

Robot Stereotaxy

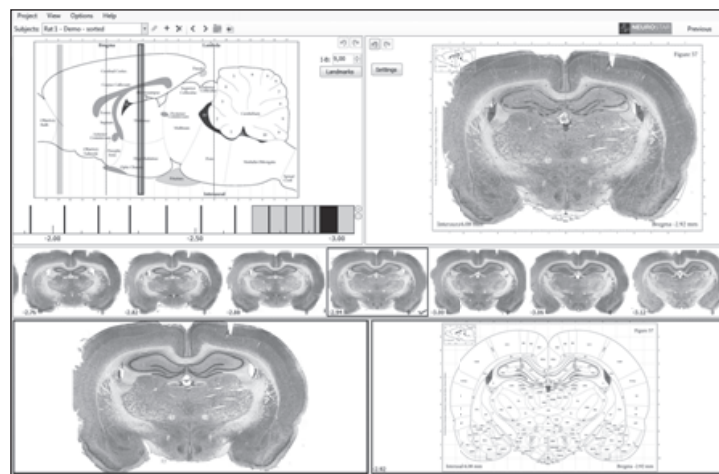
Drill & Microinjection Robot • Drill & Glass Capillary Robot • Drill & Probe Holder Robot
Microinjection Robot • Nanoinjection Robot • Optogenetics Robot • Drill Robot • Smart BregmaFinder



- Atlas Integration
- Head Tilt Correction
- Brain Size Correction
- Autostop Drilling
- Automated Craniotomy
- No Tool Exchange
- High Throughput Drill & Inject
- Multiple Animal Procedures
- Multisite Injections

HistoMatch

Dedicated software tool for precise matching between histology slices and atlas sections increases confidence in the reconstruction procedure



- Automated export of histology slices into a sorted set of digital image files
- Straightforward identification and assignment of the histology slices that best fit to the given atlas sections for the brain region of interest
- Versatile tools for fine adjustment/tuning between histology slices and atlas sections (translation, rotation, stretching, shrinking, scaling)
- Histology slices and atlas sections are shown superimposed as a result of the matching procedure

Neurostar GmbH • Kählerweg 1 • 72072 Tübingen • Germany
www.neurostar.de • info@neurostar.de • +49 7071 770 44 60



Band 22 • Heft 3 • September 2016

Perspektiven der Hirnforschung

Neuroforum

Organ der Neurowissenschaftlichen Gesellschaft

Themenheft „Computational Connectomics“

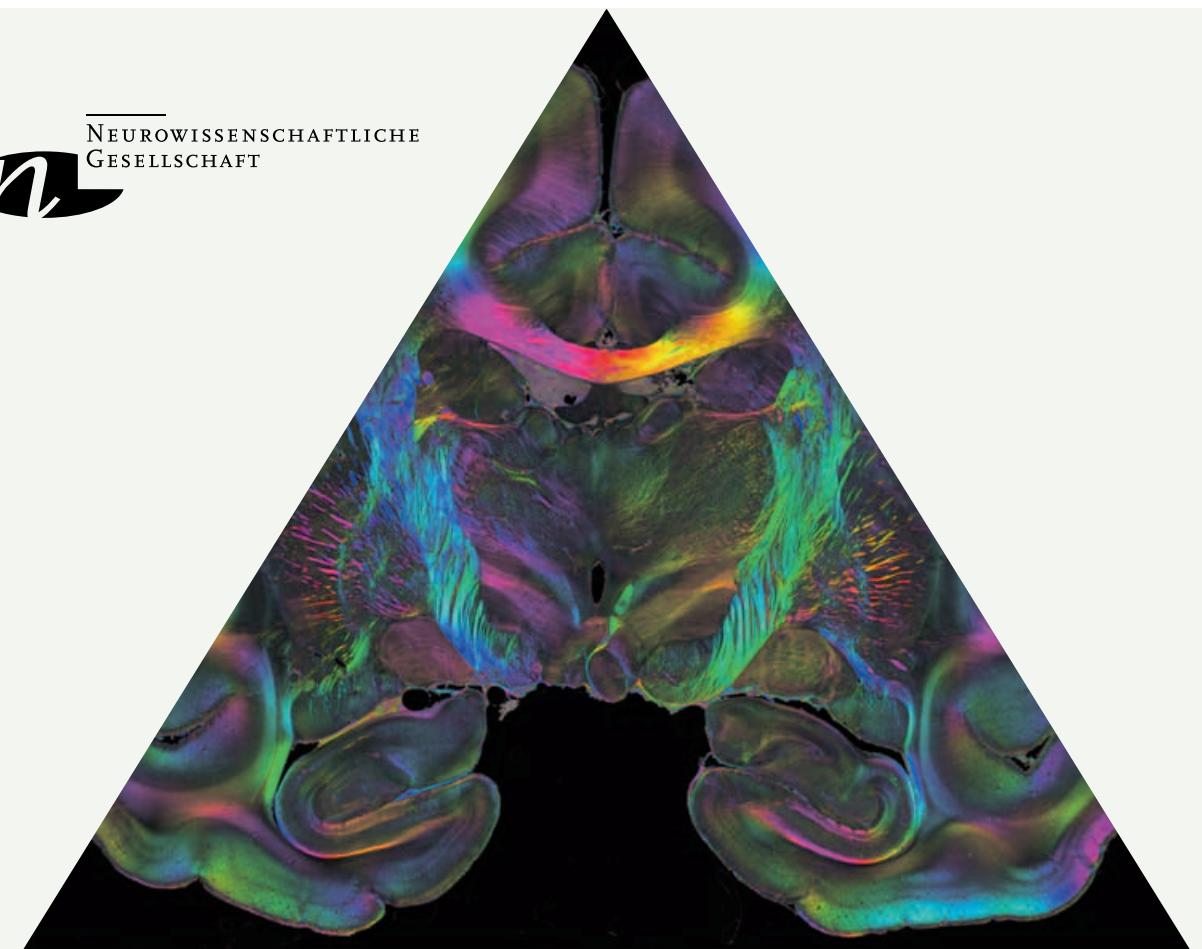
Konnektomik mit zellulärer Präzision
Das dynamische Konnektom

Connectomics: die Notwendigkeit von vergleichenden Studien

Konnektivität und kortikale Architektur

Verknüpfung von Struktur und Aktivität im menschlichen Gehirn: Theorien helfen, aus komplexen Daten Wissen zu generieren

NEUROWISSENSCHAFTLICHE
GESELLSCHAFT



www.springer-spektrum.de

Springer Spektrum

Call for Abstracts

Plenary Lectures

- ▶ Opening Lecture
M. Charles Liberman (Harvard, USA)
Hidden hearing loss:
primary neural degeneration in
the noise-damaged and aging cochlea
- ▶ Zülch Lecture
Elly Nedivi (Cambridge, USA)
Structural plasticity of inhibitory circuits
- ▶ Hertie Foundation Lecture
Winrich Freiwald (New York, USA)
On the neural machinery for face recognition
- ▶ Norbert Elsner Lecture
Uwe Homberg (Marburg, Germany)
Neurobiology of spatial orientation in insects
- ▶ Roger Eckert Lecture
David Julius (San Francisco, USA)
Understanding pain sensation:
from physiology to atomic structure
- ▶ Ernst Florey Lecture
Detlev Arendt (Heidelberg, Germany)
Evolution of neurons and nervous systems:
a cell type perspective
- ▶ Otto Creutzfeldt Lecture
Monica Di Luca (Milan, Italy)
Encoding synaptic signals
into gene expression:
a role in brain physiology and diseases

Deadline: October 4, 2016

Twelfth Göttingen Meeting of the German Neuroscience Society

www.nwg-goettingen.de/2017

March 22–25, 2017

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

Registration, Abstract Submission, and Exhibition

The Deadline for submission of
poster abstracts and early registration
is October 4, 2016. For Information
on abstract submission and registration
please visit the meeting's website:
<http://www.nwg-goettingen.de/2017>

Neurowissenschaftliche Gesellschaft e.V.

Max Delbrück Center for
Molecular Medicine
Stefanie Korthals / Meino Gibson
Robert Roessle Str. 10
13125 Berlin
Phone: +49 30 9406 3127
Fax: +49 30 9406 2813
E-Mail: korthals@mdc-berlin.de;
gibson@mdc-berlin.de
<http://nwg.glia.mdc-berlin.de>

Chair

Prof. Dr. Hans-Joachim Pflüger

Local Organizer

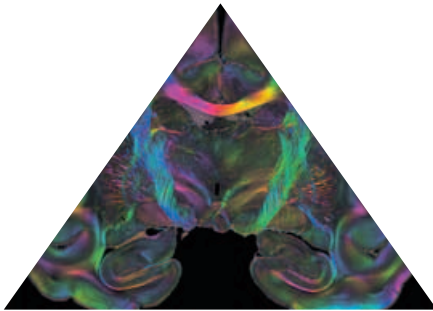
Prof. Dr. Martin Göpfert
Universität Göttingen
Zelluläre Neurobiologie
Julia-Lermontowa-Weg 3
37077 Göttingen
mgoepfe@gwdg.de

Stipends

The German Neuroscience Society provides
stipends for young qualified investigators.
The deadline for application is October 4, 2016.

Applications must be submitted via the website
of the German Neuroscience Society including

- a short CV
- a copy of the abstract
- a list of publications
- a letter of recommendation from a senior scientist



Darstellung der Faserbahnarchitektur mit 3D-PLI im Gehirn der grünen Meerkatze (Schnittdicke: 60 µm) (s. Artikel von Claus C. Hilgetag und Katrin Amunts)



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)

Themenheft „Computational Connectomics“

Gastherausgeber: Jochen Triesch · Claus C. Hilgetag

Editorial

J. Triesch · C. C. Hilgetag

67 Computational Connectomics

Übersichtsartikel

M. Helmstaedter

69 Konnektomik mit zellulärer Präzision. Zum Stand der Erkenntnisse Connectomics at cellular precision. An update

S. Rumpel · J. Triesch

73 Das dynamische Konnektom The dynamic connectome

G. Laurent

80 Connectomics: die Notwendigkeit von vergleichenden Studien Connectomics: a need for comparative studies

C. C. Hilgetag · K. Amunts

83 Konnektivität und kortikale Architektur Connectivity and cortical architecture

L. Stefanovski · A. Ghani · A. Randal McIntosh · P. Ritter

91 Verknüpfung von Struktur und Aktivität im menschlichen Gehirn: Theorien helfen, aus komplexen Daten Wissen zu generieren Linking connectomics and dynamics in the human brain: Big data need big theories!

Forschungsförderung

D. Chichung Lie

98 DFG-Graduiertenkolleg 2162 „Entwicklung und Vulnerabilität des Zentralnervensystems“

Rezension

100 Evolution, Denken, Kultur

Nachrichten

102 Protokoll der Mitgliederversammlung Sonnabend, 03. Juli 2016

104 Jugend forscht – Sonderpreis der Neurowissenschaftlichen Gesellschaft 2016

105 Kursprogramm 2017 der Neurowissenschaftlichen Gesellschaft e. V.

106 Aufruf zu Kandidatenvorschlägen für Wahl des Vorstands 2017–2019

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

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

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

Bestellungen oder Rückfragen: Springer Customer Service Center GmbH,
Tiergartenstraße 15, 69121 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 einzel-
nen 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 Verarbei-
tung in elektronischen Systemen.

Ausblick

Folgende Beiträge werden für die nächsten Ausgaben von
Neuroforum vorbereitet:

Struktur und Funktion neuronaler Dendriten

Carsten Duch und Stefanie Ryglewski

Essen? Schlafen? Rennen? – Die Koordination angeborenen Verhaltens im lateralen Hypothalamus

Alexey Ponomarenko und Tatiana Korotkova

Musizieren als Neuroplastizitätsmotor

Eckart Altenmüller, Christos I. Ioannou und André Lee



Computational Connectomics

Das Gehirn ist ein komplexes Netzwerk von Milliarden von Nervenzellen, welches die Grundlage unserer sensorischen, motorischen und kognitiven Fähigkeiten bildet. Die Struktur dieses Netzwerks zu verstehen, ist ein wichtiger Schritt auf dem Weg, seine Funktion zu verstehen. In den Neurowissenschaften hat nun das Zeitalter der *Connectomics* begonnen. Ziel dieses Ansatzes ist eine umfassende Beschreibung der physikalischen und funktionellen Kopplungen zwischen allen Elementen des Gehirns. Große internationale Anstrengungen werden unternommen, um die Netzwerkstruktur des Gehirns auf verschiedenen Skalen zu untersuchen: von der detaillierten Konnektivität neuronaler Schaltkreise bis zu makroskopischen Verbindungsmustern zwischen ganzen Hirnarealen. Die Multiskalen-Netzwerkstruktur wird sowohl auf der anatomischen oder strukturellen Ebene als auch auf der funktionellen Ebene studiert, welche durch die Aktivitätsmuster der neuronalen Elemente definiert wird. Da sich sowohl anatomische als auch funktionelle Verbindungsmuster über verschiedene Zeitskalen hinweg verändern, ist auch die Dynamik der Konnektivität und ihr Bezug zu Entwicklung, Lernen, Altern und Krankheit von großer Bedeutung.

Jüngste Verbesserungen der experimentellen Methoden sowie kontinuierliche Fortschritte der Informationstechnologie haben zu verbesserten Rekonstruktionen von lokalen Schaltkreisen auf der Skala von Millimetern sowie von makroskopischen Verbindungsstrukturen zwischen Hirnarealen in unterschiedlichen Spezies geführt. High-throughput Ansätze versprechen, Datensätze von beispielloser Größe in noch nie da gewesener Geschwindigkeit zu produzieren.

Aber genau wie das Entschlüsseln des Genoms nicht bedeutet hat, dass wir nun genetische Netzwerke umfassend verstehen, so wird das Kartieren der Verschaltung des Gehirns nicht notwendigerweise ein Verständnis seiner Funktion implizieren. Um aus den neuen technischen Entwicklungen zur Kartierung der Verschaltung des Gehirns größtmöglichen Nutzen zu ziehen, muss die Verfeinerung experimenteller Techniken von korrespondierenden algorithmischen und theoretischen Fortschritten begleitet werden. In dem Maße, wie die experimentellen Techniken reifen, entsteht hierbei ein wachsender Bedarf, neue rechnergestützte Ansätze zu entwickeln, um die automatisierte Rekonstruktion der Konnektivität aus verschiedenen Datensätzen bildgebender Verfahren zu vereinfachen, um die Kuratierung und die freie (open-access) Verbreitung solch großer Datensätze zu unterstützen, um automatische Analysen komplexer Netzwerkdaten durchzuführen und um Computermodelle und Theorien zu entwickeln, die uns helfen, die Verdrahtung des Gehirns tiefgründig zu verstehen.

Die Deutsche Forschungsgemeinschaft (DFG) hat kürzlich ein neues Schwerpunktprogramm „*Computational Connectomics*“ (SPP 2041) eingerichtet, um sich dieser Herausforderung zu stellen. In diesem Sonderheft besprechen Experten auf dem Gebiet von Connectomics den aktuellen Stand des Gebiets und diskutieren zukünftige Herausforderungen und Chancen. Die Artikel decken ein breites Spektrum ab – von Messungen des Mikrokonnektoms mittels Elektronenmikroskopie bis zur Kartierung des Makrokonnektoms des menschlichen Gehirns. Zusammen geben sie einen aktuellen Überblick über dieses wachsende

Gebiet innerhalb der Neurowissenschaften.

In „Konnektomik mit zellulärer Präzision“ erläutert Helmstaedter den Fortschritt bei der Gewinnung von Schaltplänen lokaler Netzwerke mittels Elektronenmikroskopie. Er beleuchtet die Einsichten in Netzwerkfunktionen, die durch solche Ansätze bereits gewonnen wurden und diskutiert zukünftige Chancen und Herausforderungen. Inwiefern die Verdrahtung kortikaler Schaltkreise in Säugetieren eher zufällig ist, oder ob sie präzise strukturierte Muster enthält, wird als eine zentrale offene Frage des Gebiets formuliert.

Rumpel und Triesch betonen in ihrem Beitrag „Das dynamische Konnektom“ die sehr dynamische Natur des Konnektoms sogar im adulten Gehirn. Die überraschend hohen Raten, mit denen synaptische Verbindungen erzeugt und wieder eingeschmolzen werden, werfen fundamentale Fragen über die Mechanismen des Lernens und die Stabilität von neuronalen Repräsentationen und Langzeitgedächtnisinhalten auf. Die Autoren argumentieren, wie die dynamische Natur des Konnektoms mit stabiler Funktion und Langzeitspeicherung von Erinnerungen vereinbar ist und betonen die Vorzüge einer engen Verzahnung von experimenteller und theoretischer Forschung.

Während substanzielle Anstrengungen im Gebiet der Konnektomik der Untersuchung von Säugergehirnen gewidmet sind, kann durch das Studium von Hirnstrukturen anderer Phyla ebenfalls viel gewonnen werden. In seinem Beitrag „Connectomics: die Notwendigkeit von vergleichenden Studien“ betont Laurent die Vorteile vergleichender Forschung. Er ermuntert uns, die durch

die Evolution hervorgebrachte Vielfalt an Netzwerkmechanismen auszunutzen, wenn wir versuchen, die fundamentalen Prinzipien der Netzwerkfunktion zu identifizieren.

Hilgetag und Amunts geben in „Konnektivität und kortikale Architektur“ einen Überblick über die Beziehungen von makroskopischer Hirnkonnektivität zu anderen Aspekten von Hirnarchitektur, insbesondere der zytoarchitektonischen Differenzierung der Großhirnrinde von Säugetieren. Architektonische Kriterien, wie die Dichte neuronaler Populationen in den unterschiedlichen kortikalen Schichten, haben eine lange Tradition in der neuroanatomischen Kartierung, aber erst die kürzliche Einführung von „big data“-Ansätzen hat die systematische quantitative Charakterisierung und Analyse der Hirnarchitektur möglich gemacht. Die multivariate Analyse von extensiven Architektur- und Konnektivitätsdaten hat eine enge Beziehung zwischen der architektonischen Ähnlichkeit von kortikalen Arealen und Merkmalen der kortikalen Verbindungen ans Licht gebracht. Diese Befunde deuten auf allgemeine Prinzipien hin, welche intrinsische kortikale Schaltkreise und extrinsische kortiko-kortikale Verbindungen miteinander in Beziehung setzen und eine generische Basis für Computermodelle kortikaler Konnektivität darstellen.

Schließlich beleuchten Stefanovski und Kollegen in „Verknüpfung von Struktur und Aktivität im menschlichen Gehirn: Theorien helfen, aus komplexen Daten Wissen zu generieren“ die Aussichten für die Modellierung und Simulation des gesamten menschlichen Gehirns. Die Autoren stellen eine open-source Plattform für diesen Ansatz vor: The Virtual Brain. Dieser Ansatz kombiniert mikroskopische Netzwerkmodelle mit makroskopischen Konnektivitätsmessungen mittels Diffusionstensor-Bildgebung. Die Autoren betonen das Potenzial für die Unterstützung individualisierter Diagnose, Prognose und Behandlung von neurologischen Erkrankungen und diskutieren die anstehenden Herausforderungen.

Korrespondenzadresse



Prof. Dr. J. Triesch

Johanna Quandt Research
Professor, Frankfurt Institute
for Advanced Studies
Ruth-Moufang-Str. 1,
60438 Frankfurt am Main,
Deutschland
triesch@fias.uni-frankfurt.de



Prof. Dr. C. C. Hilgetag

Institut für Computational
Neuroscience, Universi-
tätsklinikum Hamburg-
Eppendorf
Martinistr. 52, W36,
20246 Hamburg, Deutschland
c.hilgetag@uke.de

Jochen Triesch erhielt sein Diplom in Physik 1994 an der Ruhr-Universität Bochum und promovierte 1999 ebenda. Nach zwei Jahren als Postdoktorand am Computer Science Department der University of Rochester, New York, USA, trat er 2001 eine Stelle als Assistenzprofessor am Cognitive Science Department der University of California, San Diego, USA an. 2005 wurde er Fellow am Frankfurt Institute for Advanced Studies (FIAS) in Frankfurt am Main. Seit 2007 ist er der Johanna Quandt-Forschungsprofessor für Theoretische Lebenswissenschaften am FIAS, wo er zurzeit stellvertretender Vorstandsvorsitzender ist. Er hat zudem Professuren an der Fakultät für Physik und der Fakultät für Mathematik und Informatik an der Goethe-Universität in Frankfurt am Main inne. 2006 erhielt er den Marie Curie Excellence Center Award der Europäischen Union. Von 2009 bis 2011 koordinierte er zusammen mit Christoph von der Malsburg den Bernstein Focus Neurotechnology Frankfurt, der sich auf biologisch inspirierte Sehsysteme konzentrierte. Zusammen mit Claus Hilgetag hat er das Schwerpunktprogramm „Computational Connectomics“ ins Leben gerufen.

Claus C. Hilgetag studierte Biophysik in Berlin und Neurowissenschaften in Edinburgh, Oxford, Newcastle und Boston. Er gehörte zur Gründungsfakultät der Jacobs University Bremen und leitet seit 2011 das Institut für Computational Neuroscience am Universitätsklinikum Eppendorf der Universität Hamburg. Seine Arbeitsschwerpunkte liegen in der Untersuchung von Organisationsprinzipien kortikaler Konnektivität sowie der computergestützten Modellierung von konnektivitätsbasierter Gehirnaktivität.

Interessenkonflikt. J. Triesch und C.C. Hilgetag geben an, dass kein Interessenkonflikt besteht.



Konnektomik mit zellulärer Präzision

Zum Stand der Erkenntnisse

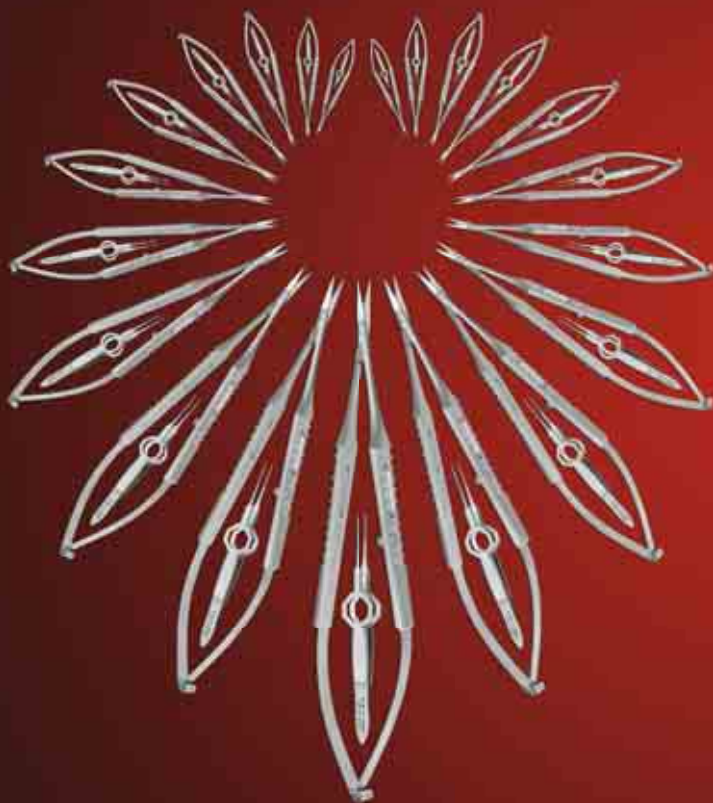
Einleitung

Während die Analyse langreichweitiger neuronaler Projektionen mittels nicht-invasiver Bildgebungsverfahren bereits weit verbreitet und etabliert ist (siehe auch die Beiträge von Hilgetag und Ritter in dieser Ausgabe von Neuroforum), steht die Vermessung neuronaler Verschaltungen auf Ebene der einzelnen Synapsen und Nervenzellen noch am Anfang ihrer Entwicklung. In einem kubischen Millimeter Nervengewebe

(also einem typischen Bilddatenpunkt makroskopischer nicht-invasiver Bildgebungsverfahren) befinden sich rund 100.000 Nervenzellen und rund 1 Mrd. chemische Synapsen, zum Beispiel in der grauen Substanz der Säugetierhirnrinde. Auch nur ein einzelnes solches Gewebsvolumen mit der für die Schaltkreisanalyse benötigten Auflösung von ungefähr $(10 \times 10 \times 30) \text{ nm}^3$ darzustellen (was einem Bilddatensatz von einem Drittel Petabyte Größe entspräche), ist noch nicht gelungen, und schon gar nicht

eine routinemäßige Methode geworden. Damit ist klar, welchen technologischen Herausforderungen sich die zelluläre Konnektomik noch zu stellen hat [11].

Die in der zellulären Konnektomik verwendeten Bildgebungsmethoden und Datenanalyseansätze wurden hier bereits dargestellt [12]. Im Folgenden sollen nun die seitdem neu gewonnenen neurowissenschaftlichen Erkenntnisse aus der zellulären Konnektomik kurz umrissen werden, um die ausstehenden Forschungsfragen zu motivieren.



F · S · T[®]
FINE SCIENCE TOOLS

THE ART OF CUSTOMER SERVICE

If, for any reason, you are not completely satisfied with your purchase you may return it for a full refund. You deserve the best instruments, the most competitive prices, and you should always be satisfied with your purchase.

Netzwerkstruktur und Hirnfunktion

Während in anderen Forschungsfeldern, namentlich der Proteinbiologie, die Relevanz struktureller Daten für ein detailliertes Verständnis unumstritten und strukturelle Messungen der methodische Standard sind, stellt sich die Frage, ob strukturelle Informationen über Nervenzellnetzwerke Erkenntnisse zur Funktion von Nervensystemen leisten können, noch immer und dringlich. Gerade weil erheblicher methodischer Aufwand und substanzielle Ressourcen für komplette Schaltkreiskartierungen benötigt werden, wird der Sinn solcher Forschungen gern angezweifelt und diskutiert, (siehe z. B. [2, 8]). Wir wollen hier zusammenfassen, welche wissenschaftliche Evidenz bisher besteht, dass die Analyse von Nervenzellschaltkreisen funktionelle Erkenntnisse erlaubt, und wo diese Evidenz bisher fehlt.

Konnektomik in der sensorischen Peripherie

Der wesentliche bisherige Erfolg der zellulären Konnektomik ist die Aufklärung der Detektion gerichteter visueller Bewegungen im visuellen System der Fliege und der Säugetier-Netzhaut. Bereits vor mehr als fünfzig Jahren fanden Barlow und Levick [3], dass bestimmte Ganglienzellen der Netzhaut selektiv auf die vier Hauptrichtungen möglicher Bewegungen im visuellen Feld reagieren (Richtungsselektivität). Seitdem wurden zahlreiche theoretische und experimentelle Studien zur Entstehung dieser spezifischen funktionellen Selektivität unternommen. Ist dieses funktionelle Phänomen in der Säugetier-Retina durch spezifische Nervenzellverschaltung implementiert – oder durch subtilere Modifikation von Synapsenstärken, oder andere „dynamische“ Rechenprozesse? Die Antwort ist inzwischen weitgehend klar: In der Netzhaut der Maus wird die Richtungsselektivität zunächst in bestimmten Amakrinzellen kodiert, und diese geben die Richtungsselektivität hoch spezifisch über eine gezielte synaptische Innervation der entsprechenden Ganglienzellen weiter, die dadurch ihre

Richtungsselektivität erhalten [7]. Diese Innervation ist sogar für einzelne Dendriten der Amakrinzellen spezifisch (also hochselektiv), und wird durch eine ungefähr 13-fache Innervationsimbalance realisiert (das heißt, rund 13-mal mehr Synapsen werden in der für die Berechnung „richtigen“ Richtung gebildet als in der umgekehrten Richtung).

