypen zu finden ist. Wie bereits erwähnt, verbleiben diese Dimere im inaktiven Zustand im Zytosol der Zellen. Dafür verantwortlich sind hemmende I κ B-Proteine, die ein Kerntransportsignal von NF- κ B verdecken und erst nach Phosphorylierung den NF- κ B-Komplex verlassen. Bisher sind 7 verschiedene I κ B-Proteine beschrieben. Nach Phosphorylierung wird das hemmende I κ B-Protein mit Ubiquitin als Signal für den Abbau markiert und im Proteasom zerkleinert. Die Phosphorylierung wird durch den I κ B-Kinase (IKK) Komplex vermittelt. Man unterscheidet dabei zwei verschiedene Signalwege, die zu einem Abbau von I κ B und damit zu einer Translokation von NF- κ B in den Zellkern führen können, den klassischen und den alternativen Signalweg (■ Abb. 3).

Klassischer Signalweg. Im klassischen Signalweg besteht der IKK-Komplex aus den zwei enzymatischen Untereinheiten IKK1 (IKK α) und IKK2 (IKK β) und der regulatorischen Untereinheit NEMO (NF- κ B essential modifier, IKK γ). IKK phosphoryliert I κ B-Proteine (z. B. I κ B α) und löst damit deren Abbau aus. Im klassischen Signalweg ist I κ B α häufig an die NF- κ B-Proteine p65 und p50 gebunden. Gut untersuchte Stimuli der IKK, die zu einer Aktivierung von NF- κ B führen, sind extrazelluläre Entzündungsmediatoren wie TNF oder Interleukin (IL)-1 β sowie mikrobielle Faktoren, die bei Infektionen auftreten. Die Moleküle binden an ihre Rezeptoren und lösen über mehrere Zwischenschritte eine Aktivierung von IKK aus. Einer dieser Schritte kann durch *TGF β -activated kinase 1* (TAK1) vermittelt werden. TAK1 phosphoryliert IKK2, sodass IKK aktiv wird, und NF- κ B in den Zellkern wandern kann.

Alternativer Signalweg. Im alternativen Signalweg besteht IKK aus einem IKK1-

Make reliable and healthy slices with **Campden** Instrument **7000smz-2** or **5100mz** vibrating microtomes for *in vitro* experiments



npi provides complete rigs for electrophysiology

...or use **Neurotar's** Mobile HomeCage™



for your *in vivo* electrophysiology, imaging and optogenetics in awake and behaving rodents

NEW: now distributing



The **BioPen**,[®] a revolutionary tool for fast localized solution delivery for bioscientists

npi
Electronic Instruments
for the Life Sciences

made to measure

npi electronic GmbH

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

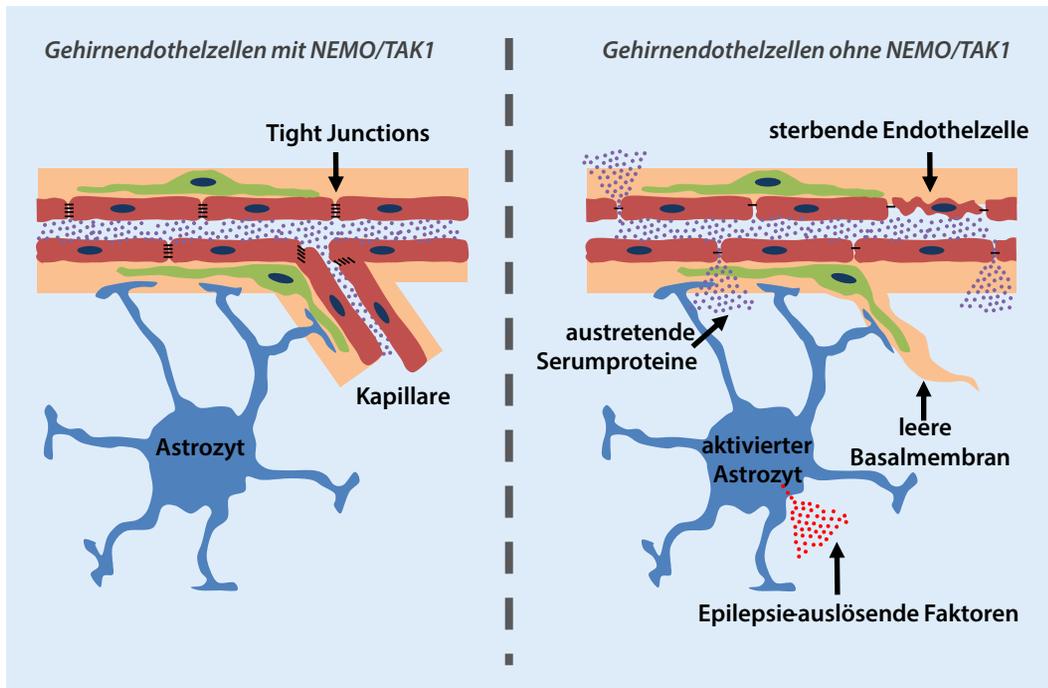


Abb. 4 ▲ Der Effekt von endothelalem NEMO und TAK1 auf die Blut-Hirn-Schranke. Auf der *linken Seite* ist die intakte Blut-Hirn-Schranke mit ihren zellulären Bestandteilen dargestellt. Auf der *rechten Seite* sieht man den Effekt von fehlendem NEMO oder fehlendem TAK1 in Endothelzellen und die daraus resultierenden Folgen. Ein Verlust dieser Faktoren in Gehirnendothelzellen führt zum Absterben einiger weniger Endothelzellen, sodass an diesen Stellen lediglich leere Basalmembranen statt Kapillaren zurück bleiben. Hinzu kommt eine Öffnung der *Tight Junctions* durch vermindertes Occludin. Diese Öffnung führt zum Austreten von Serumproteinen, die von Astrozyten aufgenommen werden können und eine Aktivierung dieser Zellen zur Folge haben. Aktivierte Astrozyten können wiederum Faktoren freisetzen, die zu einer Veränderung von Nervenzellen führen und epileptische Anfälle auslösen

Dimer und wird durch die *NF- κ B-inducing kinase* (NIK) reguliert. NEMO und IKK2 spielen hierbei keine Rolle. Kommt es zu einer Stimulation dieses Signalweges, dann wird NIK stabilisiert und nicht weiter abgebaut, wie es normalerweise der Fall ist. Aktives NIK führt zu einer Verbindung zwischen dem IKK1-Dimer und dem inhibierenden Protein I κ B. Im alternativen Signalweg fungiert p100 als I κ B-Protein. Dieses wird wie im klassischen Signalweg phosphoryliert, dann aber nicht vollständig abgebaut, sondern im Proteasom so gespalten, dass p52 als aktives NF- κ B-Protein entsteht (■ **Abb. 3**). Als Bindungspartner findet sich RelB, sodass im alternativen Signalweg die NF- κ B-Aktivität meist durch ein Heterodimer aus p52 und RelB dargestellt wird. Eine Aktivierung des alternativen Signalwegs kann durch Stimuli und Rezeptoren ausgelöst werden, die teilweise auch den klassischen Signalweg aktivieren, sodass beide Wege parallel in denselben Zellen ablaufen können. Die bei-

den Signalwege können sich gegenseitig beeinflussen. Der klassische Signalweg über p65 wird beispielsweise durch p100 gehemmt, während eine Verminderung des klassischen Signalwegs durch einen Verlust von NEMO zu einer verstärkten Aktivität von NIK und des alternativen Signalwegs führt.

Entzündungsreaktion. Im Fall einer akuten Entzündungsreaktion aktivieren inflammatorische Stimuli NF- κ B in nahezu allen Zellen. Die Effekte dieser Aktivierung sind je nach Zelltyp unterschiedlich. In Zellen des Immunsystems kommt es zur vermehrten Bildung von proentzündlichen Faktoren, wie beispielsweise Oberflächenmolekülen, die die Adhäsion erleichtern, oder Signalmolekülen, die weitere Immunzellen zur Stelle der Entzündung anlocken. In anderen Zellen wird durch eine NF- κ B-Aktivierung das Überleben und die Differenzierung reguliert. Wodurch die NF- κ B-Aktivierung im Entzündungs-

fall wieder abgeschaltet wird, ist bisher nur unzureichend verstanden. Auf verschiedenen Ebenen scheint sich NF- κ B selbst zu hemmen, z. B. durch später auftretende hemmende Effekte von IKK1 und dadurch, dass I κ B-Faktoren Zielgene von NF- κ B sind. Aber auch die Expression von A20, eines anderen NF- κ B-Zielgens, führt zu einer Hemmung von NF- κ B auf verschiedenen Ebenen. Wenn A20 in den Zellen fehlt, kommt es zu einer anhaltenden NF- κ B-Aktivierung und möglicherweise zu schweren Immunreaktionen.

Zusammenfassend spielt NF- κ B eine Schlüsselrolle in der Aktivierung des Immunsystems und unterliegt einer komplexen Regulation. Die Bedeutung der NF- κ B-Signalwege wird klar, wenn man die Folgen einer Fehlregulation betrachtet. Mittlerweile sind verschiedene Mutationen in Faktoren des NF- κ B-Signalwegs bekannt, die alle mit einem gestörten Immunsystem oder Veränderungen im Zellüberleben einhergehen [6].

Weiterhin findet man bei vielen chronischen immunologischen oder neoplastischen Erkrankungen eine Fehlregulation der NF- κ B-Signalwege.

Die Rolle von NF- κ B in den Endothelzellen des Gehirns

Auch im Gehirn spielen Entzündungsreaktionen eine große Rolle, speziell wenn es zu Schädigungen des Gewebes und einer Öffnung der Blut-Hirn-Schranke kommt, wie beispielsweise beim Schlaganfall. Es konnte gezeigt werden, dass NF- κ B als wichtiger Entzündungsmediator in verschiedenen Zelltypen des Gehirns aktiviert wird, wenn die Blutversorgung nicht ausreicht. Je nach Zelltyp kann NF- κ B dann verschiedene Reaktionen in Gang setzen. In Neuronen führt eine Aktivierung von NF- κ B zum Zelltod. Dieser, durch den Schlaganfall verursachte, Zelltod der Nervenzellen ist abhängig von den NF- κ B-Untereinheiten p50 und p65 [7]. Die Aktivierung von NF- κ B in Neuronen wird dabei durch den

klassischen Signalweg vermittelt, da gezeigt werden konnte, dass am Untergang der Neurone IKK2 beteiligt ist [8]. Eine Blockade des IKK-Komplexes, speziell von IKK2 vermindert die Schädigung des Gewebes beim Schlaganfall. Aber nicht nur in Neuronen spielt NF- κ B eine entscheidende Rolle, sondern auch in anderen Zelltypen des Gehirns. Man konnte eine NF- κ B-Aktivierung auch in Komponenten der Blut-Hirn-Schranke wie Endothelzellen und Astrozyten nachweisen, wenn es zu einer Entzündungsreaktion kommt. Diese Entzündungsreaktion geht, wie oben beschrieben, oft mit einer Öffnung der Blut-Hirn-Schranke einher. Inwieweit NF- κ B direkt an der Öffnung der Blut-Hirn-Schranke beteiligt ist, ist noch nicht ausreichend verstanden. NF- κ B in Perizyten führt zur Freisetzung von Matrix-Metalloproteinasen und damit zum Abbau der Basalmembran und Öffnung der Blut-Hirn-Schranke [9]. In Endothelzellen kann eine starke Aktivierung des NF- κ B-Signalwegs zu einem Abbau von *Tight Junctions* führen [10],

sodass es zu einer erhöhten Permeabilität der Endothelzellschicht kommt. Auch NF- κ B in Astrozyten spielt eine wichtige Rolle. Eine dauerhafte Aktivierung von NF- κ B in Astrozyten, ausgelöst durch fehlendes I κ B α , induziert entzündliche Reaktionen im Gehirn. Diese Entzündungsreaktionen können, wie bereits beschrieben, ebenfalls zu einer Öffnung der Blut-Hirn-Schranke führen.

Auf der anderen Seite hat sich gezeigt, dass NF- κ B nicht nur bei Entzündungsreaktionen aktiviert ist, sondern in vielen Zellen, auch des Gehirns, eine basale Aktivität besitzt. Diese basale Aktivität scheint eine wichtige Rolle für das Überleben und die Funktion der Zellen zu spielen. So ist beispielsweise bekannt, dass NF- κ B-Proteine in Epithelzellen des Darms die intestinale Barriere schützen [11] und in den Synapsen von Neuronen einen Effekt auf die Plastizität und die Gedächtnisbildung ausüben. Für die Aufrechterhaltung der Blut-Hirn-Schranke sind die Endothelzellen von entscheidender Bedeutung. Bis vor Kurzem war nicht



WORLD
PRECISION
INSTRUMENTS
instrumenting scientific ideas

New Motorized Stereotaxic Frame

Increased Precision and Repeatability of motion over traditional manual Stereotaxic Frames.



- Accurate microstepping motor drive for high resolution placement
- Touch screen for ease of control
- Graphic controller display for instant operational feedback
- Brain atlas coordinates can be input into the controller, no computer required
- Coordinate distances are automatically calculated
- No more error resulting from reading Vernier scales

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

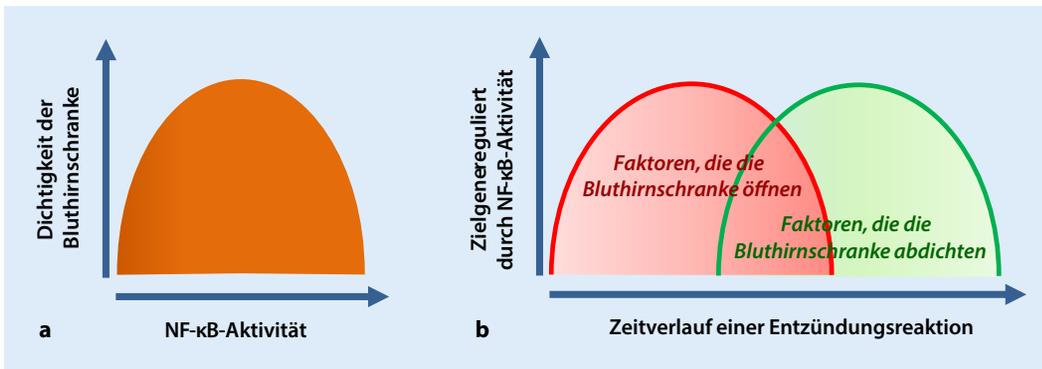


Abb. 5 ▲ Die Rolle von endothelalem NF-κB bei der Abdichtung der Blut-Hirn-Schranke. Im Gehirn sind Effekte von NF-κB beschrieben, die sowohl zur Öffnung als auch zur Abdichtung der Blut-Hirn-Schranke führen. Dieser scheinbare Widerspruch ist durch zwei unterschiedliche Hypothesen erklärbar. **a** Es wird eine basale Aktivität von NF-κB benötigt, um die Blut-Hirn-Schranke aufrecht zu erhalten, aber eine übermäßige Aktivierung von NF-κB-Signalwegen, wie sie beispielsweise bei Entzündungsreaktionen auftritt, führt zur Öffnung der Blut-Hirn-Schranke. **b** Die Aktivierung von NF-κB während einer Entzündungsreaktion führt zur Bildung von öffnenden Faktoren zu Beginn der Reaktion und zur Bildung von abdichtenden Faktoren im späteren Zeitverlauf, sodass aktives NF-κB benötigt wird, um die Blut-Hirn-Schranke nach einer Entzündungsreaktion erneut zu verschließen

bekannt, welche Rolle eine basale Aktivität des NF-κB-Signalwegs in diesen Zellen des Gehirns spielt. Um die Funktion des klassischen NF-κB-Signalwegs in Gehirndothelzellen zu beschreiben, wurden deswegen Mäuse gezüchtet, denen die regulatorische Untereinheit der IKK, NEMO, speziell in diesen Zellen fehlt [12].

Gefäßstruktur. Für die Darstellung der Rolle von NEMO in den Endothelzellen des Gehirns wurde zunächst die Gefäßstruktur der gezüchteten Tiere untersucht. Tiere ohne NEMO in Gehirndothelzellen zeigten eine erniedrigte Gefäßdichte. Diese erniedrigte Gefäßdichte konnte erklärt werden durch einen Untergang von Endothelzellen in Gefäßen von Tieren ohne NEMO (■ **Abb. 4**). Von untergegangenen Kapillaren blieb nur noch die Basalmembran zurück. Die leeren Basalmembranschlüchle, in denen die Endothelzellen fehlten, lagerten sich zu dünnen fadenförmigen Strukturen zusammen, die auf Englisch als „string vessels“ anschaulich beschrieben werden. Die dünnen Strukturen fallen in vielen Gewebefärbungen, z. B. mit Hämatoxylin-Eosin, nicht auf. Erst eine immunhistochemische Doppelfärbung von Endothelzellen und Basalmembran macht leere Basalmembranen leicht erkennbar. Da der Zelluntergang und die reduzierte Gefäßdichte in allen unter-

suchten Arealen des Gehirns zu finden war, ging dieser Befund mit einer geringeren Gesamtdurchblutung des Gehirns einher. Das Überleben der Endothelzellen war allerdings nicht nur abhängig von NEMO, sondern auch von der vorgeschalteten Kinase TAK1 und dem Entzündungsmediator TNF: Wenn statt NEMO TAK1 in Gehirndothelzellen von Mäusen fehlte, hatte das denselben Effekt auf das Gehirn, ein vermehrtes Auftreten von untergehenden Endothelzellen und leeren Basalmembranen. Eine Beteiligung von TNF konnte nachgewiesen werden, indem diese Tiere mit neutralisierenden TNF-Antikörpern behandelt wurden, wodurch der Zelltod vermindert werden konnte. Interessanterweise waren der endotheliale Zelltod und die reduzierte Gefäßdichte im Gehirn unabhängig von der enzymatischen Untereinheit IKK2 und von dem NF-κB-Protein p65. Dies spricht dafür, dass die Funktion von NEMO und TAK1 für das Zellüberleben der Endothelzellen unabhängig vom klassischen NF-κB-Signalweg auftritt und andere Faktoren dafür eine Rolle spielen.

Funktion der Blut-Hirn-Schranke. Ein weiterer Befund in den Tieren mit fehlendem NEMO oder TAK1 in Gehirndothelzellen war eine erhöhte Durchlässigkeit der Blut-Hirn-Schranke [12]. Verschieden große Moleküle gelangten

vom Blut in das Nervengewebe und auch Serumproteine fanden sich in deutlich erhöhtem Maß im Gehirn (■ **Abb. 4**). Die geöffnete Blut-Hirn-Schranke ging mit einer erniedrigten Expression des *Tight Junction*-Faktors Occludin einher, wobei andere Faktoren wie Claudin-5 und ZO-1 stabil blieben. Die Blut-Hirn-Schrankenstörung erschien in einem Großteil der Kapillaren und war nicht auf die Stellen mit abgestorbenen Endothelzellen begrenzt; sie trat also unabhängig vom Zelltod auf. Zudem zeigte sich, dass die Blut-Hirn-Schranke durch einen anderen Signalweg reguliert wurde als der Endothelzelltod. Hierbei waren, anders als beim Absterben der Endothelzellen, IKK2 und p65 beteiligt. Untersucht wurde die Beteiligung von IKK2 mithilfe der transgenen Expression eines dauerhaft aktiven IKK2-Proteins in Gehirndothelzellen von Mäusen, denen TAK1 fehlte, wodurch der klassische NF-κB-Signalweg wiederhergestellt wurde. In diesen Tieren konnte die Öffnung der Blut-Hirn-Schranke umgekehrt werden, sodass sie deutlich dichter war als in Tieren, denen TAK1 in Endothelzellen fehlte. Auch Occludin war wieder normal in die *Tight Junctions* eingelagert. IKK2 ist also beteiligt an dem durch NEMO und TAK1 regulierten Aufrechterhalten der Funktion der Blut-Hirn-Schranke. Ein Ausschalten des p65-Gens in Gehirndothelzellen hatte ebenfalls eine

erhöhte Durchlässigkeit der Blut-Hirn-Schranke zur Folge, jedoch keinen Zelltod.

Insgesamt sprechen die Ergebnisse dafür, dass die Blut-Hirn-Schranke durch den klassischen NF- κ B-Signalweg geschützt wird, das Zellüberleben jedoch über andere Effekte von NEMO und TAK1 gewährleistet wird.

Auswirkungen. Eine funktionierende Blut-Hirn-Schranke und eine normale Gefäßstruktur sind außerordentlich wichtig für die Funktion des gesamten Gehirns. Dementsprechend kam es durch die zellulären Effekte des NEMO-Verlustes in Gehirndothelzellen zu weitreichenden Folgen für verschiedene Gehirnfunktionen und die Gesundheit der Tiere. Die ausgetretenen Serumproteine können mit Astrozyten interagieren, wodurch diese aktiviert werden (Abb. 4) und vermehrt entzündliche Marker bilden. Da Astrozyten nicht nur eng mit Gefäßen vernetzt sind, sondern auch die Synapsen der Neurone umgeben, kann eine Veränderung der Funktion der Astrozyten auch die Aktivität der Nervenzellen beeinflussen. Diese enge Kommunikation der verschiedenen Zelltypen führte in den Mäusen ohne NEMO in Gehirndothelzellen zu einer deutlichen Störung der neuronalen Aktivität. So traten in den Mäusen mit endothelalem NEMO-Verlust spontane epileptische Anfälle auf, die in einzelnen Tieren zum Tod führten [12]. Diese epileptischen Anfälle waren entweder fokal begrenzt oder generalisiert ausgebreitet, aber in der einen oder anderen Form in fast allen Tieren nachweisbar. Neben epileptischen Anfällen waren auch generelle Verhaltensänderungen zu beobachten. Verschiedene Verhaltenstests konnten zeigen, dass die Tiere ein Angst-ähnliches Verhalten aufwiesen und weniger interessiert an ihren Artgenossen waren.

Die Unterbrechung des NF- κ B-Signalweges speziell in Gehirndothelzellen führt demnach zu weitreichenden Gewebsveränderungen, die in epileptischen Anfällen, Verhaltensänderungen und dem Tod der Tiere enden können. Alles in allem spiegelt die Erscheinung der Tiere ohne NEMO in Gehirndothelzellen die neuronalen Symptome

der Krankheit *Incontinentia pigmenti* wider. *Incontinentia pigmenti* wird verursacht durch Mutationen im *Nemo*-Gen, die regelhaft zu Veränderungen der Haut führen, häufig aber auch zu epileptischen Anfällen und anderen neurologischen Symptomen. Bisher war unbekannt, wie es zu diesen epileptischen Anfällen kommt, da ein Verlust von funktionierendem NEMO in Astrozyten oder Neuronen keine epileptischen Anfälle oder Verhaltensänderungen zur Folge hat. Nun weiß man, dass das Fehlen von NEMO in den Endothelzellen des Gehirns die wahrscheinliche Ursache für die Symptome der *Incontinentia pigmenti*-Patienten ist. Mit dieser Erkenntnis lassen sich möglicherweise effizientere Therapien entwickeln, um den Patienten zu helfen, auch, weil das Gehirndothel deutlich leichter pharmakologisch zu erreichen ist, als die anderen zellulären Bestandteile des Gehirns.

Zusammenfassung und Schlussfolgerungen

Die Blut-Hirn-Schranke bildet eine lebensnotwendige Grenzfläche zwischen Blut und Nervengewebe, die nicht nur eine physikalische Barriere darstellt, sondern auch viele andere Funktionen besitzt. An der Bildung der Blut-Hirn-Schranke sind verschiedene Zellarten beteiligt, die alle die Dichtigkeit der Barriere beeinflussen können. Bei Entzündungen und anderen Erkrankungen ist die Blut-Hirn-Schranke akut geöffnet, verschließt sich aber normalerweise nach einiger Zeit wieder. Bei vielen chronischen entzündlichen Erkrankungen des Nervensystems findet man auch eine längerfristig gestörte Funktion der Blut-Hirn-Schranke.

Ein wichtiger Faktor bei Entzündungsreaktionen in allen Teilen des Körpers ist NF- κ B, der in verschiedenen Zellen der Blut-Hirn-Schranke, z. B. in Perizyten, aktiviert wird und in manchen Zellen möglicherweise zur Öffnung der

Brain Research Research Grants in Basic Neuroscience Molecular and Cellular Neurobiology

2016 Grant Program of the Schram-Stiftung Call for Proposal Submission

The Schram-Stiftung (Schram Foundation) awards research grants in the field of brain research. Funding is primarily given to independent young scientists who want to explore new research topics. Priority is given to innovative, partly risk-taking projects in basic neuroscience that involve new methodological approaches.

Funding is available for up to three projects in the field of cellular and molecular neurobiology. These include projects investigating/dealing with

- the regulation of **intracellular transport in neurons** or the mechanisms of **neuronal gene expression**;
- the **analysis of small neuronal networks**;
- **neuroethological questions**, in particular learning and memory processes in social insects.

Of particular interest are investigations into the molecular and cellular mechanisms of neuronal systems that underlie the generation and monitoring of behavior at the level of individual cells or small cell populations.

The Foundation awards up to EUR 120,000/year for a maximum of three years to cover the costs for staff, scientific equipment, supplies, travel, and other expenses.

Before submitting your application, please read the application guidelines carefully. You can download them from our website (www.schram-stiftung.de) or request them by e-mail (schram@stifterverband.de).

Grant proposals should be written in English.

The title and summary of each proposal must also be submitted in German.

Please submit one (!) hard copy of your application. In addition, we need, on CD or by e-mail, your **complete** application as a PDF file that is not password protected and that can be read, copied, and printed out without any restrictions.

Funding decisions are made by the Foundation based on independent peer reviews.

Please submit your application no later than **September 30, 2016 (e-mail date stamp)** to

Schram-Stiftung
c/o Stifterverband
Barkhofenallee 1
45239 Essen
schram@stifterverband.de
www.schram-stiftung.de

Board of the Schram Foundation:

Professor Dr. Heinrich Betz, Max-Planck-Institut für medizinische Forschung, Heidelberg

Professor Dr. Eckart Gundelfinger, Leibniz-Institut für Neurobiologie, Magdeburg

Dr. Marilen Macher, Stifterverband für die Deutsche Wissenschaft, Essen

Professor Dr. Christian Rosenmund, Neurowissenschaftliches Forschungszentrum, NeuroCure, Charité Berlin



STIFTERVERBAND

Barriere beiträgt. NF-κB wird aber nicht nur während einer Entzündungsreaktion stimuliert, sondern besitzt auch eine basale Aktivität. In Endothelzellen des Gehirns ist eine basale Aktivität des klassischen NF-κB-Signalwegs nötig, um die Blut-Hirn-Schranke aufrecht zu erhalten. Daneben besitzen die vorgeschalteten Faktoren NEMO und TAK1 weitere Funktionen, die die Endothelzellen vor Zelltod schützen. Inwieweit ein Verlust von NEMO in Endothelzellen zu einer veränderten Reaktion auf eine akute Entzündung führt, ist bisher noch unklar. Die aufgedeckten Effekte von NEMO in Endothelzellen erklären das Auftreten von epileptischen Anfällen und anderen neurologischen Symptomen bei Patienten, die eine Mutation des *Nemo*-Gens tragen. NF-κB muss also auf der einen Seite basal aktiv sein, damit Zellen normal funktionieren, vermittelt aber auf der anderen Seite wichtige Schritte der Entzündung, die durchaus auch zum Zelltod und zur Öffnung der Blut-Hirn-Schranke führen können. Ein theoretisches Konzept hinter diesen Erkenntnissen könnte durch eine Art Glockenkurve des Verhältnisses der Aktivierung von NF-κB zur Dichtigkeit der Blut-Hirn-Schranke beschrieben werden: Zu wenig Aktivität führt zu Fehlfunktionen der Blut-Hirn-Schranke, während eine starke Aktivierung ebenfalls eine erhöhte Durchlässigkeit zur Folge hat (Abb. 5). Um ein solches Gleichgewicht zu erhalten, ist eine komplexe Regulation der einzelnen Schritte des NF-κB-Signalwegs vonnöten, die weiterer Aufklärung bedarf. Eine alternative Hypothese wäre, dass eine akute Stimulation von NF-κB zu einer Öffnung der Blut-Hirn-Schranke führt, die sich jedoch im Zeitverlauf einer Entzündungsreaktion erneut NF-κB-abhängig wieder verschließt. NF-κB könnte dabei zur Bildung von antientzündlichen Faktoren und abdichtenden Proteinen zu späteren Zeitpunkten beitragen (Abb. 5). Insgesamt bildet NF-κB in Gehirndothelzellen einen wichtigen Regulator der Blut-Hirn-Schranke, der einem komplexen Signalweg unterliegt und auch für die Ausbildung und den Verlauf neuronaler Erkrankungen eine bedeutende Rolle spielt.

Korrespondenzadresse



Dr. rer. nat. J. Wenzel
 Institut für Experimentelle
 und Klinische Pharmakologie
 und Toxikologie, Universität
 zu Lübeck
 Ratzeburger Allee 160,
 23562 Lübeck, Deutschland
 jan.wenzel@pharma.uni-
 luebeck.de



**Prof. Dr. med.
 M. Schwaninger**
 Institut für Experimentelle
 und Klinische Pharmakologie
 und Toxikologie, Universität
 zu Lübeck
 Ratzeburger Allee 160,
 23562 Lübeck, Deutschland
 markus.schwanger@
 pharma.uni-luebeck.de

Dr. rer. nat. Jan Wenzel wurde 1982 in Dresden geboren und studierte Molecular Life Science an der Universität zu Lübeck. Er promovierte 2011 bei Heinrich Terlau über ein neues pharmakologisches Modellsystem zur Abschätzung arrhythmischer Effekte am humanen Herzen. Als Postdoktorand in der Arbeitsgruppe von Markus Schwaninger wandte er sich dem Gefäßsystem im Gehirn zu. Seit 2015 leitet er eine eigene Arbeitsgruppe am Institut für Experimentelle und Klinische Pharmakologie und Toxikologie in Lübeck und untersucht dabei den Effekt von Endothelzellen auf die verschiedenen Funktionen der Blut-Hirn-Schranke.

Prof. Dr. med. Markus Schwaninger studierte Medizin in Freiburg und promovierte dort im Pharmakologischen Institut. Nach einer Facharztweiterbildung in der Neurologischen Klinik der FU Berlin und einem Postdoc in der Abteilung Molekulare Pharmakologie der Universität Göttingen wurde er Oberarzt und später Leiter der Sektion Molekulare Neuropharmakologie in der Neurologischen Klinik der Universität Heidelberg. 2007 nahm er einen Ruf auf eine Professur für Pharmazeutische Pharmakologie der Universität Heidelberg an und wechselte 2011 auf die Professur für Pharmakologie und Toxikologie der Universität zu Lübeck.

Einhaltung ethischer Richtlinien

Interessenkonflikt. J. Wenzel und M. Schwaninger geben an, dass kein Interessenkonflikt besteht.

Dieser Beitrag beinhaltet keine von den Autoren durchgeführten Studien an Menschen oder Tieren.

Literatur

- Ehrlich P (1885) Das Sauerstoff-Bedürfnis des Organismus. A Hirschwald, Berlin
- Yousif LF, Di Russo J, Sorokin L (2013) Laminin isoforms in endothelial and perivascular basement membranes. *Cell Adhesion Migr* 7:101–110

- Daneman R, Zhou L, Kebede AA, Barres BA (2010) Pericytes are required for blood-brain barrier integrity during embryogenesis. *Nature* 468:562–566
- Proebstl D, Voisin MB, Woodfin A, Whiteford J, D'Acquisto F, Jones GE, Rowe D, Nourshargh S (2012) Pericytes support neutrophil subendothelial cell crawling and breaching of venular walls in vivo. *J Exp Med* 209:1219–1234
- Baltimore D (2011) Nf-kappab is 25. *Nat Immunol* 12:683–685
- Senegas A, Gautheron J, Maurin AG, Courtois G (2015) Ikk-related genetic diseases: Probing nf-kappab functions in humans and other matters. *Cell Mol Life Sci* 72:1275–1287
- Schneider A, Martin-Villalba A, Weih F, Vogel J, Wirth T, Schwaninger M (1999) Nf-kappab is activated and promotes cell death in focal cerebral ischemia. *Nat Med* 5:554–559
- Herrmann O, Baumann B, de Lorenzi R, Muhammad S, Zhang W, Kleesiek J, Malfertheiner M, Kohrmann M, Potrovita I, Maegele I, Beyer C, Burke JR, Hasan MT, Bujard H, Wirth T, Pasparakis M, Schwaninger M (2005) Ikk mediates ischemia-induced neuronal death. *Nat Med* 11:1322–1329
- Bell RD, Winkler EA, Singh I, Sagare AP, Deane R, Wu Z, Holtzman DM, Betshtoltz C, Armulik A, Sallstrom J, Berk BC, Zlokovic BV (2012) Apolipoprotein e controls cerebrovascular integrity via cyclophilin a. *Nature* 485:512–516
- Aveleira CA, Lin CM, Abcouwer SF, Ambrosio AF, Antonetti DA (2010) Tnf-alpha signals through pkczeta/nf-kappab to alter the tight junction complex and increase retinal endothelial cell permeability. *Diabetes* 59:2872–2882
- Nenci A, Becker C, Wullaert A, Gareus R, van Loo G, Danese S, Huth M, Nikolaev A, Neufert C, Madison B, Gumucio D, Neurath MF, Pasparakis M (2007) Epithelial nemo links innate immunity to chronic intestinal inflammation. *Nature* 446:557–561
- Ridder DA*, Wenzel J*, Müller K, Töllner K, Tong XK, Assmann JC, Stroobants S, Weber T, Niturad C, Fischer L, Lembrich B, Wolburg H, Grand'Maison M, Papadopoulos P, Korpos E, Truchetet F, Rades D, Sorokin L, Schmidt-Suppran M, Bedell BJ, Pasparakis M, Balschun D, D'Hooge R, Löscher W, Hamel E, Schwaninger M (2015) Brain endothelial tak1 and nemo safeguard the neurovascular unit. *J Exp Med* 212:1529–1549. *geteilte Erstautorenschaft



Nikolai Axmacher

Abteilung für Neuropsychologie, Institut für Kognitive Neurowissenschaft, Fakultät für Psychologie, Ruhr-Universität Bochum GAFO 05/616, Bochum, Deutschland

Auf der Suche nach dem menschlichen Engramm

Was ist das Engramm?

Das Gedächtnis ist nicht nur eine wichtige kognitive Fähigkeit des Menschen neben anderen; es ist konstitutiv für ein kontinuierliches Bild von uns selbst und damit für unsere Identität. Wir „sind“ unsere Erinnerung – daher fühlen wir uns auch fundamental bedroht durch Krankheiten wie die Alzheimer-Demenz, bei der das Gedächtnis verloren geht. In der Psychologie sind bereits zahllose Studien zu Gedächtnisprozessen durchgeführt worden, und aus den Neurowissenschaften ist viel über die neuronalen Mechanismen von Lernen und Gedächtnis bekannt. Der Fokus lag jedoch bislang auf der Erforschung genereller Prozesse der Gedächtnisbildung und nicht auf der Identifikation einzelner Gedächtnis Spuren. Es wird beispielsweise untersucht, unter welchen Bedingungen wir uns generell besser an Gesichter erinnern, welche Gehirnsysteme für das Lernen eines Instruments wichtig sind oder wie Fakten im Unterschied zu einzelnen Episoden gespeichert werden. Es fehlen noch weitestgehend Studien dazu, wie das Erlebnis *dieser* Situation oder die Fähigkeit, *jenes* Lied spielen zu können, im Gehirn repräsentiert und in eine dauerhafte Gedächtnisspur überführt wird; wie bei der Erinnerung an einen Freund ein ganz bestimmtes Bild dieser Person im Geist reaktiviert wird; und warum mir mein Beitrag zu einer Theateraufführung in der Schule mit zunehmendem Alter als immer glänzender erscheint. Diese Fragen betreffen ein zentrales Konzept, das lange Zeit als eine Art heiliger Gral der Gedächtnisforschung erschien, ohne dass es realistisch war, es jemals beim Menschen beobachten zu können: das

Engramm. Darunter versteht man die spezifische Spur, die eine Erfahrung im Gehirn hinterlässt und die sich von der Spur aller anderen Erfahrungen unterscheidet. In seiner klassischen Arbeit „In search of the engram“ fasste Karl Spencer Lashley 1950 eine Vielzahl bis zu diesem Zeitpunkt durchgeführter Läsionsstudien zusammen, die das Ziel hatten, Engramme zu lokalisieren [6]. Trotz umfangreicher Läsionen zeigten sich dabei überraschend geringe Gedächtnisdefizite, sodass Lashley zur Schlussfolgerung kam: „It is not possible to demonstrate the isolated localization of a memory trace anywhere within the nervous system.“ Erst seit Kurzem scheint der Traum, das Engramm direkt zu beobachten, und darüber hinaus auch noch bei Menschen, in greifbare Nähe zu rücken: Auf verschiedenen Ebenen, von der Aktivität einzelner Nervenzellen über die spezifische Aktivität kleinerer und größerer Netzwerke bis hin zu komplexen Mustern weit verteilter Gehirnaktivität ist es gelungen, Elemente einzelner Gedächtnis Spuren bei Menschen zu identifizieren. Darüber hinaus gibt es erste Hinweise, dass inhaltspezifische Repräsentationen – Engramme – bei der Alzheimer-Erkrankung beeinträchtigt sind, und Überlegungen, wie sie wiederhergestellt werden könnten.

Engramme: Von Einzelzellen zu Netzwerken

Trotz ihrer Komplexität gilt die Nervenzelle als elementare Einheit der Informationsverarbeitung im Gehirn. Bei Menschen ist es meist nicht möglich, die Aktivität einzelner Nervenzellen zu messen; eine Ausnahme sind Ableitungen bei Epi-

lepsiepatienten, denen im Rahmen einer Operationsplanung Mikroelektroden in das Gehirn implantiert wurden. Bei diesen Patienten konnte gezeigt werden, dass die Aktivität einzelner Zellen im Hippocampus selektiv dann ansteigt, wenn die Patienten in einer virtuellen Navigationsaufgabe einen bestimmten Ort besuchen [4], entsprechend „*place cells*“ bei Nagetieren. Andere Zellen im Hippocampus reagieren spezifisch auf die Präsentation des Bildes einer bestimmten Person ([7]; **Abb. 1**). Besonders bemerkenswert ist dabei die perzeptuelle Invarianz dieser Repräsentationen, was zu ihrer Bezeichnung als „*concept cells*“ geführt hat. Aufgrund ihrer Inhaltsselektivität könnten sowohl *place cells* als auch *concept cells* eine zelluläre Basis des Engramms darstellen. Allerdings werden Inhalte nicht nur durch eine einzelne Zelle repräsentiert, sondern durch Hunderttausende oder sogar Millionen von Zellen; und jede Zelle im Hippocampus scheint nicht nur an einem, sondern an mehreren solcher Netzwerke beteiligt zu sein. Diese Untersuchungen ermöglichen faszinierende Einsichten in die neuronale Grundlage von Engrammen auf einer zellulären Ebene. Es sind allerdings noch viele Fragen offen, beispielsweise wie bestimmt wird, welche Zelle für die Repräsentationen von welchem Inhalt verantwortlich ist, durch welchen Mechanismus Zellen bei der Gedächtnisbildung in die relevanten Netzwerke eingebunden werden und wie sich Repräsentationen durch synaptische Plastizität ändern.