Auch für die Entstehung der Richtungsselektivität in den Amakrinzellen gibt es inzwischen deutliche konnektomische Hinweise, dass diese durch gezielte Nervenzellverschaltung realisiert ist [10, 16]. Eine kürzlich veröffentlichte konnektomische Studie zeigt sogar, dass unterschiedliche Spezies je nach Augen- (und damit Retina-) Größe die Verschaltung anpassen, um optimal auf die typischen Bewegungsgeschwindigkeiten visueller Signale in ihrer Netzhaut reagieren zu können [10].

Damit ist zweifelfrei geklärt, dass in der sensorischen Peripherie im Säugetier-Nervensystem die Möglichkeiten, Signalanalysen über gezielte neuronale Verschaltungen zu implementieren, spezifisch genutzt werden. Interessanterweise ergeben Analysen des visuellen Systems der Fruchtfliege, dass hier wohl ähnliche Verrechnungsprinzipien in den Schaltkreisen umgesetzt sind [22], auch wenn die genaue Identität der beteiligten Zellen noch kontrovers bleibt [19, 22], siehe [5] für eine ausführliche Diskussion.

Für die optischen Systeme von Insekten und die visuelle Peripherie des Säugetiergehirns kann also als belegt gelten, dass im Verschaltungsplan der Nervenzellnetzwerke relevante Algorithmen kodiert sind und dass mittels spezifischer Nervenzellverschaltungen Berechnungen ermöglicht werden.

Zelluläre Konnektomik der Großhirnrinde

Doch wie stehen die zellulär-konnektomischen Erkenntnisse für die Großhirnrinde? Dieser Teil des Säugetiergehirns mit seinen rund 16 Mrd. Nervenzellen [1] und rund 160 Billionen chemischen Synapsen beim Menschen (rund 1000-fach weniger in der Maus) fordert eine Netzwerkanalyse in substanziellen

Neuroforum 2016 · 22:69–72
DOI 10.1007/s12269-016-0049-1
© Springer-Verlag Berlin Heidelberg 2016

M. Helmstaedter

Konnektomik mit zellulärer Präzision. Zum Stand der Erkenntnisse

Zusammenfassung

Das Ziel, synaptische Nervenzellnetzwerke zumindest in begrenzten Hirnteilen komplett zu vermessen, hat in den letzten Jahren erhebliche Aufmerksamkeit gewonnen. Methodische Durchbrüche haben die 3-dimensionale elektronenmikroskopische Darstellung immer größerer Gewebsblöcke realistisch werden lassen. Die Effektivität der Datenanalysemethoden solcher Bilddaten begrenzt aber noch immer die möglichen neurowissenschaftlichen Erkenntnisse. Wo steht das Feld, welche Einsichten sind gewonnen, welche absehbar? Dieser kurze Überblick berichtet vom Stand der Dinge in der zellulären Konnektomik.

Schlüsselwörter

Konnektomik · Elektronenmikroskopie · Großhirnrinde · Neuronale Schaltkreise

Connectomics at cellular precision. An update

Abstract

The complete mapping of neuronal circuits in at least parts of brains has received substantial attention recently. Methodological breakthroughs have made the imaging of ever larger tissue blocks realistic using 3-dimensional electron microscopy. Analysis of such data, however, is still limiting the neuroscientific insights obtainable from cellular connectomics data. What is the state of this scientific field, which insights have been obtained, which are in reach? This brief overview summarizes the current knowledge in cellular connectomics.

Keywords

Connectomics · Electron microscopy · Cerebral cortex · Neuronal circuits

Gewebsvolumina, widersetzt sich mit hochgradig nicht-lokaler Verschaltung und weit verzweigten Nervenzellen jedoch besonders der experimentellen Aufklärung. Lohnt sich hier ebenso die konnektomische Analyse? Ein Analogieschluss auf Basis der Erkenntnisse aus der Retina verbietet sich – ebenso wie

der möglicherweise begrenzte Informationsgehalt der Nervenzellnetzwerke im Wurm *C. elegans* oder dem stomatogastrischen Ganglion des Hummers [2] eben gerade keine Schlüsse zur Netzwerkrelevanz im visuellen System von Fliege und Maus erlaubten (siehe oben).

Ob und mit welcher Präzision Nervenzellnetzwerke im zerebralen Kortex für konkrete neuronale Berechnungen genutzt werden, ist noch offen. Bisherige konnektomische Studien wurden in Gewebsblöcken durchgeführt, die lediglich 50–70 μm Dicke hatten [4, 17]. Damit waren Erkenntnisse über die präzise Netzwerkarchitektur von vornherein limitiert. Eine kürzlich publizierte, erstmals lokal dichte Rekonstruktion aus dem Mauskortex [15] beschränkte sich auf rund $10 \times 10 \times 30$ kubische Mikrometer an Gewebsvolumen. Hier konnten Hinweise bestärkt werden, dass die Berührung von Nervenzellen nur geringe Vorhersagekraft für die Etablierung chemischer Synapsen hat (siehe auch [21]). Ob auf der Ebene ganzer Axone und Ner-

venzellen paarweise zufällige Verschaltungen dominieren (benannt als „Peters’ rule“, [6]) oder hochspezifische Nervenzellnetzwerke ausgebildet werden, ist also weiter offen. Theoretische Studien haben nahegelegt, dass auch mit weitgehend zufälliger Nervenzellverschaltung relevante Berechnungen durchgeführt werden können [18 und strukturierte Repräsentationen („sensorische Karten“) entstehen können [14]. Ob der Säugetierkortex in diesem zufälligen Konnektivitäts-Regime operiert oder präzise Verschaltungen nutzt, wie in der sensorischen Peripherie, ist eine große offene wissenschaftliche Frage.

Dass die systematische und vergleichende Kartierung auch lokaler Konnektome hier klärende Erkenntnisse liefern kann, ist der Antrieb substanzieller Forschung (siehe [13] für eine Zusammenfassung). Die Kartierung und Analyse kortikaler Konnektome wird in den USA von der Forschungsinitiative der Geheimdienste IARPA substanziell finanziert [20] – auch angetrieben von

der Hoffnung, algorithmische Erkenntnisse für bessere Datenanalysen aus der Schaltkreisstruktur der Großhirnrinde zu gewinnen. Mit dem neuen DFG-Schwerpunktprogramm Computational Connectomics [9] hat die deutsche Forschungslandschaft zumindest für die theoretische Bearbeitung konnektomischer Fragen eine geeignete Förderung erhalten, die es nun zu nutzen gilt.



Thomas RECORDING GmbH

High Tech Made in GERMANY - info@ThomasRECORDING.com

We are proudly presenting the following new developments:

TREC Electrodes

TREC Tetrodes

TREC Heptodes

Visit us at Society for Neuroscience Meeting in San Diego, Nov. 12-16, 2016, Booth #2429

www.ThomasRECORDING.com

Korrespondenzadresse



M. Helmstaedter

Department of Connectomics,
Max Planck Institute for Brain
Research
Max-von-Laue-Str. 4,
60438 Frankfurt am Main,
Deutschland
mh@brain.mpg.de

Dr. med. Dipl. Phys. M. Helmstaedter, geboren 1978 in Berlin, ab 1998 Studium der Medizin und Physik an der Ruprecht-Karls-Universität Heidelberg, Promotion bei Prof. Dr. Bert Sakmann am Max-Planck-Institut für Medizinische Forschung, Heidelberg, 2006–2011 ebendort wissenschaftlicher Mitarbeiter bei Prof. Winfried Denk, von 2011–2014 Forschungsgruppenleiter am Max-Planck-Institut für Neurobiologie, Martinsried. Seit August 2014 wissenschaftliches Mitglied der Max-Planck-Gesellschaft und Direktor am Max-Planck-Institut für Hirnforschung in Frankfurt am Main.

Literatur

1. Azevedo FA, Carvalho LR, Grinberg LT, Farfel JM, Ferretti RE, Leite RE, Filho JW, Lent R, Herculano-Houzel S (2009) Equal numbers of neuronal and nonneuronal cells make the human brain an isometrically scaled-up primate brain. *J Comp Neurol* 513(5):532–541
2. Bargmann CI, Marder E (2013) From the connectome to brain function. *Nat Methods* 10(6):483–490
3. Barlow HB, Levick WR (1965) The mechanism of directionally selective units in rabbit's retina. *J Physiol* 178(3):477–504
4. Bock DD, Lee WC, Kerlin AM, Andermann ML, Hood G, Wetzel AW, Yurgenson S, Soucy ER, Kim HS, Reid RC (2011) Network anatomy and in vivo physiology of visual cortical neurons. *Nature* 471(7337):177–182
5. Borst A, Helmstaedter M (2015) Common circuit design in fly and mammalian motion vision. *Nat Neurosci* 18(8):1067–1076
6. Braitenberg V, Schüz A (1991) Anatomy of the cortex – Peter's rule and white's exceptions. Springer, Berlin, S 109–112
7. Briggman KL, Helmstaedter M, Denk W (2011) Wiring specificity in the direction-selectivity circuit of the retina. *Nature* 471(7337):183–188
8. Connectomics debate CNS New York (2016) <https://www.cogneurosociety.org/watch-the-great-debate-connectomics/>. Zugriffen: 7.4.2016
9. DFG (2016) Priority Programme "Computational Connectomics" (SPP 2041). http://www.dfg.de/foerderung/info_wissenschaft/info_wissenschaft_16_23/index.html. Zugriffen: 13.5.2016
10. Ding H, Smith RG, Poleg-Polsky A, Diamond JS, Briggman KL (2016) Species-specific wiring for direction selectivity in the mammalian retina. *Nature* 535(7610):105–110
11. Helmstaedter M (2013) Cellular-resolution connectomics: challenges of dense neural circuit reconstruction. *Nat Methods* 10(6):501–507
12. Helmstaedter M (2013b) Connectomics: Neue Methoden zur dichten Rekonstruktion neuronaler Schaltkreise. *Neuroforum* 1(13):22–25
13. Helmstaedter M (2015) The mutual inspirations of machine learning and neuroscience. *Neuron* 86(1):25–28
14. Kaschube M, Schnabel M, Lowel S, Coppola DM, White LE, Wolff (2010) Universality in the evolution of orientation columns in the visual cortex. *Science* 330(6007):1113–1116
15. Kasthuri N, Hayworth KJ, Berger DR, Schalek RL, Conchello JA, Knowles-Barley S, Lee D, Vazquez-Reina A, Kaynig V, Jones TR, Roberts M, Morgan JL, Tapia JC, Seung HS, Roncal WG, Vogelstein JT, Burns R, Sussman DL, Priebe CE, Pfister H, Lichtman JW (2015) Saturated Reconstruction of a Volume of Neocortex. *Cell* 162(3):648–661
16. Kim JS, Greene MJ, Zlateski A, Lee K, Richardson M, Turaga SC, Purcaro M, Balkam M, Robinson A, Behabadi BF, Campos M, Denk W, Seung HS, Eye Wiers (2014) Space-time wiring specificity supports direction selectivity in the retina. *Nature* 509(7500):331–336
17. Lee WC, Bonin V, Reed M, Graham BJ, Hood G, Glatfelter K, Reid RC (2016) Anatomy and function of an excitatory network in the visual cortex. *Nature* 532(7599):370–374
18. Maass W, Natschlager T, Markram H (2002) Real-time computing without stable states: a new framework for neural computation based on perturbations. *Neural Comput* 14(11):2531–2560
19. Mauss AS, Pankova K, Arenz A, Nern A, Rubin GM, Borst A (2015) Neural Circuit to Integrate Opposing Motions in the Visual Field. *Cell* 162(2):351–362
20. MICRoNS (2015) IARPA. <https://www.iarpa.gov/index.php/research-programs/microns/microns-baa>
21. Mishchenko Y, Hu T, Spacek J, Mendenhall J, Harris KM, Chklovskii DB (2010) Ultrastructural analysis of hippocampal neuropil from the connectomics perspective. *Neuron* 67(6):1009–1020
22. Takemura SY, Bharioke A, Lu Z, Nern A, Vitaladevuni S, Rivlin PK, Katz WT, Olbris DJ, Plaza SM, Winston P, Zhao T, Horne JA, Fetter RD, Takemura S, Blazek K, Chang LA, Ogundeyi O, Saunders MA, Shapiro V, Sigmund C, Rubin GM, Scheffer LK, Meinertzhagen IA, Chklovskii DB (2013) A visual motion detection circuit suggested by *Drosophila* connectomics. *Nature* 500(7461):175–181



Neueintritte

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

Aghvami, Sara (Regensburg)
Becker, Katrin (Aachen)
Gross, Isabel (Rostock)
Heining, Katharina (Freiburg)
Helmsauer, Konstantin (Berlin)
Henninger, Dr. Jörg (Berlin)
Hoffmann, Maximilian (Berlin)
Horstmeyer, Roarke (Berlin)
Kadobianskyi, Mykola (Berlin)
Liu, Shengwen (Heidelberg)
Michailidis, Konstantinos (Freiburg)
Papadopoulos, Dr. Ioannis (Berlin)
Picolin, Thomas B. (Essen)
Pinkernell, Sarah (Aachen)
Rapprich, Fabian (Köln)
Sasi, Manju (Würzburg)
Schackel, Thomas (Heidelberg)
Schroeter, Dr. Friederike (Düsseldorf)
Schulze, Lianne (Berlin)
Sebastian, Dr. Sven (Berlin)
Seidenbecher, Sophie (Aarhus, Denmark)
Soares Faustino, PhD Ana Isabel (Berlin)
Stroh, Prof. Dr. Albrecht (Mainz)
Windmann, Prof. Dr. Sabine (Frankfurt/Main)

Der Mitgliedsstand zum 22. Juli 2016 beträgt 2087 Mitglieder.

Für Hinweise sind wir dankbar.



Simon Rumpel¹ · Jochen Triesch²

¹ AG Systemische Neurophysiologie, Institut für Physiologie, Forschungszentrum Translationale Neurowissenschaften (FTN), Universitätsmedizin Mainz, Johannes Gutenberg-Universität Mainz, Mainz, Deutschland

² Johanna Quandt Research Professor, Frankfurt Institute for Advanced Studies, Frankfurt am Main, Deutschland

Das dynamische Konnektom

Das Konnektom ist dynamisch

Plastizität ist ein charakteristisches Merkmal neuronaler Verschaltungen. Klassische Ergebnisse aus der Grundlagenforschung haben den starken Einfluss sensorischer Erfahrungen auf die Struktur der neuronalen Netzwerke während kritischer Perioden in der frühen Entwicklungsphase aufgezeigt. Dies hat zur Entwicklung humanmedizinischer Therapien geführt, die bereits während der frühen Kindheit angewandt werden, beispielsweise zur Behandlung

von Strabismus. Traditionell wurde davon ausgegangen, dass die strukturellen und funktionellen Eigenschaften neuronaler Netzwerke nach einer Phase erfahrungsabhängiger Selbstorganisation im Wesentlichen stabil bleiben. Plastische Anpassung neuronaler Verbindungen kann demnach zwar auch im Erwachsenenalter beispielsweise im Zusammenhang mit Lernprozessen und der Bildung von Gedächtnisinhalten oder in Reaktion auf einen pathologischen Insult auftreten und dabei zur Wiederherstellung der Funktionalität

beitragen. Die Ursache für das Auftreten von Plastizität liegt nach diesem Verständnis aber immer in der Umgebung des Subjekts oder stellt eine Reaktion auf pathophysiologische Veränderungen dar. Neue experimentelle Befunde, größtenteils aus bildgebenden Untersuchungen an Nagern, stellen diese Sicht infrage und legen nahe, dass die intrinsischen Selbstorganisationsmechanismen auch im Erwachsenenalter aktiv bleiben. Diese erhalten die Plastizität der neuronalen Verschaltungen aufrecht, auch unter allgemeineren Bedingungen

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



**npi provides complete
rigs for electrophysiology**

.....or use **Neurotar's**
Mobile HomeCage™
(MHC V4)



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@npielelectronic.com

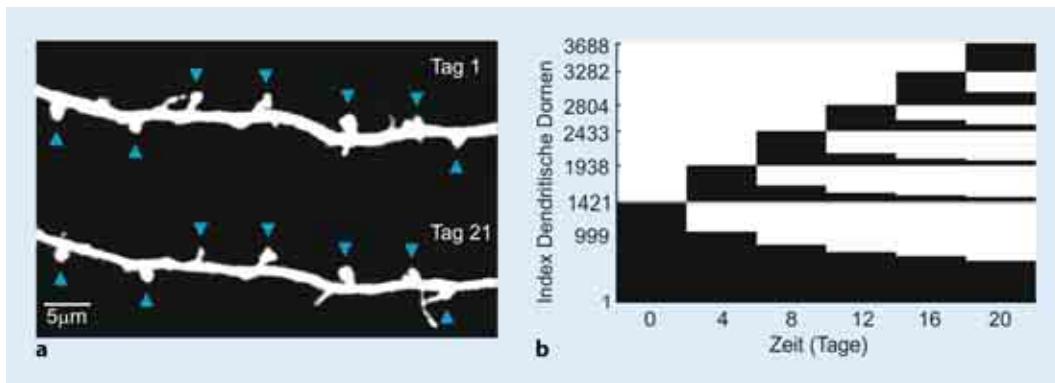


Abb. 1 ▲ In-vivo-Bildgebung von Dendriten und dendritischen Dornen. **a** Oben, Zwei-Photonen-Mikroskopie-Aufnahme eines Dendriten einer Pyramidenzelle, der verschiedene Dornen aufweist, die morphologischen Korrelate der exzitatorischen Inputs dieses Neurons. Unten, der selbe Dendrit, 4 Tage später aufgenommen. Dornen, die zu beiden Zeitpunkten vorhanden waren, sind mit blauen Pfeilspitzen markiert. (Nach [3]). **b** Plot über den Lebenszyklus 3688 aufgenommener dendritischer Dornen. (Nach [4])

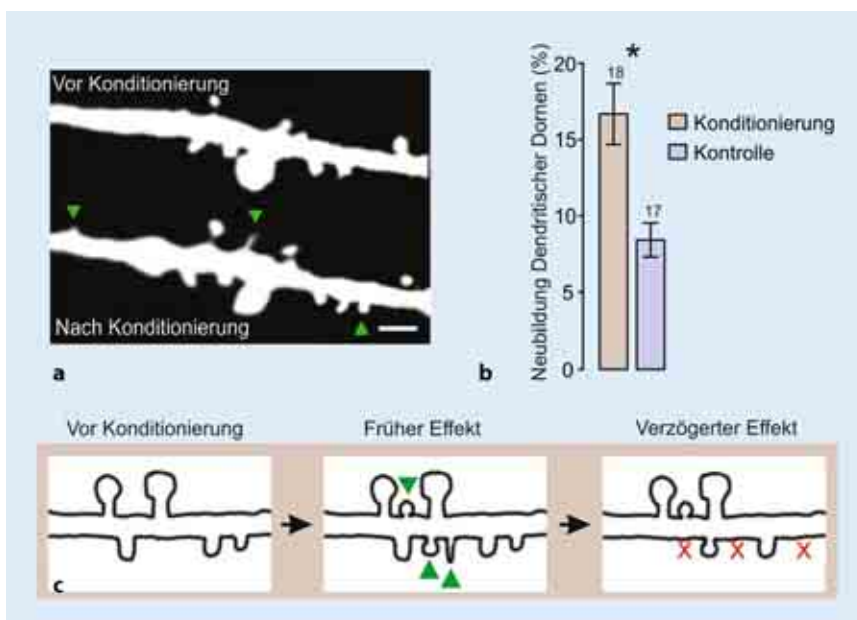


Abb. 2 ▲ Lernen bewirkt einen vorübergehenden Anstieg in der Bildung dendritischer Dornen im auditorischen Kortex der Maus. **a** Derselbe Dendrit vor und nach auditorischer Angstkonditionierung (Intervall: 2 h). **b** Raten der Dornbildung in Dendriten in Mäusen unter Konditionierung und in einer Kontrollgruppe (Mittel $\pm$ SEM, n = aufgenommene Dendriten). **c** Zusammenfassungsskizze früher und später Effekte der Angstkonditionierung. Nach einem vorübergehenden Ungleichgewicht zwischen Bildung und Abbau dendritischer Dornen ist deren Gesamtdichte wieder mit der Situation vor der Konditionierung vergleichbar. (Nach [6])

als nur in der Entwicklungsphase und auch nachdem deren Funktionalität voll ausgebildet ist. Es ergeben sich Implikationen für die Frage, wie neuronale Berechnungen in einem dynamischen Konnektom umgesetzt werden.

Die Entwicklung neuartiger gentechnischer Methoden und hochauflösender bildgebender Verfahren hat die chronische Beobachtung einzelner, bestimmter

Synapsen in lebenden Tieren über Zeitspannen von einigen Tagen bis hin zu mehreren Monaten ermöglicht. Insbesondere bieten transgene Mäuse, die in einigen wenigen Neuronen das grüne Fluoreszenzprotein (GFP) exprimieren, Neurowissenschaftlern durch diese farblichen Markierungen die Möglichkeit, den zeitlichen Verlauf der neuronalen Morphologie zu analysieren [2]. Dendri-

tische Dornfortsätze („Dornen“), kleine, aus den Dendriten von Pyramidenzellen des Neocortex ragende Vorwölbungen, sind die morphologischen Entsprechungen der postsynaptischen Teile exzitatorischer Synapsen. Es liegen überzeugende Indizien dafür vor, dass die Übertragungsstärken von Synapsen durch die Größe des entsprechenden dendritischen Dorns abgeschätzt werden kann. Neuronale Strukturen in lebenden Tieren können mittels Laser-Scanning-Zwei-Photonen-Mikroskopie aufgenommen werden, was die Auflösung subzellulärer Strukturen in Geweben bis zu einer Tiefe von einigen hundert Mikrometern mit minimaler phototoxischer Wirkung erlaubt. Untersuchungen mithilfe longitudinaler Laser-Scanning-Zwei-Photonen-Mikroskopie durch ein chronisch implantiertes Fenster oder einen kleinen Bereich des Schädels reduzierter Dicke über dem Neokortex haben gezeigt, dass dendritische Strukturen fortwährender Veränderung unterworfen sind. Zwischen zwei Aufnahmen wurde ein signifikanter Anteil der Dornen abgebaut, wohingegen eine vergleichbare Anzahl neu gebildet wurde (Abb. 1). In Abb. 1 ist das Vorhandensein eines Dorns an einem bestimmten Tag durch eine dünne, horizontale schwarze Linie visualisiert. Beispielsweise sind die Dornen 1–1420 diejenigen, die während der ersten Aufnahmesession beobachtet wurden; die Dornen 1–998 sind diejenigen, die mindestens in der ersten und zweiten Aufnahmesession vorhan-

den waren; die Dornen 1421–1937 sind diejenigen, die zum ersten Mal in der zweiten Aufnahmesession beobachtet wurden. Ungeachtet substanzieller Fluktuationen bleibt die Gesamtzahl über den gesamten Beobachtungszeitraum bemerkenswert konstant. Zu dem Auf- und Abbau dendritischer Dornen kommt, dass auch diejenigen Dornen, die über mehrere Aufnahmezeitpunkte beobachtet werden konnten und in dieser Zeit nicht abgebaut wurden, signifikante Größenänderungen aufwiesen, was auf eine permanente Anpassung der entsprechenden synaptischen Übertragungsstärken hindeutet. Diese Beobachtungen zeigen, dass kortikale Verschaltungen ihre Struktur sowohl durch Neugewichtung bestehender Verbindungen als auch durch ihren vollständigen Auf- und Abbau ändern.

Anpassungsmechanismen

Es stellt sich die Frage, warum kortikale Netzwerke eine so verblüffend starke Volatilität zeigen. Nach der ersten Beschreibung der Langzeitpotenzierung

(*long-term potentiation, LTP*) [1], einem lang anhaltenden Anstieg der synaptischen Übertragungsstärken, der von bestimmten zeitlichen Mustern neuronaler Aktivität verursacht wird, wurde intensiv untersucht, ob solche oder ähnliche Formen der Langzeitänderung synaptischer Gewichte ein zelluläres Korrelat von Lernprozessen und Gedächtnisbildung auf zellulärer Ebene darstellen [11]. Im Laufe der Jahre wurde eine Vielzahl von Belegen zusammengetragen, die die Wichtigkeit der synaptischen Plastizität im Zusammenhang mit dem Lernvorgang untermauern. Beispielsweise haben elektrophysiologische *in vivo*-Messungen synaptischer Verbindungen Änderungen der entsprechenden Übertragungsstärken während des Lernens gezeigt. Weiterhin wirkt sich eine pharmakologische Blockade der für die Aktivierung der LTP wichtigen synaptischen NMDA-Rezeptoren störend auf die Gedächtnisbildung aus. Auch die molekularen Prozesse, die die Anpassung der synaptischen Gewichte bewirken, wie beispielsweise der Einbau

von AMPA-Rezeptoren in die Synapse, werden während des Lernens beobachtet.

Es konnte gezeigt werden, dass die gleichen Muster neuronaler Aktivität, die die LTP auslösen, auch die Bildung neuer sowie die Vergrößerung bestehender synaptischer Dornen bewirken. Analoge Beobachtungen wurden für die Langzeitdepression (*long-term depression, LTD*) gemacht, die eine lang anhaltende Schwächung der synaptischen Übertragungsstärke beschreibt. Es existieren also strukturelle Korrelate von LTP und LTD, die der Untersuchung mittels bildgebender Verfahren zugänglich sind. Wichtig ist in diesem Zusammenhang, dass mit chronischer Bildgebung in transgenen Mäusen während einer Verhaltensaufgabe gezeigt werden konnte, dass ein Zusammenhang zwischen vorübergehenden Ratenzuwächsen in der Bildung synaptischer Dornen und Lernprozessen besteht [6, 12]. Wichtige Befunde einer Studie, in deren Rahmen der Einfluss auditorischer Angstkonditionierung auf Veränderungen der dendritischen Dornen im auditorischen



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

Kortex der Maus untersucht wurde, sind in **Abb. 2** zusammengefasst. Die synaptische Plastizität wurde daher als Charakteristikum der neuronalen Anpassung während des Lernens und der Gedächtnisbildung interpretiert. Allerdings wurde ein signifikanter Umbau von Synapsen auch unter Bedingungen festgestellt, in denen für die Versuchstiere keinerlei Veranlassung bestand, ihr Verhalten zu ändern. Interessanterweise behalten synaptische Dornen in kultivierten Hirnschnitten sogar unter einer pharmakologischen Blockade sämtlicher neuronaler Aktivität ein beträchtliches Volatilitätsniveau bei. Dies legt die Vermutung nahe, dass es eine intrinsische Ursache der Plastizität gibt, die nicht direkt mit der neuronalen Aktivität oder dem Lernvorgang zusammenhängt (Yasumatsu et al. 2008). Es scheint demnach zwei Beiträge zur in kortikalen Netzwerken beobachteten Volatilität zu geben: Zum einen den Anteil, der unter sehr allgemeinen Bedingungen vorhanden ist und sich womöglich nicht direkt mit der neuronalen Aktivität in Verbindung bringen lässt, zum anderen einen Anteil, der durch verhaltensrelevante Erfahrungen ausgelöst wird und zu einer vorübergehenden Disbalance zwischen den Bildungs- und Abbauraten der synaptischen Dornen führt.