Da inhaltspezifische Zellen stets in größere Netzwerke eingebunden sind, erscheint es realistisch, dass Engramme auch auf der Ebene dieser Netzwerke erfasst werden können. Die Aktivi-

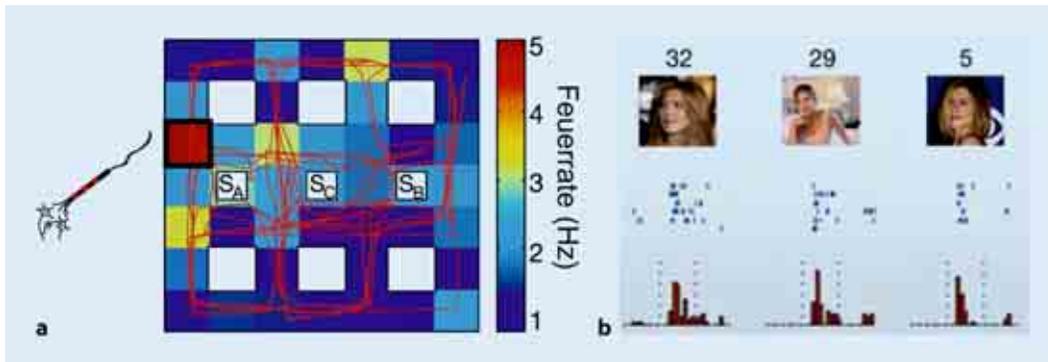


Abb. 1 ▲ Stimuluspezifische Repräsentationen in einzelnen Zellen. Einzelzelleitungen zeigen erhöhte Aktivität einzelner Zellen im menschlichen Hippocampus während virtueller Navigation an einem bestimmten Ort (a) oder bei Präsentation einer bestimmten Person (b). a Farbkodierte Anzahl der Aktionspotenziale abhängig von der räumlichen Position. b *Oben*, präsentiertes Bild; *Mitte*: Aktionspotenziale während wiederholter Darbietung des Bildes; *unten*: Häufigkeit von Aktionspotenzialen. Abbildungen mit Genehmigung und modifiziert nach [4] (a) und [7] (b)

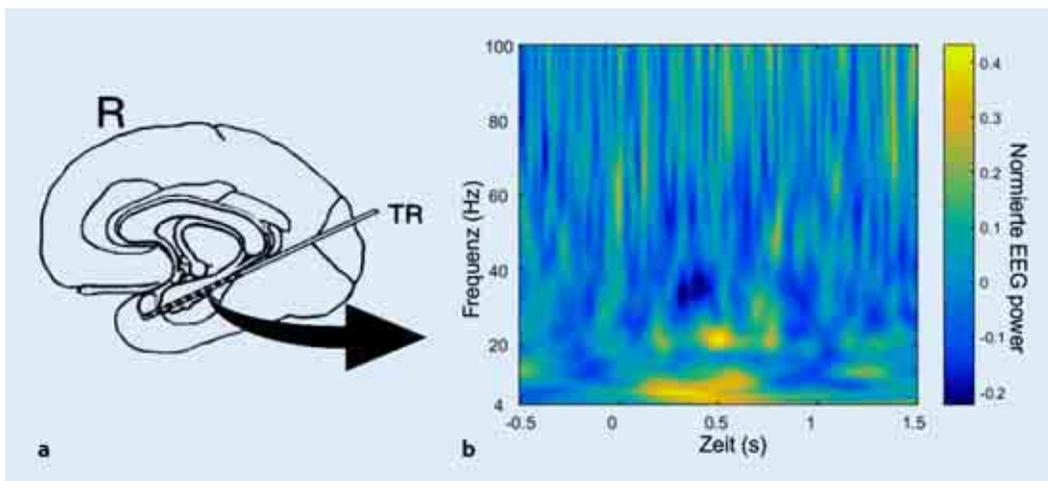


Abb. 2 ◀ Zeit-Frequenzmuster von Aktivität in neuronalen Netzwerken. Intrakranielle EEG-Ableitungen bei Epilepsiepatienten (a, schematische Abbildung mit einer Tiefenelektrode im Hippocampus) erlauben es, das Zeit-Frequenz-Muster neuronaler Netzwerke auch in tief liegenden Hirnregionen zu erfassen (b). Abbildung von Hui Zhang

tät kleinerer neuronaler Netzwerke im menschlichen Hippocampus (oder auch in anderen Bereichen, z. B. in der Hirnrinde) kann mittels Mikroelektroden auf der Ebene lokaler Feldpotenziale untersucht werden. Darüber hinaus können größere Netzwerke im intrakraniellen EEG gefunden werden. Dieses wird mit implantierten Elektroden mit einem Durchmesser von 1–1,5 Millimetern gemessen, wie sie zur Planung eines epilepsiechirurgischen Eingriffs verwendet werden. Die Aktivität dieser Netzwerke zeichnet sich durch ein hochspezifisches Muster von rhythmischer und arrhythmischer Aktivität in verschiedenen Frequenzen aus (▣ Abb. 2). Ganz allgemein reflektiert das Ausmaß der Netzwerkaktivität die Erregbarkeit seiner Nervenzellen. Spezifisch hängt das genaue Aktivitätsmuster von einer Vielzahl anatomischer und physiologi-

scher Parameter wie der Anzahl der beteiligten Zellen, ihrem Aktivitätszustand und ihrer Verknüpfung ab. Dieses Muster kann dynamisch adjustiert werden, um situationsabhängig bestimmte kognitive Aufgaben und Verhaltensanforderungen zu erfüllen. Neuere Studien konnten zeigen, dass der funktionelle Zustand von Netzwerken, wie er sich im intrakraniellen EEG abbildet, nicht nur eine wichtige generelle Rolle für die Gedächtnisbildung spielt, sondern sich je nach verarbeitetem Inhalt unterscheidet und damit tatsächlich eine Basis für Engramme auf Netzwerkebene darstellen könnte. Beispielsweise gelang es mittels intrakranieller EEG-Ableitungen, die Repräsentation einzelner Buchstaben [9] oder Orte [10] zu erfassen (▣ Abb. 3). Zentral für diese Studien war der Einsatz multivariater Mustererkennungs-Algorithmen (mit-

tels *multivariate pattern classification analysis*, MVPA), die ursprünglich in der Informatik und der künstlichen Intelligenzforschung entwickelt wurden. Diese Methode ermöglicht es, spezifische Inhalte aus der Aktivität von Netzwerken zu „dekodieren“. Für diese Arten von Netzwerkrepräsentationen ist dabei nicht nur das Ausmaß (die Amplitude) rhythmischer und arrhythmischer Aktivität in bestimmten Frequenzbändern relevant, sondern auch die Phase der entsprechenden Oszillationen, die mit der Depolarisation von Nervenzellen und damit dem Ausmaß ihrer Erregbarkeit korreliert. Diese Forschung ist jedoch nach wie vor ganz am Anfang, und viele Fragen sind offen: Gibt es tatsächlich einen kausal relevanten Netzwerkcode im Gehirn, d. h. kann das Gehirn den Gesamtaktivitätszustand dieser lokalen Netzwerke „auslesen“, oder spielt letztlich

nur die Aktivität der einzelnen Zellen dieser Netzwerke eine Rolle? Wenn es verschiedene „Codes“ gibt, welcher wird dann unter welchen Bedingungen verwendet? Und wie hängen Netzwerk-Engramme mit den Gedächtnisspuren in einzelnen Nervenzellen zusammen?

Den meisten Menschen müssen glücklicherweise keine Elektroden implantiert werden. Auch bei gesunden Probanden kann aber, wenn jedoch auf indirektere Weise, die Aktivität größerer Hirnbereiche gemessen werden – durch konventionelle EEG-Ableitungen, bei denen Elektroden an der Kopfhaut angebracht werden, wie auch durch die aktuell wohl wichtigste Methode der Kognitiven Neurowissenschaft, die funktionelle Magnetresonanztomografie (fMRT). Auch diese Methoden haben Wichtiges zur Erforschung des Engramms beigetragen. Eine Vielzahl von fMRT-Studien hat gezeigt, dass stimuluspezifische Repräsentationen aus verteilten BOLD-Aktivitätsmustern im Neokortex dekodiert werden können. Interessanterweise ist es deutlich schwieriger, inhaltspezifische Repräsentationen aus dem Hippocampus zu dekodieren. Dies könnte damit zusammenhängen, dass benachbarte Neurone im Hippocampus sehr unterschiedliche Inhalte zu repräsentieren scheinen, was dazu führen würde, dass die über jeweils viele Zellen gemittelte Aktivität in verschiedenen fMRT-Voxeln sich nur geringfügig voneinander unterscheidet. Durch fMRT-Studien konnte auch das weitere „Schicksal“ perzeptueller Repräsentationen bei der Verfestigung von Gedächtnisspuren im Rahmen der Konsolidierung untersucht werden: So konnte beispielsweise gezeigt werden, dass stimuluspezifische Repräsentationen im ruhigen Wachzustand und im Schlaf spontan erneut auftreten und dadurch anschließend besser erinnert werden können ([3, 8]; **Abb. 4**). Dieser Prozess besitzt funktionelle Ähnlichkeiten zur vielfach untersuchten Reaktivierung von *place cells* bei Nagetieren, auch wenn er in einem zeitlich und räumlich sehr viel ausgedehnteren Maßstab geschieht. Ein großes Potenzial besitzen gleichzeitige EEG- und fMRT-Messungen, da sie es erlauben, den Zusammenhang der Aktivität tiefliegender

Neuroforum 2016 · 22:45–51 DOI 10.1007/s12269-016-0041-9
© Springer-Verlag Berlin Heidelberg 2016

N. Axmacher

Auf der Suche nach dem menschlichen Engramm

Zusammenfassung

Es ist bereits viel über die neuronalen Grundlagen des Gedächtnisses bei Menschen bekannt. Allerdings war es lange Zeit nicht möglich, stimuluspezifische Gedächtnisspuren – „Engramme“ – direkt zu beobachten. In diesem Artikel stelle ich neuere Entwicklungen dar, die erste Hinweise zu den Mechanismen der Bildung, Modifikation und Beeinträchtigung von Engrammen bei Menschen liefern. Stimulus-spezifische Gedächtnisspuren scheinen auf verschiedenen Ebenen der Hirnorganisation aufzutreten, von der Feuerrate einzelner Zellen über die Zeit-Frequenz-Signatur kleinerer Netzwerke bis hin zu weit verteilten Aktivitätsmustern. Gedächtnisinhalte werden

allerdings bei jedem Abruf transformiert. Daher sind neue Analysemethoden erforderlich, um auch substanziell modifizierte Engramme zu identifizieren. Schließlich sind Engramme bei einer Reihe von Krankheiten beeinträchtigt, die zu Gedächtnisdefiziten führen; zum Schluss stelle ich neue translationale Forschungsergebnisse vor, die sich mit veränderten inhaltspezifischen Gedächtnisspuren im Kontext der Alzheimer-Erkrankung beschäftigen.

Schlüsselwörter

Engramm · Dekodierung · Generatives Gedächtnis · Alzheimer-Erkrankung

In search of the human engram

Abstract

Despite abundant knowledge on the neural basis of memory functions in the human brain, stimulus-specific memory traces – “engrams” – have long remained elusive. Here, I review recent developments that start to shed light on the mechanisms underlying the formation, modification and potential degradation of engrams. Stimulus-specific memory representations appear to occur at different levels of brain organization, from spike rates of individual cells via time-frequency signatures of small-scale neural networks to distributed activity patterns. However, memories undergo

transformation whenever they are recalled. Thus, novel methodological approaches need to be employed in order to identify considerably modified engrams. Finally, engrams are impaired in a number of diseases involving memory dysfunction; I will finish by describing recent translational work on altered content-specific memory representations in the context of Alzheimer's disease.

Keywords

Engram · Decoding · Generative memory · Alzheimer's disease

Gehirnregionen wie des Hippocampus – dessen Aktivität indirekt mittels fMRT erfasst werden kann – mit stimulus-spezifischen Repräsentationen in Form von EEG-Oszillationen zu untersuchen. Dadurch kann erfasst werden, wie der Hippocampus – oder auch andere Regionen wie der präfrontale Kortex – die Bildung stimuluspezifischer Repräsentationen und ihre Transformation in Engramme kontrolliert. Darüber hinaus können durch Messungen mit immer höheren Magnetfeldstärken immer kleinere Hirnregionen bis hin zu einzelnen Zellschichten untersucht werden, was die Prüfung deutlich mechanistischerer Hypothesen ermöglicht, wie sie z. B. aus

Tierexperimenten, durch invasive intrakranielle EEG-Messungen oder auch ausgehend von Computersimulationen generiert werden.

Aufbewahrung versus Transformation

Das Gedächtnis ist nicht nur ein passiver Speicher. Auch wenn es wichtig sein kann, Informationen genauso abzurufen, wie sie vorher gelernt wurden (beispielsweise, wenn ich meine Einkaufsliste vergessen habe und versuche, mich zu erinnern, welche Lebensmittel ich kaufen wollte), verfährt das Gedächtnis in vielen Fällen selektiv und konstruktiv, und dies

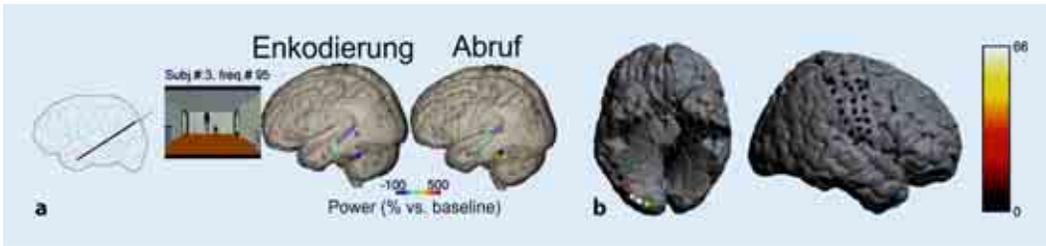


Abb. 3 ▲ Stimuluspezifische Repräsentationen in Netzwerken (intrakranielles EEG). Intrakranielle EEG-Ableitungen zeigen spezifische Aktivitätsmuster während der Navigation durch virtuelle Räume (a) oder bei Präsentation verschiedener Buchstaben (b). **a** Schnappschuss während der Navigation durch einen Raum und farbkodierte Aktivitätsverteilung im Gehirn während des Lernens („Enkodierung“) oder Abrufs dieses Raums. **b** Farbkodiert ist der Beitrag der Aktivität in einzelnen Elektroden zur Unterscheidung zwischen einzelnen Buchstaben. Abbildungen mit Genehmigung und modifiziert nach [10] (a) und [9] (b)

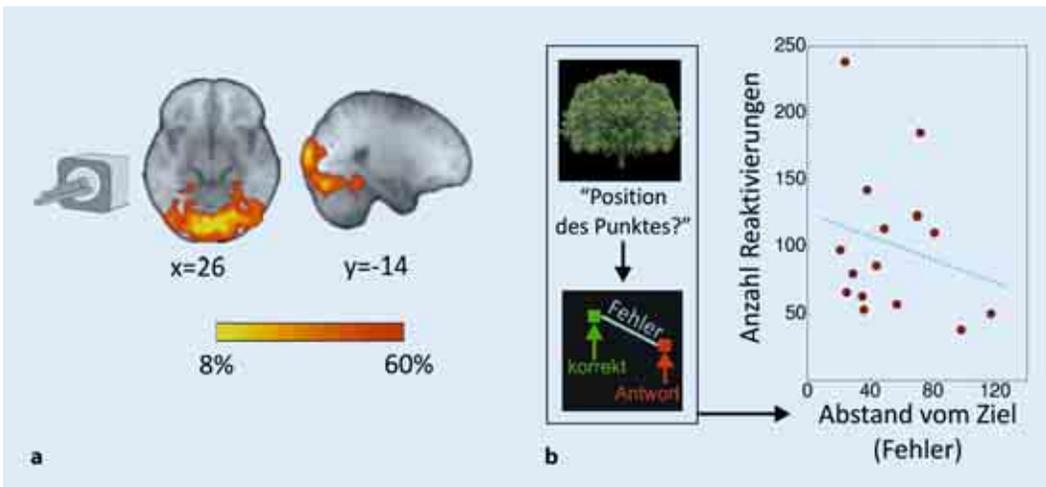


Abb. 4 ▲ Stimuluspezifische Repräsentationen in Netzwerken (funktionelle Magnetresonanztomografie, *fMRI*). Messungen mittels *fMRI* zeigen, dass die Reaktivierung spezifischer Gedächtnisspuren im ruhigen Wachzustand und im Schlaf förderlich für die Gedächtniskonsolidierung ist. **a** Relevante Gehirngebiete. **b** Intra-individuelle Korrelation zwischen der Häufigkeit der Reaktivierung spezifischer Gedächtnisspuren und dem anschließenden Gedächtnis an die entsprechenden Inhalte. Je häufiger eine spezifische Gedächtnisspur reaktiviert wird („Anzahl Reaktivierungen“), desto geringer ist der Fehler beim anschließenden Abruf („Abstand vom Ziel“). Abbildung von Lorena Deuker

aus guten Gründen. So erinnere ich mich genau an die Aspekte einer Episode, die in einer bestimmten Situation wichtig sind, und blende andere aus. Ich kann mich je nach Erfordernis entweder auf spezifische Details konzentrieren (wo genau habe ich gestern mein Auto geparkt?) oder auf allgemeine Sachverhalte (wie groß muss ein Parkplatz sein, damit ich gut hineinkomme?). Und an unangenehme und konfliktbelastete Interaktionen erinnere ich mich am liebsten möglichst wenig – aber wenn, dann so, dass meine Rolle dabei nicht zu negativ erscheint. Auf diese Weise re-konstruiert das Gedächtnis unsere Lebensgeschichte immer wieder neu; so haben eine Reihe von Studien beispielsweise von Elizabeth Loftus ergeben, dass Versuchspersonen durch

suggestive Befragung dazu gebracht werden können, auch niemals erlebte Episoden als Teil der eigenen Geschichte zu sehen. Es ist anzunehmen, dass ähnliche Modifikationen auch im Alltag stattfinden und dadurch die Sicht auf unsere Vergangenheit – unsere autobiografische Erinnerung – durchaus flexibel ist. Auch eine Reihe neurowissenschaftlicher Studien bei Nagetieren sowie psychologische Experimente an Menschen haben gezeigt, dass Gedächtnisspuren durch ihren Abruf wieder in eine labilere Form überführt werden. Anschließend können sie entweder gelöscht, mehr oder weniger stark modifiziert oder aber auch in einem Prozess der Rekonsolidierung erneut verfestigt werden. Geradezu „einzelmentierte“, für alle Zeiten unveränderliche

Gedächtnisspuren scheinen nicht der Normalzustand zu sein, sondern eher bei psychiatrischen Erkrankungen aufzutreten. Insbesondere bei der Posttraumatischen Belastungsstörung erleben Patienten in Form von *flashbacks* und Intrusionen dieselben traumatischen Episoden immer wieder auf identische Weise, ohne sich von ihnen distanzieren oder sie in die Strukturen ihres bestehenden autobiografischen Gedächtnisses integrieren zu können.

In den Kulturwissenschaften ist die Dichotomie zwischen einem Speicher- und einem konstruktivistischen oder generativen Modell des Gedächtnisses seit Langem bekannt [1]. In den Kognitiven Neurowissenschaften herrscht dagegen nach wie vor ein einseitiges Gedäch-

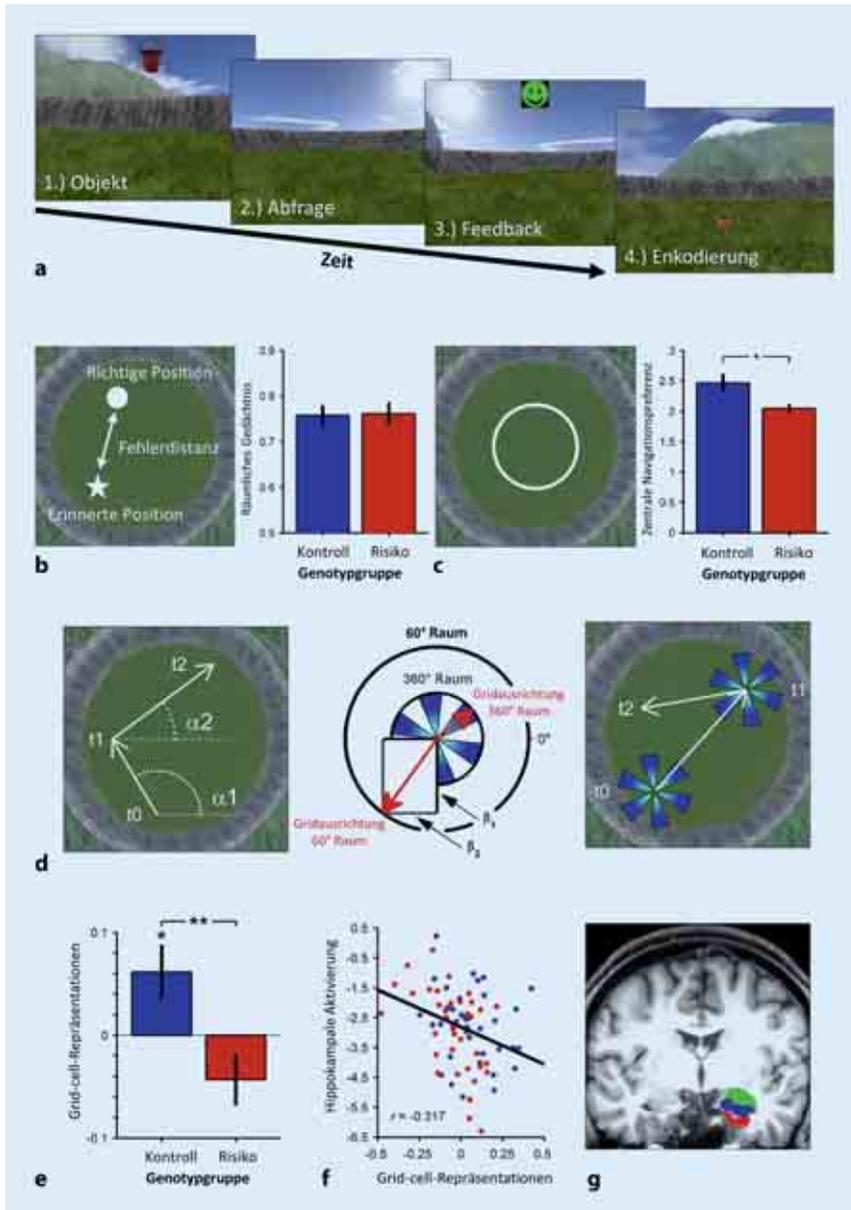


Abb. 5 ▲ Beeinträchtigung von *grid cell*-Repräsentationen im Gehirn genetischer Risikoträger für die Alzheimer-Erkrankung. **a** Virtuelle Navigationsaufgabe im MRT-Scanner. Die Probanden sind instruiert, sich an die Position von Objekten in einer virtuellen Arena zu erinnern und die Objekte an den korrekten Positionen abzulegen. **b** Genetische Risikoträger (*rot*) zeigen keine offensichtliche Beeinträchtigung ihres räumlichen Gedächtnisses im Vergleich zu Kontrollprobanden (*blau*). **c** Risikoträger zeigen eine veränderte Navigationsstrategie: Sie bewegen sich seltener im Zentrum der virtuellen Arena. **d** Analysestrategie für Identifikation von *grid cell*-Repräsentationen in fMRT-Daten: Zu jedem Zeitpunkt während der räumlichen Navigation wird die Bewegungsrichtung erfasst. Daraus werden in einer Hälfte der Daten bevorzugte Richtungen von *grid cell*-Repräsentationen errechnet. Diese Richtungen sind sechsfach rotationssymmetrisch (*blaue Abschnitte* mittlerer und rechter Abbildung). In der anderen Hälfte der Daten wird nun fMRT-Aktivität während Navigation innerhalb und außerhalb dieser bevorzugten Richtungen kontrastiert. **e** Ausprägung der Rasterzell-Repräsentationen bei Kontrollprobanden (*blau*) und bei genetischen Risikoträgern (*rot*). **f** Kompensatorische Mehraktivierung im Hippocampus von Probanden mit verminderten *grid cell*-Repräsentationen. **g** Untersuchte Gehirnregion (entorhinaler Kortex: *rot*) und angrenzende Nachbarregionen (Hippocampus, *blau*; Amygdala, *grün*). Abbildungen von Lukas Kunz

niskonzept im Sinne eines unveränderten Speicherns und Abrufens von Erfahrungen vor [2]. Eine wichtige zukünftige Forschungsrichtung besteht daher darin, sowohl die identische Reproduktion als auch die veränderte (Re-)Konstruktion von Engrammen zu untersuchen. Wann und wie werden Engramme nach ihrer Bildung verändert? Welche Gehirnregionen bewirken eher eine identische Reproduktion, welche eine Modifikation, und welche sogar eine Löschung von Erfahrungen? Wie können schmerzhafte Erfahrungen beispielsweise im Rahmen einer Psychotherapie so transformiert werden, dass sie in unser Selbstbild integriert werden können? Diese Fragen sind nicht nur von grundlagenwissenschaftlichem Interesse, sondern könnten auch zu neuen Therapien bei Erkrankungen wie der Posttraumatischen Belastungsstörung führen. Methodisch sind hier neuere Ansätze wie *forward encoding* Modelle besonders relevant. Diese erstellen basierend auf besonders aufwendigen fMRT-Messungen explizite Modelle der rezeptiven Felder einzelner Voxel, was es anschließend erlaubt, neuronale Repräsentationen direkt zu visualisieren. Dadurch kann nicht nur wie mittels konventioneller MVPA-Ansätze die identische Reaktivierung von Engrammen erfasst werden, sondern gerade auch ihre spezifische Transformation zum Beispiel während des Gedächtnisabrufs, im Rahmen spezifischer sozialer Interaktionen oder auch als Resultat einer Psychotherapie oder einer medikamentösen Intervention.

Das beeinträchtigte Engramm

Gedächtnisstörungen sind nach Aufmerksamkeitsstörungen das zweithäufigste neuropsychologische Defizit und das Kardinalsymptom der Alzheimer-Erkrankung. Diese führt sowohl zur Bildung extrazellulärer Amyloid-Plaques als auch zu intrazellulären Ablagerungen hyperphosphorylierter Tau-Proteine. Mit als erste betroffen sind Hirnregionen, die für das Gedächtnis eine zentrale Rolle spielen. Bei den Patienten sind dabei nicht alle Gedächtnisprozesse gleichermaßen betroffen. Besonders früh kommt es zu Schwierigkeiten bei der präzisen

Unterscheidung relativ ähnlicher Ereignisse. Das legt nahe, dass gerade die Fähigkeit, ganz spezifische Engramme neu zu bilden und aufrechtzuerhalten, beeinträchtigt ist.

Die Alzheimer-Erkrankung ist bisher nicht heilbar, und auch ihre Symptome sind kaum behandelbar, obwohl es in den letzten Jahren eine Vielzahl sehr aufwendiger (und teurer) Versuche mit neuen medikamentösen Ansätzen gab, insbesondere mit verschiedenen Antikörpern. Diese Studien haben jedoch kaum erfolgversprechende Ergebnisse gezeigt. Heißt das, dass dabei ein falscher pathophysiologischer Ansatz verfolgt wurde – dass die Medikamente an der falschen Stelle angreifen? Nicht unbedingt; wahrscheinlicher ist es, dass die bisherigen Therapieversuche zu spät erfolgen, nämlich zu einem Zeitpunkt, an dem bereits große Hirnbereiche von der Alzheimer-Pathologie betroffen und viele Nervenzellen unwiederbringlich zerstört sind. Daher besteht ein Schwerpunkt der aktuellen Forschung zur Alzheimer-Erkrankung darin, möglichst frühe Krankheitsstadien zu untersuchen, die noch pharmakologisch beeinflussbar sind, und entsprechende Risikofaktoren und Biomarker zu identifizieren. Der vermutlich früheste Risikofaktor für die Alzheimer-Erkrankung ist dabei die genetische Ausstattung eines Individuums. Die häufige Form der Alzheimer-Erkrankung (die relativ spät im Leben auftritt) ist dabei nicht durch ein einzelnes Gen determiniert. Allerdings gibt es einen genetischen Risikofaktor, der mehr als alle anderen mit einer erhöhten Erkrankungswahrscheinlichkeit assoziiert ist, die Epsilon 4-Ausprägung des Apolipoprotein E-Gens. Homozygote Apo-E4-Träger besitzen ein mehr als zehnfach erhöhtes Risiko für eine Alzheimer-Demenz; das homozygote Auftreten von Apo-E4 ist jedoch glücklicherweise relativ selten (eine von 100 Personen). Viel häufiger, nämlich mit einer Wahrscheinlichkeit von 1 zu 6, kommt es vor, dass nur ein Apo-E4-Gen vorliegt. Auch dies führt jedoch bereits zu einem dreifach erhöhten Erkrankungsrisiko. Als eine der ersten Hirnregionen ist der entorhinale Kortex von Alzheimer-Pathologien betroffen. Dieser spielt eine wichtige Rolle für das räum-

liche Gedächtnis: Im Jahre 2014 wurde der Nobelpreis für Physiologie oder Medizin für die Entdeckung von *grid cells* im entorhinalen Kortex verliehen, die ein spezifisches sechsfach rotationssymmetrisches Aktivitätsmuster während der räumlichen Navigation aufweisen. Interessanterweise sind die räumlichen Achsen dieses Musters nicht zufällig über die *grid cells* im entorhinalen Kortex verteilt, sondern in allen Zellen relativ gleichförmig. Daher ist es möglich, ihr sechsfach rotationssymmetrisches räumliches Repräsentationsmuster auch anhand makroskopischer Aktivität mittels fMRT zu erfassen und die Ausprägung dieses Musters zwischen verschiedenen Probandenpopulationen zu vergleichen. In einer kürzlich veröffentlichten Studie konnten wir zeigen, dass die vergleichsweise häufigen heterozygoten Apo-E4-Träger bereits im jungen Erwachsenenalter – das heißt mit Anfang 20 – eine deutliche Beeinträchtigung ihrer *grid cell*-Repräsentationen aufweisen ([5]; **Abb. 5**). Zudem zeigten sie ein verändertes Navigationsverhalten, da sie sich häufiger am Rand einer virtuellen Arena aufhielten als Kontrollprobanden ohne Apo-E4-Allel. Sichtbare Defizite im räumlichen Gedächtnis traten jedoch nicht auf, vermutlich aufgrund einer kompensatorischen Mehraktivierung des Hippocampus bei Probanden mit verminderten *grid cell*-Repräsentationen. Wie beschrieben, wurden in dieser Studie *grid cell*-Repräsentationen nur indirekt mittels fMRT gemessen; in Nachfolgestudien muss daher untersucht werden, wie diese Netzwerkrepräsentationen mit der Aktivität einzelner Zellen zusammenhängen. Aus klinischer Sicht ist zudem interessant, ob Veränderungen von *grid cell*-Repräsentationen und von Engrammen spezifischer räumlicher Positionen tatsächlich mit frühen Alzheimer-Pathologien zusammenhängen, und ob sie als neue Biomarker für die Früherkennung der Alzheimer-Demenz bei älteren Menschen in möglicherweise noch behandelbaren Krankheitsstadien dienen könnten.

Ausblick

Durch die zunehmende Anwendung fortgeschrittener Analyseverfahren kön-

nen bei Menschen inhaltspezifische Gedächtnisspuren – Engramme – in einzelnen Zellen, lokalen EEG-Rhythmen und verteilten fMRT-Aktivitätsmustern erfasst werden. Dadurch kann auf einer mechanistischen Ebene untersucht werden, wie spezifische Erfahrungen zu Gedächtnisspuren werden, welche Transformationen diese anschließend durchlaufen und wie sie durch neurologische und psychiatrische Erkrankungen beeinträchtigt werden. In Zukunft kann so besser verstanden werden, warum manche Erinnerungen dauerhaft stabil bleiben, während sich andere im Laufe des Lebens ändern, und wie es zu komplexen Verzerrungen der Erinnerungen kommt. Damit können neurowissenschaftliche Forschungen auch einen Beitrag zur Beantwortung von Fragen liefern, die traditionell eher in den Bereich der Geisteswissenschaften fallen: Wie nehmen wir die Welt wahr? Wie erinnern wir sie? Wie entwickelt sich aus unseren Erinnerungen unsere Identität?

Korrespondenzadresse



Prof. Dr. N. Axmacher

Abteilung für Neuropsychologie, Institut für Kognitive Neurowissenschaft, Fakultät für Psychologie, Ruhr-Universität Bochum GAFO 05/616
Universitätsstraße 150,
44801 Bochum, Deutschland
nikolai.axmacher@rub.de

Prof. Dr. Nikolai Axmacher studierte Medizin und Philosophie in Berlin und Paris. Nach einer Promotion am Institut für Physiologie der Charité und am Innovationskolleg für Theoretische Biologie der Humboldt-Universität zu Berlin wechselte er an die Klinik für Epileptologie der Universität Bonn, wo er sich 2009 im Bereich Kognitive Neurowissenschaft habilitierte und 2011 Emmy Noether-Arbeitsgruppenleiter wurde. Im gleichen Jahr wurde er außerdem Leiter einer Junior-Arbeitsgruppe am Deutschen Zentrum für Neurodegenerative Erkrankungen in Bonn. 2014 erhielt er den Ruf an den Lehrstuhl für Neuropsychologie der Fakultät für Psychologie an der Ruhr-Universität Bochum. Seine Forschungsschwerpunkte sind die neuronalen Mechanismen von Gedächtnisprozessen (Aufrechterhaltung im Kurzzeitgedächtnis, Langzeitgedächtnisbildung, Gedächtniskonsolidierung, autobiografisches Gedächtnis) und Gedächtnisdysfunktionen (durch Verdrängung intrapsychischer Konflikte, bei der Posttraumatischen Belastungsstörung und im Rahmen der Alzheimer-Erkrankung). Er kombiniert fMRT-, EEG und simultane EEG/fMRT-Ableitungen bei gesunden Probanden und bei Alzheimer-Risikoträgern mit intrakraniellen EEG-Ableitungen bei neurologischen und psychiatrischen Patienten.

Einhaltung ethischer Richtlinien

Interessenkonflikt. N. Axmacher gibt an, dass kein Interessenkonflikt besteht.

Dieser Beitrag beinhaltet keine von den Autoren durchgeführten Studien an Menschen oder Tieren.

Literatur

1. Assmann A (1999) Erinnerungsräume. Formen und Wandel des kulturellen Gedächtnisses. C.H. Beck, München
2. Axmacher N, Do Lam AT, Kessler H, Fell J (2010) Natural memory beyond the storage model: repression, trauma, and the construction of a personal past. *Front Hum Neurosci* 22(4):211
3. Deuker L, Olligs J, Fell J, Kranz TA, Mormann F, Montag C, Reuter M, Elger CE, Axmacher N (2013) Memory consolidation by replay of stimulus-specific neural activity. *J Neurosci* 33(49):19373–19383
4. Ekstrom AD, Kahana MJ, Caplan JB, Fields TA, Isham EA, Newman EL, Fried I (2003) Cellular networks underlying human spatial navigation. *Nature* 425(6954):184–188
5. Kunz L, Schröder TN, Lee H, Montag C, Lachmann B, Sariyska R, Reuter M, Stirnberg R, Stöcker T, Messing-Floeter PC, Fell J, Doeller CF, Axmacher N (2015) Reduced grid-cell-like representations in adults at genetic risk for Alzheimer's disease. *Science* 350(6259):430–433
6. Lashley KS (1950) In search of the engram. *Symp Soc Exp Biol* 4:454–482
7. Quiroga RQ, Reddy L, Kreiman G, Koch C, Fried I (2005) Invariant visual representation by single neurons in the human brain. *Nature* 435(7045):1102–1107
8. Staresina BP, Alink A, Kriegeskorte N, Henson RN (2013) Awake reactivation predicts memory in humans. *Proc Natl Acad Sci USA* 110(52):21159–21164
9. van Gerven MA, Maris E, Sperling M, Sharan A, Litt B, Anderson C, Baltuch G, Jacobs J (2013) Decoding the memorization of individual stimuli with direct human brain recordings. *Neuroimage* 15(70):223–232
10. Zhang H, Fell J, Staresina BP, Weber B, Elger CE, Axmacher N (2015) Gamma power reductions accompany stimulus-specific representations of dynamic events. *Curr Biol* 25(5):635–640

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.



Neuronale Schaltkreise des Peinlichkeitserlebens

Einleitung

Wer hat es nicht schon erlebt, dieses unangenehme Gefühl, wenn man zum Beispiel in der Schule an die Tafel gerufen wurde und die Frage des Lehrers/der Lehrerin nicht beantworten konnte? Man weiß nicht mehr weiter und kann dennoch nicht den Blicken der anderen entfliehen. Der Puls steigt, Blut strömt ins Gesicht, man spürt das Erröten und jedes Flüstern der anderen im Raum wird aufmerksam registriert.

Das Gefühl der Peinlichkeit, wenn uns in aller Öffentlichkeit ein Missgeschick passiert, wir einen Fehler machen oder uns unangemessen verhalten, ist jedem bekannt. Die Erwartung der negativen Bewertung durch die anderen, deren Zustimmung uns als sozialen Wesen so wichtig ist, lässt uns dieses unangenehme, ja fast schmerzhaftes Gefühl erleben. Peinlichkeit gehört zur Klasse der sogenannten sozialen Emotionen. Soziale Emotionen, zu denen u. a. auch Schuld, Stolz, Scham oder Eifersucht zählen, werden von sogenannten Basisemotionen wie Ärger, Furcht, Freude oder Ekel unterschieden [1]. Im Gegensatz zu Basisemotionen gelten soziale Emotionen stets als sozial vermittelt, weshalb auch von interpersonellen Emotionen gesprochen werden kann (Müller-Pinzler et al. 2016). Am oben eingeführten Beispiel des Erlebens von Peinlichkeit kann dies genauer veranschaulicht werden: Das starke emotionale Erleben ist eine Reaktion auf das Unvermögen, die Frage des Lehrers/der Lehrerin beantworten zu können und damit vor dem Publikum blamiert zu werden. Es gibt auch

viele andere Situationen, die Peinlichkeit auslösen können, und Missgeschicke bzw. Unvermögen können sowohl physischer (z. B. gegen eine verschlossene Glastür zu laufen), kognitiver oder auf das Aussehen bezogener Natur sein (z. B. offener Hosenstall) als auch den Verlust der Körperkontrolle betreffen [1] (Miller 1996; Miller und Leary 1992). Wichtig an der exemplarisch dargestellten Situation ist, dass sie in einem öffentlichen Kontext stattfindet und die Person vor den anwesenden Mitschülerinnen und Mitschülern natürlich nicht negativ auffallen möchte. Die Peinlichkeit lässt sich dabei konzeptionell mit dem Erleben körperlicher Schmerzen vergleichen: Ähnlich wie körperliche Schmerzen ein Signal für die Gefährdung der körperlichen Unversehrtheit darstellen, weil wir uns zum Beispiel in den Finger geschnitten haben, signalisiert das Gefühl der Peinlichkeit die Gefährdung der sozialen Unversehrtheit (im Englischen: „*social integrity*“) einer Person [2] (Eisenberger et al. 2003; Macdonald und Leary 2005b). Unsere öffentlichen Missgeschicke regen uns zum Nachdenken an, darüber, wie andere uns bewerten und ob sie vielleicht nicht so gut über uns denken, wie wir uns das gerne wünschten.

Dabei ist Peinlichkeit an sich eine nützliche Emotion. Wenn wir Peinlichkeit erleben, nehmen wir wahr, dass wir im Mittelpunkt der Aufmerksamkeit unserer Umgebung stehen, während wir in einem unerwünschten Moment gegen bestimmte Etiketten und Normen verstoßen haben. Und wenn wir das Peinlichkeitserlebnis ausdrücken, indem wir erröten, den Blick senken oder be-

schämt lächeln, weiß unsere Umwelt, dass wir unseren Fehler erkannt haben und eventuell bereuen. Die Zuschauenden werden durch unsere Gesten und unser Verhalten beschwichtigt und empfinden uns als sympathischer und schätzen uns als sozialer ein (Feinberg et al. 2012). Mit dem Ausdruck der Peinlichkeit kann die Beziehung zur Umwelt somit reguliert und die soziale Integrität wieder hergestellt werden. Peinlichkeit kommt damit eine wichtige regulierende Funktion der sozialen Interaktionen in unserem Alltagsleben zu. Exzessive Angst vor peinlichen Situationen kann jedoch Ausmaße annehmen, die zu starken Beeinträchtigungen im Alltagsleben führen können. Bei Personen die unter einer sozialen Angststörung leiden, führt dies im schlimmsten Fall zu sozialem Rückzug und trägt zur Entstehung einer depressiven Symptomatik bei (Schneier 1992).