Stabilität trotz ständiger Veränderung

Neuere technische Entwicklungen in der seriellen Sektionselektronenmikroskopie von Hirnproben führten zur Entstehung des Forschungsfeldes der Konnektomik. Das Konnektom, eine vollständige Beschreibung der Verschaltung der neuronalen Elemente innerhalb eines Netzwerks, verspricht Einblicke in die fundamentalen Prinzipien der Bildung funktioneller Netzwerke aus einzelnen Neuronen. Weil die Elektronenmikroskopie nur an fixiertem Gewebe angewandt werden kann, liefert sie immer eine Momentaufnahme des Konnektoms zum Aufnahmezeitpunkt. Vor dem Hintergrund des durch die chronische Bildgebung entstehenden Bildes eines durch substanzielle Dynamiken charakterisierten Konnektoms, ist es wichtig festzustellen, ob

Neuroforum 2016 · 22:73–79 DOI 10.1007/s12269-016-0048-2
© Springer-Verlag Berlin Heidelberg 2016

S. Rumpel · J. Triesch

Das dynamische Konnektom

Zusammenfassung

Um eine Vorstellung von den in neuronalen Netzwerken ablaufenden Prozessen zu bekommen, werden häufig Vergleiche mit elektronischen Schaltkreisen angestellt. Ein fundamentaler Unterschied zu solchen fest verdrahteten Schaltkreisen besteht jedoch darin, dass sich die Struktur neuronaler Verbindungen ständig verändert. Im Folgenden diskutieren wir aktuelle Befunde, die diese dynamische Natur und die zugrunde liegenden Mechanismen deutlich machen. Die Dynamik neuronaler Netzwerke unterliegt bestimmten Regeln, die die statistischen Charakteristika der synaptischen Eigenschaften im stationären Zustand zu einem bestimmten Zeitpunkt erklären. Diese Regeln erlauben auch die Vorhersage der

zukünftigen Zustände des Netzwerks und ergänzen Erkenntnisse, die mithilfe serieller Sektionselektronenmikroskopie an Hirnschnitten gewonnen wurden, die methodisch bedingt lediglich Informationen zu einem einzigen Zeitpunkt liefert. Wir legen dar, wie die dynamische Natur des Konnektoms mit der stabilen Funktionsfähigkeit und Langzeitspeicherung von Gedächtnisinhalten vereinbar ist und wie sie sogar Lernprozesse begünstigen könnte.

Schlüsselwörter

Synaptische Fluktuation · Neuronales Netzwerk · Neuronale Plastizität · Zwei-Photonen-Mikroskopie · Computermodell

The dynamic connectome

Abstract

When trying to gain intuitions about the computations implemented in neural circuits, we often use comparisons with electronic circuits. However, one fundamental difference to hard-wired electronic circuits is that the structure of neural circuits undergoes constant remodeling. Here, we discuss recent findings highlighting the dynamic nature of neural circuits and the underlying mechanisms. The dynamics of neural circuits follows rules that explain steady state statistics of synaptic properties observed at a single time point. Interestingly, these rules allow the prediction of future network

states and extend the insights gained from serial sectioning electron microscopy of brain samples, which inherently provides information from only a single time point. We argue how the connectome's dynamic nature can be reconciled with stable functioning and long-term memory storage and how it may even benefit learning.

Keywords

Synaptic turnover · Neural circuit · Neural plasticity · Two-photon imaging · Computational model

es überhaupt stabile Aspekte und Eigenschaften in einem volatilen Netzwerk geben kann, falls ja, welche dies sind. Die zuverlässige Funktionsfähigkeit des Nervensystems und unsere Fähigkeit, uns an Ereignisse und Erfahrungen zu erinnern, die Jahrzehnte zurückliegen, können dabei als starke Indizien für deren Existenz gewertet werden.

Zunächst ist festzustellen, dass die statistischen Eigenschaften von Neuronenpopulationen zu einem gewissen Grade stabil sind, auch wenn die Größe und Stärke individueller Synapsen stark fluktuieren kann. Die Verteilung der synaptischen Stärken über den Pyrami-

denzellen des Neokortex und des Hippocampus sowie die entsprechenden Verteilungen der Größen der dendritischen Dornen scheinen immer eine bestimmte Form beizubehalten (**Abb. 3a–c**). Diese Form entspricht in etwa einer sogenannten logarithmischen Normalverteilung (Lognormal-Verteilung); die Verteilung der Logarithmen der Übertragungsstärken folgt demnach ungefähr einer Gaußverteilung. Das wiederum impliziert eine starke Schiefe der Verteilung, wonach eine kleine Gruppe von Synapsen mit sehr großen Gewichten existiert. Neuere Experimente basierend auf der chronischen Beobachtung von dendri-

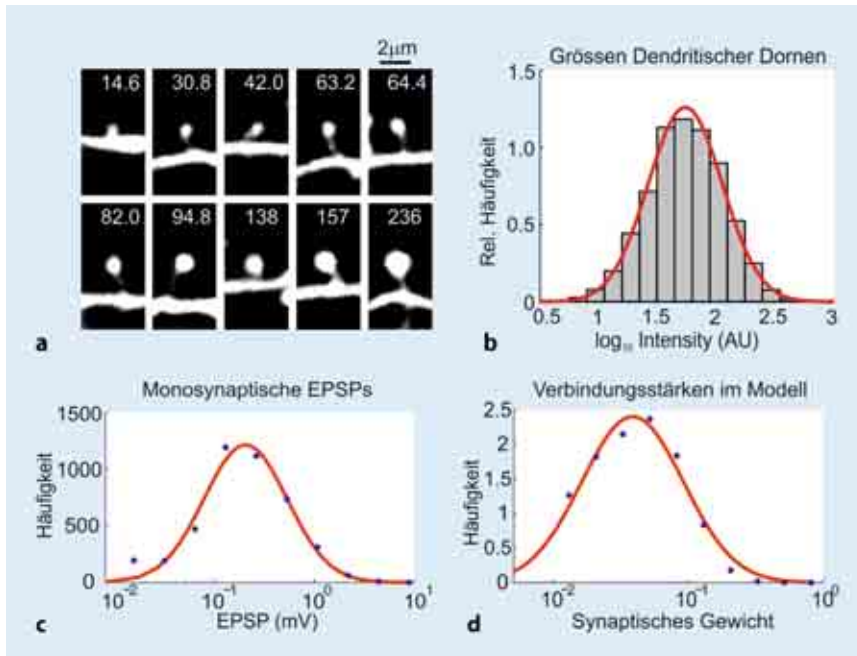


Abb. 3 ▲ Logarithmische Normalverteilung exzitatorischer synaptischer Übertragungsstärken. **a** Beispiele von Dornen, die entlang der Dendriten eines einzelnen Neurons in einer Aufnahmesession gemacht wurden. Die Zahlen bezeichnen die Größe der Dornen in beliebigen Einheiten (*arbitrary units*, AU). Die Spanne möglicher Größen übersteigt eine Größenordnung. **b** Verteilung des Logarithmus der Größe dendritischer Dornen. Die rote Linie zeigt eine Normalverteilung, die an das Histogramm angefitet wurde (nach [3]). **c** Histogramm gemessener EPSP-Größen aus Paaraufnahmen von Layer-5-Pyramidenzellen im visuellen Kortex der Katze [8]. **d** Histogramm der synaptischen Gewichte in einem Netzwerkmodell, das spike-timing-dependent plasticity mit struktureller Plastizität und verschiedenen Formen homöostatischer Plastizität kombiniert. (Nach Zheng et al. (2013))

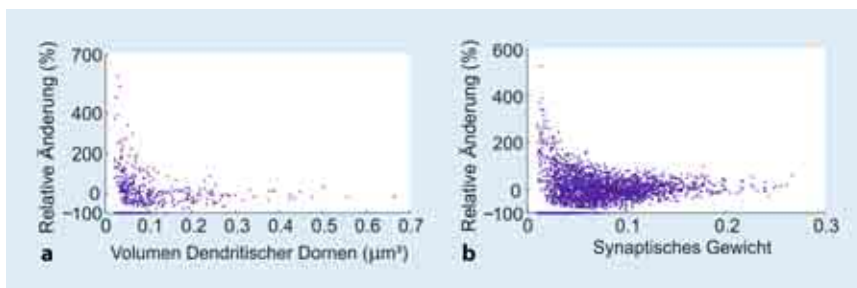


Abb. 4 ▲ Charakteristische Fluktuationsmuster der Größen dendritischer Dornen. **a** Relative Änderung der Volumina der Dornen über die Dauer eines Tages in CA1-Pyramidenzellen in kultivierten Schnitten des Hippocampus der Ratte (Yasumatsu et al. 2008). **b** Relative Änderung der synaptischen Gewichte in einem Netzwerkmodell, das spike-timing-dependent plasticity mit struktureller Plastizität und verschiedenen Formen homöostatischer Plastizität kombiniert. (Nach Zheng et al. (2013))

tischen Dornen legen nahe, dass solche Verteilungen durch stochastische Fluktuationen entstehen können, die eine multiplikative Komponente aufweisen [3]. Auch ist festgestellt worden, dass die größeren und stärkeren Synapsen stabiler als die kleineren und schwächeren sind ([4, 9]; Yasumatsu et al. 2008). Das macht insbesondere starke Synapsen zu guten Kandidaten für das anatomische

Substrat des Langzeitgedächtnisses, das wir unser Leben lang behalten können.

In neueren Simulationsmodellen wurde versucht, diese experimentellen Befunde – sowohl die lognormal-ähnliche Verteilung der synaptischen Gewichte als auch die charakteristischen Fluktuationsmuster einschließlich der größeren Stabilität starker Synapsen – mechanistisch zu erklären ([5]; Zheng et al. 2013). Die Autoren haben festgestellt, dass die

Kombination von *spike-timing dependent plasticity* (STDP) und einer einfachen Form der strukturellen Plastizität mit verschiedenen homöostatischen Plastizitätsmechanismen in Netzwerkmodellen bereits die lognormal-ähnliche Statistik der synaptischen Gewichte reproduziert (Abb. 3d). Weiterhin ergeben sich in diesem Modell ebenfalls die Muster synaptischer Fluktuationen, die in Experimenten mit bildgebenden Verfahren nachgewiesen wurden (Abb. 4). Zudem sagt das Modell voraus, dass die Lebensdauer neu gebildeter Synapsen einer Potenzverteilung folgen, was impliziert, dass die meisten neu gebildeten Synapsen nur für eine sehr kurze Zeit existieren, einige wenige jedoch stark wachsen, sich stabilisieren und sehr lange Lebensdauern erreichen. Aktuelle Befunde sind mit diesem Ergebnis konsistent ([4]; Abb. 5), obwohl der abgeschätzte Exponent des Potenzgesetzes nicht dem ursprünglich theoretisch vorhergesagten entspricht (Zheng et al. 2013). Dies gab Anlass zu weiteren theoretischen Überlegungen, die auf ein besseres Verständnis der Abhängigkeit des Exponenten der Potenzverteilung von den verschiedenen Modellparametern abzielten und ergaben, dass ein breites Intervall möglicher Werte (einschließlich des experimentell abgeschätzten) von dem Modell produziert werden kann, beispielsweise durch Variation der relativen Anteile von Potenzierung und Depression in der STDP-Regel [5].

In diesem Zusammenhang ist zudem interessant, dass das Konnektom einige Eigenschaften aufweist, die nicht rein stochastischer Natur sind. Bei einem Netzwerk, in dem Verbindungen mit bestimmten Wahrscheinlichkeiten rein zufällig hinzugefügt oder entfernt werden und jeder einzelne Vorgang des Hinzufügens oder Entfernens unabhängig von der Existenz anderer Verbindungen in diesem Netzwerk ist, handelt es sich um ein sogenanntes *zufälliges Netzwerk* respektive einen *Erdős-Rényi-Graphen*. Die Netzwerke in Neokortex und Hippocampus weisen aber Eigenschaften auf, die nicht rein stochastisch sind, was gegen diese vollständig zufälligen Modellansätze spricht und nahelegt, dass bestimmte Strukturen des Netzwerks

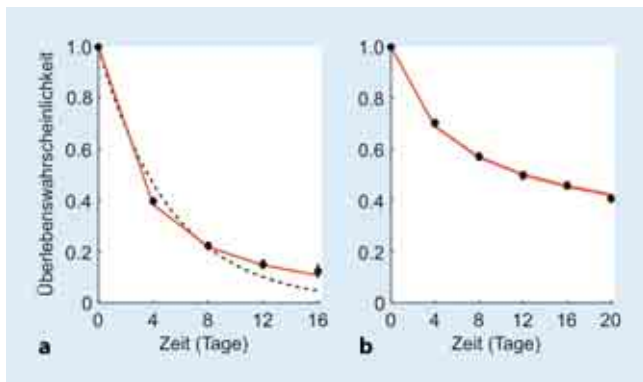


Abb. 5 ▲ Die Verteilung der Überlebenswahrscheinlichkeiten der Dornen folgt einem Potenzgesetz. **a** Plot der Überlebenswahrscheinlichkeiten neu gebildeter Dornen. Die Punkte geben das Verhältnis der Dornanzahlen an, die während einer, zwei, drei und vier Aufnahmesessionen beobachtet wurden. Die gestrichelte Linie stellt den besten exponentiellen Fit dar (Zeitkonstante 5,2 Tage). Die rote Linie zeigt die Vorhersage dieses Plots mithilfe eines Modells, in dem der einer Potenzverteilung folgende Dornabbau von der Dornbildung ausgeglichen wird, sodass sich eine stationäre Dichte von Dornen ergibt. Der Exponent des Potenzgesetzes ist 1384. **b** Das gleiche Potenzgesetzmodell macht Vorhersagen über die Lebensdauern der Dornen, die zu Beginn der Bildgebung existieren. Angenommen wird, dass das Alter dieser Dornen zum Aufnahmebeginn dem gleichen Potenzgesetz folgt. (Nach [4])

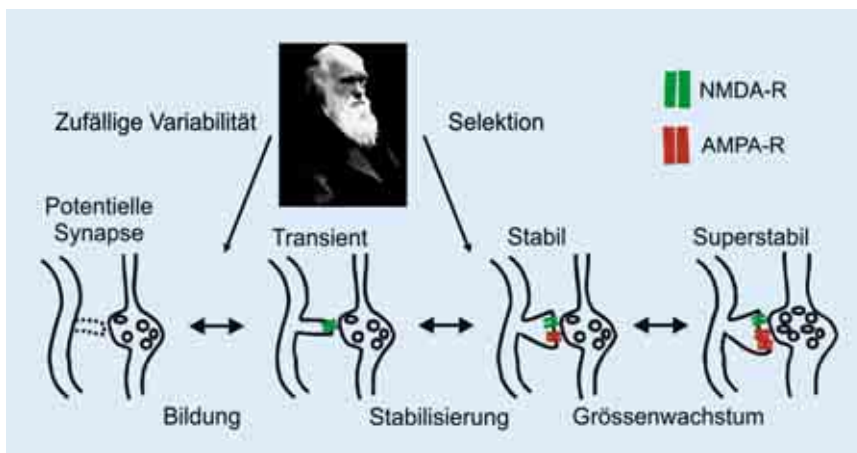


Abb. 6 ▲ Ein vereinfachtes Modell der synaptischen Zustandsübergänge, die mit Änderungen ihrer Stabilität einhergehen. Detailliertere Beschreibung im Text

stabilisiert werden. Diese beinhalten eine Fülle bidirektionaler Verbindungen, ein starkes Clustering und die Anhäufung bestimmter sog. Graphmotive [7, 8]. Durch Simulationen konnte gezeigt werden, dass diese Eigenschaften in dem gleichen Netzwerkmodell entstehen können, das auch die lognormal-ähnliche synaptische Gewichtsverteilung und die spezifischen Fluktuationsmuster reproduziert [5].

Entstehung und Stabilisierung von Funktionalität

Man könnte das große Ausmaß synaptischer Fluktuation hauptsächlich als

Beeinträchtigung der Funktionalität des Netzwerks betrachten, die die Stabilität von Repräsentationen und Gedächtnisinhalten gefährdet. Es stellt sich daher die Frage, ob aus dieser Dynamik auch Vorteile erwachsen können. Bekannt ist, dass der Lernprozess mit strukturellen Änderungen in kortikalen Netzwerken einhergeht [12]. Synaptische Verbindungen *de novo* zu erzeugen, ist allerdings ein sehr zeitaufwendiger Prozess. Hinzu kommt, dass unklar ist, wie zwei Neuronen „wissen“ können, dass sie eine neue gegenseitige Verbindung aufbauen sollen, wenn nicht dadurch, dass sie miteinander kommunizieren, was jedoch seinerseits wieder einer synaptischen

Verbindung bedarf – man stößt hier auf ein Henne-und-Ei-Problem. Wir vermuten dessen Lösung darin, dass im Neokortex durch fortwährende Neubildung ein Reservoir provisorischer Verbindungen und damit eine reichhaltige „Bibliothek“ potenzieller Funktionalität vorgehalten wird. Plastizitätsmechanismen, die in Lernprozesse involviert sind, wie die bereits erwähnte STDP, können dann schnell nützlich erscheinende synaptische Verbindungen verstärken und stabilisieren. **Abb. 6** zeigt ein Schema, in dem Synapsen bidirektionaler Plastizität unterliegen, die mit physiologischen und morphologischen Änderungen einhergeht. Der größte Anteil der Synapsen wird effektiv nicht realisiert und bleibt im Zustand „potentieller Synapsen“; darunter werden ein Dendrit und ein Axon verstanden, die sich in so geringer Entfernung zueinander befinden, dass sie potenziell von einem Dorn verbunden werden könnten [10]. Anfängliche synaptische Kontakte können zufällig als „stille Synapsen“ ohne AMPA-Rezeptoren gebildet werden. Koinzidente prä- und postsynaptische Aktivität kann die Stabilisierung der Synapse bewirken, was zu einer Einbettung von AMPA-Rezeptoren führt. Weitere Stimuli, die eine Stärkung der Synapse bewirken, können zu einer weiteren Stabilisierung führen. Die Tatsache, dass die Lebensdauern der dendritischen Dornen gut durch ein Potenzgesetz beschrieben werden können, legt die Existenz einer größeren Zahl dieser Zustände oder gar eines Kontinuums nahe.

Einmal verstärkt, müssen bestimmte Verschaltungsmuster und die damit angelegten Gedächtnisinhalte davor bewahrt werden, direkt wieder abgebaut respektive vergessen zu werden. Sehr starke Verbindungsmuster könnten in der Lage sein, sich durch Induktion genau jener Muster im Netzwerk, die ihrerseits diese Verbindungen festigen, selbst zu stabilisieren – ein aus Netzwerksimulationen wohl bekannter Effekt der STDP und anderer Varianten Hebb'scher Plastizität. Die kombinatorischen Möglichkeiten verschiedener Netzwerkkonfigurationen sind allerdings schon in sehr kleinen Netzwerken von nur wenigen Neuronen enorm. Es ist deshalb vorstellbar, dass ein

ganzer Unterraum an möglichen Konfigurationen existiert, der zu gleichen Aktivitätsmustern und Netzwerkfunktionalitäten führt, weshalb auch andere Mechanismen zur Sicherung der stabilen Funktionsfähigkeit denkbar sind.

Die meisten Beobachtungen hinsichtlich der Dynamik synaptischer Verbindungen wurden an exzitatorischen Synapsen gemacht. Neuere methodische Entwicklungen haben auch die experimentelle Untersuchung inhibitorischer Synapsen ermöglicht, die darauf hindeutet, dass auch im inhibitorischen Konnektom eine gewisse Volatilität vorliegt. Lernprozesse scheinen während verhaltensrelevanter Erfahrungen zu einem vorübergehenden Ungleichgewicht zwischen Bildungs- und Abbauraten exzitatorischer und inhibitorischer Synapsen zu führen. Es wäre interessant zu sehen, wie diese Ungleichgewichtsphasen organisiert sind, um mit dem Lernprozess zusammenhängende Restrukturierungen zu ermöglichen, ohne dass das Gesamtsystem dabei pathologische Zustände unkontrolliert starker Erregbarkeit annimmt.

Schlussbemerkungen

Wir haben einen Überblick über neue Belege dafür gegeben, dass das Konnektom des Hirns auf der Ebene lokaler Netzwerke äußerst dynamisch ist und fortwährend mit verblüffend hohen Raten Verbindungen auf- und abgebaut werden. Es gibt verschiedene Mechanismen, die vermutlich zu dieser Volatilität beitragen. Wir haben erörtert, dass der Zustand ständiger Adaption vereinbar ist mit der Langzeitstabilität von Struktur und Funktion des Netzwerks. Experimentelle Befunde und theoretische Modelle deuten an, dass eine Lösung für die Aufrechterhaltung der stabilen Funktionalität ein stabiles „Rückgrat“ sehr starker Synapsen in einem dynamischen Reservoir schwacher und vorläufiger „Testverbindungen“ sein könnte. Letzteres könnte für unsere Fähigkeit von Bedeutung sein, schnell Assoziationen zwischen sensorischen Ereignissen zu bilden – oder sogar in einem „Heureka“-Moment die Verknüpfung zwischen einzelnen, schon lange bekannten, aber bislang separat er-

scheinenden Elementen zu machen. Es ist zudem deutlich geworden, dass ein besseres Verständnis dieses neu aufkommenen Themas in den Neurowissenschaften nur durch eine enge Verzahnung von Theorie und Experiment erreicht werden kann.

Korrespondenzadresse



Prof. Dr. S. Rumpel

AG Systemische Neurophysiologie, Institut für Physiologie, Forschungszentrum Translationale Neurowissenschaften (FTN), Universitätsmedizin Mainz, Johannes Gutenberg-Universität Mainz
Hanns-Dieter-Hüsch-Weg 19, 55128 Mainz, Deutschland
sirumpel@uni-mainz.de



Prof. Dr. J. Triesch

Johanna Quandt Research Professor, Frankfurt Institute for Advanced Studies
Ruth-Moufang-Str. 1, 60438 Frankfurt am Main, Deutschland
triesch@fias.uni-frankfurt.de

Prof. Dr. Simon Rumpel untersucht, wie neokortikale Netzwerke die Wahrnehmung von Schall ermöglichen und wie diese perzeptuellen Repräsentationen in Langzeiterinnerungen umgewandelt werden. Er studierte Biologie und promovierte 2001 an der Ruhr-Universität in Bochum und konzentrierte sich dabei auf synaptische Plastizität, die er an Hirnschnitten als Modellsystem untersuchte. Während seiner Post-Doc-Studien von 2001 bis 2006 arbeitete er in den Laboratorien von Dr. Anthony Zador und Dr. Robert Malinow am Cold Spring Harbor Laboratory, USA. Von 2006 bis 2014 hatte Simon Rumpel eine Stellung als Gruppenleiter am Forschungsinstitut für Molekularpathologie in Wien inne. Mit chronischer in vivo-Bildgebung des auditorischen Kortex der Maus untersuchte er die Dynamik synaptischer Verbindungen im Hirn und die durch Klangwahrnehmung erzeugten Aktivitätsmuster in neuronalen Ensembles. Seit Oktober 2014 ist er Professor am Institut für Physiologie an der Johannes Gutenberg-Universität in Mainz.

Prof. Dr. Jochen Triesch erhielt sein Diplom in Physik 1994 an der Ruhr-Universität Bochum und promovierte 1999 ebenda. Nach zwei Jahren als Postdoktorand am Computer Science Department der University of Rochester, New York, USA, trat er 2001 eine Stelle als Assistenzprofessor am Cognitive Science Department der University of California, San Diego, USA an. 2005 wurde er Fellow am Frankfurt Institute for Advanced Studies (FIAS) in Frankfurt am Main. Seit 2007 ist er der Johanna Quandt-Forschungsprofessor für Theoretische Lebenswissenschaften am FIAS, wo er zurzeit stellvertretender Vorstandsvorsitzender ist. Er hat zudem Professuren an der Fakultät für Physik und der Fakultät für Mathematik und Informatik an der

Goethe-Universität in Frankfurt am Main inne. 2006 erhielt er den Marie Curie Excellence Center Award der Europäischen Union. Von 2009 bis 2011 koordinierte er zusammen mit Christoph von der Malsburg den Bernstein Focus Neurotechnology Frankfurt, der sich auf biologisch inspirierte Sehsysteme konzentrierte. Zusammen mit Claus Hilgetag hat er das Schwerpunktprogramm „Computational Connectomics“ ins Leben gerufen.

Danksagung. JT wird von der Quandt-Stiftung unterstützt.

Einhaltung ethischer Richtlinien

Interessenkonflikt. S. Rumpel und J. Triesch geben an, dass kein Interessenkonflikt besteht.

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

Literatur

1. Bliss TV, Lomo T (1973) Long-lasting potentiation of synaptic transmission in the dentate area of the anaesthetized rabbit following stimulation of the perforant path. *J Physiol* 232(2):331–356
2. Feng G, Mellor RH, Bernstein M, Keller-Peck C, Nguyen QT, Wallace M, Nerbonne JM, Lichtman JW, Sanes JR (2000) Imaging neuronal subsets in transgenic mice expressing multiple spectral variants of GFP. *Neuron* 28:41–51
3. Loewenstein Y, Kuras A, Rumpel S (2011) Multiplicative dynamics underlie the emergence of the log-normal distribution of spine sizes in the neocortex in vivo. *J Neurosci* 31(26):9481–9488
4. Loewenstein Y, Yanover U, Rumpel S (2015) Predicting the dynamics of network connectivity in the neocortex. *J Neurosci* 35(36):12535–12544
5. Miner D, Triesch J (2016) Plasticity-driven self-organization under topological constraints accounts for non-random features of cortical synaptic wiring. *PLOS Comput Biol* 12(2):e1004759
6. Moczulska KE, Tinter-Thiede J, Peter M, Ushakova L, Wernle T, Bathellier B, Rumpel S (2013) Dynamics of dendritic spines in the mouse auditory cortex during memory formation and memory recall. *Proc Natl Acad Sci USA* 110(45):18315–18320
7. Perin R, Berger TK, Markram H (2011) A synaptic organizing principle for cortical neuronal groups. *Proc Natl Acad Sci USA* 108(13):5419–5424
8. Song S, Sjöström PJ, Reigl M, Nelson S, Chklovskii DB (2005) Highly nonrandom features of synaptic connectivity in local cortical circuits. *PLOS Biol* 3(3):e68
9. Statman A, Kaufman M, Minerbi A, Ziv NE, Brenner N (2014) Synaptic size dynamics as an effectively stochastic process. *PLOS Comput Biol* 10(10):e1003846
10. Stepanyants A, Chklovskii DB (2005) Neurogeometry and potential synaptic connectivity. *Trends Neurosci* 28(7):387–394
11. Takeuchi T, Duszkievicz AJ, Morris RG (2013) The synaptic plasticity and memory hypothesis: encoding, storage and persistence. *Philos Trans R Soc Lond B Biol Sci* 369(1633):20130288
12. Yang G, Pan F, Gan WB (2009) Stably maintained dendritic spines are associated with lifelong memories. *Nature* 462(7275):920–924



CrossMark

Gilles Laurent

Max-Planck-Institut für Hirnforschung, Frankfurt am Main, Deutschland

Connectomics: die Notwendigkeit von vergleichenden Studien

Einleitung

Das Gehirn ist, wie jedes biologische Objekt, ein Produkt der Evolution. Diese Aussage trifft gleichermaßen auf das Gehirn des Menschen zu, wie auch auf das von Fliegen oder von Rotaugenlaubfröschen. Eine evolutionäre oder vergleichende Perspektive in Hinblick auf Gehirnfunktion kann auf mindestens zwei Ebenen informativ sein: der *mechanistischen*, bei der vererbte Eigenschaften identifiziert werden (z. B. molekulare und biophysikalische Komponenten) und der *algorithmischen*, bei der ähnliche Arten von Lösungen für gemeinsame Probleme aufgezeigt werden (z. B. Schaltkreisgraphen, zelluläre und Schaltkreisoperationen usw.). Von besonderem Interesse sind Fälle, bei denen ähnliche Algorithmen nicht von einem gemeinsamen Vorfahren vererbt werden, sondern vielmehr aus evolutionärer Konvergenz entstehen (d. h., durch eigenständige Lösungswege als Antwort auf ähnliche physikalische Rahmenbedingungen) [11]. Solche Fälle, für die klare Belege allerdings noch dürftig sind, sind sehr nützlich, weil sie das Wesentliche der neuronalen Schaltkreisoperationen zeigen und die algorithmischen Lösungen von den unwesentlichen Details der spezifischen Implementierung trennen. Ein vergleichender Ansatz, Gehirne als Informationsverarbeitungssysteme zu verstehen, stimmt folglich mit David Marrs' klassischen Verständnisebenen, Berechnung, Algorithmus und Implementierung [6], überein.