Die Bedeutung der Öffentlichkeit für das Erleben von Peinlichkeit

Wie einführend erläutert, ist das Zusammenspiel zweier Faktoren ausschlaggebend für das Erleben von Peinlichkeit: Es muss ein Missgeschick vorliegen, und dieses muss in einem öffentlichen Kontext, d. h. in Interaktion mit anderen geschehen [3]. Während sozialer Interaktionen haben wir stets eine Repräsentation davon, was wohl unsere Interaktionspartner und andere Anwesende über uns denken. Dieses Nachdenken über den Blickwinkel Anderer und deren Wahrnehmung und Absichten

wird auch mit dem Prozess der Perspektivübernahme bzw. des „mentalizing“ beschrieben [4]. Das Nachdenken darüber, wie Andere uns einschätzen und bewerten und wie sie sich in der Folge möglicherweise verhalten werden, ist mit Hirnaktivierungen im sogenannten Mentalizing-Netzwerk verbunden, dem der mediale Präfrontalkortex, Teile des Temporallappens bis hin zum temporalen Pol und den Übergangsbereichen zwischen Temporallappen und Parietalkortex zugeschrieben werden. Immer wenn wir also versuchen, uns in eine andere Person hineinzusetzen, wird dieses Netzwerk von Hirnregionen aktiv und erschafft eine mentale Simulation der inneren Zustände anderer Menschen. Das ist für Peinlichkeit hoch relevant, denn ein Missgeschick, das in sozialer Isolation stattfindet, wie z. B. alleine zu Hause gegen eine Tür zu laufen, tut vielleicht weh, geht aber nicht mit einer derartigen Perspektivübernahme in den Blickwinkel Anderer einher und führt damit nicht zwangsläufig zu einem Er-

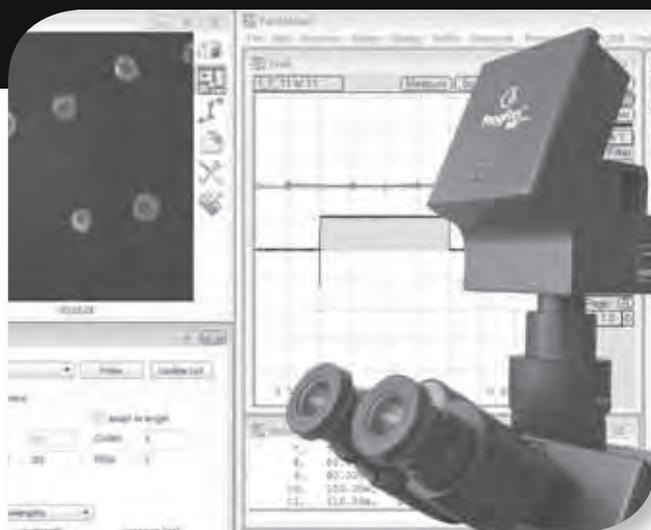
röten und zum Erleben von Peinlichkeit. Unser soziales Bild, welches wir gegenüber anderen aufrechterhalten wollen, bleibt in dem Fall unangetastet, denn es gibt niemanden, der die Normverletzung bemerkt und uns in irgendeiner Form bewerten könnte.

Interpersonelle Emotionen in den sozialen Neurowissenschaften

Aufgrund der Komplexität interpersoneller Emotionen lag der Fokus affektiver neurowissenschaftlicher Forschung in den letzten Jahrzehnten hauptsächlich auf der Beschreibung der neuronalen Grundlagen von Basisemotionen wie Angst, Wut oder Freude. Der Forschungszweig der sozialen Neurowissenschaften, der einen besonderen Fokus auf die Dynamik und Interaktivität interpersonellen Erlebens legt, hat sich erst in den letzten Jahren entwickelt. Noch zunächst unter Verwendung eher klassischer Versuchsanordnungen (sie-

he Anhang, Exkurs 1) wurden somit die Hirnaktivitäten während des Empfindens interpersoneller Emotionen wie Peinlichkeit [2, 5] (Takahashi et al. 2004); Neid (Takahashi et al. 2009), Schadenfreude (Shamay-Tsoory et al. 2007; Takahashi et al. 2009), Scham (Finger et al. 2006), Stolz (Takahashi et al. 2008) oder Schuld (Wagner et al. 2011) untersucht. Aufgrund der begrenzten Möglichkeiten in den Versuchslaboren, wie z. B. der fehlenden Möglichkeit, mehrere Personen gleichzeitig in einem Kernspintomografen zu untersuchen, fehlte jedoch eine essenzielle Komponente des Erlebens „interpersoneller“ Emotionen in diesen Studien: Die tatsächliche oder gefühlte Anwesenheit Anderer in einem gemeinsamen Interaktionsrahmen. Neuere Ansätze innerhalb der sozialen Neurowissenschaften versuchen daher mittels innovativer Versuchsanordnungen, gemeinsame Interaktionsräume zwischen einem oder mehreren Individuen zu schaffen, um einem authentischen Erleben dieser sozial vermittelten Emotionen

HEKA SmartLUX



www.heka.com

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.

und Kognitionen näherzukommen (für ein Beispiel siehe Anhang, Exkurs 2). Speziell die Idee, mithilfe anderer, eingeweihter Personen einen inszenierten sozialen Rahmen zu schaffen, in den die Versuchspersonen eintauchen und in dem soziale Emotionen in ihnen hervorgerufen werden können, bietet einige entscheidende Vorteile für neurowissenschaftliche Studien: 1.) Gruppenprozesse können in diesen Interaktionen gezielt gesteuert werden, u. a. der Ausschluss einer Person aus einer Gruppe, Effekte von Mehrheiten oder Minderheiten etc.; 2.) die wiederholte Herbeiführung authentischer Emotionen mit all ihren Facetten sind in einer kontrollierten Umgebung möglich; 3.) die Dynamik der interaktiven Umgebung erfordert eine aktive Teilnahme, die das Untersuchungsparadigma als kurzweilig erscheinen lassen.

Das Beobachten von Peinlichkeit bei Anderen

Bezugnehmend auf das Eingangsbeispiel stellt sich die Frage, ob die Wahrnehmung einer potenziellen Beobachtung durch Andere, und damit einhergehend die potenzielle Gefährdung der eigenen sozialen Integrität, gerechtfertigt ist. Was erleben und erfahren die anderen Anwesenden, wenn sie beobachten, dass jemand vor der Gruppe steht und die Frage des Lehrers oder der Lehrerin nicht versteht? Studien zum sogenannten „Spotlight-Effekt“ zeigen, dass Versuchspersonen, die z. B. T-Shirts mit markanten Aufdrucken während eines Experiments tragen sollten, deutlich überschätzten, wie sehr dieses ungewohnte Kleidungsstück von anderen registriert wurde und wie viele Personen sich im Endeffekt an den Aufdruck erinnern konnten [6]. Dies sollte eigentlich beruhigend sein, wenn man die Entwicklung des Internets sowie kommerziell sehr erfolgreiche Formate des Reality-TV (siehe u. a. „Dschungelcamp“, „Bauer sucht Frau“) betrachtet, bei denen, sei es willentlich oder unwillentlich, verstärkt private Details in die Öffentlichkeit gebracht und für ein Massenpublikum einsehbar gemacht werden – Normverstöße, unangemessene Selbstdarstellungen und peinliche Situationen eingeschlossen.

Neuroforum 2016 · 22:52–59 DOI 10.1007/s12269-016-0042-8
© Springer-Verlag Berlin Heidelberg 2016

S. Krach · L. Müller-Pinzler · L. Rademacher · D. S. Stolz · F. M. Paulus

Neuronale Schaltkreise des Peinlichkeitserlebens

Zusammenfassung

Peinlichkeit ist eine genuin menschliche Emotion, die wir erleben, wenn wir in einem öffentlichen Kontext bloßgestellt werden. Hierbei ist die Fähigkeit zur Perspektivübernahme entscheidend, die es uns ermöglicht zu verstehen, was andere Personen fühlen und über uns denken. Auf neuronaler Ebene ist Perspektivübernahme unter anderem eng mit Aktivität in Bereichen des medialen präfrontalen Kortex und dem Precuneus assoziiert. Gleichzeitig löst das Missgeschick und die erwartete negative Bewertung der Anderen eine emotionale Erregung aus, die durch Aktivierungen der anterioren Insula und des anterioren cingulären Kortex gekennzeichnet ist. Besonders ist hierbei, dass beide Netzwerke nicht isoliert voneinander Peinlichkeit vermitteln, sondern nur gemeinsam durch ihre funktionelle Kopplung mit Strukturen des (para-)limbischen Systems dieses komplexe emotionale Erleben erklären können. Peinlichkeitserleben setzt damit die Anwesenheit anderer voraus, die allerdings ebenfalls emotional auf die Situation reagieren. Dementsprechend kann Peinlichkeit

auch stellvertretend für die Missgeschicke und das Fehlverhalten Anderer empfunden werden. Auch bei diesem sogenannten „Fremdschämen“ spielt die Fähigkeit zur Perspektivübernahme eine entscheidende Rolle. Beobachter und Beobachterinnen verinnerlichen die Bedrohung der sozialen Integrität Anderer, was ebenfalls emotionale Erregung, nun stellvertretend, induziert. Derartige interpersonelle Emotionen gewinnen im Kontext klinischer Störungen eine besondere Relevanz. Speziell soziale Angststörungen oder Autismus-Spektrum-Erkrankungen sind dabei zentral mit Auffälligkeiten assoziiert, die sich direkt in sozialen Interaktionen manifestieren. Das kann zu starken Einschränkungen im Sozialverhalten führen und damit das Wohlbefinden der Betroffenen nachhaltig verändern.

Schlüsselwörter

Interpersonelle Emotionen · Peinlichkeit · Stellvertretende Peinlichkeit · Soziale Neurowissenschaften · Soziale Ängstlichkeit · Autismus

Neuronal pathways of embarrassment

Abstract

Embarrassment is a genuine human emotion that we experience while being publicly exposed in unfavorable situations. The embarrassment we feel informs us how we perform according to prevalent norms and moral values and helps to regulate the impression we make on others. One cornerstone of embarrassment is the capacity to take another's perspective and reflect on the thoughts, feelings and intentions of others. On the neural systems level, these processes of perspective taking are linked to neural activation in the medial prefrontal cortex and precuneus. In addition, the mishap and the expected negative evaluation induce affective arousal and activity in the anterior insula and anterior cingulate cortex. Both networks contribute to the experience of embarrassment and it is their orchestrated activity in the (para-)limbic system that accounts for this complex emotional

phenomenon. From a conceptual point of view embarrassment thus presupposes the presence of others. This witnessing audience however also reacts to the mishaps of others and embarrassment may also be experienced vicariously. Here, processes of perspective taking also play an important role while bystanders embody the threats to another's social integrity. Such interpersonal emotional phenomena gain particular relevance in the context of psychiatric disorders. Specifically autism spectrum disorders and social anxiety disorders have core symptoms in the social domain that manifest in social interactions causing disturbances in social behavior and reduced well-being of affected individuals.

Keywords

Interpersonal emotions · Embarrassment · Vicarious embarrassment · Social neuroscience · Social anxiety · Autism spectrum disorders

Exkurs 1 Experimentelle Verfahren zur Induktion sozialer Emotionen im Kernspintomografen

- a. **Vignetten-Methoden:** Die Versuchspersonen lesen im Kernspintomografen kurze Geschichten, die jeweils eine soziale Situation skizzieren; z. B. „Du bist bei einer Dinner-Party. Plötzlich wird dir schlecht und du musst dich übergeben. Dabei verunreinigst du den kostbaren Teppich der Gastgeber“. Die Aufgabe der Versuchspersonen ist es, sich die Situation so bildhaft wie möglich vor dem „inneren Auge“ auszumalen. Anschließend an die Messungen werden die Versuchspersonen nach ihrem subjektiven Gefühl gefragt, das sie in der jeweiligen Situation erlebt haben.
- b. **Picture-Methode:** Bei dieser Technik werden den Versuchspersonen zahlreiche bildlich dargestellte soziale Situationen präsentiert. Ihre Aufgabe ist es, sich die Situationen so genau wie möglich anzusehen und sich in die Situation einzufühlen. Die bildlich dargestellten Situationen werden teilweise mit schriftlichen Erklärungen ergänzt und sind damit eine Kombination der Vignetten- und Picture-Methode. Anschließend werden die Versuchspersonen ebenfalls nach ihrem subjektiven Gefühl gefragt, das sie in der jeweiligen Situation erlebt haben.
- c. **Video-Methode:** Hierbei werden entweder selbst erstellte oder aus dem Internet entnommene Videoausschnitte (u. a. von youtube.com) verwendet, um emotionale Situationen in einem möglichst realitätsnahen Zusammenhang abbilden zu können. Vorteil des mithilfe von Schauspielerinnen und Schauspielern selbst erstellten Videomaterials ist, dass auf diese Weise bestimmte Anforderungen an das Stimulusmaterial (u. a. Dynamik, Anzahl der darstellenden Personen, Farbintensität etc.) gezielt kontrolliert werden können. Der Vorteil der Verwendung von Videoclips aus dem Internet ist deren größere „Authentizität“. Die unter a. bis c. aufgeführten Methoden stellen auch heute noch das Mittel der Wahl in großen Multizentrumsstudien dar. Weil sie sehr einfach umzusetzen sind, das Stimulusmaterial hoch kontrolliert und der Personal- und Zeitaufwand vergleichsweise gering ist, dominieren sie die aktuelle Forschungslandschaft im Bereich affektiver Neurowissenschaften.
- d. **Wiedererleben-Methode:** Bei dieser Variante werden die Versuchspersonen vor der eigentlichen Messung im Kernspintomografen intensiv zu emotional aufgeladenen Erlebnissen in ihrem Leben befragt (z. B. Ausgrenzungserfahrungen, peinlichen Momenten oder ähnliches). Diese Situationen werden anschließend während der Messung wieder angesprochen oder präsentiert und die Versuchspersonen haben die Aufgabe, sich wieder in die konkrete Erlebenssituation einzufühlen. Auch bei dieser Variante werden die Versuchspersonen nach ihrem jeweiligen subjektiven Empfinden gefragt, das sie in der Situation erlebt haben.
- e. **Spiel-Methode:** Innerhalb dieses Paradigmas werden die Versuchspersonen in einer fingierten Spielsituation (teilweise in Interaktion mit anderen, teilweise in sozialer Isolation) so involviert, dass bestimmte Emotionen durch bestimmte Ereignisse im Spiel gezielt ausgelöst werden können.

Exkurs 2 Die Technik der sozialen Immersion

Um ein „authentisches“ Erleben sozialer Emotionen wie Peinlichkeit, Neid oder Schuld untersuchbar zu machen, muss sichergestellt werden, dass die Versuchspersonen nicht über das eigentliche Ziel der Untersuchung informiert sind. Hierzu müssen die Versuchspersonen in eine soziale Situation „eingetaucht“ werden (im Englischen „to immerse“, deshalb spricht man im Deutschen auch von Immersion) und das eigentliche Ziel der Untersuchung muss mithilfe einer vorgeschobenen Geschichte, einer sogenannten Cover-Story, verdeckt werden. Das folgende Experiment illustriert das Vorgehen am Beispiel einer Untersuchung der neuralen Grundlagen von Peinlichkeit und Stolz:

Zunächst muss eine soziale Interaktionssituation geschaffen werden. Hierzu wird die Versuchsperson zusammen mit zuvor eingeweihten Personen (sogenannten Konföderierten) zu einem Experiment zum kognitiven Schätzen eingeladen (Abb. 1a, links oben). Die Versuchsperson glaubt, dass alle eingeladenen Personen ebenso gleichberechtigt an dem Versuch teilnehmen. Nach einer moderierten Kennenlernphase werden verschiedene Fragebögen zur Persönlichkeit sowie momentanem Erleben und Befinden von allen Versuchsteilnehmern und Versuchsteilnehmerinnen ausgefüllt. Um die Versuchsperson für die Messung der Hirnaktivierung beim „Schätzen“ im Kernspintomografen unauffällig auszuwählen, wird ein fingierter IQ-Test durchgeführt. Nach einer kurzen Auswertung des Tests wird dann bekannt gegeben, dass die tatsächliche Versuchsperson am besten abgeschnitten habe und damit ausgewählt wurde, den folgenden Teil der Untersuchung im Kernspintomografen durchzuführen (Abb. 1a, rechts oben). Bevor dann die eigentliche Messung beginnt, wird die Schätzaufgabe im Vorbereitungsraum gemeinsam eingeübt und das Prinzip der Aufgabe erklärt. Jeder Schätzphase (z. B. Schätzung des Gewichts einer Fliege oder der Anzahl von Streichhölzern in einer Schachtel) folgt eine Feedback-Phase, in der der Versuchsperson ihr Abschneiden im Vergleich zu einer Referenzgruppe rückgemeldet wird (Abb. 1b zeigt den Ablauf eines Trials und die Spalten in Abb. 1c illustrieren die drei Stufen der zurückgemeldeten Leistung in Faktor 1). Zudem wird in der Feedback-Phase ersichtlich, ob die anderen Versuchsteilnehmer und Versuchsteilnehmerinnen über das Abschneiden der Versuchsperson im Kernspintomografen informiert werden oder nicht (die Zeilen in Abb. 1c stellen die beiden Stufen des zweiten Faktors, den der Öffentlichkeit, dar). Damit handelt es sich um ein klassisches experimentelles Versuchsdesign, bei dem ein öffentliches Scheitern Peinlichkeit einerseits und eine Erfolgsrückmeldung andererseits Stolz auslösen sollte. Während aus Sicht der Versuchsperson im Kernspintomografen das gesamte Experiment scheinbar weiterläuft, wird tatsächlich ein vorher definiertes Programm ausgeführt und die Konföderierten außerhalb des Kernspintomografen können sich entspannen (Abb. 1a, links unten). Nach Abschluss der Messung wird die ursprüngliche Situation wie vor der Messung wieder hergestellt und die Versuchsperson wird zusammen mit den Konföderierten wieder auf ihre Plätze geführt. Somit wird die Versuchsperson noch immer in dem Glauben gelassen, dass tatsächlich alle Beteiligten gleichberechtigte Teilnehmer und Teilnehmerinnen des Experiments waren. Die Versuchsperson wird anschließend in einem separaten Raum ausführlich über ihr Erleben während der Untersuchung befragt und schließlich über die Untersuchung und die Rolle der anderen Personen aufgeklärt (Abb. 1a, rechts unten).

sen. Werden die sozialen Konsequenzen einer Veröffentlichung privater Fotos oder Videos dabei nun unterschätzt und führen sie zu einer Gefährdung der sozialen Integrität der Betroffenen oder nicht?

Das beobachtete Gefühl auf Seiten der Konsumenten und Konsumentinnen der öffentlich gemachten Missgeschicke und Darstellungen wird umgangssprachlich

als „Fremdschämen“ bezeichnet und hat sich in der wissenschaftlichen Literatur unter dem Begriff „stellvertretende Peinlichkeit“ (d. h. im Englischen „vicarious embarrassment“) etabliert [5]. Stellvertretende Peinlichkeit beschreibt den unangenehmen Gefühlszustand, den Personen empfinden, wenn sie registrieren, dass jemand anderes in der Öffentlichkeit ein Missgeschick zeigt oder gegen eine

spezifische, in diesem Kontext relevante Norm oder Etikette verstößt. Dabei ist es nicht ausschlaggebend, ob die beobachtete Person tatsächlich selbst Peinlichkeit empfindet (z. B. bei einem Vortrag die Worte vergessen und stottern) oder nicht (z. B. Vortrag halten mit offenem Hosentall). Es reicht aus, dass empathische Personen im Publikum registrieren, dass die Integrität der oder des Vortragenden

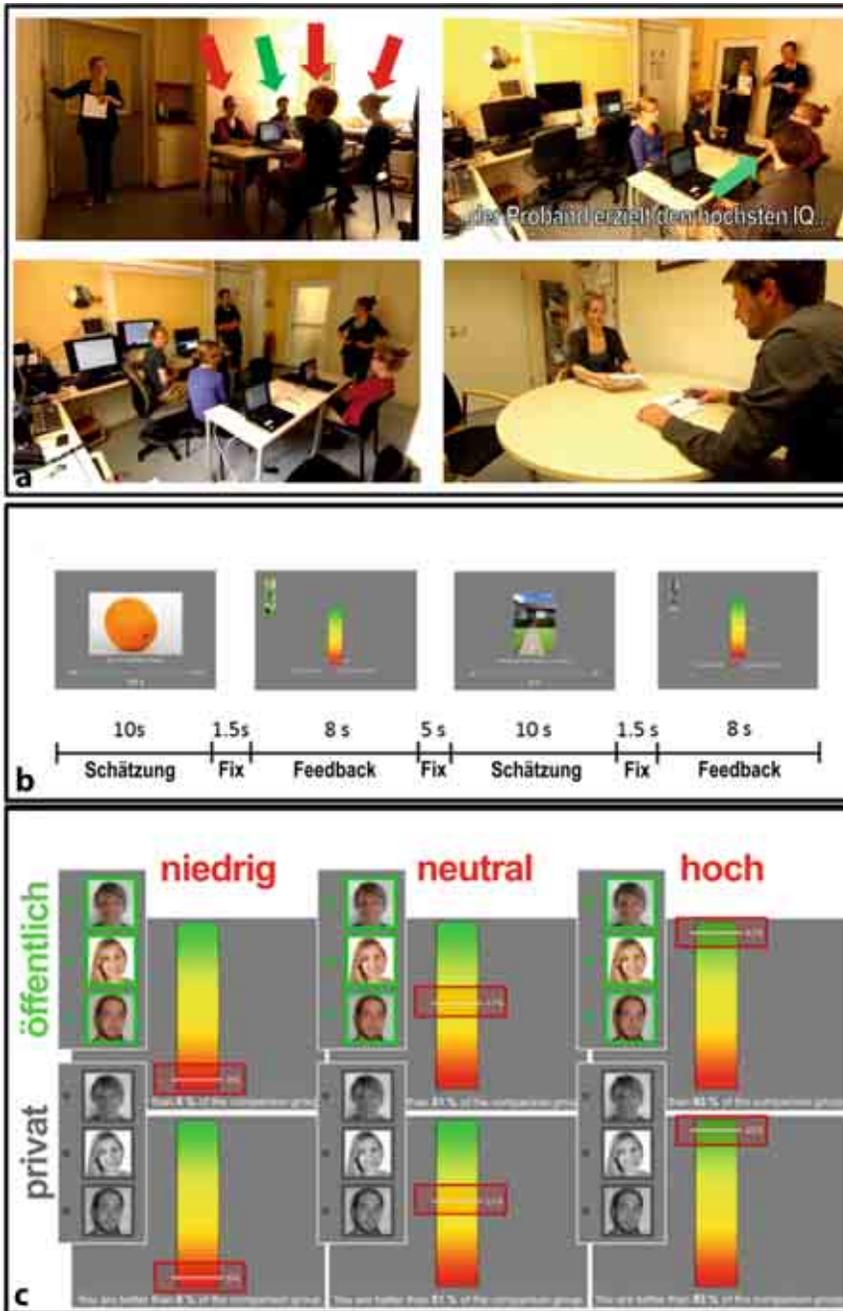


Abb. 1 ▲ für nähere Erläuterungen siehe Exkurs 2

gefährdet ist, d. h. die Person sich in einer Situation befindet, in der ihr soziales Image konkret gefährdet ist. Das stellvertretende Empfinden von Peinlichkeit weist damit Ähnlichkeiten zum empathischen Erleben von Schmerz auf und ist umso stärker ausgeprägt, je empathischer die beobachtenden Personen sind und je besser sie sich in den Gefühlszustand der Personen hineinversetzen können, deren soziale Integrität auf dem Spiel steht [5]. Dabei gibt es viele Einflussfaktoren, die

das Erleben stellvertretender Peinlichkeit modulieren. Verhaltensstudien legen nahe, dass die soziale Bindung zur beobachteten Person das stellvertretende Empfinden von physischem Schmerz (Cheng et al. 2010; Singer et al. 2006) beeinflusst. Auch das Erleben von Peinlichkeit (Chekroun und Nugier 2011; Fortune und Newby-Clark 2008) und das stellvertretende Erleben von Peinlichkeit aus der Beobachterperspektive wird durch die soziale Beziehung beeinflusst [7]. Wer schämt

sich nicht mehr, wenn das eigene Kind in der Fußgängerzone einen Tobsuchtsanfall hat, als wenn es das Kind des Nachbarn ist?

Hirnaktivierungen während des Erlebens von Peinlichkeit und stellvertretender Peinlichkeit

Das Erleben von Peinlichkeit ist verbunden mit Aktivierungen im anterioren cingulären Kortex (ACC) und der anterioren Inselregion (AI). Das gleiche Netzwerk ist auch beteiligt, wenn wir physischen Schmerz am eigenen Körper empfinden, aber auch, wenn es um das stellvertretende Erleben von physischem oder sozialem Schmerz geht [8–10]. Es ist anzumerken, dass hier aufgrund der Ähnlichkeit der beteiligten Hirnregionen eine Parallele zwischen sozialen und physischen Schmerzen gezogen wird, die noch nicht abschließend geklärt ist. Neuere Arbeiten legen nahe, dass in diesem Netzwerk viele verschiedene Formen negativen Affekts kodiert werden, die mit einer sehr unterschiedlichen Erlebensqualität einhergehen. Bei genauerer Analyse, zum Beispiel mittels Machine-Learning Verfahren, kann auch gezeigt werden, dass das Muster der Aktivität sozialer Schmerzen, zu denen Peinlichkeit gezählt wird, und physischer Schmerzen, durchaus unterschieden werden kann [11]. Trotz dieser Einschränkungen kann davon ausgegangen werden, dass das AI/ACC-Netzwerk eine entscheidende Rolle sowohl dabei spielt, wie wir die eigene Emotionen kodieren, als auch dabei, wie wir über die stellvertretende Erfahrung dieser Emotionen einen Zugang zu den Erlebenszuständen Anderer erhalten können. Dies entspricht der Annahme sogenannter shared-circuits, also Hirnregionen, in denen sowohl das eigene als auch das Gefühlserleben anderer repräsentiert und damit bewusst zugänglich und abrufbar wird [12]. Dies wird bestätigt durch einen engen Zusammenhang zwischen der subjektiv wahrgenommenen Intensität der stellvertretenden Peinlichkeit und der Aktivität im AI/ACC-Netzwerk [8]. Ferner zeigen sich auf neuronaler Ebene auch die Effekte sozialer Nähe auf das stellvertretende Erleben physischer und sozialer Schmerzen durch eine Hochre-

Exkurs 3 Neuronale Netzwerke des Peinlichkeitserlebens im Gehirn

Der mediale Anteil des präfrontalen Kortex und der Precuneus sind gleichzeitig beteiligt, wenn wir versuchen, die Perspektive von Anderen zu übernehmen und uns Gedanken über die Bewertungen Anderer machen (siehe „Mentalizing“, **Abb. 2a**). Dies gilt speziell für Situationen, in denen wir im Zentrum der Aufmerksamkeit stehen, also potenziell einer öffentlichen Bewertungssituation ausgesetzt sind. Dorsale Aspekte der anterioren Insula und des anterioren cingulären Kortex sind aktiviert, wenn wir Arousal (emotionale Erregung) spüren, das ausgelöst wird, wenn wir ein Missgeschick erleiden (**Abb. 2b**). Diese beiden Netzwerke zeigen eine erhöhte funktionelle Konnektivität mit dem ventralen Teil der anterioren Insula und der Amygdala im paralimbischen System, wenn wir in einer öffentlichen Situation scheitern – dem Kernkriterium für das Empfinden von Peinlichkeit (**Abb. 2c**).

gulation des ACC/AI-Netzwerkes (Be-
ney et al. 2011; Cheng et al. 2010; Meyer
et al. 2012), was darüber erklärt wird,
dass wir uns umso stärker um Andere sor-
gen und kümmern, wenn diese Personen
mit uns in Beziehung stehen. Gleiches
gilt für das stellvertretende Erleben von
Peinlichkeit, wo zusätzlich davon ausge-
gangen wird, dass das Peinlichkeitserle-
ben auch durch eine erhöhte Selbstreflex-
ion und Aktivität im Mentalizing-Netz-
werk reguliert wird, weil das Verhalten
von Freundinnen und Freunden sowie
Verwandten stärker auf einen zurückfällt
als die Normverletzungen Unbekannter
[7]. Das Peinlichkeitserleben zeigt darü-
ber hinaus auch weitere, für die sozialen
Neurowissenschaften interessante Eigen-
schaften. Das mehrfaktorielle psycholo-
gische Erklärungsmodell überträgt sich,
ganz im Sinne eines konstruktivistischen
Verständnisses der neuronalen Grundlagen
von Emotionen (Lindquist et al. 2012),
auf die Daten der Bildgebungsstudien.
Peinlichkeit geht damit nicht mit einer
spezifischen Aktivierung eines Sets von
Hirnregionen einher, sondern erfordert
die aufeinander abgestimmte Arbeit ver-
schiedener neuronaler Netzwerke, die für
sich genommen eine spezifische Funkti-
on erfüllen. So konnte beobachtet wer-
den, dass das Auftreten eines Missge-
schickes in einem potenziell bedrohli-
chen Kontext zu einer gleichzeitig er-

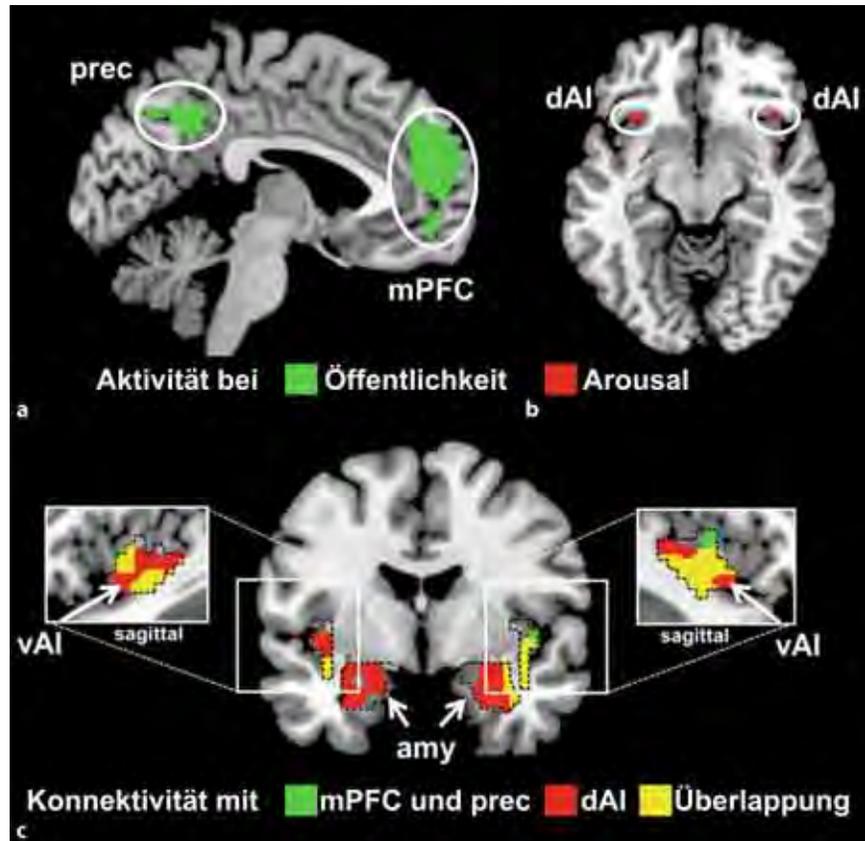


Abb. 2 ▲ für nähere Erläuterungen siehe Exkurs 3

höhten Kopplung von Regionen aus dem
Mentalizing-System und des ACC/AI-
Netzwerkes mit der ventralen Insula und
der Amygdala führt [2]. Die Amygda-
la und ventrale Insula sind funktional
und strukturell eng miteinander gekop-
pelt und spielen hier eine entscheidende
Rolle für das Peinlichkeitserleben und die
Integration der Informationen der betei-
ligten Netzwerke.

Klinische Relevanz sozial-neuro- wissenschaftlicher Studien zum Peinlichkeitserleben

Im Alltag laufen die oben beschriebenen
Prozesse automatisiert ab. Nur in Aus-
nahmefällen bemerken wir die Komple-
xität dieser Abläufe und wie diese es uns
ermöglichen, in dynamischer Weise und
in kürzester Zeit das Wesentliche (man
könnte hier von einem „social gist“ spre-
chen) einer sozialen Situation zu begrei-
fen. Treten Störungen in den beteiligten
neuronalen Netzwerken auf, können die-
se sich vielfältig auswirken.

In der klinischen Forschung bekom-
men daher Versuchsanordnungen, die
die Interaktivität und Dynamik so-
zialer Prozesse explizit manipulieren,
eine zunehmend größere Bedeutung.
Solche Versuchsanordnungen sind in
der Lage, diejenigen Teilbereiche des
menschlichen Erlebens und Verhaltens
untersuchbar zu machen und Störungen
aufzudecken, die ansonsten verborgen
blieben. Zudem sind Ansätze wie die
soziale Immersion äußerst attraktiv für
Versuchspersonen und haben durch die
soziale Einbettung und den interaktiven
Charakter ein größeres „Mitmachpoten-
zial“ als experimentelle Versuchsanord-
nungen in „sozialer Isolation“ (Becchio
et al. 2010). Ihre Wichtigkeit liegt ferner
darin begründet, dass viele psychiatri-
sche und neurologische Erkrankungen
eben mit besonderen Auffälligkeiten in
der sozialen Interaktion einhergehen.
Das betrifft nicht nur Störungsbilder,
bei denen das Sozialverhalten im Mittel-
punkt steht, wie Autismus oder soziale
Angststörungen, sondern beispielsweise
auch Depressionen, Schizophrenien und

bestimmte Epilepsien. Das Verständnis, wie Veränderungen des Sozialverhaltens neuronal vermittelt und therapeutisch behandelbar werden, ist essenziell, um auftretende Probleme im Lebensalltag, der durch soziale Interaktionen geprägt wird, zu verstehen und therapieren zu können. Im Kontext subklinischer sozialer Ängstlichkeit zeigte sich beispielsweise während der Induktion von Peinlichkeit (siehe Anhang, Exkurs 2) eine verstärkte Fokussierung auf das Publikum, welches mit einer erhöhten Aktivität des Mentalizing-Netzwerks einherging [2]. Diese deutet auf eine Verschiebung der Aufmerksamkeit und stärkere Verarbeitung sozialer Hinweisreize in der Umwelt hin, die im Kontext sozialer Angststörungen als potenziell bedrohlich eingeschätzt werden. Ebenfalls scheint die Untersuchung von Autismus-Spektrum-Erkrankungen mithilfe sozial-neurowissenschaftlicher Methoden besonders vielversprechend. Autismus-Spektrum-Erkrankungen sind tiefgreifende neurofunktionelle Entwicklungsstörungen, die über die Lebensspanne persistieren und zentral durch Beeinträchtigungen im Bereich der sozialen Interaktion und Kommunikation gekennzeichnet sind. Nach aktuellem Stand der Forschung spricht vieles dafür, dass diese Erkrankungen mit Defiziten im Bereich der Perspektivübernahme einhergehen, also mit eingeschränkten Fähigkeiten während sozialer Interaktionen dynamisch auf ein Gegenüber zu reagieren, die Gedanken und Gefühle dieser Person vorherzusagen und entsprechend zu reagieren [4]. Bislang gibt es wenig Autismus-Forschung im Bereich interpersoneller Emotionen unter Verwendung von sozial-interaktiven Versuchsanordnungen. Verhaltensstudien zum Peinlichkeitserleben bei Autismus ergaben inkonsistente Ergebnisse: Obwohl eine frühe Studie berichtete, dass Personen mit Autismus während peinlicher Situationen das Publikum weniger beachteten als Kontrollpersonen (Capps et al. 1992), zeigten andere Studien, dass Kinder mit dieser Diagnose das Konzept der Peinlichkeit gleichwohl verstanden und angaben, diese interpersonelle Emotion im Alltag zu erleben (Hillier und Allinson 2002). Eine neuere Studie legt

nahe, dass Patienten mit Autismus zwar bemerken, wann eine soziale Etikette übertreten wird, die mit Peinlichkeitserleben einhergeht, dies jedoch nicht in Einklang mit psychophysiologischen und neuronalen Aktivierungsmarkern in dem ACC/AI -Netzwerk steht, die dieses Gefühl vermitteln (Krach et al. 2015). Die Einschätzung und Bewertung sozialer Normverletzungen war bei Patienten mit Autismus hingegen mit Aktivierungsmaßen im Hippocampus assoziiert, was eher auf einen Zusammenhang mit Gedächtnisprozessen schließen lässt. Diese Diskrepanz zwischen Selbstbericht und physiologischen Indikatoren des emotionalen Erlebens wird durch Beobachtungen im klinischen Alltag gestützt: Um sich situationsangemessen verhalten zu können, werden Patienten und Patientinnen mit Autismus früh geschult, die sozialen Regeln des Miteinanders zu beherrschen. Während komplexer alltäglicher Situationen basiert die Einschätzung des eigenen Erlebens dann weniger auf einer tatsächlichen introspektiven Leistung als auf einer Abfrage der erlernten Normen und Regeln. De Vignemont und Frith (2007) berichten beispielsweise, dass Patienten und Patientinnen mit Autismus keine Schwierigkeiten haben, zu beurteilen wie sich andere verhalten *sollten*, allerdings die Gründe, warum Personen ein bestimmtes Verhalten zeigen weniger zugänglich sind („*People with Autism Spectrum Disorders do not provide any description of how people do behave, but rather how people should behave. They live in a very normative social world.*“; (De Vignemont und Frith 2007).

Schlussbemerkung

Die Erforschung der neuronalen Grundlagen des Peinlichkeitsempfindens und anderer interpersoneller Emotionen steckt noch in den Kinderschuhen. Erst in den letzten Jahren hat sich innerhalb der sozialen Neurowissenschaften ein Forschungsweig entwickelt, der mittels interaktiver Versuchsanordnungen die Komplexität zwischenmenschlichen Erlebens zu beschreiben versucht. Die im Artikel aufgeführten Studien zeigen das Potenzial solcher Versuchsanordnungen

bei der Charakterisierung der neuronalen Grundlagen zum Beispiel des Peinlichkeitserlebens. Besonders interessante Einblicke bietet hier die Untersuchung psychiatrischer und neurologischer Störungsbilder, die mit speziellen Auffälligkeiten in der sozialen Interaktion einhergehen. Zukünftige Untersuchungen sollten diesen Störungsbildern größere Aufmerksamkeit zukommen lassen, um die grundlegenden Mechanismen interpersonellen Emotionserlebens besser zu verstehen. Perspektivisch ermöglicht das die Entwicklung neuer therapeutischer Ansätze, welche die Probleme der Betroffenen im Alltag reduzieren könnten.

Korrespondenzadresse

Prof. Dr. S. Krach

Klinik für Psychiatrie und Psychotherapie Social Neuroscience Lab, Universität zu Lübeck
Ratzeburger Allee 160, 23538 Lübeck,
Deutschland
krach@snl.uni-luebeck.de

Prof. Dr. Sören Krach hat an der Universität Bielefeld Psychologie studiert und anschließend bei Prof. Hartje in der AG Neuropsychologie promoviert (2006). Nach einem Postdoc-Aufenthalt an der Klinik für Psychiatrie und Psychotherapie der RWTH Aachen wechselte er an die Philipps-Universität Marburg und habilitierte sich dort im Jahr 2012 im Fach „Kognitive Neurowissenschaften in der Psychiatrie“ an der Klinik für Psychiatrie (Direktor: Prof. Hohagen) der Universität zu Lübeck berufen, wo er seitdem die Arbeitsgruppe „Social Neuroscience Lab|SNL“ leitet.

Laura Müller-Pinzler hat an der Philipps-Universität Marburg Psychologie studiert und ist seit ihrem Diplom im Jahr 2011 wissenschaftliche Mitarbeiterin und Doktorandin in der Arbeitsgruppe. Unter Supervision von Prof. Dr. Christian Keysers und Prof. Dr. Sören Krach promovierte Laura Müller-Pinzler im März 2016 an der Universität van Amsterdam mit ihrer Arbeit „The social emotion of embarrassment“.

Lena Rademacher promovierte im Anschluss an ihr Psychologie-Studium an der Universität Heidelberg bei Prof. Gründer in der AG „Experimentelle Neuropsychiatrie“ an der Klinik für Psychiatrie, Psychotherapie und Psychosomatik der RWTH Aachen (2010). Anschließend arbeitete sie dort und in der Kinder- und Jugendpsychiatrie der Philipps-Universität Marburg als Post-Doc, bevor sie in die Social Neuroscience-Arbeitsgruppe nach Lübeck wechselte.