Dieser Text wurde aus dem Englischen von Karin Moan, Leimen, übersetzt.

Was ist zu vergleichen?

Eine evolutionäre Herangehensweise an Gehirnfunktion erfordert Vergleiche. Eine große praktische Schwierigkeit bei diesem Ansatz liegt darin, die Vergleichsobjekte zu definieren. Sind es Gen- oder Protein-Sequenzen [8], raum-zeitliche Genexpressionsmuster, Zellmorphologien, Architektureigenschaften des Gehirns, Konnektivitätsdiagramme, Verschaltungsmotive, großskalige strukturelle Eigenschaften, biophysikalische und synaptische Charakteristika, emergente Eigenschaften (z. B. Wanderwellen, Bewusstsein) oder resultierende funktionelle Eigenschaften (z. B. Skalierung, Erkennung, Selektion, Transformation etc.), um nur einige Beispiele zu nennen? Das heißt, was sind die relevanten Parameter? Sollen wir zu einer Zeit, in der uns moderne Technologie von der handwerklichen zur industriellen Ära der neurowissenschaftlichen Forschung führt, alle potentiell verfügbaren Daten erheben, in der Annahme, daß alle Daten nützlich sind? Falls ja, wie bringen wir Daten-Erhebung, -Archivierung und -Katalogisierung in Einklang? Können wir uns auf eine Taxonomie einigen, selbst für Vorgänge und Operationen, deren Beschaffenheit wir notwendigerweise nicht kennen oder noch nicht vollständig verstehen? Oder treffen wir einige praxisorientierte, operationale Entscheidungen? Falls ja, welche? Diese Fragen sind sehr wichtig, wenn wir z. B. Datensätze sammeln und vergleichen möchten. Die Antworten hängen sehr davon ab, wie wir das „Verstehen des Gehirns“ begreifen. Verständnis bedeutet das Reduzieren von Beschreibungen, das

heißt, auch das Wegwerfen von Informationen. Aber was können wir wegwerfen? Wie können wir dies *a priori* wissen? Eine vergleichende Vorgehensweise ist folglich nützlich, da sie uns zwingt, die Eigenschaften, die notwendig sind, um ein Funktionsverständnis zu erreichen, zu identifizieren oder mindestens diese Eigenschaften genau zu benennen.

Beispiele für eine vergleichende Analyse

Unser Labor hat sich ausführlich mit dem Nervensystemen von Insekten beschäftigt, und ein Teil dieser Arbeit hat zur Beschreibung von Signalverarbeitungsphänomenen geführt, wie z. B. der neuronalen Multiplikation bei visueller Gefahren-Detektion [2, 3] die ein algorithmisches Äquivalent in thalamischen Neuronen von Vögeln besitzt [13]. Der gemeinsame Vorfahre von Insekten und Chordatiern lebte vor ungefähr 530 bis 580 Millionen Jahren und war, nach den gegenwärtig vorliegenden Erkenntnissen, eine Art Wurm, der weder einen visuellen Thalamus noch optische Lappen besaß. Damit nähern wir uns so weit wie möglich einem Nachweis über die konvergente Evolution von neuronalen Algorithmen. In ähnlicher Weise führten unsere Arbeiten zum Geruchssinn zur Entdeckung einer spike-timing-dependent plasticity (STDP) Regel bei Heuschrecken [1], die in Form und zeitlicher Abhängigkeit den bereits im vertebraten Nervensystemen gefundenen Regeln bemerkenswert ähnlich war [5]. Während Hebb'sche STDP im Gehirn von Wirbeltieren an den glutamatergen Synapsen vorkommt, kann die STDP,

die man an den Heuschreckensynapsen vorfindet, möglicherweise cholinerg sein (obwohl bei jedem bisher untersuchten Insekt bislang frustrierend unklar blieb, welches tatsächlich der exzitatorische Neurotransmitter an dieser Synapse ist). Andere jüngere Arbeiten an Insekten [12] enthüllen die Existenz von Neuronen, die den Kopforientierungs-Zellen (head direction cells) im Hippocampus von Nagetieren [14] ähneln und von Beutefangverhalten sowie prädiktiven internen Modellen der Bewegung von Beutetieren [10], die denen des Menschen ähneln [9]. Diese Parallelen veranschaulichen auch die interessante Dichotomie zwischen Algorithmus und Implementierung. Es ist nicht so, daß ein Aspekt mehr oder weniger interessant ist als der andere: Details der Implementierung sind offensichtlich wichtig, wenn das Ziel Therapieentwicklung in der Humanmedizin ist. Aber diese Beispiele veranschaulichen den Wert von Diversität in Modellsystemen und in Ansätzen der modernen Neurowissenschaften,

gerade weil sie uns ermöglichen, Implementierungsdetails von Funktion und Algorithmen zu trennen. Wenn es unser Endziel ist, eine Theorie des Gehirns abzuleiten, ist unsere beste Strategie, algorithmische Prinzipien zu identifizieren, und wir sollten uns bemühen, zufällige evolutionäre Einzelheiten zu ignorieren. Ich würde argumentieren, das eine solche Vielfalt von Ansätzen auf dem Gebiet der Connectomics ebenso wichtig ist, d.h. bei der Suche nach strukturellen Motiven und ihren möglichen Signalverarbeitungsfunktionen. Die Vielfalt der Architektur des visuellen Systems der Säugetiere zum Beispiel legt nahe, dass einige makroskopische strukturelle Merkmale, die in experimentellen Studien identifiziert wurden (z. B. Karten der Orientierungsselektivität im primären visuellen Kortex der Katze oder des Makakenaffens) möglicherweise nicht die allgemeinen Regel darstellen [7].

Zusammenfassung

Zum Schluß ist es angebracht, den Leser daran zu erinnern, dass sich die Notwendigkeit für pragmatische Aufgeschlossenheit nicht auf biologische und evolutionäre Fragen beschränkt. Yakov Frenkel, der berühmte russische Wissenschaftler des 20. Jahrhunderts, befürwortete Modellvielfalt in seinem eigenen Gebiet, der Physik der kondensierten Materie, mit diesen Worten: „*ein gutes theoretisches Modell eines komplexen Systems sollte wie eine gute Karikatur sein: es sollte jene Eigenschaften hervorheben, die am wichtigsten sind und die unwesentlichen Details herunterspielen. Der einzige Haken bei diesem Rat ist jedoch, dass man nicht wirklich weiß, welches die unwesentlichen Details sind, bis man die erforschten Phänomene verstanden hat. Infolgedessen sollte man ein breites Spektrum von Modellen erforschen und nicht sein Leben (oder seine theoretischen Erkenntnis) auf ein bestimmtes Modell setzen*“ [4]. Ich würde



Die Gemeinnützige Hertie-Stiftung ist tätig in den Bereichen Bildung, Gesellschaftliche Innovation und Neurowissenschaften. Sie ist der größte private Förderer neurowissenschaftlicher Forschung in Deutschland.

Zur Förderung der Forschung erfahrener Neurowissenschaftler und Neurowissenschaftlerinnen sowie als Auszeichnung für langjährige Spitzenleistung schreibt die Gemeinnützige Hertie-Stiftung die

Hertie-Senior-Forschungsprofessur Neurowissenschaften 2017

aus. Die Stiftungsprofessur ist für Neurowissenschaftler gedacht, welche die abschließenden Jahre ihrer beruflichen Laufbahn ausschließlich der Forschung widmen wollen, und hat einen Förderumfang von 1 Mio. Euro. Sie hat eine Laufzeit von max. acht Jahren und ist entsprechend den jetzigen Bezügen des Kandidaten dotiert (einschließlich der Leistungen für Pensionsansprüche, Krankenversicherung etc.). Dem Inhaber der Stiftungsprofessur werden Arbeitsmöglichkeiten (Laborräume, Forschungsbudget etc.) nach dessen Vorstellungen und in Absprache mit der Universität über die Laufzeit zur Verfügung gestellt. Der Standort für die Ansiedlung der Stiftungsprofessur ist frei wählbar.

Bedingungen für Bewerber sind neben dem Nachweis der neurowissenschaftlichen Exzellenz ein Lebensalter von mindestens 59 Jahren und die Verpflichtung, mit Antritt der Stiftungsprofessur alle Leitungs- und Verwaltungsfunktionen an der von ihm bisher geleiteten Institution abzugeben, sich bis zur Pensionierung an der Lehre mit mindestens 3 Semesterwochenstunden zu beteiligen und neurowissenschaftliche Forschung zu betreiben. Weitere Informationen sind unter www.ghst.de/seniorprofessur zu erhalten.

Der Kandidat für die Stiftungsprofessur wird zunächst in einem vertraulichen, personenbezogenen Verfahren durch eine Jury führender Neurowissenschaftler bestimmt. Danach werden in Absprache mit dem ausgewählten Kandidaten die Verhandlungen mit der Universität auf Realisierung der Stiftungsprofessur und ihre Ausstattung von der Hertie-Stiftung geführt. Die endgültige Entscheidung über die Vergabe der Professur trifft der Vorstand der Gemeinnützigen Hertie-Stiftung. Die Verleihung erfolgt 2017 in Frankfurt.

Bewerbungen und Rückfragen sind bis zum 1. November 2016 an folgende Adresse zu richten:

Gemeinnützige Hertie-Stiftung
Dr. Alexander Grychtolik
Grüneburgweg 105
60323 Frankfurt am Main
Tel.: +49 (69) 660 756 156
E-Mail: GrychtolikAF@ghst.de

argumentieren, dass wir die Vielfalt, welche durch die Evolution bereitgestellt wird, nutzen sollten, um unser Denken über neuronale Schaltkreise und die Signalverarbeitungslogik ihrer Mikroarchitektur zu befördern und die zugrunde liegenden Regeln ihrer Operationen zu identifizieren.

Korrespondenzadresse



Prof. G. Laurent, Ph.D.

Max-Planck-Institut für Hirnforschung
Max-von-Laue-Str. 4,
60438 Frankfurt am Main,
Deutschland
laurentg@brain.mpg.de

Der Franzose Gilles Laurent wurde 1960 in Casablanca, Marokko, geboren. Nach seiner Promotion in Neuroethologie an der Universität Paul Sabatier in Toulouse (Frankreich) und Erhalt des Dokortitels in Tiermedizin im Jahr 1985 arbeitete er als Postdoc und Locke Research Fellow der Royal Society an der University of Cambridge/UK. Im Jahre 1990 trat er der Biologischen Fakultät am California Institute of Technology (Pasadena, CA, USA) bei, wo er 2002 zum Lawrence A. Hanson Professor der Biologie auf dem Gebiet „Computation and Neural Systems“ berufen wurde. Seine Interessen liegen im Bereich der experimentellen und theoretischen Neurowissenschaften mit Schwerpunkt auf Informationskodierung und -verarbeitung in Netzwerkmodellen in den olfaktorischen und visuellen Systemen. Im Jahre 2008 wurde Gilles Laurent zum Direktor der Abteilung Neurale Systeme und Kodierung am Max-Planck-Institut für Hirnforschung in Frankfurt am Main ernannt.

Einhaltung ethischer Richtlinien

Interessenkonflikt. G. Laurent gibt an, dass kein Interessenkonflikt besteht.

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

Literatur

- Cassenaer S, Laurent G (2007) Hebbian STDP in mushroom bodies facilitates the synchronous flow of olfactory information in locusts. *Nature* 448:709–713
- Gabbiani F, Krapp HG, Koch C, Laurent G (2002) Multiplicative computation in a visual neuron sensitive to looming. *Nature* 420:320–324
- Hatsopoulos N, Gabbiani F, Laurent G (1995) Elementary computation of object approach by a wide-field visual neuron. *Science* 270:1000–1003. doi:10.1126/science.270.5238.1000
- Herz AV, Gollisch T, Machens CK, Jaeger D (2006) Modeling single-neuron dynamics and computations: a balance of detail and abstraction. *Science* 314:80–85
- Markram H, Lübke J, Frotscher M, Sakmann B (1997) Regulation of synaptic efficacy by coincidence of postsynaptic APs and EPSPs. *Science* 275:213–215
- Marr D, Poggio T (1976) <http://dspace.mit.edu/handle/1721.1/5782>. Zugriffen: 2. September 2016
- Kaschube M (2014) Neural maps versus salt-and-pepper organization in visual cortex. *Curr Opin Neurobiol* 24(1):95–102. doi:10.1016/j.conb.2013.08.017
- Koonin EV, Galperin MY (2003) Evolutionary concept in genetics and genomics. In: Sequence – evolution – function: computational approaches in comparative genomics. Kluwer Academic, Boston. <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK20255>. Zugriffen: 2. September 2016
- Körding KP, Wolpert DM (2006) Bayesian decision theory in sensorimotor control. *Trends Cogn Sci (Regul Ed)* 10:319–326
- Mischiati M, Lin H-T, Herold P, Immler E, Olberg R, Leonardo A (2015) Internal models direct dragonfly interception steering. *Nature* 517:333–338
- Pammer L, Hemberger M, Laurent G (2016) Comparative approaches to cortical microcircuits. *Curr Opin Neurobiol* 2016.07.009. doi:10.1016/j.conb.2016.07.009
- Seelig JD, Jayaraman V (2015) Neural dynamics for landmark orientation and angular path integration. *Nature* 521:186–191
- Sun H, Frost BJ (1998) Computation of different optical variables of looming objects in pigeon nucleus retundus neurons. *Nat Neurosci* 1:296–303
- Taube JS, Muller RU, Ranck JB Jr. (1990) Head-direction cells recorded from the postsubiculum in freely moving rats. I. Description and quantitative analysis. *J Neurosci* 10(10):420–435

Zusammenfassung · Abstract

Neuroforum 2016 · 22:80–82
DOI 10.1007/s12269-016-0046-4
© Springer-Verlag Berlin Heidelberg 2016

G. Laurent

Connectomics: die Notwendigkeit von vergleichenden Studien

Zusammenfassung

Connectomics, die systematische Untersuchung von neuronalen Schaltkreisen, hat das Potential, die Konnektivität eines Gehirns oder einer Hirnregion mit Einzelsynapsenauflösung aufzudecken. Dies ist äußerst spannend, aber gleichzeitig auch ziemlich einschüchternd. Der spannende Aspekt ist offensichtlich. Der einschüchternde Aspekt ist weniger klar und bezieht sich auf die Herausforderung, Regelmäßigkeiten aus einer überwältigenden Masse von hochauflösenden Daten zu extrahieren. Man könnte sagen, daß dies eigentlich ein angenehmes Problem ist, und ich stimme zu. Ich argumentiere hier, daß wir jetzt mehr denn je vergleichende Vorgehensweisen benutzen müssen, wenn es unser Ziel ist, aus solchen Daten ein allgemeines und theoretisches Verständnis des Gehirns abzuleiten.

Schlüsselwörter

Vergleichende Neurowissenschaften · Gehirnevolution · Neuraler Schaltkreis

Connectomics: a need for comparative studies

Abstract

Connectomics, the study of circuit architecture, has the potential to reveal the connectivity of any brain or brain area with single-synapse resolution. This is extremely exciting but at the same time quite daunting. The exciting part is obvious. The daunting part is less so, and relates to the challenge of extracting principles from overwhelming masses of high-resolution data. You might say that it is a nice problem to have, and I will agree. What I will argue here is that, if our goal is to derive from such data a general and theoretical understanding of the brain, we must now more than ever take advantage of comparative approaches.

Keywords

Comparative neuroscience · Brain evolution · Neural circuit



Claus C. Hilgetag¹ · Katrin Amunts^{2,3}

¹ Institut für Computational Neuroscience, Universitätsklinikum Hamburg-Eppendorf, Hamburg, Deutschland

² Institut für Neurowissenschaften und Medizin (INM-1), Forschungszentrum Jülich, Jülich, Deutschland

³ C. und O. Vogt-Institut für Hirnforschung, Universitätsklinikum Düsseldorf, Heinrich-Heine Universität Düsseldorf, Düsseldorf, Deutschland

Konnektivität und kortikale Architektur

Makroskopische kortikale Konnektivität

Anatomische kortiko-kortikale Verbindungen liegen der Kommunikation von verschiedenen Hirnregionen zu Grunde und sind die strukturelle Basis der verteilten sensorischen, motorischen und kognitiven Fähigkeiten des Gehirns. Sie können durch eine Reihe von invasiven oder nicht-invasiven experimentellen Ansätzen charakterisiert werden.

Im Tiermodell (z. B. im Gehirn der Maus, der Katze oder bei nicht-menschlichen Primaten) lassen sich Verbindungen zwischen Gehirnregionen durch invasive, tracer-basierte Konnektivitätsstudien identifizieren. Dabei werden Tracer wie HRP-WGA („horseradish peroxidase-wheat germ agglutinin“) oder BDA („biotinylated dextran amine“) in eine Target-Region injiziert und durch zelluläre biologische Transportprozesse entweder zu den Zellkörpern der Projektionsneurone (retrograder Transport) oder zu den axonalen Terminalen (anterograde Transport) geführt. Vorteile dieses Ansatzes sind die detaillierte Visualisierung und Charakterisierung von Projektionen auf Einzelzellebene, welche auch eine Abschätzung von anatomischer Projektionsstärken, d. h. der relativen Anzahl von Axonen in einer Verbindung, erlauben. Außerdem lassen sich die Richtung von Projektionen (vom Injektionsort oder zum Injektionsort) und die laminare Verteilung von Projektionsursprüngen und -endpunkten in den kortikalen Schichten bestimmen (■ Abb. 1a–c). Schließlich

erlauben elektronenmikroskopische Untersuchungen den Nachweis von synaptischer Konnektivität. Allerdings sind diese histologischen Ansätze nur in wenigen Ausnahmefällen im menschlichen Gehirn anwendbar (Galuske et al. 2000).

Im Unterschied dazu wird die (makroskopische) Konnektivität des menschlichen Gehirns häufig auf der Grundlage von Diffusionsbildgebung und computergestützter Modellierung durch traktographische Modelle abgeschätzt (■ Abb. 1d). Mit Hilfe dieser Modelle können Verbindungen auf der Grundlage von heuristischen Annahmen geschlossen werden. Dabei können jedoch sowohl falsch negative als auch falsch positive Verbindungen berechnet werden, welche die Verlässlichkeit dieser Methode einschränken. Dennoch hat sich dieser Ansatz in den letzten Jahren weit verbreitet, denn ein großer Vorzug liegt in der Anwendbarkeit *in vivo*, und damit der Möglichkeit, Konnektivität in Zusammenhang mit kognitiven Prozessen, Verhalten, Alterung, genetischen Prädiktoren und Umweltfaktoren und anderen Faktoren zu untersuchen. So ist Diffusionsbildgebung Teil vieler Kohortenstudien (z. B. dem Human Connectome Project: www.humanconnectomeproject.org, der UK Biobank: www.ukbiobank.ac.uk/imaging-scanning-study/ und der 1000Brains Studie: www.fz-juelich.de/inm/inm-1/EN/Forschung/1000_Gehirne_Studie/1000_Gehirne_Studie_node.html).

Diese empirischen Ansätze sind auch die Grundlage von Netzwerkbeschrei-

bungen des Gehirns. Durch die intensive Erforschung der Organisation kortikaler Konnektivität des menschlichen und nicht-menschlichen Gehirns wurden einige allgemein auftretende topologische Merkmale identifiziert und mathematisch beschrieben (z. B. Sporns et al. 2004; Sporns 2010). So weisen kortikale Netzwerke eine spezifische, nicht-zufällige Organisation auf und sind in dichte Module von miteinander verbundenen Regionen gegliedert. Außerdem zeigen die Netzwerke eine heterogene Verbindungsverteilung, bei der einige Zentralknoten („hubs“) deutlich mehr Verbindungen als andere Knoten besitzen. Module und Zentralknoten sind in Hub-Modulen, sogenannten „rich clubs“, kombiniert (Heuvel und Sporns 2011; Zamora-López et al. 2010). Trotz des bereits existierenden Wissens zu diesen komplexen topologischen Eigenschaften ist die Beziehung von grundlegenden Konnektivitätsparametern, z. B. dem Vorhandensein oder Fehlen von spezifischen Verbindungen zwischen kortikalen Regionen, zu den verschiedenen architektonischen Parametern noch wenig verstanden.

Mathematische Modelle oder Ergebnisse der Diffusionsbildgebung für Konnektivität müssen anatomisch verifiziert werden, um Fehlinterpretationen zu vermeiden. Das ist, wie oben erwähnt, gerade für das menschliche Gehirn schwierig. Jedoch gibt es mit dem dreidimensionalen „Polarized Light Imaging“ (3D-PLI) ein Verfahren ([3]; Reckfort et al. 2015), welches Korrelationen zwischen den Ergebnissen von *in vivo* Bildgebung und

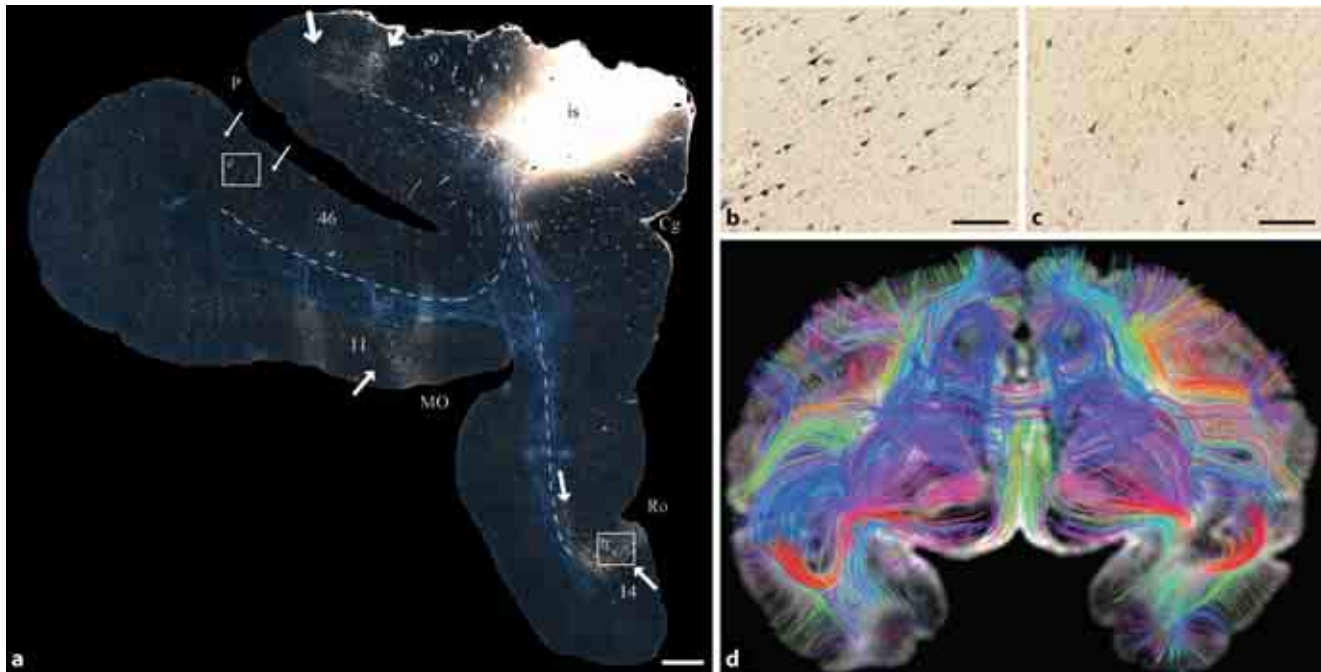


Abb. 1 ▲ Kortiko-kortikale Verbindungen im nicht-menschlichen Primatengehirn, identifiziert durch histologische Tracer-Studien und diffusionsbasierte Bildgebung. **a–c** Verteilung eines retrograden Tracers (HRP-WGA) im präfrontalen Kortex eines Rhesusaffens nach Injektion in Area 9 („injection site“, „is“ in Panel **a**). Der Ansatz identifiziert unterschiedliche Populationen von Neuronen (markiert durch *weiße Pfeile*), welche zu Area 9 projizieren. Die Methode erlaubt die quantitative Erfassung der Anzahl und laminaren Verteilung von Projektionsneuronen durch zelluläre Auflösung bei mikroskopischer Darstellung (Paneele **b, c**). Koronaler Schnitt (aus Hilgetag und Barbas 2006). **d** Traktografie von Verbindungen im Makaken-Gehirn (Koronalchnitt) basierend auf Diffusionsbildgebung („diffusion spectrum imaging“, „DSI“). Jede Faser ist mit einer Farbe gekennzeichnet, welche dem Orientierungsvektor zwischen ihren Endpunkten entspricht. (Aus Schmähmann et al. 2007)

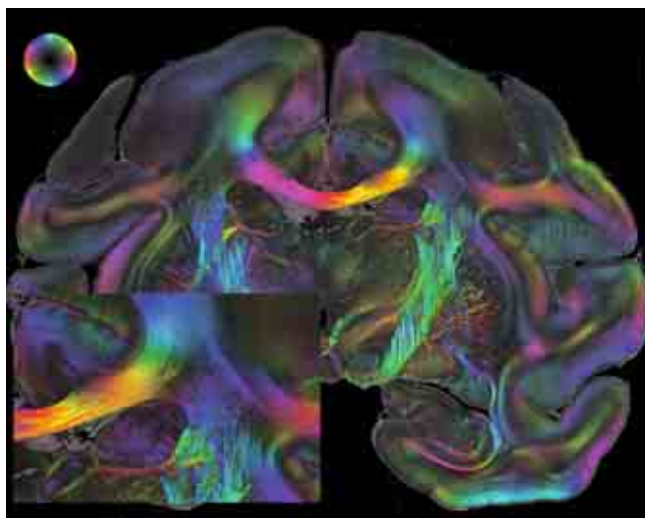


Abb. 2 ▲ Darstellung der Faserbahnarchitektur mit 3D-PLI im Gehirn der grünen Meerkatze. Die Farbkugel kodiert die Richtung der Nervenfasern; schwarz bedeutet einen steilen Kippungswinkel der Faserverläufe. Die Vergrößerung zeigt Fasern aus dem Bereich des steil zur Schnitttrichtung verlaufenden Fasciculus longitudinalis superior und des Corpus callosum. Die Schnittstärke beträgt 60 µm, die Auflösung in der Schnittebene 1,3 µm ([3]; Reckfort et al. 2015). Mit 3D-PLI können Faserverläufe anatomisch detailliert untersucht und zwischen Spezies verglichen werden. (Zeineh et al. 2016)

post mortem Befunden herzustellen erlaubt [12]. 3D-PLI nutzt die doppelbrechenden Eigenschaften der Markscheiden und ist in der Lage, verschiedene Größenskalen, von der Mikrometerebene einzelner Axone bis hin zu makroskopischen Verbindungen, darzustellen (■ **Abb. 2**).