David Sören Stolz hat an der Philipps-Universität Marburg Psychologie studiert und im Dezember 2014 sein Diplom mit einer experimentellen Arbeit zu depressivem Grübeln abgeschlossen. Seit Oktober 2015 ist er Doktorand im Social Neuroscience Lab an der Universität zu Lübeck.

Frieder Michel Paulus studierte an der Universität Bielefeld Psychologie. Nach Forschungsaufenthalten an der Leuphana - Universität Lüneburg und der RWTH Aachen promovierte er an der Philipps-Universität Marburg bei Prof. Jansen. Dort arbeitete er als Post-Doc in der Klinik für Kinder- und Jugendpsychiatrie in der Arbeitsgruppe soziale Neurowissenschaften. Im Anschluss an die Vertretung der Professur für Methodenlehre und Statistik am Institut der Psychologie der Universität Lübeck wechselte er in das „Social Neuroscience Lab|SNL“ an der Klinik für Psychiatrie und Psychotherapie.

Einhaltung ethischer Richtlinien

Interessenkonflikt. S. Krach, L. Müller-Pinzler, L. Rademacher, D.S. Stolz und F.M. Paulus geben an, dass kein Interessenkonflikt besteht.

Dieser Beitrag beinhaltet keine von den Autoren durchgeführten Studien an Menschen oder Tieren.

Literatur

- Keltner D, Buswell BN (1997) Embarrassment: its distinct form and appeasement functions. *Psychol Bull* 122:250–270
- Müller-Pinzler L, Gazzola V, Keysers C, Jansen A, Sommer J, Frässle S, Einhäuser W, Paulus FM, Krach S (2015) Neural Pathways of Embarrassment and their Modulation by Social Anxiety. *NeuroImage* 119:252–261
- Tangney JP, Stuewig J, Mashek DJ (2007) Moral emotions and moral behavior. *Annu Rev Psychol* 58:345–372
- Frith U, Frith CD (2003) Development and neurophysiology of mentalizing. *Philos Trans R Soc Lond B Biol Sci* 358:459–473
- Krach S, Cohrs JC, de Echeverría Loebell NC, Kircher T, Sommer J, Jansen A, Paulus FM (2011) Your flaws are my pain: linking empathy to vicarious embarrassment. *PLoS ONE* 6:e18675
- Gilovich T, Medvec VH, Savitsky K (2000) The spotlight effect in social judgment: an egocentric bias in estimates of the salience of one's own actions and appearance. *J Pers Soc Psychol* 78:211–222
- Müller-Pinzler L, Rademacher L, Paulus FM, Krach S (2016) When your friends make you cringe: social closeness modulates vicarious embarrassment-related neural activity. *Soc Cogn Affect Neurosci* 11:466–475
- Paulus FM, Müller-Pinzler L, Jansen A, Gazzola V, Krach S (2015) Mentalizing and the role of the posterior superior temporal sulcus in sharing others' embarrassment. *Cereb Cortex* 25:2065–2075
- De Vignemont F, Singer T (2006) The empathic brain: how, when and why? *Trends Cogn Sci* 10:435–441
- Lamm C, Decety J, Singer T (2011) Meta-analytic evidence for common and distinct neural networks associated with directly experienced pain and empathy for pain. *Neuroimage* 54:2492–2502
- Wager TD, Atlas LY, Lindquist L, Roy M, Woo C-W, Kross E (2013) An fMRI-based neurologic signature of physical pain. *N Engl J Med* 368:1388–1397
- Keysers C, Gazzola V (2006) Towards a unifying neural theory of social cognition. *Prog Brain Res* 156:379–401

Neueintritte

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

Abdo, Ashraf (Berlin)
 Attardo, PhD Alessio (München)
 Balakhonov, Dmitry (Tübingen)
 Ballesteros Carrasco, PhD Jesús J. (Bochum)
 Bartos, Prof. Dr. Marlene (Freiburg)
 Bedner, Dr. Peter (Bonn)
 Brechmann, Dr. André (Magdeburg)
 Browa, Ferdinand (Berlin)
 Calisakan, Dr. Gürsel (Magdeburg)
 Casalini, Maria Belen (München)
 Cooper, PhD Benjamin (Göttingen)
 Dell, Leigh-Anne (Hamburg)
 Diederichs, Ute (Hannover)
 Dragomir, Elena (Martinsried)
 Duerst, Céline (Hamburg)
 Eckmeier, Dr. Dennis (Lisboa, Portugal)
 Eick, Charlotta (Magdeburg)
 Fearey, Brenna (Hamburg)
 Fongaro, Erica (Tübingen)
 Forster, Amy (Mainz)
 Freund, Dr. Nadja (Tübingen)
 Galanis, Christos (Frankfurt/Main)
 Galante, Chiara (Mainz)
 Gee, Dr. Christine (Hamburg)
 Golisch, Anne (Bochum)
 Goulas, Dr. Alexandros (Hamburg)
 Goya-Maldonado, Dr. Roberto (Göttingen)
 Hajjeva, Dr. Parvana (Mainz)
 Heinrich, Dr. Angela (Mannheim)
 Kandil, Dr. Farid Ihab (Hamburg)
 Kavyanifar, Atria (Mainz)
 Kist, Andreas (Martinsried)
 Knogler, Dr. Laura (München)
 Korrell, Kim Virginia (Oxford, UK)
 Kuner, Prof. Rohini (Heidelberg)
 Kuo, Dr. Min-Fang (Dortmund)
 Lamothe-Molina, PhD Paul J. (Hamburg)
 Langemack, Kristina (Stockholm, Sweden)
 Markov, Daniil (Martinsried)
 Matt, Dr. Lucas (Tübingen)



Milosevic, Ira (Göttingen)
 Moore Corona, Sharlen Y. (Göttingen)
 Mueller, Dr. Iris (Magdeburg)
 Mueller, Tamara (Frankfurt/Main)
 Mundorf, Annakarina (Tübingen)
 Naumann, Anne (Hamburg)
 Petkova, Andoniya (Göttingen)
 Pitzer, Dr. Claudia (Heidelberg)
 Poulet, Dr. James (Berlin)
 Rafieifard, Pouyan (Dresden)
 Reinert, Janine (Heidelberg)
 Riemensperger, Dr. Thomas (Göttingen)
 Rosales Jubal, Eduardo (Mainz)
 Rose, Dr. Jonas (Tübingen)
 Schumann, Robin (Kassel)
 Schwitalla, Jan Claudius (Bochum)
 Soekadar, Dr. Surjo (Tübingen)
 Sommer, Annika (Erlangen)
 Stih, Vilim (München)
 Stoessel, Maria (Hannover)
 Takahashi, Dr. Naoya (Berlin)
 Tatjana, Surdin (Bochum)
 Vafadari, Behnam (Warsaw, Poland)
 Vaswani, Ankita Ravi (Bonn)
 Vezoli, Dr. Julien (Frankfurt/Main)
 Werner, Dr. René (Hamburg)
 Wilke, Prof. Melanie (Göttingen)

Der Mitgliedsstand zum 22. April 2016 beträgt 2081 Mitglieder.

Fehlende Mitgliederadressen

Von folgenden Mitgliedern fehlt uns die korrekte Anschrift:

Engelhard, Christina (vormals Freiburg)
 Frerix, Sarah (vormals Freiburg)
 Stutzki, Henrike (vormals Reutlingen)
 Trinks, Sabine (vormals Reutlingen)

Für Hinweise sind wir dankbar.



Matthias Kneussel¹ · Thomas Oertner²

¹ Institut für Molekulare Neurogenetik, Zentrum für Molekulare Neurobiologie (ZMNH), Universitätsklinikum Hamburg-Eppendorf, Hamburg, Deutschland

² Institut für Synaptische Physiologie, Zentrum für Molekulare Neurobiologie (ZMNH), Universitätsklinikum Hamburg-Eppendorf, Hamburg, Deutschland

DFG Forschergruppe FOR 2419 Plastizität versus Stabilität: Molekulare Mechanismen der Synapsenstärke



Mit Beginn des Jahres 2016 hat die von der Deutschen Forschungsgemeinschaft geförderte Forschergruppe FOR 2419 ihre Arbeit am Zentrum für Molekulare Neurobiologie Hamburg (ZMNH) des Universitätsklinikums Hamburg-Eppendorf (UKE) aufgenommen. Als Teil des Hamburg Center of Neuroscience (HCNS) ergänzt sie Aktivitäten zum Forschungsschwerpunkt Neurowissenschaften am UKE und der Universität Hamburg. Im Rahmen von sieben Teilprojekten erforschen Wissenschaftler des ZMNH aktivitätsabhängige Mechanismen der strukturellen und funktionellen Modifizierbarkeit von Synapsen auf molekularer und zellulärer Ebene (Abb. 1). Mittels optogenetischer Verfahren soll eine Brücke zwischen molekularer Synapsenforschung und der systemischen Untersuchung neuronaler Netzwerke und kognitiver Leistungen wie Lernen und Erinnerung entstehen. Die Aufklärung der molekularen Mechanismen, die synaptischer Plastizität zugrunde liegen, soll langfristig zum besseren Verständnis von Erkrankungen des Nervensystems und kognitiver Störungen (z. B. Demenzen) beitragen.

Die molekularen Komponenten einer Synapse sind durch Diffusion und aktiven Transport ständig in Bewegung und unterliegen einem schnellen *Turnover*. Eine zentrale Frage der FOR 2419 ist, wie ein solch dynamisches System stabile neuronale Verschaltungen und langfristige

Gedächtnisprozesse gewährleisten kann. Auf molekularer Ebene sollen Mechanismen untersucht werden, die synaptische Strukturen stabilisieren und dazu beitragen, dass plastische Prozesse langfristige Verhaltensänderungen bewirken können. Ein besonderer Fokus liegt hierbei auf subzellulär agierenden aktivitätsabhängigen Regulationsmechanismen für die Stabilisierung einzelner und kooperierender glutamaterger Synapsen.

Die Teilprojekte der FOR 2419 umfassen eng miteinander verknüpfte Aspekte synaptischer Plastizität. Durch Kombination moderner zellbiologischer, elektrophysiologischer und optogenetischer Methoden mit *State-of-the-Art* Mikroskopie-Techniken (Elektronenmikroskopie hochdruckgefrorener Präparate, dSTORM, FRAP, konfokale Spinning Disk-Mikroskopie, Zwei-Photonen-Mikroskopie und TIRF) eröffnen sich methodische Ansätze, die vor einigen Jahren in dieser Form noch nicht möglich waren. Im Einzelnen sollen folgende Aspekte näher untersucht werden:

- Spezifität des aktivitätsabhängigen Zytoskelett-gebundenen Transports von synaptischen Komponenten im postsynaptischen Kompartiment
- Rolle des endoplasmatischen Retikulums für die strukturelle Stabilität und Langzeitplastizität von Synapsen
- Änderungen der synaptischen Feinstruktur bei Langzeitpotenzierung (LTP)

- Einfluss von spezifischen Aktivitätsmustern auf die Lebensdauer und Stärke von Synapsen sowie die Konnektivität neuronaler Netzwerke

Der permanente Umsatz von Neurotransmitter-Rezeptoren, Elementen des Zytoskeletts und postsynaptischen Gerüst- und Signalmolekülen ist Teil eines komplexen

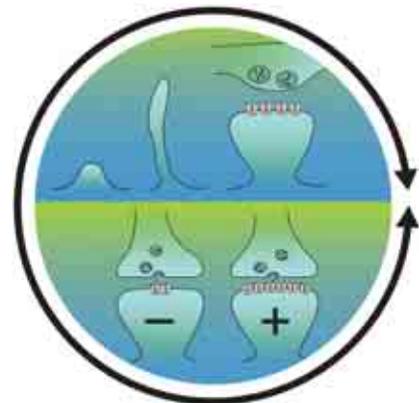


Abb. 1 ▲ Synaptische Plastizität, die Fähigkeit von Synapsen ihre Stärke zu verändern, kann zum Beispiel durch Langzeitpotenzierung (LTP) induziert werden, ein zelluläres Modell für Lernen und Gedächtnis. Synaptische Veränderungen beinhalten unter anderem strukturelle Modifikationen (*oben*). Durch das Auswachsen und die Reifung dendritischer Dornen können neue funktionelle synaptische Kontaktstellen gebildet werden. Alternativ führen funktionelle Modifikationen zum Beispiel zur Anreicherung postsynaptischer Neurotransmitter-Rezeptoren an bestehenden Synapsen (*unten*). Dies kann die synaptische Transmission erhöhen (+)

dynamischen Gleichgewichts für die Anlieferung, die Entfernung und das Recycling synaptischer Komponenten bei plastischen Prozessen. Nach der *Synaptic Tagging* Hypothese werden Synapsen, die zuvor aktiv an Lernprozessen beteiligt waren, gegenüber naiven Synapsen bevorzugt mit plastizitätsrelevanten Produkten (PRPs) versorgt. Ein zellbiologischer Ansatz innerhalb der FOR 2419 fokussiert deshalb auf Transportmechanismen, die exzitatorische *Spine*-Synapsen über Mikrotubuli und Aktinfilamente beliefern. Generell erfolgt die Regulation von subzellulärem Transport über die Kombination von Proteinen in *Motor-Cargo*-Transportkomplexen, über Mikrotubuli- und Aktin-Bindeproteine, und über posttranslationale Modifikationen (PTMs) von Tubulin. In der FOR 2419 werden alle diese Ebenen der Transportregulation beleuchtet. Während die Emmy-Noether-Gruppe Mikhaylova mithilfe von hochauflösender Zeitraffer-Mikroskopie (dSTORM, STED) die Dynamik molekularer Motoren der Kinesin-, Dynein- und Myosin-Familien untersucht [2], manipuliert das Projekt Kneussel durch *knock-in* Mausmodelle bestimmte Tubulin PTMs, die in Abhängigkeit neuronaler Aktivität zur Modifikation von Mikrotubuli beitragen. Diese PTM-Muster, die auch als „Tubulin Code“ bekannt sind, markieren Mikrotubuli und könnten einzelnen Transportwegen auf diese Weise eine Identität bzw. Spezifität vermitteln. In den Projekten der Nachwuchsgruppen Wagner und Calderon de Anda werden darüber hinaus synaptische Myosin-Motoren untersucht [3], die bisher kaum funktionell beschrieben sind. Die Rolle von Kalziumsignalen für Transportvorgänge ist hierbei von großer Bedeutung. Ebenso ist die Kinasen TAO2, die mit Autismus-Spektrum-Störungen (ASD) und Schizophrenie assoziiert wurde und mit Myosin interagiert, ein zentrales Thema dieser Untersuchungen. Alle Projekte verbinden zellbiologische Fragen mit Mausmodellen, um die jeweiligen molekularen Komponenten in Zusammenhang von Netzwerkplastizität, Lernen und Gedächtnis *in vivo* betrachten zu können.

FOR 2419 Wissenschaftlerinnen und Wissenschaftler setzen einen weiteren Schwerpunkt auf die Rolle des endoplasmatischen Retikulums (ER), ein zentrales Organell in dendritischen *Spines*. Wie

von Wagner und Kollegen gezeigt, wird ER über Myosin aktiv in *Spines* transportiert [5], seine funktionelle Rolle für synaptische Plastizität ist allerdings weitgehend unklar. Das Projekt Oertner konnte bereits nachweisen, dass ausschließlich ER-positive *Spines* an einer bestimmten Form der Langzeitdepression (LTD) beteiligt sind. Mithilfe optogenetischer Stimulation soll nun geklärt werden, inwieweit das transiente Auftreten von ER an bestimmten *Spine*-Synapsen eine Form von Metaplastizität vermitteln könnte [1, 6]. Dazu wird 2-Photonen-Kalzium-Imaging mit molekularen Ansätzen anderer FOR 2419 Projekte kombiniert. Eine Ergänzung der oben genannten Fragestellungen und Methoden wird über das Projekt Frotscher eingebracht. Die neue Technik des Hochdruckgefrierens erlaubt es, Gefrierschäden an Zellen und Geweben deutlich zu minimieren. Mittels Immunogold-Elektronenmikroskopie hochdruckgefrorener Präparate sollen strukturelle Veränderungen an Synapsen auf diese Weise in neuer Qualität dargestellt werden [4]. Besonderes Interesse gilt dabei dem Protein Synaptopodin, das ER-Strukturen in *Spine* Synapsen stabilisiert.

Aufgrund der Komplexität synaptischer Komponenten fokussiert die Untersuchung molekularer Mechanismen von Plastizität/Stabilität in diesem DFG-Netzwerk auf beispielhafte Modelle, um grundsätzliche Prinzipien und Mechanismen zu erarbeiten. Alle Projekte konzentrieren sich auf die exzitatorische Postsynapse und untersuchen AMPA-Rezeptoren sowie ER-Strukturen mit komplementären Fragen und experimentellen Ansätzen. Ein darüber hinausgehendes Projekt, welches die Lebenszeit dendritischer *Spines* untersucht, ergänzt diesen Ansatz und verbindet die molekularen Ansätze mit einer Analyse der Verschaltung im neuronalen Netzwerk. Gee und Wiegert kombinieren optogenetische, physiologische und bildgebende Methoden, um zu verstehen, ob die synaptische Lebensdauer durch Änderungen der synaptischen Stärke beeinflusst wird oder davon unabhängig ist.

Das DFG Netzwerk FOR 2419 wird vom 6.–10. Mai 2017 im Rahmen der Hamburger Blankenese-Konferenzen ein internationales Meeting zum Thema „Plastizität versus Stabilität“ mitgestalten.

Literatur

1. Adamantidis A, Arber S, Bains JS, Bamberg E, Bonci A, Buzsáki G, Cardin JA, Costa RM, Dan Y, Goda Y, Graybiel AM, Häusser M, Hegemann P, Huguenard JR, Insel TR, Janak PH, Johnston D, Josselyn SA, Koch C, Kreitzer AC, Lüscher C, Malenka RC, Miesenböck G, Nagel G, Roska B, Schnitzer MJ, Shenoy KV, Soltesz I, Sternson SM, Tsien RW, Tsien RY, Turriano GG, Tye KM, Wilson RI (2015) Optogenetics: 10 years after ChR2 in neurons—views from the community. *Nat Neurosci* 18(9):1202–1212
2. Kapitein LC, Hoogenraad CC (2015) Building the neuronal Microtubule Cytoskeleton. *Neuron* 87(3):492–506
3. Kneussel M, Wagner W (2013) Myosin motors at neuronal synapses: drivers of membrane transport and actin dynamics. *Nat Rev Neurosci* 14:233–247
4. Studer D, Zhao S, Chai X, Jonas P, Graber W, Nestel S, Frotscher M (2014) Capture of activity-induced ultrastructural changes at synapses by high-pressure freezing of brain tissue. *Nat Protoc* 9(6):1480–1495
5. Wagner W, Brenowitz SD, Hammer JA 3rd (2011) Myosin-Va transports the endoplasmic reticulum into the dendritic spines of Purkinje neurons. *Nat Cell Biol* 13(1):40–48
6. Wiegert JS, Oertner TG (2013) Long-term depression triggers the selective elimination of weakly integrated synapses. *Proc Natl Acad Sci USA* 110(47):E4510–E4519

Korrespondenzadresse



Prof. Dr. Matthias Kneussel

Sprecher FOR 2419:
 Institut für Molekulare Neurogenetik
 Zentrum für Molekulare Neurobiologie (ZMNH)
 Universitätsklinikum
 Hamburg-Eppendorf
 Falkenried 94
 20251 Hamburg
 Tel.: +49 40 741056275
 Fax: +49 40 741057700
 E-Mail:
 matthias.kneussel@zmnh.uni-hamburg.de



Prof. Dr. Thomas Oertner

Co-Sprecher FOR 2419:
 Institut für Synaptische Physiologie
 Zentrum für Molekulare Neurobiologie (ZMNH)
 Universitätsklinikum
 Hamburg-Eppendorf
 Falkenried 94
 20251 Hamburg
 Tel.: +49 40 741058228
 Fax: +49 40 741058364
 E-Mail:
 thomas.oertner@zmnh.uni-hamburg.de

50 Schlüsselideen Hirnforschung

Besprochen von Anja Hoffmann, Bayer Pharma AG, Clinical Sciences, 13353 Berlin

Die Menge der populärwissenschaftlichen Literatur zur Hirnforschung an sich und zu den verschiedensten Teilgebieten der Neurowissenschaften nimmt in den letzten Jahren – zumindest gefühlt – exponentiell zu. Allein zum Schlagwort „Hirnforschung“ werden von einem bekannten Internet-Buchversand fast 1300 Treffer angezeigt. Je nach Verlag und Programm werden unterschiedliche Zielgruppen adressiert, und es gibt mittlerweile Bücher auf nahezu allen Niveaus und in den unterschiedlichsten Stilrichtungen. Einige davon sind auch hier in den letzten Jahren vorgestellt worden.