Kortikale Architektur

Die Charakterisierung verschiedener Bereiche der Hirnrinde durch ihre regional unterschiedliche Zyto- oder Myeloarchitektur ist ein klassischer Ansatz der Neuronatomie ([1]; Nieuwenhuys et al. 2015; Zilles und Amunts 2010). Dabei sind die Dichte von Neuronen in den verschiedenen kortikalen Schichten sowie das Auftreten bestimmter Schichten (z. B. einer Schicht IV mit granulären Neuronen in sensorischen Arealen) wichtige Kriterien der Unterscheidung von Arealen [11]. In den letzten Jahrzehnten wurden diese Ansätze ergänzt durch eine systematische Charakterisierung

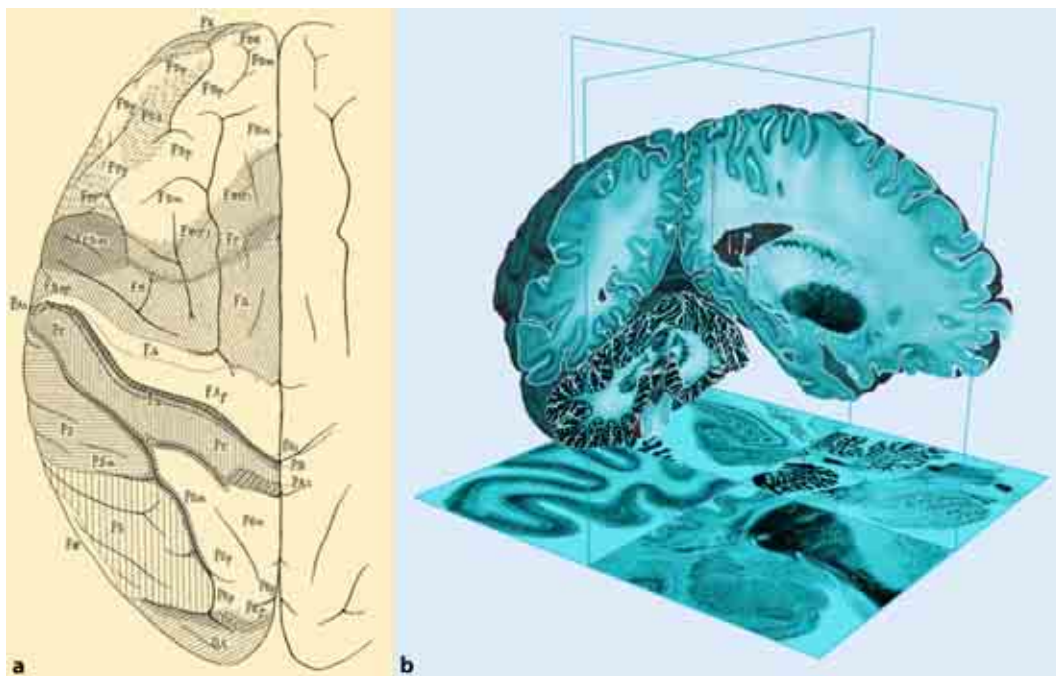


Abb. 3 ◀ Zytoarchitektonische Analyse des Gehirns mit klassischen und modernen Ansätzen. **a** Kartografierung kortikalen Areale auf der Grundlage ihrer regional charakteristischen Zytoarchitektur. Dorsale Ansicht der menschlichen Großhirnrinde (Von Economo 1927). **b** BigBrain-Projekt (bigbrain.loris.ca). Zellkörper-gefärbte Serienschritte eines menschlichen Gehirns mit einer isotropen Auflösung von 20 µm wurden dreidimensional rekonstruiert und erlauben eine umfassende Analyse von Zellverteilungsmustern und kortikalen Schichten [2]

der Neurotransmitter-Rezeptorarchitektur (Zilles und Amunts 2009). Trotz der langen Tradition der architektonischen Charakterisierung des Kortex gab es bisher nur wenige Bemühungen, kortikale Architektonik systematisch und quantitativ für das menschliche Gehirn zu erfassen (Von Economo 1927; ■ **Abb. 3**). Diese Herausforderung wird nun in einer Verbindung von klassischen histologischen Ansätzen mit Bildanalyse, statistischen Verfahren, Maschinellem Lernen oder supercomputer-gestützten

Ansätzen angenommen. Einige Beispiele sind nachfolgend aufgeführt.

Das BigBrain [2] ist ein 3D-rekonstruierter Datensatz histologischer, zellkörper-gefärbter Serienschritte eines menschlichen Gehirns. Die Auflösung ist 20 µm in jeder Richtung des Raumes. Somit sind Merkmale zellulärer Architektur bis zur Ebene großer Nervenzellen sichtbar. Das BigBrain ist der mikroskopische Referenzraum des Human Brain Atlas im Europäischen „Human Brain Project“ (www.humanbrainproject.eu/)

und ergänzt dort andere Referenzsysteme, wie das T1-gewichtete individuelle Referenzgehirn oder gemittelte Referenzgehirne des MNI (Evans et al. 2012). Der Datensatz erlaubt eine systematische, quantitative Charakterisierung kortikaler Architektur, unabhängig von der originalen histologischen Schnittebene.

Der JuBrain Atlas basiert auf zytoarchitektonischen Analysen kortikaler Areale und subkortikaler Kerngebiete [1]. Der Atlas enthält probabilistische Karten von Strukturen, die in histologi-

SCIENCE PRODUCTS GmbH

for Research in Life Sciences



2-Photon Microscopy, Amplifiers, Micromanipulators, Stimulators & Stimulus Isolators, Electrodes, Data Acquisition & Data Analysis Systems, Microinjection & Perfusion Systems, Temperature Controlling Systems, Stereotaxic Instruments, Micropipette Pullers, Microforges & Bevelers, Glass Capillaries, Wires, Tables & Faraday Cages ...and more!



SCIENCE PRODUCTS GmbH
Hofheimer Str. 63 · D-65719 Hofheim · Germany
Tel.: +49 6192 / 90 13 96 · Fax: +49 6192 / 90 13 98
info@science-products.com · www.science-products.com



C. C. Hilgetag · K. Amunts

Konnektivität und kortikale Architektur

Zusammenfassung

Die zelluläre Architektur (Zytoarchitektur) der kortikalen Areale der Großhirnrinde unterscheidet sich regional, ebenso wie die Verschaltungen innerhalb eines Areals und die Verbindungen zwischen den Arealen. Weitgehend unbekannt sind jedoch die genauen Regeln, nach denen die zelluläre und Faserbahnarchitektur zueinander in Beziehung stehen und es fehlen Befunde, welche die charakteristische Organisation von kortikaler Mikro- und Makrokonnektivität umfassend erklären. Um Organisationsprinzipien kortikaler Konnektivität zu identifizieren, untersuchen wir systematisch unterschiedliche Parameter kortikaler Architektur und ihre Beziehung zur Organisation von anatomischen Verbindungen zwischen kortikalen Arealen. Charakteristische Parameter kortikaler Architektur sind zum Beispiel die unterschiedliche Dichte und Verteilung von Neuronen und Neuronentypen in den verschiedenen Schichten kortikaler Areale sowie

die regionale Verteilung unterschiedlicher Rezeptoren von Neurotransmittersystemen. Die zytoarchitektonische Charakterisierung des Gehirns ist ein klassischer Ansatz der Neuroanatomie, der in den letzten Jahren durch neue Markierungstechniken sowie optische und analytische Verfahren ergänzt wurde. Dennoch steht die systematische, quantitative Erfassung von architektonischen und morphologischen Parametern für das menschliche Gehirn noch am Anfang. Es ist eine große Herausforderung, die extrem umfangreichen und detaillierten histologischen Daten („big data“) mittels neuartiger bildverarbeitender Techniken zu erfassen und zu quantifizieren. Diese Aufgabe wird beispielsweise im BigBrain-Projekt in Angriff genommen. Umfangreiche anatomische Daten existieren dagegen bereits für die Gehirne von nichtmenschlichen Primaten, der Katze oder der Maus, jedoch stellt sich für jeden einzelnen Parameter die

Frage der Übertragbarkeit von Erkenntnissen zwischen den Spezies. Bereits vorliegende Analysen legen nahe, dass die regional spezifische Zytoarchitektur der Großhirnrinde eng mit der Existenz und den laminaren Projektionsmustern kortikaler Verbindungen verbunden ist. Diese Ergebnisse implizieren systematische Beziehungen zwischen den Mustern makroskopischer Verbindungen *zwischen* verschiedenen kortikalen Arealen und den regional spezifischen intrinsischen Schaltkreisen *innerhalb* von kortikalen Arealen. Solche Regelmäßigkeiten sind die Basis für generische Modelle globaler kortikaler Konnektivität, welche essenzielle anatomische und funktionelle Eigenschaften der kortikalen Organisation des Säugetiergehirns abbilden.

Schlüsselwörter

Mikrokonnektivität · Makrokonnektivität · Zytoarchitektur · BigBrain · Human Brain Atlas · Zellschichten · Cortex cerebri · Faserbahnen

Connectivity and cortical architecture

Abstract

Brain regions of the cerebral cortex differ in their cytoarchitecture, as well as in the intrinsic connectivity within an area, and the organization of macroscopic connections between different cortical areas. Nonetheless, it is not clear which rules underlie the relationship of cellular and fiber architecture, and how the characteristic cortical micro and macroconnectivity are related to each other. In order to identify principles of cortical connectivity, we systematically investigate various parameters of cortical architecture and their relation to the organization of anatomical connections among cortical areas. Characteristic parameters of cortical architecture include the differential density and distribution of neurons and neuron types across the layers of cortical areas, as well as the regional distribution of different receptors of neurotransmitter systems. The

cytoarchitectonic characterization of the brain is a classical approach of neuroanatomy which recently has been supplemented by new techniques for labeling specific neural components as well as new optical and analytical approaches. However, the systematic quantitative acquisition of architectonic and morphological parameters of the human brain has only just begun. It is a fundamental challenge to gather and quantify the extremely extensive and detailed histological data (“big data”) by novel image processing techniques. This challenge is taken up in the BigBrain project. Extensive anatomical material also exists for a number of animal models, for example the brains of nonhuman primates, the cat or the mouse. However, for each single parameter it has to be demonstrated, in how far these data can be generalized across species.

Previous analyses support the notion that the regionally specific cytoarchitecture of the cerebral cortex is closely linked to the existence and the laminar projection patterns of cortico-cortical connections. These results imply systematic relationships between the patterns of macroscopic connections *among* cortical areas and the regionally specific intrinsic circuitry *within* cortical areas. Such relations are the basis of generic models of multiscale cortical connectivity which reflect essential anatomical and functional properties of mammalian cortical organization.

Keywords

Microconnectivity · Macroconnectivity · Cytoarchitecture · BigBrain · Human Brain Map · Cell layers · Cortex cerebri · Fiber architecture

schen Serienschnitten von jeweils 10 *post mortem* Gehirnen kartiert und in MNI-Raum übereinander gelagert wurden. Die Daten können verwendet werden, um beispielsweise die Topografie von Befunden aus der *in vivo* Neurobildgebung zu interpretieren.

Kortikale Faserbahnarchitektur und Verbindungen von Arealen können durch PLI untersucht werden [3]. Die Methode basiert auf den doppelbrechenden Eigenschaften der Markscheiden. Mithilfe eines Polarimeters werden die Raumrichtungen der Fasern in un-

gefärbten Schnitten formalin-fixierter Gehirne gemessen und anschließend über die Schnittserien dreidimensional rekonstruiert. Durch die Anwendung von Traktografie-Verfahren lassen sich dann Faserverläufe dreidimensional rekonstruieren. Die räumliche Auflösung

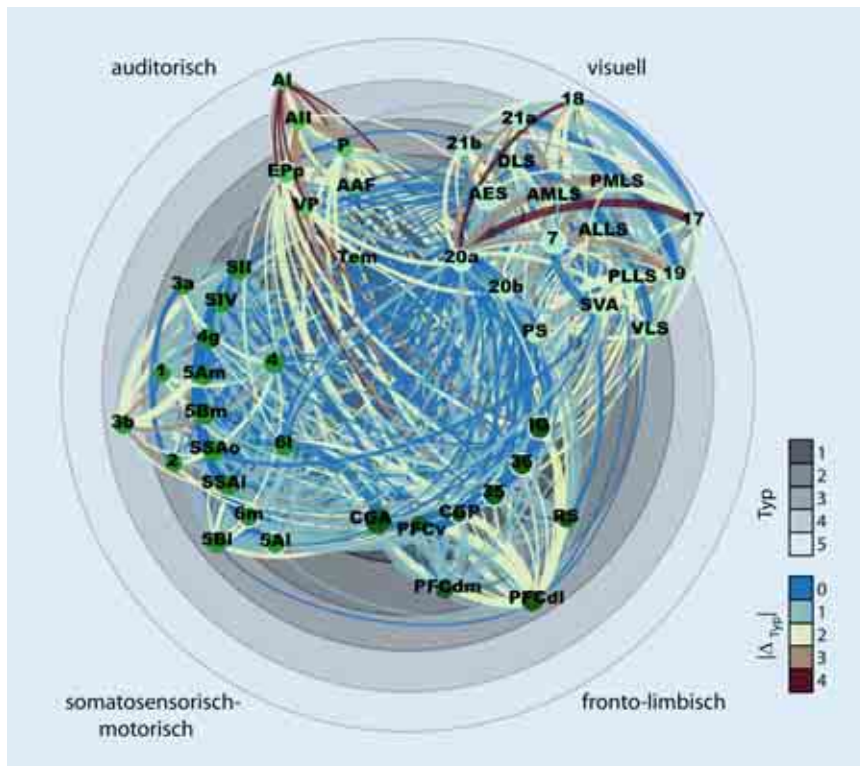


Abb. 4 ▲ Strukturelles Modell des kortiko-kortikalen Konnektoms der Katze. In der Abbildung sind makroskopische Verbindungen des Katzenkortex in Bezug zu unterschiedlich differenzierten Typen kortikaler Architektur aufgetragen. Dabei sind die strukturellen Typen in Ringen angeordnet, von äußeren „höheren“ zytoarchitektonischen Typen (mit großer Neuronendichte und klarem Schichtenaufbau) zu inneren, „niedrigen“ Typen mit geringer Dichte und weniger deutlichem Schichtenaufbau („höher“ und „niedriger“ bezieht sich hier auf die erkennbare laminare Differenzierung von kortikalen Arealen). Diese ringförmige Anordnung von Arealen weist auch Übereinstimmungen mit Gradienten von Arealen der sensorisch-motorischen Peripherie (außen) zu limbischen Arealen (innen) auf. Die Dicke der Linien entspricht der ordinalen Stärke der kortiko-kortikalen Verbindungen und die Linienfarbe den Typenunterschieden zwischen Arealen. Die Dominanz von hellen (blauen bis gelben) Verbindungsfarben demonstriert, dass die meisten Verbindungen zwischen Arealen ähnlichen Typs existieren. Außerdem werden sogenannte „rich club“-Areale (mit weißer Umrandung) vor allem von niedrigen Typen gebildet. Generell haben Areale niedrigerer Typen mehr Verbindungen. (Aus [9])

erreicht gegenwärtig etwa $1,3 \times 1,3 \times 60 \mu\text{m}$.

Multimodale Magnetresonanztomografie in Kombination mit semi-automatischen anatomischen Ansätzen erlaubt die Kartierung des Gehirns auf der Grundlage von Bildgebungsdaten des Human Connectome Project (Glasser et al. 2016). Diese Karte beinhaltet etwa 180 Areale, die reproduzierbar erzeugt werden können. Schwieriger ist die Interpretation der Areale, da neben dem Myelingeht in der Rinde auch der in der weißen Substanz und andere Parameter in dem gewählten multimodalen Ansatz zur Parzellierung beitragen.

Die Myelindichten der Hirnrinde wurden basierend auf früheren myeloarchitektonischen Untersuchungen

erfasst und dargestellt (Nieuwenhuys und Broere 2016). Grundlage für eine myeloarchitektonische Karte des gesamten Neokortex waren die historischen Arbeiten von Oskar und Cecile Vogt. Die zweidimensionalen Karte wurde anschließend auf den drei-dimensionalen MNI305-Referenzraum angepasst und die Dichte myelinisierter Fasern wurde aufgrund einer Metaanalyse der Daten von Hopf abgeschätzt.

Beziehungen zwischen kortikaler Architektur und kortikalen Verbindungen

Sowohl die kortikale Zytoarchitektur als auch die kortikale Konnektivität zeigen sehr komplexe Muster. Beide zusammen-

zufügen, erscheint zunächst als fast unüberwindliche Aufgabe. Ein Lösungsansatz geht von der Annahme aus, dass es Regeln geben muss, die beide Aspekte kortikaler Organisation generisch verbinden.

In systematischen Studien haben wir die Beziehung von verschiedenen strukturellen Parametern der Gehirnar-chitektur (z. B. die räumliche Separation von Arealen oder ihre Ähnlichkeit in neuronaler Dichte, kortikaler Laminierung oder Dicke) zu Merkmalen von Verbindungen untersucht. Dabei erwies sich, dass die architektonische Ähnlichkeit von kortikalen Arealen in Bezug auf die Dichte von Neuronen in den kortikalen Schichten konsistent mit dem Vorhandensein oder dem Fehlen von Verbindungen und mit dem laminaren Ursprungs- oder Terminationsort von Verbindungen korreliert ist. Solche Befunde ergaben sich für Verbindungen des präfrontalen Makaken-Kortex [4, 7], für ipsi- und kontralaterale kortikale Projektionen [6] sowie subkortikale Projektionen im Makakengehirn (Ghashghaei et al. 2007), für den visuellen Kortex der Katze (Hilgetag und Grant 2010) und des Makakengehirns (Hilgetag et al. 2016) sowie die globalen kortikalen Konnektome von Katze ([9]; ■ Abb. 4), Makake [9] und der Maus (Goulas et al. 2016a). Erste Ergebnisse auf der Grundlage von Diffusionsbildgebung lassen vermuten, dass das menschliche kortiko-kortikale Konnektom ähnlich organisiert ist (Goulas et al. 2016b).

Andere Faktoren, z. B. die räumliche Separation (d. h. der Abstand) der Areale oder die Ähnlichkeit der Areale in Bezug auf ihre Dicke waren nicht gleichermaßen konsistent mit den Eigenschaften von kortikalen Projektionen verknüpft, wie die architektonische Ähnlichkeit der Areale. Das heißt, dass die Ähnlichkeit von kortikalen Arealen einem generellen „wiring principle“ (Verdrahtungsprinzip) von kortikalen Verbindungen im Säugetiergehirn zugrunde zu liegen scheint. Dieses Prinzip hat wichtige Implikationen für die Organisation von kortikaler Struktur und Funktion.

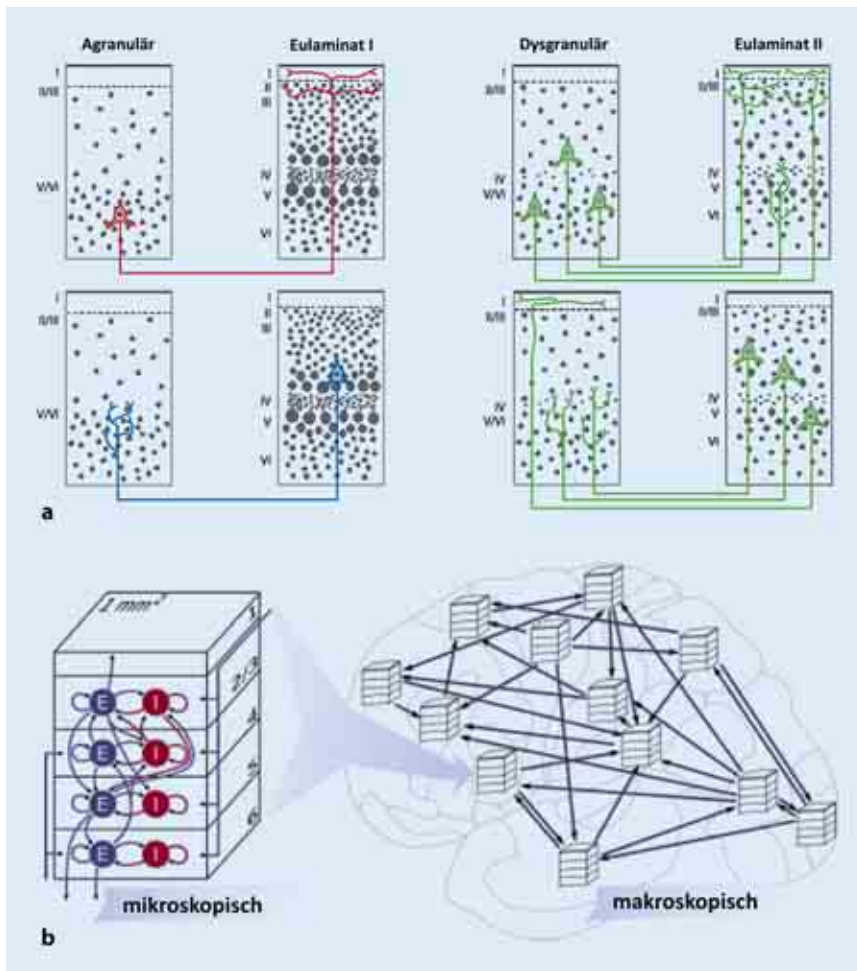


Abb. 5 ▲ Integration von mikroskopischer und makroskopischer kortikaler Konnektivität. **a** Beziehungen zwischen den architektonischen Unterschieden kortikaler Areale und den Mustern ihrer makroskopischer Verbindungen. Verbindungen zwischen architektonisch sehr unterschiedlichen Arealen (d. h. mit sehr verschiedener Neuronendichte in den kortikalen Schichten) haben ihren Ursprung in den tiefen Schichten eines agranulären Areals („Agranulär“) und enden in den oberen Schichten eines Areals mit deutlicher Ausprägung aller sechs Schichten („Eulaminat II“). Solche Projektionen, in *roter Linienfarbe*, können als „feedback“-Verbindungen bezeichnet werden. Projektionen in der entgegengesetzten Richtung („feedforward“, in *blau*) haben dazu komplementäre Ursprungs- und Terminationsmuster. Verbindungen zwischen architektonisch ähnlichen Arealen („Dysgranulär“ und „Eulaminat I“) hingegen zeigen Verbindungsmuster, die als „lateral“ bezeichnet werden können (*grüne Linien*). Dieses Schema von Verbindungsregeln erlaubt eine Integration von makroskopischer und mikroskopischer kortikaler Konnektivität, da die zytoarchitektonische Differenzierung der verschiedenen kortikalen Areale nicht nur ihre extrinsische (makroskopische) Vernetzung, sondern auch die intrinsische zelluläre Verschaltung widerspiegelt. Agranulär – ein Hirnareal ohne Schicht IV (z. B. Area 24 im anterioren zingulären Kortex) dysgranulär – Hirnareal, in dem die Schicht IV als eigenständige Schicht nicht durchgängig sichtbar ist (z. B. Area 44 im posterioren Bereich des Gyrus frontalis inferior). Die Typen „Eulaminat I“ und „Eulaminat II“ unterscheiden sich durch die klarere Schichtendifferenzierung und deutlich höhere Dichte von Neuronen vor allem in den oberen Schichten von „Eulaminat II“-Arealen (z. B. Area 17). **b** Integration von mikro- und makroskopischer Konnektivität der Großhirnrinde in einem supercomputer-gestützten Multiskalenmodell. Lokale, areal-intrinsische Schaltkreise beruhend auf einer großen Anzahl (ca. 10^5) von „integrate & fire“-Neuronen werden mittels makroskopischer Verbindungen zwischen den Arealen vernetzt (Kunkel et al. 2009; Schmidt et al. 2016)

Implikationen des Zusammenhangs von kortikaler Architektur und Konnektivität

Die oben beschriebenen systematischen Beobachtungen von engen Beziehungen zwischen kortikaler Konnektivität und kortikaler Architektur in einer Reihe von umfangreichen anatomischen Datensätzen von unterschiedlichen Spezies (Maus, Katze, Makake und Mensch) zeigen allgemeine Organisationsprinzipien des Säugetiergehirns auf. Diese Ergebnisse legen nahe, dass die Konnektivität zwischen verschiedenen kortikalen Arealen und die Zytoarchitektur der Areale, insbesondere die charakteristische Dichte von Neuronen in den kortikalen Schichten, eng miteinander verbunden sind. Der Zusammenhang könnte während der Entwicklung der Großhirnrinde entstehen, da die Entwicklung der kortikalen Schichtenarchitektur und das Wachstum kortikaler Projektionen in den gleichen Zeitfenstern ablaufen (z.B. [5]).

Die Beziehung zwischen kortikaler Architektur und der Organisation von Verbindungen hat funktionelle Implikationen. Die Anordnung von Arealen im strukturellen Modell (Abb. 4) deckt sich mit Sequenzen von Arealen, die aus den spektralen (d. h. frequenzspezifischen) funktionellen Interaktionen der Areale abgeleitet werden können. Solche funktionellen Kopplungen sind beispielsweise „feedforward“-Interaktionen, die im Gamma-Band ablaufen oder „feedback“-Interaktionen, die vor allem im Beta-Band stattfinden. Visuelle Areale können nach ihren paarweisen Interaktionen in den Gamma- und Beta-Bändern angeordnet werden. Interessanterweise ist die Stärke dieser frequenzspezifischen Interaktionen im Makakegehirn mit der quantitativen Verteilung von Projektionsneuronen in den oberen und tiefen kortikalen Schichten korreliert [8]. Der Zusammenhang von kortikaler Architektur und kortikaler Konnektivität impliziert, dass die laminaren anatomischen Projektionsmuster aus den architektonischen Unterschieden kortikaler Areale resultieren (Abb. 5a). Das heißt, es existiert ein mechanistischer Zusammenhang zwischen der charakteristischen Anatomie

kortikaler Areale und ihrer Kommunikation in spezifischen Frequenzkanälen. Dem entsprechend könnte eine architektonische Charakterisierung von Arealen im menschlichen Gehirn dabei helfen, ihre funktionellen Interaktionen vorherzusagen (Michalareas et al. 2016).

Kortikale Areale mit unterschiedlicher zellulärer Architektur besitzen auch spezifische intrinsische Schaltkreise [10]. Deshalb erlauben die beschriebenen Regeln eine Integration von kortikaler Makro- und Mikrokonnektivität (■ Abb. 5). Dabei reflektiert die Architektur einer kortikalen Region sowohl die intrinsische Mikrokonnektivität als auch die Regeln makroskopischer Konnektivität, nach denen die Region mit anderen Arealen (von ähnlicher oder unterschiedlicher Architektur) verbunden ist. Diese Verbindung von mikroskopischen mit makroskopischen Konnektivitätsmustern erlaubt die Ableitung von generischen Regeln kortikaler Multiskalenverschaltung, auf deren Grundlage neue Computermodele entwickelt werden können, welche die allgemeinen Prinzipien kortikaler Konnektivität berücksichtigen. Ein erstes Beispiel für ein solches Modell geben Schmidt et al. (2016). Dieses Modell simuliert die gesamten neuronalen Populationen von kortikalen Kolumnen in den verschiedenen Arealen des visuellen Makaken-Kortex mit all ihren mikroskopischen und makroskopischen Verbindungen (■ Abb. 5b). Der Vorteil dieses detaillierten Ansatzes gegenüber vorherigen Modellen, welche die lokalen Aktivitäten der Areale nur approximiert, jedoch nicht vollständig simuliert haben, liegt darin, die Aktivität der neuronalen Populationen auch in Statistiken zweiter Ordnung korrekt zu repräsentieren (Albada et al. 2015). Das erzeugte Modell ist sehr rechenintensiv und muss mithilfe eines Supercomputers berechnet werden.

Solche detaillierten Modelle stellen eine wichtige Grundlage dar, um kortikale Organisationsprinzipien zu explorieren und die Eigenschaften von Konnektivität und kortikalen Aktivitätsmustern vorherzusagen und zu überprüfen. Es bleibt jedoch eine dringende Aufgabe der kommenden Jahre, kortikale Architektur

– vor allem für das menschliche Gehirn – sowie kortikale Konnektivität in hoher räumlicher Auflösung systematisch und quantitativ zu erfassen, um daraus Organisationsprinzipien abzuleiten, welche als Grundlage für die nächste Generation von Modellen kortikaler Struktur und Funktion dienen können.

Korrespondenzadresse



Prof. Dr. C. C. Hilgetag

Institut für Computational Neuroscience, Universitätsklinikum Hamburg-Eppendorf
Martinistr. 52, W36,
20246 Hamburg, Deutschland
c.hilgetag@uke.de



Prof. Dr. K. Amunts

Institut für Neurowissenschaften und Medizin (INM-1),
Forschungszentrum Jülich
52425 Jülich, Deutschland
k.amunts@fz-juelich.de
Katrin.Amunts@uni-duesseldorf.de

Claus C. Hilgetag studierte Biophysik in Berlin und Neurowissenschaften in Edinburgh, Oxford, Newcastle und Boston. Er gehörte zur Gründungsfakultät der Jacobs University Bremen und leitet seit 2011 das Institut für Computational Neuroscience am Universitätsklinikum Eppendorf der Universität Hamburg. Seine Arbeitsschwerpunkte liegen in der Untersuchung von Organisationsprinzipien kortikaler Konnektivität sowie der computergestützten Modellierung von konnektivitätsbasierter Gehirnaktivität.

Katrin Amunts hat Medizin und Biophysik studiert. Sie leitet das C. und O. Vogt-Institut für Hirnforschung am Universitätsklinikum Düsseldorf und das Institut für Neurowissenschaften und Medizin, INM-1 am Forschungszentrum Jülich. Katrin Amunts ist Sprecherin des Programms „Decoding the Human Brain“ der Helmholtz-Gemeinschaft. Sie ist stellvertretende Vorsitzende des Deutschen Ethikrats. Seit 2016 ist sie Scientific Director des Human Brain Project. Ihr Forschungsinteresse ist die Entwicklung eines skalen- und modalitätsübergreifenden Atlas des menschlichen Gehirns.

Danksagung. Die Forschung von CCH wird unterstützt durch die DFG (SFB 936/A1, Z3 und TRR 169/A2). Weitere Unterstützung von KA durch European Union Seventh Framework Programme (FP7/2007–2013) unter grant agreement no. 604102 (Human Brain Project) sowie bzgl. der Arbeiten am Gehirn der grünen Meerkatze vom National Institutes of Health (R01 MH092311).

Einhaltung ethischer Richtlinien

Interessenkonflikt. C.C. Hilgetag und K. Amunts geben an, dass kein Interessenkonflikt besteht.

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

Literatur

- Amunts K, Zilles K (2015) Architectonic mapping of the human brain beyond Brodmann. *Neuron* 88:1086–1107
- Amunts K, Lepage C, Borgeat L, Mohlberg H, Dickscheid T, Rousseau M, Bludau S, Bazin P, Lewis L, Oros-Peusquens A, Shah N, Lippert T, Zilles K, Evans A (2013) BigBrain – an ultra-high resolution 3D human brain model. *Science* 340:1472–1475
- Axer M, Grässel D, Kleiner M, Dammers J, Dickscheid T, Reckfort J, Hütz T, Eiben B, Pietrzyk U, Zilles K, Amunts K (2011) High-resolution fiber tract reconstruction in the human brain by means of three-dimensional polarized light imaging. *Front Neuroinform* 5:34
- Barbas H (1986) Pattern in the laminar origin of cortico-cortical connections. *J Comp Neurol* 252:415–422
- Barbas H (2015) General cortical and special prefrontal connections: principles from structure to function. *Annu Rev Neurosci* 38:269–289
- Barbas H, Hilgetag CC, Saha S, Derron CR, Suski JL (2005) Parallel organization of contralateral and ipsilateral prefrontal cortical projections in the rhesus monkey. *BMC Neurosci* 6:32
- Barbas H, Rempel-Clover N (1997) Cortical structure predicts the pattern of cortico-cortical connections. *Cereb Cortex* 7:635–646
- Bastos AM, Vezoli J, Bosman CA, Schoffelen JM, Oostenveld R, Dowdall JR, De Weerd P, Kennedy H, Fries P (2015) Visual are a sextert feed forward and feedback influences through distinct frequency channels. *Neuron* 85:390–401
- Beul SF, Grant S, Hilgetag CC (2015a) A predictive model of the catcortical connectome based on cytoarchitecture and distance. *Brain Struct Funct* 220:3167–3184
- Beul SF, Hilgetag CC (2015b) Towards a „canonical“ agranular cortical microcircuit. *Front Neuroanat* 8:165
- Brodmann K (1909) Vergleichende Lokalisationslehre der Grosshirnrinde in ihren Prinzipien dargestellt auf Grund des Zellenbaues. J. A. Barth, Leipzig
- Caspers S, Axer M, Caspers J, Jockwitz C, Jütten K, Reckfort J, Grässel D, Amunts K, Zilles K (2015) Target sites for transcallosal fibers in human visual cortex – a combined diffusion and polarized light imaging study. *Cortex* 72:40–53

Guter Rat muss nicht teuer sein



5., aktualisierte u. erw. Aufl.
2014. XIII, 326 S. Brosch.
978-3-662-43664-6
€ (D) 19,99 | € (A) 20,55 |
* sFr 25,00



2015. IX, 227 S. Geb.
978-3-662-45336-0
€ (D) 14,99 | € (A) 15,41 |
* sFr 19,00



5., korrig. Aufl. 2014.
X, 192 S. 36 Abb. in Farbe.
Brosch.
978-3-642-41676-7
€ (D) 19,99 | € (A) 20,55 |
* sFr 25,00



2015. IX, 100 S. 19 Abb.
Mit Online-Extras. Brosch.
978-3-662-44403-0
€ (D) 19,99 | € (A) 20,55 |
* sFr 25,00



2014. XI, 115 S. 5 Abb.
Brosch.
978-3-642-54822-2
€ (D) 19,99 | € (A) 20,55 |
* sFr 25,00



2014. XI, 230 S. 172 Abb.
in Farbe. Brosch.
978-3-662-43755-1
€ (D) 19,99 | € (A) 20,55 |
* sFr 25,00



2014. X, 244 S. 79 Abb.
Brosch.
978-3-642-38356-4
€ (D) 19,99 | € (A) 20,55 |
* sFr 25,00



2015. XIII, 205 S. 30 Abb.,
29 Abb. in Farbe. Brosch.
978-3-662-44346-0
€ (D) 19,99 | € (A) 20,55 |
* sFr 25,00



2015. IX, 250 S. 25 Abb.
Geb.
978-3-662-45206-6
€ (D) 24,99 | € (A) 25,69 |
* sFr 31,50



CrossMark

Leon Stefanovski¹ · Amna Ghani^{1,2,3} · Anthony Randal McIntosh⁴ · Petra Ritter^{1,2,5}

¹ Klinik für Neurologie, Charité – Universitätsmedizin Berlin, Berlin, Deutschland

² Berlin School of Mind and Brain & Mind and Brain Institute, Humboldt Universität, Berlin, Deutschland

³ Machine Learning Group, Technische Universität Berlin, Berlin, Deutschland

⁴ Rotman Research Institute of Baycrest Centre, University of Toronto, Toronto, Kanada

⁵ Bernstein Focus State Dependencies of Learning & Bernstein Center for Computational Neuroscience, Berlin, Deutschland

Verknüpfung von Struktur und Aktivität im menschlichen Gehirn: Theorien helfen, aus komplexen Daten Wissen zu generieren

Hintergrund

Das Gehirn ist ein komplexes Netzwerk aus Milliarden interagierender Zellen, deren Funktionsweise von Proteinen reguliert wird, die ihrerseits in Genen kodiert sind. Man glaubt, dass kognitive Funktionen durch solche komplexen Netzwerke aus individuellen Elementen entstehen. Eintreffende Informationen werden über eine Änderung des Netzwerkverhaltens prozessiert. Das Forschungsfeld der Konnektomik (im Folgenden benutzen wir den englischen Begriff *Connectomics*) (Sporns et al. 2005; [5]) hat sich zum Ziel gesetzt, eine umfassende Beschreibung der strukturellen und funktionellen Kopplung zwischen den neuronalen Elementen des Gehirns aufzudecken. Zurzeit fließen immense wissenschaftliche Ressourcen in die Untersuchung der Struktur des neuronalen Netzes auf verschiedenen Skalen (Ebenen) (Abb. 1): Von der detaillierten Konnektivität lokaler neuronaler Schaltkreise bis zu makroskopischen Verbindungsmustern zwischen ganzen Hirnregionen. Die skalenüber-

geifende Netzwerkstruktur kann auf struktureller/anatomischer wie auch auf funktioneller Ebene erforscht werden. Sowohl anatomische als auch funktionelle Konnektivitätsmuster verändern sich über unterschiedliche Zeitskalen. Diese Veränderungen bilden die Grundlage für Entwicklung, Lernen, Alterung und Krankheiten.

Obwohl wir Fortschritte beim Verständnis und der Beschreibung von Kartierungen der strukturellen Kopplung zwischen neuronalen Elementen des Gehirns machen, liegt unser Verständnis der funktionellen Kopplung vergleichsweise weit dahinter zurück. Die Kenntnis des anatomischen Konnektoms mitsamt jedes einzelnen strukturellen Details wäre vergleichbar mit unserer Kenntnis des Genoms. Es wäre zweifellos ein großer und wichtiger Meilenstein. Nichtsdestotrotz stellt das Wissen um die Struktur des Genoms nur einen einzelnen – wenn auch sehr wichtigen – Aspekt dar, der zu den komplexen regulatorischen Prozessen der Proteinexpression beiträgt. Um die Funktion zu verstehen, müssen weitere Informationen über die zeitliche und lokale Expression von bestimmten Genen integriert werden. Analog dazu ist das Verständnis der Struktur des neuronalen Netzwerks zweifelsohne ein wichtiger Schritt in Richtung

des Verständnisses der Funktionsweise des Gehirns. Weitere Schritte sind notwendig, um zu verstehen, wie einzelne konkrete Verknüpfungen an der Ausformung von Kognition beteiligt sind (Swanson et al. 2016).

Bis heute ist es mit keiner einzelnen experimentellen Methode möglich, die neuronale Aktivität gleichzeitig auf den multiplen räumlichen-zeitlichen Skalen der Informationsverarbeitung des Gehirns zu messen. Die hohe Zahl der interagierenden Elemente und ihrer Feedbackschleifen führt zu komplexen funktionellen Abhängigkeiten. Eine verbale, graphische oder statistische Beschreibung der empirischen Beobachtungen, wie sie traditionell in der Biologie vorgenommen werden, wäre für ein quantitatives Verständnis der Hirnfunktion nicht ausreichend. Daher benötigen wir mathematische, computergestützte Methoden, um eine Beschreibung der Prozesse möglich zu machen, die sich entlang des strukturellen Konnektoms abspielen. Solche Modelle bilden ein theoretisches Fundament der Informationsverarbeitung im Gehirn – das *Computational Connectome*. Es beschreibt die Beziehung zwischen Struktur und Funktion des Gehirns mit mathematischen Gleichungen. Es ist mehr als die Summe von strukturellem und funk-

Eine vollständige Liste aller aufgeführten Referenzen ist bei e-Neuroforum, der englischen Online-Version des Artikels bei Springer-Link, zu finden.

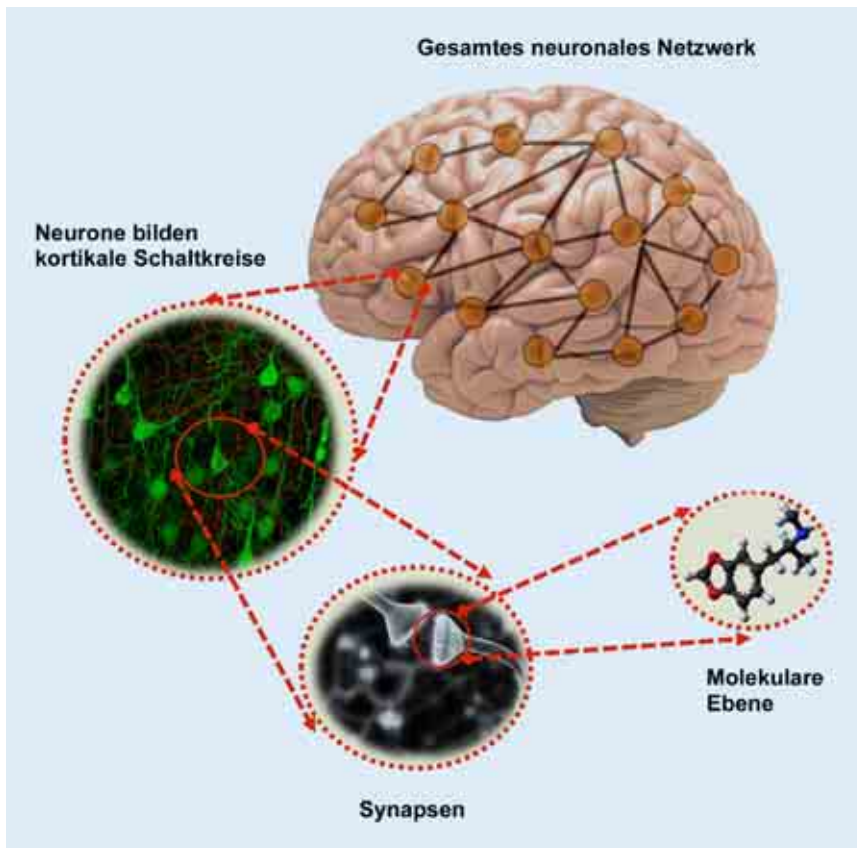


Abb. 1 ▲ Neuronale Netzwerke erstrecken sich über viele Größenordnungen: Die makroskopische Aktivität resultiert aus Prozessen der Schaltkreise auf mesoskopischer Ebene, die wiederum das Ergebnis mikroskopischer Vorgänge individueller Neurone und Synapsen ist

tionellem Konnektom. Computational Connectomics macht die Erforschung von skalenübergreifendem Verhalten auf einer völlig neuen Ebene möglich.

Netzwerkmodelle des Gehirns – die Suche nach einem Kompromiss zwischen Komplexität und Einfachheit

Zweifelloos ist die Kenntnis von Details der physiologischen Funktionen auf der mikroskopischen Ebene sehr wichtig. Jedoch findet die Integration von vielen Informationen und damit die Entstehung von Kognition auf der makroskopischen Skala des Gehirns statt, also auf der Ebene großer, teilweise weit über das Gehirn ausgedehnter Neuronenpopulationen. Nichtinvasive funktionelle Bildgebungsverfahren wie die Elektroenzephalographie (EEG), die funktionelle Magnetresonanztomographie (fMRI) und die Positronenemissionstomographie (PET) stellen globale

makroskopische Abbildungen der neuronalen Dynamik zur Verfügung. Die makroskopischen Signaleigenschaften entstehen aus lokalen und globalen neuronalen Interaktionen.

Ein neuer und hochentwickelter Ansatz zur Simulation des gesamten Gehirns wird von der Informatikplattform *The Virtual Brain* (TVB) geboten (www.thevirtualbrain.org; Ritter et al. 2013; Roy et al. 2014; Kringelbach 2015) (■ **Abb. 2**). Diese frei verfügbare *open-source* Plattform integriert den makrostrukturellen Aspekt der neuronalen Konnektivität zwischen Hirnarealen. Einzelne Hirnareale werden jeweils von einem regionalen Neuronenmodell repräsentiert, das die Fähigkeit besitzt, relevante Eigenschaften der Hirnaktivität im mesoskopischen Bereich abzubilden, d.h. von vereinzelter Zellpopulationen bis zu Gruppen aus mehreren hundert Neuronen. Die regionale Dynamik kann ihrerseits im Kontext von globalen – also weit über das Gehirn ausgedehnten

ten – Interaktionen untersucht werden. Das ermöglicht die Modellierung von wichtigen funktionellen Prinzipien wie Integration und Segregation [9]. Damit können wir besser verstehen, wie sich ändernde Netzwerkparameter bei Lernprozessen, Alterung und Krankheit zu veränderter Funktion führen ([10, 11]; Jirsa et al. 2014).

Es gibt heutzutage eine Vielzahl von nichtinvasiven Methoden zur funktionellen und strukturellen Bildgebung des gesamten Gehirns, wobei die makroskopische Ebene erfasst wird. Mit TVB integrieren wir solche Informationen in Netzwerkmodelle des Gehirns und können sie so mit lokal – also meist invasiv – gemessenen Mikroeigenschaften in Verbindung setzen. Dabei können sich die mikro- und makroskopische Ebene gegenseitig beeinflussen (Roy et al. 2014; Ritter et al. 2015). Mikroskopische neuronale Modelle können so letztlich in einen größeren funktionellen Kontext gesetzt werden. Das umfangreiche theoretische Portfolio der traditionellen *Computational Neuroscience*, das größtenteils auf eben diesen Mikroverschaltungen basiert, kann nun im Kontext des gesamten Gehirns betrachtet werden. Erst vor Kurzem wurde eine vollautomatisierte *open-source* Pipeline für die standardisierte Prozessierung multimodaler menschlicher Bildgebungsdaten veröffentlicht. Sie verarbeitet Bildgebungsdaten verschiedenster Methoden, sodass am Ende alle Modalitäten für die Nutzung in TVB in geeigneter Form zur Verfügung stehen (Schirner et al. 2015). Außerdem können weitere bekannte Informationen aus den Gehirnen anderer Spezies, wie beispielsweise den Makaken, in das Modell integriert werden [4]. Es werden neue Algorithmen, die Plastizität und Lernen im gesamten Gehirn beschreiben, entwickelt (Roy et al. 2014) und für die Integration von verschiedenen Ebenen eingesetzt (Ritter et al. 2015).

Ein besonderer Fokus in den ersten Anwendungen lag auf einem prominenten Rhythmus im menschlichen EEG – dem Alfarhythmus. Er ist ein Paradebeispiel für ein Signal, das in einem komplexen nichtlinearen System – dem Gehirn – generiert wird [12]. Mögliche Mechanismen, welche die Rolle dieses

besonderen Frequenzbandes für Plastizität und Lernen erklären, konnten bereits identifiziert werden (Sigala et al. 2014; Freyer et al. 2012, 2013). Wenn man bekannte inhibitorische Verbindungen in ein thalamokortikales Netzwerkmodell implementiert, so erlaubt dies die Identifikation von Mechanismen der Alpha-Phasen-Abhängigkeit der neuronalen Feuerraten und der inversen Beziehung zwischen der Alpha-Power und dem kortikalen fMRI-Signal [3]. Solche Befunde unterstreichen, wie wichtig es ist, Interaktionen zwischen multiplen Hirnregionen in die neuronalen Modelle einzubeziehen [7]. Im Hinblick auf die unzähligen Abhängigkeiten in einem komplexen System wie dem Gehirn wäre der Umfang aller Daten, die benötigt würden, um jedes einzelne mögliche Szenario von Interaktionen abzubilden, enorm. Daher sind wir auf die gezielte Herleitung durch Theorien angewiesen, um diejenigen Daten auszuwählen, welche neue Einblicke in die Funktion des Gehirns versprechen.

Skalenunterschiede mit individualisierten Hirnmodellen überbrücken – eine Revolution in der Medizin

Eine wichtige Innovation in der Modellierung von neuronalen Netzwerken ist die Einbindung der individuellen Hirnstruktur einer Person. Beispielsweise werden Verbindungsstärken und Verbindungsdistancen zwischen den Gehirnregionen zunächst experimentell gemessen und dann in das Modell aufgenommen. Das individuelle strukturelle Konnektom wird durch das nichtinvasive Verfahren des Diffusion Tensor Imaging (DTI) gewonnen, einer besonderen Anwendung der Magnetresonanztomographie. Zurzeit ist TVB die einzige existierende Simulationsplattform mit diesen Möglichkeiten. TVB wurde aus einem Forschungsprogramm heraus entwickelt, das – auf der Basis empirischer Konnektivität und lokalen sogenannten ‚mean-field‘ Modellen von Neuronenpopulationsaktivität – eine realistische Netzwerkdynamik für das gesamte Gehirn simuliert ([7, 8]; Ritter et al. 2013). Langfristig soll es möglich sein, Modelle

Neuroforum 2016 · 22:91–97 DOI 10.1007/s12269-016-0051-7
© Springer-Verlag Berlin Heidelberg 2016

L. Stefanovski · A. Ghani · A. R. McIntosh · P. Ritter

Verknüpfung von Struktur und Aktivität im menschlichen Gehirn: Theorien helfen, aus komplexen Daten Wissen zu generieren

Zusammenfassung

Um die menschliche Kognition wirklich zu verstehen, ist es von essenzieller Bedeutung, das Gehirn in all seinen multiplen Ebenen zu studieren. Das Gebiet der *Computational Connectomics* eröffnet einen neuen Zweig in den Neurowissenschaften, in dem versucht wird, verschiedene empirische Beobachtungen mit einem mathematischen Modell des Gehirns zu erklären. Eine bemerkenswerte Innovation stellt hier die Plattform *The Virtual Brain* (TVB) dar. Sie ermöglicht die Modellierung und Simulation des vollständigen menschlichen Gehirns. Dabei wird die individuelle Konnektivität einer Person, also ein Gerüst von langen Nervenfaserbündeln im Gehirn, mit biologisch realistischen Modellen der lokalen Neuronenpopulationen kombiniert. Das Virtual Brain erlaubt die Simulation und Vorhersage der globalen neuronalen Aktivität, die sich in der gesamten kortikalen und

sub-kortikalen grauen Substanz entfaltet. Dabei werden auch diejenigen Signale simuliert, die wir bei individuellen Personen mit invasiven und nichtinvasiven Methoden messen können. TVB wird aktuell genutzt, um strukturelle und funktionelle Veränderungen im erkrankten Gehirn zu untersuchen. Es wurden bereits Erfolge in der Erforschung des Schlaganfalls und der Epilepsie verbucht. Die durch TVB ermöglichten personenbezogenen neuronalen Modelle eröffnen neue Möglichkeiten zur sicheren und effizienten personalisierten Diagnostik, Prognostik und Therapie bei verschiedenen neurologischen und kognitiven Erkrankungen.

Schlüsselwörter

Computational connectomics · The Virtual Brain · Neuronale Netzwerkmodelle · Big data · Neuroradiologie · Präzisionsmedizin

Linking connectomics and dynamics in the human brain: Big data need big theories!

Abstract

To understand human cognition, it is essential to study the brain on multiple levels, from microscopic to macroscopic scales. Computational connectomics is a new area of Neuroscience where scientists seek to combine empirical observations within a computational theory of the brain. The whole-brain network modeling and simulation platform, *The Virtual Brain* (TVB), is a remarkable innovation in the field of computational connectomics. By combining the connectivity of individual persons with local biologically realistic population models, TVB allows simulation and prediction of the local activity of neuronal populations and the global activity unfolding along

the grey matter, both of which can be linked to empirical measures of electrical, hemodynamic and structural aspects of the brain. TVB is currently used to study the structural, functional and computational alterations in the diseased brain with reported successes in stroke and epilepsy. Subject specific brain models provided by TVB will result in robust and efficient personalized diagnostics, prognostics and treatment.

Keywords

Computational connectomics · The Virtual Brain · Brain network models · Big data · Neuroimaging · Precision medicine

von Patientengehirnen zu simulieren. Damit sollen dann Verläufe von Krankheiten vorhergesagt werden. Außerdem soll es möglich werden, verschiedene Therapieverfahren an den Modellen zu testen, um die optimale Behandlung für die individuelle Person auszuwählen. Wir müssen die präzisen Funktionsmechanismen des Gehirns verstehen, um

neue Medikamente und Therapien für neuronale und psychiatrische Erkrankungen entwerfen zu können. Wie auch das explizite Wissen über das Genom nicht direkt zur Erkenntnis von neuen Therapien und Diagnosen geführt hat, ist die Kenntnis des strukturellen Konnektoms allein nicht ausreichend, um die Neurologie zu revolutionieren.