„50 Schlüsselideen – Hirnforschung“ reiht sich in dieses Spektrum ein. Es ist Teil der „50 ideas you really need to know series“, in der jeweils 50 Konzepte eines Fachgebietes beschrieben werden. Die original in Englisch bei Quercus Publishing erschienene Serie umfasst sowohl unterschiedliche naturwissenschaftliche Bereiche wie z. B. Mathematik, Physik und Chemie als auch Themen aus Kunst und Kultur (Architektur, Literatur) oder Politik und Management. Bei Springer Spektrum sind diese in deutscher Übersetzung zu erhalten. Der Autor des vorliegenden Buches, Moheb Constandi, ist Wissenschaftsjournalist mit neurowissenschaftlichem Hintergrund. Er schreibt u. a. beim Guardian den Blog „Neurophilosophy“, in dem er aktuelle wissenschaftliche Erkenntnisse erklärt und kommentiert. Die „50 Schlüsselideen“ sind sein erstes Buch.

Der 205-seitige Hardcover-Band gliedert sich dem Titel entsprechend in 50 Kapitel aus sechs Bereichen: „Struktur und Funktion des Nervensystems“, „Unser Gehirn, unser ich“, „Denkprozesse“, „Das dynamische Gehirn“, „Dogmenbrüche“, „Neue Techniken und Herausforderungen“. Jedes Kapitel widmet sich einem Thema, das auf zwei Doppelseiten näher

erläutert wird. Es enthält auf der ersten Doppelseite am unteren Rand eine Zeitleiste, auf der die wesentlichen Ereignisse, z. B. Entdeckungen im Zusammenhang mit dem Thema, im zeitlichen Ablauf dargestellt sind. Der Text selber beginnt mit einer Kurzzusammenfassung, die die wesentlichen Punkte vorwegnimmt. Es folgt der Haupttext, der mit ein, manchmal zwei eingeschobenen Boxen zu einem erklärenden Unterthema ergänzt und von ein bis zwei passenden Zitaten aufgelockert wird. Abgeschlossen wird das Kapitel mit einer Kurzaussage „Worum es geht“. Schemazeichnungen oder Bilder werden vereinzelt und in sehr einfacher Form zur Illustrierung hinzugefügt. Ein zweiseitiges Glossar am Ende des Buches nimmt ausgewählte Begriffe mit einer kurzen Erklärung noch einmal auf.

Die Themenbereiche an sich und die Texte innerhalb eines Bereiches bauen – wo möglich – aufeinander auf. So beginnt der Abschnitt „Das dynamische Gehirn“ mit der Entwicklung des Gehirns im Rahmen des Themas „Zellwanderung und axonale Wegfindung“, es werden „Neuroplastizität“ und „Adoleszenz“ besprochen, und der Bereich endet mit Darstellungen zum „alternde[n] Gehirn“ und zur „Neurodegeneration“. Das Spektrum der insgesamt vorgestellten Konzepte reicht von der Zellbiologie und Neurophysiologie (z. B. „Synaptisches Pruning“, „Epigenetik“, „Neuronale Stammzellen“), Neuropsychologie (z. B. „Verkörperte Kognition“, „Persönlichkeit“) und Klinik (z. B. „Hirngeschädigte Patienten“) bis hin zu Schnittstellen mit anderen Bereichen wie Informatik oder Gesetzgebung (z. B. „Hirnstimulation“, „Neuroethik“). Generell werden sowohl bereits lang etablierte Konzepte wie auch erst kürzlich entwickelte Theorien und neue Entwicklungen aufgenommen.

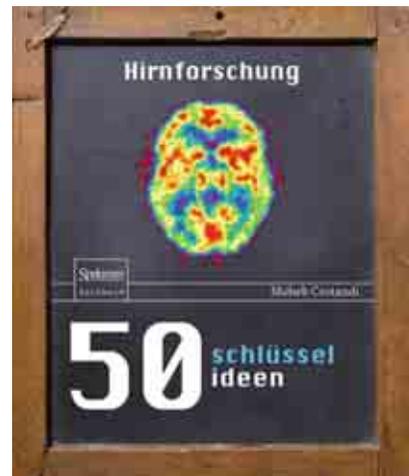
Wie ordnet sich dieses Buch nun in das oben beschriebene Spektrum der bereits existierenden Hirnforschungsbücher ein? Für welche Zielgruppe ist es geeignet? Der

Verlag selbst bewirbt es als „ideales Buch, um die Ergebnisse der Hirnforschung und Neurowissenschaften zu entdecken bzw. wiederzuentdecken.“ Es ist sicherlich ein Buch, welches wichtige Ideen der Neurowissenschaften kenntnisreich vorstellt, und es ist bemerkenswert, dass es dem Autor so gut gelungen ist, diese durchgängig in derselben überschaubaren und gut verständlichen Form zusammenzufassen, dabei aber auch verschiedene Positionen und Kritikpunkte nicht auszusparen. Dem Anspruch, bestimmten „fantastische[n] Vorstellungen“ den tatsächlichen Stand der Wissenschaft gegenüberzustellen und auch Grenzen unserer Kenntnisse aufzuzeigen, wird das Buch überwiegend gerecht. Hinsichtlich seiner Eignung für komplette Neueinsteiger bin ich mir nicht sicher: An einigen Stellen werden Abkürzungen oder Fachbegriffe nicht eingeführt oder erklärt, und ich hatte mitunter den Eindruck, dass etwas mehr Zeichnungen oder Bilder bei dem einen oder anderen Thema für das Verständnis hilfreich sein könnten. Auch werden bei einigen wenigen Sachverhalten Theorien für mein Empfinden nicht ganz ausgewogen dargestellt. Allerdings kann man dem entgegenhalten, dass es bei diesen Themen auch in der Fachwelt selbst keine einheitliche Meinung gibt und somit ein solches Buch vielleicht nicht in allen Kapiteln durchweg die Einschätzung der jeweiligen Fachleser treffen kann.

Durch die Knappheit und Schlüssigkeit der Darstellung bleibt das Buch insgesamt leicht lesbar. Der Leser kann sich prinzipiell auch nur gezielt zu einzelnen Themen informieren, denn bei einer gewissen Vorkenntnis sind die Kapitel unabhängig voneinander lesbar. Insofern hat das Buch fast etwas von einem kleinen Kompendium. Hierzu fehlt aber, und das ist für mich tatsächlich ein großes Manko, der Verweis auf weiterführende Literatur. Es gibt weder Quellennachweise noch Vorschläge, wo man die vorgestellten Themen vertiefen könnte, sodass

der Leser, wenn ihm die Kurzvorstellung gefallen hat, auf sich selbst gestellt bleibt. Das finde ich sehr schade, denn die (erwünschte) Konsequenz einer gelungenen Hinführung wäre doch genau dies: Dass sich der Leser tatsächlich weitergehend für ein Thema interessiert und sich genauer informieren möchte. Davon abgesehen halte ich das Buch aber für eine gelungene Übersicht über aktuelle Konzepte und Ideen der Neurowissenschaften.

Moheb Costandi
50 Schlüsselideen Hirnforschung
Aus dem Englischen übersetzt
von Monika Niehaus-Osterloh
Springer Spektrum Verlag Berlin 2015
Hardcover gebunden, 208 S.
ISBN 978-3-662-44190-9
Preis: 16,99 € (D) | 17,47 € (A) |
CHF 21.50



 Springer Spektrum

springer-spektrum.de

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

Neuroforum 2016 · 22:64–66
DOI 10.1007/s12269-016-0043-7
© Springer-Verlag Berlin Heidelberg 2016

Einladung zur Mitgliederversammlung während des FENS Forum 2016 in Kopenhagen (2. – 6. Juli 2016)

Termin: Sonntag, 3. Juli 2016,
18:45–21:30 Uhr, Bela Center
Kopenhagen

Vorläufige Tagesordnung:

1. Begrüßung durch den Präsidenten
2. Bestätigung des Protokolls der letzten Mitgliederversammlung

3. Bericht des Schatzmeisters
4. Mitteilungen
5. Aktivitäten der Gesellschaft
6. Verschiedenes

Vorschläge für weitere Tagesordnungspunkte müssen **bis spätestens 15. Juni 2016** bei der Geschäftsstelle eingegangen sein.



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

Fortbildungsprogramme der NWG 2016 und 2017

Die Mitarbeit der Mitglieder ist gefragt

Es ist wieder Zeit, Vorschläge für die Methodenkurse und die Lehrerfortbildungen der NWG zu sammeln. Diese sind seit Langem eine feste Einrichtung und erfreuen sich großer Beliebtheit. Wir möchten die Mitglieder der NWG auffordern, derartige Kurse, für die die NWG eine finanzielle Unterstützung bereitstellt, im kommenden Jahr anzubieten.

Für die Methodenkurse stellt die NWG 125 € pro teilnehmenden NWG-Mit-

glied und 62,50 € pro teilnehmenden Nicht-Mitglied bis zu einer maximalen Höhe von 2500 € pro Kurs zur Verfügung. Die Lehrerfortbildungsveranstaltungen werden mit einem Betrag in Höhe von maximal 250 € pro Veranstaltung unterstützt.

Beide Programme werden mit einem gedruckten Plakat bzw. gedruckten Flyern im Spätsommer des Vorjahres angekündigt. Das Lehrerfortbildungsprogramm erstreckt sich über ein Schuljahr, also von September 2016 bis Juni 2017, das Methodenkursprogramm über das Kalenderjahr 2017.



Einsendeschluss für Angebote ist Montag, der 4. Juli 2016.

Details können bei der Geschäftsstelle der NWG erfragt werden (gibson@mdc-berlin.de).

Weitere Informationen:

Methodenkurse 2016: <http://nwg.glia.mdc-berlin.de/de/courses/method/2016/>
Lehrerfortbildungen 2015/2106: <http://nwg.glia.mdc-berlin.de/de/courses/education/2016/>

Göttinger Tagung der Neurowissenschaftlichen Gesellschaft 2017

Anfang März 2016 traf sich das Programmkomitee der Göttinger Tagung 2017 und wählte aus über 80 eingegangenen Vorschlägen 35 Symposien aus. Ein weiteres Symposium wird sich aus Teilnehmerbeiträgen zusammensetzen.

Zudem haben studentische Teilnehmer, also junge Wissenschaftler vor Abschluss der Promotion, die Möglichkeit, in den Symposien einen Kurzvortrag zu halten. In jedem Symposium sind dafür

zwei Slots vorgesehen. Die Bewerbung für diese Slots erfolgt im Rahmen der Registrierung und Abstract-Einreichung für die Tagung.

Die Deadline für Registrierung und Abstract-Einreichung ist der 4. Oktober 2016.

Das Webformular dafür wird ab Mitte August 2016 zur Verfügung stehen.



Vorläufiger Zeitplan:

**Mittwoch, 22. März 2017,
14:30–16:30**

1. Giovanni C. Galizia (Konstanz),
Sigrun Korsching (Köln)
**Olfactory processing and behavior
across the vertebrate/insect divide:
communalities and differences**

2. Jochen Meier (Braunschweig),
Günter Schwarz (Köln)
Mechanisms of neuronal and synaptic plasticity in epilepsy

3. Wolfgang Wagner (Hamburg),
Marina Mikhaylova (Hamburg)
Molecular mechanisms of cargo and organelle transport in neurons

4. Victor Tarabykin (Berlin),
Christian Rosenmund (Berlin)
Neuronal circuit wiring in development

5. Andreas Hess (Erlangen),
Goldschmidt Jürgen (Magdeburg)
Trends in small-animal neuroimaging: assessing functional connectivity of the whole brain

6. Denise Manahan-Vaughan (Bochum),
Kate Jeffery (London)
Facets of spatial information processing

**Donnerstag, 23. März 2017,
11:30–13:30**

7. Ricarda Diem (Heidelberg),
Sarah Williams (Heidelberg)
Calcium homeostasis in neuroinflammation and -degeneration: New targets for therapy of multiple sclerosis?

8. Pamela Menegazzi (Würzburg),
Dirk Rieger (Würzburg),
Koustubh Vaze (Würzburg)
Neuronal circuits underlying biological timekeeping

9. Benjamin Cooper (Göttingen),
Cordelia Imig (Göttingen)
Correlating synaptic structure and plasticity at the nanoscale

10. Andreas Draguhn (Heidelberg),
Hannah Monyer (Heidelberg)
How single neuron properties determine network dynamics

11. Jutta Engel (Homburg),
Eckhard Friauf (Kaiserslautern)
How hearing happens: speed, precision and sensitivity

12. Julien Vezoli (Frankfurt/M.),
Georgios Michalareas (Frankfurt/M.)
Structural and functional implementation of bottom-up and top-down influences in the primate brain

**Donnerstag, 23. März 2017,
14:30–16:30**

13. Rohini Kuner (Heidelberg)
Neural circuits of pain

14. Stefan Hallermann (Leipzig)
Tuning ion channels, myelin, and synapses for rapid axonal signaling

15. Davide de Pietri Tonelli (Genoa),
Gerhard Schrott (Marburg),
Hermona Soreq (Jerusalem),
Carlos Pflitzsimons (Amsterdam)
Emerging complexity and functions of microRNAs-dependent regulation in neuroscience

16. Nico Posnien (Göttingen),
Max Stephen Farnworth (Göttingen)
The evolutionary diversity of nervous system development – from worms to humans

17. Ricarda Scheiner (Würzburg),
Sylvia Anton (Angers, Frankreich)
Experience-dependent plasticity in chemosensation

18. Markus Rothmel (Aachen),
Wolfgang Kelsch (Mannheim)
Computations – from sensations to decisions

Freitag, 24. März 2017, 11:30–13:30

19. Aron Weller (Ramat-Gan, Israel),
Noam Meiri (Bet-Dagan, Israel)
Epigenetic mechanisms of behavior and physiological regulation

20. Kei Ito (Köln),
Ansgar Büschges (Köln)
Common ground plan of the insect brain architecture

21. Til Ole Bergmann (Tübingen),
Jan Born (Tübingen)
System memory consolidation during sleep (TR-SFB 654 „Plasticity & Sleep“)

22. Josef Priller (Berlin),
Marco Prinz (Freiburg)
From monocytes to microglia – conditions influencing the fate of myeloid cells in the brain

23. Andreas Thum (Konstanz),
Michael Pankratz (Bonn)
Comparative connectomics: Recent approaches and functional implications

24. Breaking News

Freitag, 24. März 2017, 14:30–16:30

25. Elke Edelmann (Magdeburg),
Volkmar Leßmann (Magdeburg)
Spike timing-dependent plasticity: from functions in circuits towards possible treatment of humans (SFB779)

26. Anna Fejtová (Magdeburg),
Martin Heine (Magdeburg)
New insights into functional and molecular dynamics of presynaptic calcium channels

27. Trynke de Jong (Regensburg),
Marijn van Wingerden (Düsseldorf)
The neuroscience of good and evil: translational insights into pro- and antisocial decision-making.

28. Stephanie Griemsmann (Düsseldorf),
Felix Beyer (Düsseldorf)
Glial – all the same? Increasing evidence for glial heterogeneity (SPP1757)

29. Tatiana Korotkova (Berlin),
Antoine Adamantidis (Bern)
To eat? To sleep? To run? Coordination of innate behaviors by hypothalamic circuits

30. Mark Schnitzer (München),
Arthur Konnerth (München)
**Illuminating normal and diseased
brain function with in vivo
fluorescence imaging**

Samstag, 25. März, 11:30–13:30

31. Petra Henrich-Noack (Magdeburg),
Ingolf E. Blasig (Berlin),
Gert Fricker (Heidelberg)
**Transport mechanisms at the blood-
brain barrier**

32. Peter G. Falkai (München),
Thomas G. Schulze (München)
**The longitudinal course of psychosis
– clinical and neurobiological aspects**

33. Martin Greschner (Oldenburg),
Tim Gollisch (Göttingen)
**The multiple neural codes of the
retina**

34. Ralf Linker (Erlangen),
Martin Stangel (Hannover)
Glial cells in de- and remyelination

35. Siegrid Löwel (Göttingen),
Oliver Schlüter (Pittsburgh, USA)
**Use it or lose it – cellular and
molecular mechanisms of synapse
remodeling in developmental
plasticity**

36. Joachim Schmidt (Köln),
Abdel ElManira (Stockholm, Sweden)
**Novel local mechanisms of motor
control**

NWG-Reisestipendien für das FENS Forum 2016 in Kopenhagen vergeben



Aus den zahlreichen Bewerbungen aus In- und Ausland wurden 20 Kandidaten für ein Reisestipendium für die Teilnahme am FENS Forum 2016 in Dänemark ausgewählt.

1. Basilio, Bernadette (Italy)
2. Blanquie, Oriane (Germany)
3. Herde, Michel (Germany)
4. Holtfrerich, Sarah (Germany)
5. Iobbi, Cristina (Germany)
6. Kramer, Anna (Germany)
7. Moro, Federico (Italy)
8. Munoz-Manchado, Ana (Sweden)
9. Napieczynska, Hanna (Germany)
10. Radic, Tijana (Germany)
11. Reimers, Luise (Germany)
12. Reinhardt, Sven (Germany)
13. Richter, Anni (Germany)
14. Rosskoth-Kuhl, Nicole (Germany)
15. Scheiblich, Hannah (UK)
16. Terzi, Firat (Germany)
17. Villar Pique, Anna (Germany)
18. Wagner, Katharina (UK)
19. Wostradowski, Tanja (Germany)
20. Wrosch, Jana Katharina (Germany)

Herzlichen Glückwunsch!

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

SOCIETY OF NEUROSCIENTISTS OF AFRICA

13TH INTERNATIONAL MEETING 2017







Call for Symposia Proposals

The Programme Committee will establish the scientific programme of the SONA 2017 meeting on the basis of proposals submitted from all over the world.

15 symposia will be selected based on scientific merit and subject relevance. Symposia have a duration of 1.5 or 2 hours and must address scientific issues around a coherent theme of interest to a broad audience.

Preference will be given to symposia that maximise speaker diversity and gender equality. Each symposium must reserve **at least one speaker slot to be filled from selected abstracts**. A number of partial travel scholarships will be available. Submit at www.sona2017.org/registration/

We also invite **nominations for the James K Kimani lecture**, to be held by a leading African Neuroscientist under the age of 45. See website for details.

Confirmed Plenary Speakers

- Tim Bliss (Crick Institute, UK)
- Leslie Vosshall (Rockefeller, USA)
- Larry Swanson (USC, USA)
- Andrea Brand (Cambridge, UK)
- Abdul Mohamed (Karolinska, Sweden)
- Marina Bentivoglio (Verona, Italy)
- Axel Borst (MPI Brain Res., Germany)
- Sten Grillner (Karolinska, Sweden)
- Pierre Magistretti (EPFL, Switzerland)

Venue: Imperial Resort Beach Hotel, Entebbe, Uganda

Dates: June 11-14th 2017

Deadline: July 15th 2016



www.SONA2017.org

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

(Bescheinigung anbei)

ja nein

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



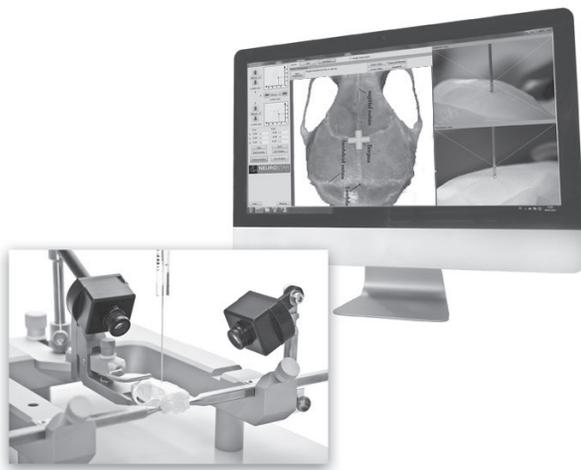
- Ultraprecise Nanoinjection
- Wireless Injection Control
- *In Vitro* or *In Vivo* Experiments
- PC and Smartphone Control

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