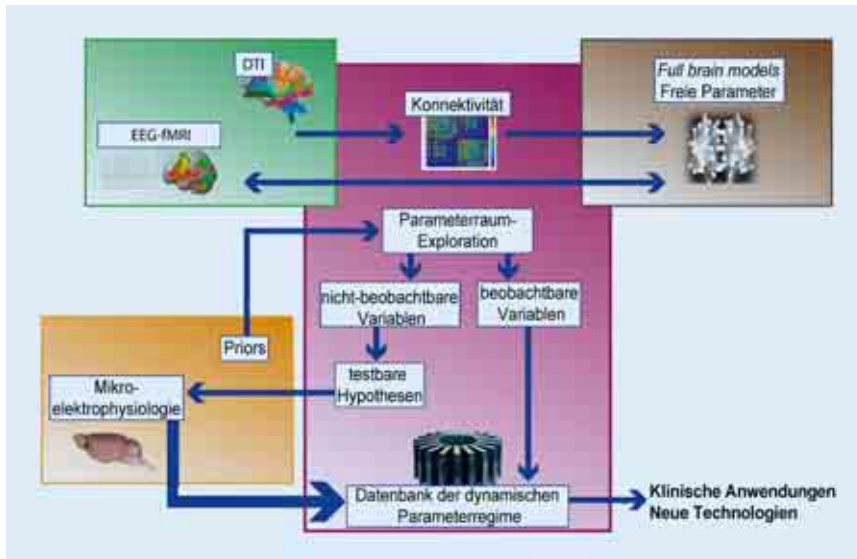


Abb. 2 ▲ Erkenntnisgewinn mit der Simulationsplattform *The Virtual Brain*: Bildgebungsdaten werden als biophysikalisches Fundament eines Gesamthirn-Netzwerkmodells genutzt. Hirnregionen werden von lokalen Populationsmodellen repräsentiert, die über das strukturelle Konnektom interagieren. TVB gibt Signale unterschiedlicher Messungsmodalität aus. Simulierte und empirische funktionelle Bildgebungsdaten werden verglichen, um die Vorhersagekraft der Gehirnmodelle zu überprüfen. Prädiktionsfehler werden für eine große Zahl von Parameterkonstellationen und Modellen berechnet. Die Informationen gehen in die TVB-Datenbank ein, wo sie zur statistischen Evaluation und zum Wissensaustausch zur Verfügung stehen

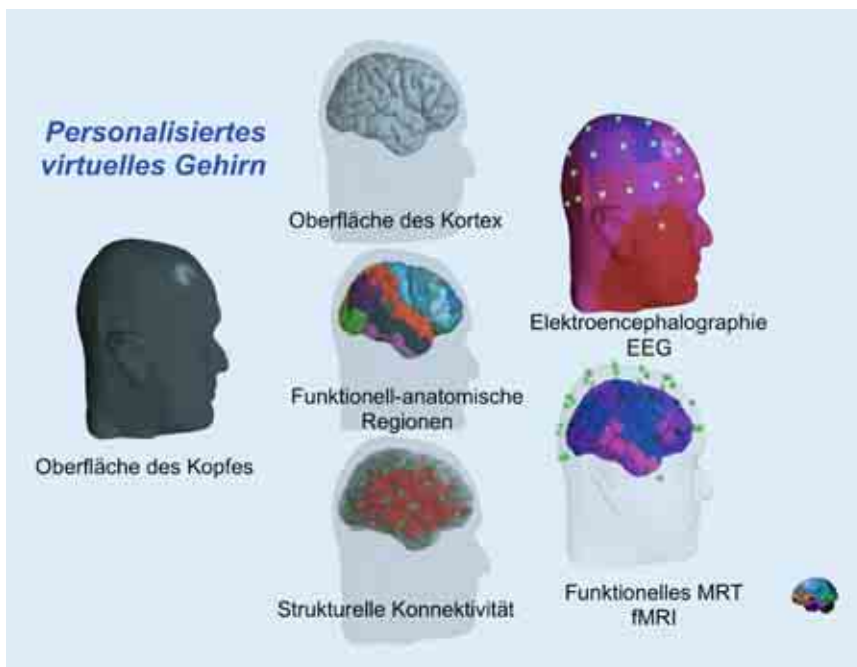


Abb. 3 ▲ Personalisierte, biologisch basierte, neuroinformatische Modelle des Gehirns: Individualisierte neuronale Netzwerkmodelle können den Ursprung interindividueller Unterschiede in der Hirnfunktion aufdecken und sollen wirkungsvolle Instrumente der Präzisionsmedizin werden

Individualisierte Modelle des neuronalen Netzwerks eröffnen einen gänzlich neuen Horizont voller Möglichkeiten für das Verständnis von Erkrankungen des Gehirns und möglicher vorbeugender oder therapeutischer Interventionen (Abb. 3).

Eine fundamentale Grundlage der Informationsverarbeitung im Gehirn ist die gezielte Synchronisation von bestimmten Knoten im Netzwerk. Das Gehirn baut sich aus Modulen auf, die zu verschiedenen Graden spezialisiert sind. Um kognitive Funktion zu ermöglichen, wird die Aktivität verschiedener Module integriert. Nichtinvasive Bildgebungsverfahren des Gehirns wie das EEG und fMRI messen die Aktivität der einzelnen Netzwerke. Die bildgebenden Methoden liefern komplementäre Informationen zu neuronalen Prozessen auf verschiedenen räumlich-zeitlichen Skalen. Diese Vielfalt der Informationen fließt in die Netzwerkmodelle ein. Während des Alterns und verschiedener Erkrankungsprozesse verändert sich die Kommunikation zwischen verschiedenen Modulen, was zu kognitiven Defiziten führen kann und sich in charakteristischen Veränderungen der Hirndynamik widerspiegelt (Uhlhaas und Singer 2006).

Die meisten lokalen neuronalen Populationsmodelle bieten eine umfangreiche Auswahl an Parametern an, die sich auf reale physiologische Prozesse beziehen – z. B. verschiedene Ionenkanäle und ihre Öffnungswahrscheinlichkeit, die Kopplungsstärke zwischen unterschiedlichen Neuronenpopulationen oder die Nervenleitgeschwindigkeit ([3]; Sanz-Leon et al. 2015). Virtuelle Gehirne gestatten die Manipulation isolierter Eigenschaften, was in vielen Fällen mit empirischen Methoden unmöglich wäre. Die transkranielle Hirnstimulation hat gut dokumentierte Effekte auf das funktionelle Konnektom [1] und wird momentan auf ihre Wirksamkeit bei Depression [6] und für Neuro-Enhancement [2] geprüft. Basierend auf individuellen Gehirnmodellen, könnten solche Verfahren in Zukunft für ein individuelles Gehirn maßgeschneidert werden. In TVB kann der zeitliche Verlauf der neuronalen Aktivität ohne örtliche oder zeitliche Auflösungsgrenzen verfolgt werden, was

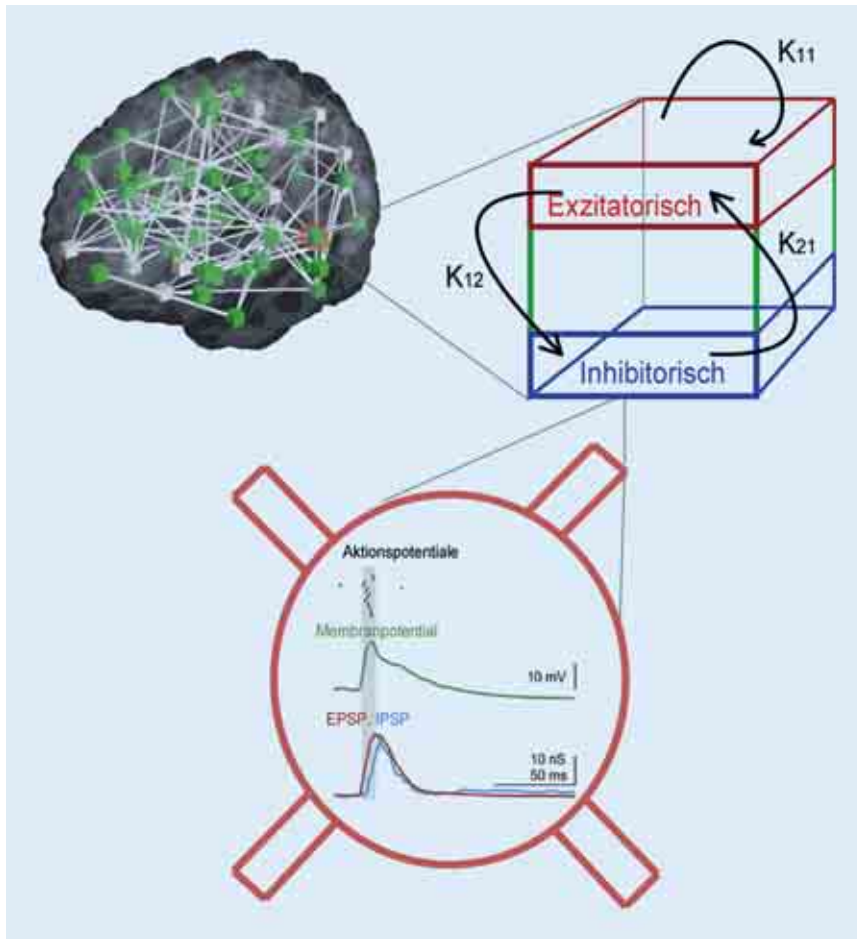


Abb. 4 ▲ Neuronale Netzwerkmodelle wie *The Virtual Brain* können als mathematisches Mikroskop fungieren. Sie lassen auf das Verhalten mesoskopischer Populationen schließen, z. B. das Exzitations-Inhibitions-Gleichgewicht und neuronale Feuerraten, aber auch die intrinsische Stärke der Kopplung zwischen inhibitorischem und exzitatorischem Feld, hier repräsentiert über die Parameter $K_{11,12,21}$

bei empirischen Untersuchungen unmöglich ist (Jones et al. 2012; Vemuri et al. 2011). TVB kann als ein „*mathematisches Mikroskop*“ (■ **Abb. 4**) benutzt werden. Es gewährt uns Einblicke in die Prozesse im Inneren der lokalen Populationsmodelle – im Kontext der globalen Hirnaktivität. Beispielsweise die lokale Exzitations-Inhibition-Balance oder neuronale Feuerraten können mit nichtinvasiven Methoden nicht aufgelöst werden, jedoch mit dem Virtual Brain hergeleitet werden. Solche Befunde können als Surrogate von Mikroeigenschaften verstanden werden, aber auch als Biomarker für Alterung, Krankheit (Jirsa et al. 2016) oder den Verlauf von Krankheiten, beispielsweise bei Patienten mit Schlaganfall [10, 11].

Als ein Beispiel sei ein kürzlich publiziertes individualisiertes Hirnmodell

eines Patienten mit bitemporaler Epilepsie genannt (Jirsa et al. 2016). Das Modell hat verschiedene Typen epileptischen Verhaltens generiert, wie einfache oder komplexe Anfälle – genau wie sie auch beim Patienten zu beobachten waren. Das Modell wurde mittels struktureller, funktioneller MRT und EEG-Daten kalibriert und personalisiert. Im Einklang mit pathophysiologischen Überlegungen wurde für jeden Netzwerknoten eine epileptogene Schwelle definiert. Dieser spezielle Fall demonstriert auch die Praktikabilität für klinische Anwendungen: Die Daten des Patienten wurden präoperativ vor der neurochirurgischen Resektion eines Hamartoms erhoben. In Zukunft könnten individualisierte Hirnmodelle die Diagnostik und Therapie der Epilepsie stärken, indem sie eine zuvor unbekannte epileptogene Zone identi-

zieren, eine MR-morphologisch als epileptogen verdächtige Läsion bestätigen oder das Ergebnis der chirurgischen Intervention simulieren, indem das adjustierte Modell entsprechend manipuliert wird. Der ungeheure Umfang der Daten, die uns heute über das Gehirn zur Verfügung stehen, birgt großes Potenzial, aber auch massive methodische Herausforderungen, nämlich die Notwendigkeit zur Systematisierung und Standardisierung sowie dem Gebrauch von komplexen Algorithmen und Neuroinformatikkressourcen (Younesi et al. 2013).

Big data – und große Theorien! Wie wir aus Daten Wissen generieren

Angeblich werden wir, wenn wir erst in der Lage sind, das Gehirn zu simulieren, verstehen, wie es funktioniert – und uns dann letztlich selbst verstehen. Die menschliche Persönlichkeit, unsere Erinnerungen, Dysfunktionen und Erkrankungen sind zu einem Teil von der Verdrahtung unserer Gehirne abhängig. Ein Fortschritt in Richtung dieses Ziels erfordert ein enges Zusammenspiel von experimentellen und theoretischen, aber auch rechnerisch-neuroinformatischen Ansätzen. Datensätze in der Konnektomik sind riesig und stellen Prototypen von *big data* dar, die viel zu groß und komplex sind, um auf einfache Weise visualisiert und intuitiv vom menschlichen Gehirn verstanden zu werden. Unser Ziel ist es jedoch, die Strukturen hinter diesen Daten aufzudecken, die Prinzipien ihrer Organisation zum Konnektom zu verstehen und zu begreifen, wie sich daraus Entwicklung und Lernen ausformen, wie sie die normale Funktion des Gehirns möglich machen, wie sie sich verändern, wenn wir altern oder eine Erkrankung erleiden, und wie diese Veränderungen Auswirkungen auf die Funktion haben.

Es gibt drei Herausforderungen auf dem Weg zum genannten Ziel:

1. Rechenstärke. Die Analyse von Bildgebungsdaten ist aufwändig in Hinblick auf die Rechenzeit und stellt einen limitierenden Faktor für die Konnektomik der zellulären Auflösung dar

(Helmstaedter et al. 2013; Helmstaedter 2015). Mit umgekehrten, teleologischen Versuchsanordnungen können wir aus experimentellen Resultaten auf die Regulationsprinzipien schließen. Indessen simulieren diese Algorithmen eine große Zahl möglicher Szenarien durch die Exploration von großen Parameterräumen und erreichen daher schnell die Grenzen der Berechenbarkeit selbst der leistungsstärksten Supercomputer.

2. Datenaustausch. Die skalenübergreifenden Modelle benötigen vielerlei experimentelle Ansätze, um Daten auf den verschiedenen zeitlichen und räumlichen Skalen zu akquirieren. Die Sammlung empirischer Daten benötigt viele Ressourcen, z. B. teure und aufwändige Technologien zur Erfassung der Daten und hochqualifiziertes Personal. Es müssen also viele Forschungsinstitutionen zusammenarbeiten, um die erforderlichen Daten zusammenzutragen. Um ein effizientes ‚data sharing‘ zu gewährleisten, werden neue Informatiklösungen benötigt, die Pflege von Datenbanken, Einführung von Standards, sowie eine Forschungsumgebung, die Anreize für eben diese Bemühungen schafft.

3. Interdisziplinäre Integration. Die Nützlichkeit eines Modells steigt, je mehr Daten und Kenntnisse verschiedener Disziplinen und ihrer Teilgebiete integriert werden. Wissenschaftlerinnen und Wissenschaftler sind spezialisiert. Unser menschlicher Geist kann nur eine begrenzte Menge an Informationen aufnehmen, weshalb man natürlicherweise nicht alles wissen und verstehen kann, was sich in benachbarten Gebieten abspielt. Die Entwicklung leistungsstarker Textanalyse-Algorithmen und zentraler Informationsquellen, die die vielen unterschiedlichen Informationspartikel zusammenbringen, um neue Erkenntnisse zu gewinnen, stellt eine weitere wichtige Bedingung dar.

Eine mögliche Lösung für diese Herausforderungen liegt vielleicht in der multimodalen und multidisziplinären Datenintegration, wie sie beispielsweise im AETIONOMY-Projekt verfolgt wird (Hofmann-Apitius et al. 2015). Exemplarisch für das komplexe Forschungsfeld

der neurodegenerativen Erkrankungen konnten erste Ansätze auf der Grundlage eines Pathway-Terminologie-Systems erfolgreich etabliert werden (Iyappan et al. 2016). Die Gesamtheit der Information über biochemische, zytologische und pharmakologische Befunde sowie zusätzliche Informationen beispielsweise durch die algorithmische Gegenüberstellung von Patientengruppen führte zu neuen Möglichkeiten der explorativen Analyse. Die Synopsis dessen, was aus den Datenbanken über computergestützte Methoden extrahiert wurde, konnte bereits in die topologische Anatomie von TVB implementiert werden. Als ein Ergebnis entstand so eine neuroanatomische Karte der zugrunde liegenden Pathways für gesunde und an der Demenz vom Alzheimer-Typ erkrankte Gehirne. Diese Karte erlaubt es, Mechanismen zwischen beiden Gruppen zu vergleichen. Sie führt sogar zur Identifikation der – potenziell unterschätzten – Rolle von nicht gut verstandenen Faktoren, in diesem Fall bei der Alzheimer-Demenz z. B. des Malat-Aspartat-Metabolismus oder des Ubiquitin-Proteolyse-Systems (Iyappan et al. 2016).

Neuroinformatische Ansätze werden von der Verfügbarkeit großer, gut organisierter Datenbanken (wie die UK *biobank* (Sudlow et al. 2015), das *Human Connectome Project* (Van Essen et al. 2012), *LONI* (Rex et al. 2003), etc.) profitieren. *Computational Connectomics* sieht eine iterative Integration von in solcher Form strukturierten Informationen vor.

Viele von den Herausforderungen, mit denen wir im Gebiet der *Computational Connectomics* konfrontiert sind, unterscheiden sich nicht von solchen in anderen Disziplinen mit komplexen regulatorischen Netzwerken wie z. B. der Molekularbiologie. Es werden interdisziplinäre Ansätze und eine akademische Umstrukturierung notwendig, um traditionelle Grenzen verschiedener Disziplinen zu überwinden und neue epistemologisch geprägte Forschungsansätze zu schaffen.

Korrespondenzadresse



L. Stefanovski

Klinik für Neurologie, Charité
– Universitätsmedizin Berlin
Charitéplatz 1, 10117 Berlin,
Deutschland
leon.stefanovski@charite.de



P. Ritter

Klinik für Neurologie, Charité
– Universitätsmedizin Berlin
Charitéplatz 1, 10117 Berlin,
Deutschland
petra.ritter@charite.de

Leon Stefanovski ist Doktorand in der Arbeitsgruppe BrainModes (unter Leitung von Frau Dr. Ritter) an der Klinik für Neurologie der Charité – Universitätsmedizin Berlin, wo er seit 2012 Medizin studiert. Sein wissenschaftlicher Schwerpunkt liegt in der Erforschung und Modellierung des Konnektoms bei neurodegenerativen Erkrankungen, insbesondere der Demenz vom Alzheimer-Typ. Im Zusammenhang mit seiner Promotion arbeitet er außerdem an der Evaluation von The Virtual Brain in Hinblick auf klinische Anwendungen wie die transkranielle Gehirnstimulation, der mathematischen Exploration des Parameterraumes sowie an Lehr- und Lernanwendungen für The Virtual Brain.

Dr. Petra Ritter ist Ärztin und wissenschaftliche Arbeitsgruppenleiterin an der Klinik für Neurologie der Charité – Universitätsmedizin Berlin. Sie leitet das deutsche Forschungsnetzwerk ‚Bernstein Fokus: neurobiologische Grundlagen des Lernens‘. Mittels der Kombination multimodaler Bildgebung und mathematischer Modellierung erforscht Dr. Ritter Mechanismen der Informationsverarbeitung im Gehirn. Sie hat kürzlich den renommierten ERC Consolidator Grant erhalten. Damit trägt sie weiter zum Aufbau einer open-source Simulationsplattform des Gehirns – The Virtual Brain (TVB) – bei, dessen Mitbegründerin sie ist. TVB integriert experimentelle Daten in ein mathematisches Modell des Gehirns und erlaubt so personalisierte Simulationen der Hirnfunktion. Dr. Ritter unterstützt erfolgreich den Transfer dieser Technologien in Produkte und Anwendungen. In enger Zusammenarbeit mit Dr. McIntosh, Toronto, leitet sie ein Projekt ‚My Virtual Dream‘, das es zum Ziel hat die breite Öffentlichkeit für Gehirnforschung zu interessieren. Das Projekt kombiniert Kunst mit Wissenschaft und erlaubt Teilnehmern mittels sogenannter Brain Computer Interfaces ihre Umgebung zu steuern und gleichzeitig mit anderen Teilnehmern zu interagieren. Dr. Ritters Arbeiten wurden in verschiedenen hochkarätigen Journals publiziert.

Einhaltung ethischer Richtlinien

Interessenkonflikt. L. Stefanovski, A. Ghani, A.R. McIntosh und P. Ritter geben an, dass kein Interessenkonflikt besteht.

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

Literatur

1. Amadi U, Ilie A, Johansen-Berg H, Stagg CJ (2014) Polarity-specific effects of motor transcranial direct current stimulation on fMRI resting state networks. *NeuroImage* 88:155
2. Antonenko D, Fixel M, Grittner U, Lavidor M, Flöel A et al (2016) Effects of transcranial alternating current stimulation on cognitive functions in healthy young and older adults. *Neural Plast* 2016:1–13. doi:10.1155/2016/4274127
3. Becker R, Knock S, Ritter P, Jirsa V, da Silva FL, van Lierop T, Jirsa V (2015) Relating alpha power and phase to population firing and hemodynamic activity using a thalamo-cortical neural mass model. *PLOS Comput Biol* 11(9):e1004352. doi:10.1371/journal.pcbi.1004352
4. Bezgin G, Vakorin VA, van Opstal AJ, McIntosh AR, Bakker R (2012) Hundreds of brain maps in one atlas: registering coordinate-independent primate neuro-anatomical data to a standard brain. *Neuroimage* 62(1):67–76. doi:10.1016/j.neuroimage.2012.04.013
5. Bohland JW, Wu C, Barbas H, Bokil H, Bota M, Breiter HC, Mitra PP (2009) A proposal for a coordinated effort for the determination of brainwide neuroanatomical connectivity in model organisms at a mesoscopic scale. *PLOS Comput Biol* 5(3):e1000334. doi:10.1371/journal.pcbi.1000334
6. Brunoni AR, Machado-Vieira R, Sampaio-Junior B, Vieira ELM, Valiengo L, Benseñor IM, Teixeira AL (2015) Plasma levels of soluble TNF receptors 1 and 2 after tDCS and sertraline treatment in major depression: results from the SELECT-TDCS trial. *J Affect Disord*. doi:10.1016/j.jad.2015.07.006
7. Deco G, Jirsa VK, McIntosh AR (2011) Emerging concepts for the dynamical organization of resting-state activity in the brain. *Nat Rev Neurosci* 12(1):43–56. doi:10.1038/nrn2961
8. Deco G, Martí D, Ledberg A, Reig R, Sanchez Vives MV (2009) Effective reduced diffusion-models: a data driven approach to the analysis of neuronal dynamics. *PLOS Comput Biol* 5(12):e1000587. doi:10.1371/journal.pcbi.1000587
9. Deco G, Tononi G, Boly M, Kringelbach ML (2015) Rethinking segregation and integration: contributions of whole-brain modelling. *Nat Rev Neurosci* 16(7):430–439. doi:10.1038/nrn3963
10. Falcon MJ, Riley JD, Jirsa V, McIntosh AR, Chen EE, Solodkin A (2016) Functional mechanisms of recovery after chronic stroke: modeling with the virtual brain. *eNeuro*. doi:10.1523/ENEURO.0158-15.2016
11. Falcon MJ, Riley JD, Jirsa V, McIntosh AR, Shereen AD, Chen EE, Solodkin A (2015) The virtual brain: modeling biological correlates of recovery after chronic stroke. *Front Neurol* 6:228. doi:10.3389/fneur.2015.00228
12. Frey F, Aquino K, Robinson PA, Ritter P, Breakspear M (2009) Bistability and non-Gaussian fluctuations in spontaneous cortical activity. *J Neurosci* 29(26):8512–8524. doi:10.1523/JNEUROSCI.0754-09.2009

Komplexe Darstellung mit Praxisbezug



H.-C. Hansen (Hrsg.)

Bewusstseinsstörungen und Enzephalopathien

Diagnose, Therapie, Prognose

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

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

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

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

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

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

Bestellen Sie jetzt: springer.com



DFG-Graduiertenkolleg 2162

„Entwicklung und Vulnerabilität des Zentralnervensystems“

Anfang Juli 2016 hat das neue Graduiertenkolleg GRK2162 „Neurodevelopment and Vulnerability of the Central Nervous System“ an der Friedrich-Alexander-Universität Erlangen-Nürnberg offiziell seine Arbeit aufgenommen. Im Rahmen dieses zunächst für viereinhalb Jahre geförderten Forschungs- und Ausbildungsprogramms werden naturwissenschaftliche und medizinische Doktoranden eine fundierte neurowissenschaftliche Ausbildung erhalten und die pathophysiologischen Zusammenhänge zwischen Entwicklungsmechanismen und -prozessen und der Entstehung und Anfälligkeit für Erkrankungen des Zentralnervensystems im Erwachsenenalter andererseits untersuchen. Für dieses kombinierte Ausbildungs- und Forschungsprogramm, welches von 12 Projektleitern aus der medizinischen und naturwissenschaftlichen Fakultät getragen wird, stellt die DFG rund 4,3 Mio. € bereit.

Die Entwicklung des Zentralnervensystems beruht auf der koordinierten Abfolge von Entwicklungsschritten wie Proliferation, Zellwanderung, Differenzierung, Synapsenbildung und Myelinisierung, die ultimativ zur Bildung definierter neuraler Netzwerke führt. Diese Netzwerke bilden die strukturelle und funktionelle Basis von Verhalten und Kognition. Störungen dieser Entwicklungsschritte sind zweifelsohne die pathophysiologische Grundlage von Erkrankungen wie geistige Behinderung oder Erkrankungen aus dem Autismus-Spektrum, die sich bereits kurz nach der Geburt oder im frühen Kindesalter manifestieren.

Im Gegensatz dazu treten neurodegenerativer ZNS-Erkrankungen wie Motoneuronerkrankungen, Morbus Parkinson und Morbus Alzheimer, oder neuropsychiatrischer Erkrankungen wie De-

pression und Schizophrenie häufig erst im Erwachsenenalter zu Tage. Die Bedeutung der Entwicklung des Zentralnervensystems für die Pathogenese dieser Erkrankungen ist somit nicht offensichtlich und führte in der Vergangenheit dazu, dass Mechanismen und Pathologien der ZNS-Entwicklung nur selten mit der Pathogenese von Erkrankungen des Erwachsenenalters in Verbindung gebracht wurden. Über die letzten Jahre haben sich jedoch die Befunde gemehrt, dass die Entwicklung des Zentralnervensystems einen wesentlichen Einfluss auf das Auftreten von neuropsychiatrischen und -degenerativen Erkrankungen im Erwachsenenalter hat. So finden sich beispielsweise in Untersuchungen von Schizophreniepatienten Hinweise auf psychomotorische Entwicklungsverzögerungen und Veränderungen der ZNS-Zytoarchitektur, welche mit großer Wahrscheinlichkeit einer entwicklungsbiologischen Störung entspringen. Zudem wurden mehrere Erkrankungsgene für geistige Behinderung oder Autismus-Spektrum-Erkrankungen als Risikogene für Schizophrenie identifiziert, was auf gemeinsame pathophysiologische Mechanismen dieser Erkrankungen hinweist. Hinweise auf überlappende genetische Ätiologien und gemeinsame pathophysiologische Mechanismen wurden zudem für geistige Behinderung und neurodegenerative Erkrankungen aus dem Formenkreis der Motoneuronerkrankungen nachgewiesen. Im Rahmen von genomweiten Assoziationsstudien und Kandidatengenstudien wurden darüber hinaus klassische Regulatoren der ZNS-Entwicklung als Risikogene für neurodegenerative Erkrankungen identifiziert. Umgekehrt konnten für bekannte Neurodegeneration-assoziierte Erkan-

kungsgene wie Presenilin und alpha-Synuclein Funktionen in der ZNS-Entwicklung nachgewiesen werden.

Das Forschungsprogramm des Graduiertenkollegs zielt darauf ab, den Überschneidungsbereich zwischen ZNS-Entwicklung und ZNS-Erkrankungen zu verstehen, und wird drei grundsätzliche Fragestellungen beleuchten:

- i) Was sind die pathophysiologischen und genetischen Überlappungen zwischen Entwicklungsstörungen des ZNS und Erkrankungen im Erwachsenenalter?
- ii) Was sind die entwicklungsbiologischen Funktionen von Genen, die neuropsychiatrischen und -degenerativen Erkrankungen zugrunde liegen?
- iii) Welchen Einfluss üben Entwicklungsprozesse auf die Vulnerabilität bezüglich erkrankungsauslösender Ereignisse in späteren Lebensphasen aus?

Die Projekte reichen von der Identifizierung neuer Kandidatengene mittels genomweiter Analysen über die funktionelle Charakterisierung von Krankheitsgenen in verschiedenen Entwicklungsstadien bis hin zur eingehenden Untersuchung präklinischer Krankheitsmodelle. Ein wesentlicher Forschungs- und Ausbildungsaspekt des Graduiertenkollegs ist die kombinierte Nutzung von Tiermodellen und von aus Patienten stammenden, induzierten pluripotenten Stammzellen für die Modellierung von Interaktionen zwischen Entwicklungs- und Erkrankungsprozessen. In einem kollaborativen Ansatz werden diese Modelle interdisziplinär mittels Methoden der Genomik, Molekular-, Entwicklungs- und Zellbiologie, Biochemie, Elektrophysiologie und Verhaltensbiologie analysiert.

Ein wesentliches Ziel des Graduiertenkolleg 2162 besteht darin, neben dem naturwissenschaftlichen Nachwuchs auch den medizinischen Nachwuchs zum wissenschaftlichen Arbeiten zu qualifizieren. Wissenschaftlich tätige Mediziner bilden eine wichtige Schnittstelle zwischen Grundlagen und klinischen Wissenschaften und sind für eine innovative, translationale Forschung essenziell. Um bereits zu einem frühen Zeitpunkt Mediziner für den Karriereweg des „Clinician Scientist“ zu motivieren, wird das Graduiertenkolleg 28 medizinischen Doktoranden die Möglichkeit bieten, ein intensives neurowissenschaftliches Ausbildungspro-

gramm parallel zu einer experimentellen Promotionsarbeit zu durchlaufen. Des Weiteren wird forschenden Mediziner über Rotationsstellen die Möglichkeit geboten, im Rahmen des Graduiertenkollegs ihre neurowissenschaftlichen Forschungsaktivitäten zu intensivieren und ein eigenständiges Forschungsprogramm aufzubauen.

Das Graduiertenkolleg vermittelt somit eine intensive Ausbildung auf einem innovativen Gebiet der Neurowissenschaften und stärkt die translationale neurowissenschaftliche Forschung. In wissenschaftlicher Hinsicht wird das Graduiertenkolleg neue Erkenntnisse über den Einfluss

der Gehirnentwicklung auf neuropsychiatrische und -degenerative Erkrankungen liefern und zu einem besseren Verständnis ihrer Ätiopathogenese beitragen.

Homepage: www.grk2162.med.fau.de

Korrespondenzadresse

Prof. Dr. D. Chichung Lie

Institut für Biochemie

Friedrich-Alexander-Universität Erlangen-Nürnberg

Fahrstraße 17

91054 Erlangen

E-Mail: chi.lie@fau.de

Tel.: +49 9131 8524622

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.

Evolution, Denken, Kultur

Besprochen von Michael Koch, Institut für Hirnforschung, Universität Bremen, 28334 Bremen

Anlässlich ihres hundertjährigen Bestehens hatte die *British Academy* (für Geistes- und Sozialwissenschaften) von 2003–2010 ein Forschungsprojekt finanziert, das den Titel trug „*Lucy to Language: The Archeology of the Social Brain*“ und das von Clive Gamble, John Gowlett und Robin Dunbar geleitet wurde. Das Buch „Evolution, Denken, Kultur – Das soziale Gehirn und die Entstehung des Menschlichen“ beschreibt das Ergebnis dieser interdisziplinären Zusammenarbeit von Archäologen und Psychologen, die das Ziel hatte, die Evolution des menschlichen Gehirns im Kontext des Sozialverhaltens zu verstehen.

Das Konzept des „Sozialen Gehirns“ geht davon aus, dass das Leben von Primaten in einer sozialen Gruppe ein Selektionsvorteil ist, weil dadurch überlebensnotwendige Aktivitäten, wie die Nahrungsbeschaffung und der Schutz vor Feinden optimiert werden. Allerdings ist das Leben in Gruppen kognitiv aufwendig (z. B. erfordert es häufig Kompromisse) und nur mit entsprechend gut entwickelten Gehirnen möglich. Im Wesentlichen entwickeln die Verfasser die These, dass die Größe der Sozialverbände mit der Größe des Gehirns (insbesondere des Kortex) zusammenhängen. Im Detail wird hergeleitet, dass die Größe der Sozialverbände früher Homininen, ähnlich wie die der rezenten Menschenaffen, aus etwa 50 Individuen bestand. Der vorläufige Höhepunkt der Hirnentwicklung wird bei *Homo sapiens* gesehen, deren kognitive Fähigkeiten des „Sozialen Gehirns“ eine Gruppengröße von 150 Individuen zulassen. Diese Gruppengröße ist als die „Dunbar-Zahl“ bekannt.

Das Buch ist in sieben Kapitel unterteilt, die logisch aufeinander aufbauen und über die Sozialstruktur der Homininengesellschaften vor etwa 7 Millionen Jahren zu den Sozialverbänden von *Homo*

sapiens überleiten. Am Ende jedes Kapitels gibt es eine kurze Zusammenfassung. Der Haupttext wird durch Textboxen zu verschiedenen Themen ergänzt und ist mit Abbildungen (Fotos, Diagramme und Schemazeichnungen) illustriert. Am Ende des Buches gibt es weiterführende Literaturangaben zu jedem Kapitel und ein Sachverzeichnis. Es werden evolutionsbiologische Meilensteine, wie der Werkzeuggebrauch, die Nutzung des Feuers, die Entstehung der Sprache, Kunst, Religion und Zeremonien dargestellt und über die Ursachen ihrer Entstehung spekuliert. Dabei werden diese Errungenschaften stets in einem sozialen Kontext gedeutet. Diese Deutungen sind spannend und lehrreich, wirken gelegentlich aber etwas weit hergeholt, beispielsweise wenn die Entstehung der Sprache als Weiterentwicklung des sozialen Körperkontaktes („Fellkraulen“) interpretiert wird.

Im ersten Kapitel wird die Kernthese formuliert, dass es während der gesamten Evolution des Menschen einen Zusammenhang zwischen der Größe des Gehirns und der Größe der sozialen Gruppe gab. Außerdem stellen die Autoren klar, dass sie die klassische archäologische Sichtweise auf materielle Überreste („What you see is what there was“) verlassen werden, weil diese strenge Herangehensweise Überlegungen zu nicht-materiellen mentalen Vorgängen und kognitiven Leistungen bei der Erforschung der Evolution des Menschen zu wenig berücksichtigt. Der Ansatz der „Evolutionarypsychologie“ beinhaltet also eine viel weiterreichende Interpretation von Fossilien und Artefakten. Im zweiten Kapitel wird als besonderes Merkmal von Primaten das Leben in sozialen Gruppen beschrieben und anhand der Überlebensvorteile dieser Strategie werden die Populationsgrößen und Sozialstruktur herausgearbeitet. Hierfür spielen Kommunikationsmöglichkeiten und Intentionalität eine wichtige Rolle. Im dritten und vierten Kapitel werden archäologische Funde (z. B. Werkzeuge und fossile Schädel) im Bezug auf das Sozial-

leben von Homininen interpretiert. Vergleiche mit dem Sozialverhalten rezenter Menschenaffen mit vergleichbarer Hirngröße von ca. 400 cm³ ergeben Gruppengrößen von 30–50 Individuen. Im fünften Kapitel werden drei entscheidende Aspekte der Evolution des Menschen im Kontext des sozialen Gehirns besprochen: Steinwerkzeuge, Feuer und Sprache. In diesem Kapitel wird der evolutionspsychologische Ansatz deutlich: Die Technik der Herstellung von Faustkeilen vor etwa 2 Millionen Jahren wird als stark tradierte Handwerkstradition interpretiert, die bereits Tauschhandel und Ansätze des Subsidiaritätsprinzips beinhaltet. Dies ist selbstverständlich nur durch Kommunikation denkbar. Die Beherrschung des Feuers, die über das Kochen eine Erweiterung und Verbesserung des Nahrungsspektrums und in Form von Lampen die Tageszeit verlängerte, wird von den Autoren sehr stark als gemeinschaftsstiftend interpretiert, sodass es in dieser Zeit zu einer Vergrößerung der Gruppen kam. Das sechste Kapitel beschreibt die Veränderungen im Sozialleben der Homininen, die vor etwa 500.000 Jahren und einem Anstieg des Hirnvolumens auf über 900 cm³ stattgefunden haben könnten. Hier sind wohl kultische oder religiöse Rituale, Gesang, Tanz und Handwerk zu nennen, die einen starken Einfluss auf die Gruppenstruktur und -größe hatten. Im siebten Kapitel betrachten die Autoren die Situation des modernen Menschen, wie er wohl bereits vor etwa 11.000 Jahren lebte. Hier wird nochmals auf die „Dunbar-Zahl“ verwiesen, die quasi als Naturkonstante angibt, dass Homininen mit einem Hirnvolumen von 1480 cm³ Sozialverbände von etwa 150 Individuen kognitiv meistern können. Unklar bleibt indes, was genau mit dem sozialen Umgang eines Individuums mit Familienangehörigen, Freunden und Bekannten gemeint ist und welche kognitiven Ressourcen jeweils eingesetzt werden müssen, um diesen Verband zu erhalten.

Dieses Buch ist für naturwissenschaftlich breit interessierte Leser allgemein-

verständlich geschrieben und führt anthropologische, evolutionsbiologische, archäologische und auch kognitionspsychologische Ansätze zusammen. Da das Sozialverhalten der Homininen selbstverständlich nicht fossiliert ist, müssen die Vermutungen über seine Struktur aus archäologischen Funden abgeleitet werden. Hier müssen die Leser selbst entscheiden, wie weit sie den evolutionspsychologischen Deutungen von Versteinerungen durch die Verfasser folgen. Für Neurowissenschaftler sind sicherlich die Vorstellungen zur Hirnentwicklung, zur Entstehung der Sprache, zur Rolle von Spiegelneuronen und Theory-of-Mind besonders interessant, die sich nach Ansicht der Autoren aus dem Selektionsdruck des Soziallebens ergeben.

In Zeiten der zunehmenden Bedeutung sozialer Netzwerke im Internet hat dieses Vorhaben eine über den wissenschaftlichen Wert hinausgehende Relevanz. Das Buch liest sich mit Gewinn und ist empfehlenswert, wenngleich ich die teils überschwänglichen Kommentare auf dem Einband („Sie werden in diesem Jahr kein wichtigeres Buch lesen ...“) nicht ganz teile. Stellenweise ist der Text etwas oberflächlich und plakativ, wenn beispielsweise zu lesen ist, dass Menschen mit einem großen orbitofrontalen Kortex mit einer höheren Ordnung von Intentionalität zurechtkommen und deswegen mehr Freunde haben Angesichts der Vielzahl hochkomplexer Sozialsysteme im Tierreich erscheint die Herleitung der Sonderstellung des Menschen aus dem evolutionär begründeten Sozialverhalten nicht ganz zwingend. Ich hatte bei der Lektüre auch den Eindruck, dass vor allem Belege für die Existenz der „Dunbar-Zahl“ gesammelt wurden und weniger – streng wissenschaftlich oder wenigstens ausgewogen – mögliche Gegenargumente angeführt werden. Leser, die aktiv Facebook und Twitter oder ähnliche virtuelle soziale Netzwerke nutzen, können selbst überprüfen, wie allgemeingültig die „Dunbar-Zahl“ ist. Insgesamt liefert das Buch eine gute Anregung zum Weiterdenken. Wie mag sich die Gesellschaft im Kontext des „Sozialen Gehirns“ weiter entwickeln? Inwiefern sind wir durch die evolutionsbiologischen Wurzeln in unserem modernen Sozialverhalten festge-

legt? Ergibt sich aus dem Konzept des Sozialen Gehirns eine erweiterte Sicht auf Soziopathien, wie beispielsweise die Autismus-Spektrum-Störungen, Antisoziale Persönlichkeitsstörungen, Aggression oder Sozialphobien?



Clive Gamble, John Gowlett, Robin Dunbar
Evolution, Denken, Kultur – Das soziale Gehirn und die Entstehung des Menschlichen

Aus dem Englischen übersetzt von Sebastian Vogel

Springer-Spektrum-Verlag Berlin, Heidelberg 2016

Hardcover gebunden, 376 S., 57 Abb.

ISBN 978-3-662-46767-1

€ 24,99 (D) | € 25,69 (A) | sFr 26,60 (CH)

 Springer

Systematisch und praxisnah



T. Bartsch, P. Falkai (Hrsg.)

Gedächtnisstörungen

Diagnostik und Rehabilitation

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

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

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

€ 62,99 | * sFr 80,00

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

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

€ (D) sind gebundene Ladenpreise in Deutschland und enthalten 7 % MwSt.

€ (A) sind gebundene Ladenpreise in Österreich und enthalten 10 % MwSt.

Die mit * gekennzeichneten Preise sind unverbindliche Preisempfehlungen und enthalten die landesübliche MwSt. Preisänderungen und Irrtümer vorbehalten.

springer.com

130486x_A15696

Protokoll der Mitgliederversammlung Sonnabend, 03. Juli 2016

Bella Center, Center Blvd. 5, 2300 København S, Dänemark auf dem FENS Forum 2016 in Kopenhagen

Versammlungsleiter ist der Präsident der Neurowissenschaftlichen Gesellschaft, Prof. Dr. Hans-Joachim Pflüger

Protokollführer ist Andreas Draguhn, Mitglied der NWG.

Die Zahl der erschienenen Mitglieder beträgt 27.

Die Versammlung wurde satzungsgemäß einberufen, die Tagesordnung war den Mitgliedern bei der Einberufung mitgeteilt worden.

Beginn: 18:45 Uhr

Ende: 20:00 Uhr

Tagesordnung

1. Begrüßung durch den Präsidenten
2. Bestätigung des Protokolls der letzten Mitgliederversammlung
3. Bericht des Schatzmeisters/Bericht der Kassenprüfer
 - Jahresabrechnung 2015
 - Entlastung des Schatzmeisters
 - Wahl der neuen Kassenprüfer
4. Mitteilungen
 - Mitgliederzahlen
 - Bericht Partnerorganisationen (FENS, EBC)
5. Bericht zur Göttinger Tagung 2015 und 2017
 - Hauptredner
 - Symposien
 - Bericht Göttinger Tagung 2015
6. Wahl des neuen Vorstandes
7. Aktivitäten der Gesellschaft
 - Neuroforum
 - Lehrerfortbildung
 - Methodenkurse
 - Hertie- Internet-Portal
 - German Brain Bee
 - Preise der NWG (Schilling, FEI, Jugend forscht)
8. Verschiedenes

1. Begrüßung durch den Präsidenten

H.-J. Pflüger begrüßt die Anwesenden und eröffnet die Sitzung.

2. Bestätigung des Protokolls der letzten Mitgliederversammlung

Das Protokoll der letzten Mitgliederversammlung vom 19. März 2015 ist in der Ausgabe 2/2015 von Neuroforum erschienen. Es wird mit 27 Ja-Stimmen, 0 Enthaltung und 0 Nein-Stimmen angenommen.

3. Bericht des Schatzmeisters/ Bericht der Kassenprüfer

H.-J. Pflüger erläutert in Vertretung für A. Büschges die Einnahmen und Ausgaben der NWG im Jahr 2015 und kommentiert einige Posten. Die meisten Posten bei den Einnahmen und Ausgaben sind gleich geblieben. H.-J. Pflüger erläutert einen auffallend ansteigenden Verlauf der Einnahmen im Jahr 2010, der damit zusammenhängt, dass hier die Anschubfinanzierung der Hertie-Stiftung für das Internetportal Gehirn.info gebucht wurden, welche aber ein durchlaufender Posten war. Die Finanzlage der NWG ist unverändert stabil, die Rücklagen der NWG steigen weiterhin langsam aber kontinuierlich an.

Die Einnahmen und Ausgaben der NWG im Jahr 2015 wurden am 19. Februar 2016 von den Kassenprüfern Rüdiger Veh und Constance Scharff geprüft. Die Kassenprüfer bestätigen eine korrekte Kontenführung und empfehlen der Mitgliederversammlung, den Schatzmeister zu entlasten.

Die Mitgliederversammlung entlastet den Schatzmeister auf der Grundlage des Berichts der Kassenprüfer mit 27 Ja-Stimmen, 0 Enthaltung und 0 Nein-Stimmen.

H.-J. Pflüger schlägt der Mitgliederversammlung als Kassenprüfer für die Prü-

fung der Jahresabrechnung 2016 Jens Dreier und nochmals Constance Scharff, beide Berlin, vor. Beide sind bereit, das Amt für die Kassenprüfung 2016 zu übernehmen. Die Mitgliederversammlung stimmt dem Vorschlag mit 27 Ja-Stimmen, 0 Enthaltung und 0 Nein-Stimmen zu.

4. Mitteilungen

Mitgliederzahlen

Die Mitgliederzahlen steigen nur noch geringfügig an. Allerdings zeigt die Statistik der Göttinger Tagung der NWG, dass es noch ein großes Potenzial für einen Zuwachs an Mitgliedern gibt, da weniger als die Hälfte der Teilnehmer NWG-Mitglieder sind. Auch die Verteilung auf die Sektionen ist unverändert.

Bericht Partnerorganisationen/ FENS

Die NWG hat für die Reisekosten zum FENS Forum 2016 in Kopenhagen wieder 20 Reisestipendien vergeben. H.-J. Pflüger erklärt, dass 17 davon angenommen wurden. 1 Stipendium wurde aufgrund der unklaren Jobsituation und demzufolge keine Teilnahme am FENS Forum vom Stipendiaten nicht angenommen und zwei weitere Stipendien wurden nicht benötigt, da die Gewinner von FENS ein Reisestipendium erhalten und sich wegen des höheren Betrags dann für dieses entschieden hatten.

Bericht Partnerorganisationen/ European Brain Council (EBC)

H.-J. Pflüger berichtet, dass die Aktivitäten des European Brain Council in letzter Zeit zugenommen haben. Er unterstützt neurowissenschaftliche Forschungsfelder und publiziert Unterlagen und Broschüren für Parlamentarier und Politiker. H.-J. Pflüger betont, dass die Forschung am tierischen Nervensystem weiterhin notwendig ist und man versuchen muss, teilweise erstaunliche Wissenslücken in



diesem Gebiet unbedingt zu schließen. Prof. Wolfgang Oertel (derzeit Treasurer des European Brain Council) wandte sich vor Kurzem an H.-J. Pflüger und machte den Vorschlag, analog zu Frankreich eine nationale Organisation entsprechend dem EBC zu gründen. H.-J. Pflüger berichtet, dass im Vorstand bereits dazu diskutiert wurde und dieser die Idee gern unterstützen möchte. Es kommt die Nachfrage, ob neben den bisher gelisteten möglichen Gesellschaften für den German Brain Council noch weitere Gesellschaften angesprochen und geworben werden sollen. H.-J. Pflüger bittet darum, gern selbst aktiv zu werden oder Vorschläge zu unterbreiten. S. Korsching fragt, wie die Struktur und Organisation dieser nationalen Vereinigung gehandhabt werden soll, da sich andeutet, dass dies niemand nebenbei machen kann. Weiterhin wird gefragt, ob Mitgliedsbeiträge angedacht sind bzw. Ideen für die Finanzierung vorliegen. C. Rose gibt zu bedenken, dass man vielleicht besser auf eine englische Bezeichnung wie German Brain Council verzichten sollte, wenn man wirklich eine nationale Organisation darstellen will und sich alle darin wiederfinden sollen. H. Luhmann hinterfragt nochmal, ob der German Brain Council mit EDAB oder DANA vergleichbar ist oder wirklich reine Lobbyarbeit leistet. H.-J. Pflüger bestätigt Letzteres und sagt, dass er alle Anregungen, die soeben an ihn gerichtet wurden, mit auf die erste Sitzung nehmen werde, bei der genau diese grundsätzlichen Fragen die Hauptthemen sein werden.

5. Bericht zur Göttinger Tagung 2017 und 2015

H.-J. Pflüger stellt kurz die nun feststehenden Hauptredner für die Göttinger Tagung 2017 vor und betont, dass er als Tagungspräsident und in eigener Sache diesmal versucht hat, auch der Biologie einen Schwerpunkt zu verleihen. Er verweist außerdem auf die erfolgreiche Bewerbung der Symposien durch direkte Anschreiben an SFBs, SPPs und andere Forschungsverbünde, sodass für die kommende Tagung aus 82 Symposienvorschlägen gewählt werden konnte. Es wird neben den nun feststehenden 35 Symposien auch wieder die Breaking News geben, die innovative, frische Themen präsentie-

ren, welche zum Teil Randgebiete betreffen, und von noch sehr jungen Wissenschaftlern bestritten werden.

Bezüglich der Aufteilung der Teilnehmer auf der Tagung in NWG-Sektionen wird wieder deutlich, dass manche Sektionen sehr klein erscheinen und wie zum Beispiel bei der Neuropharmakologie/-toxikologie die Überlegung im Raum steht, diese mit einer anderen Sektion zu verschmelzen. H.-J. Pflüger erklärt aber auch abschließend, dass momentan kein dringender Bedarf besteht und man erst einmal weiter die Entwicklung beobachtet.

Das Feedback der Teilnehmer der Göttinger Tagung 2015 ist in einer Grafik visualisiert und lässt für jeden erkennen, dass die Göttinger Tagung nach wie vor sehr großen Anklang findet. H.-J. Pflüger weist somit abschließend auf das vielfach positive Feedback hin, welches sich in fast allen Fragenbereichen zu großen Teilen in grün bis dunkelgrün darstellt.

Seitens des Plenums werden keine Änderungswünsche für die Tagung geäußert.

6. Wahl des neuen Vorstandes

Im Januar 2017 stehen die Wahlen für den neuen Vorstand an. H.-J. Pflüger berichtet, dass Frank Kirchhoff zugestimmt hat, wieder die Wahlleitung zu übernehmen und das Wahlkomitee aus Herbert Zimmermann, Eckhart Gundelfinger, Michael Frotscher und Sigrun Korsching besteht. H.-J. Pflüger wird Herbert Zimmermann fragen, ob er wieder den Chair übernehmen wird. H.-J. Pflüger bittet die Anwesenden noch ihrerseits, Kandidatenvorschläge zu unterbreiten, speziell für den Bereich Neuropharmakologie/-toxikologie.

7. Aktivitäten der Gesellschaft

Neuroforum

Das Editorial Board wurde in 2015 auf über 60 Personen erweitert. Die gesamte Liste der nun Mitwirkenden ist der PowerPoint – Präsentation zu entnehmen. H.-J. Pflüger berichtet, dass Neuroforum ab 1.1.2017 den Verlag wechselt und dann von de Gruyter verlegt wird, um zukünftig mit den qualitativ recht hochwertigen Artikeln und dem e-Neuroforum international endlich sichtbar zu werden und in Datenbanken wie ISI und Pubmed gelistet zu werden. H.-J. Pflüger ruft die An-

wesenden auf, in Neuroforum zu publizieren und sich zu Nutze zu machen, dass die Hauptartikel in e-Neuroforum auch in Englisch erscheinen. In diesem Zusammenhang gibt er das Wort an H. Luhmann, dem Editor-in-Chief. Dieser erläutert die bisherigen Erfahrungen mit dem Spektrum Verlag und geht kurz auf die Unzufriedenheit aus den letzten Monaten in der Zusammenarbeit mit dem Spektrum-Verlag ein. Auch er ruft die Mitglieder noch einmal auf, Artikel an Neuroforum zu schicken.

Lehrerfortbildung

Die Lehrerfortbildungen sind ein etabliertes Programm mit interessanten Angeboten, das gut angenommen wird und das der NWG keine hohen Kosten verursacht. H.-J. Pflüger wirbt bei den Anwesenden, dass jeder für Lehrer UND Schüler Vorträge gestalten kann, um diese Aktivität der NWG weiter zu stärken.

Methodenkurse

Die Methodenkurse sind ebenfalls eine feste Größe und werden von Hans-Werner Müller koordiniert und weiter fortgesetzt.

Hertie-Internet-Portal

H.-J. Pflüger berichtet, dass das Internetportal dasGehirn.info für seinen Fortbestand dringend eine Finanzierung benötigt. Die Gemeinnützige Hertie-Stiftung gibt nur den Anstoß für solche Projekte und nimmt sich dann zunehmend zurück. Dies ist seit 2014 der Fall. dasGehirn.info wird von Schülern, Lehrern und Studenten gern genutzt, aber von Seiten der Hertie-Stiftung wünscht man sich noch mehr Leser und Nutzer aus der interessierten Öffentlichkeit. Da sich dasGehirn.info nun verstärkt durch Spenden finanzieren muss, wurde ein Förderverein gegründet. Bisher steht die Bestätigung der Gemeinnützigkeit aber noch aus. Eventuelle Sponsoren werden zwar keinen inhaltlichen Einfluss haben, aber werden auf dem Portal auch öffentlich genannt werden. Aus dem Plenum kommt der Hinweis, dass die DANA Foundation überlegt, einen Großteil Ihrer Materialien ins Deutsche zu übersetzen. Dies sollte man vielleicht im Auge behalten und sehen, ob sich Synergien finden bzw. Zusammenarbeiten möglich sind.

German Brain Bee

Die NWG hat vom Neuro-Schülerwettbewerb „Brain Bee“ eine Kooperationsanfrage erhalten und H.-J. Pflüger berichtet, dass er hier auf dem FENS Forum in Kopenhagen ein Treffen mit der Initiatorin Ina Simeonova hatte. Er hat ihr in Absprache mit dem Vorstand signalisiert, dass die NWG die Initiative gern unterstützt, allerdings die Geschäftsstelle keine Koordinations- und Organisationsaufgaben wie z. B. der regionalen Vereine, die bereits in Bonn und Heidelberg gegründet wurden, übernehmen kann. Generell handelt es sich bei den Anfragen von German Brain Bee nicht um eine Bitte um finanzielle Unterstützung durch die NWG. A. Draguhn bestätigt, dass die Unterstützung dieser Initiative sehr wünschenswert ist, da er

aus persönlichen Erfahrungen weiß, wie gut sie den immer benötigten Nachwuchs einbindet und für das Thema Neurowissenschaft anhaltend Interesse weckt.

Preise der NWG

Die NWG vergibt weiterhin in zweijährigem Rhythmus auf der Göttinger Tagung zwei Wissenschaftspreise, den Schilling – Forschungspreis und den FEI Technologie – Preis. Beide Preise wurden verlängert und werden auch 2017 wieder auf der Tagung vergeben werden.

Der Jugend forscht – Sonderpreis wird jährlich vergeben. Der Vorstand hat beschlossen, ab 2015 das Preisgeld von 500 Euro auf 1000 Euro zu erhöhen. Der Preisträger für 2016 wurde bereits ermittelt und heißt Michael Johannes Keller.

8. Verschiedenes

Keine Anfragen oder Anmerkungen aus dem Plenum.

Ende der Sitzung: 20:00 Uhr



Prof. Dr. Hans-Joachim Pflüger
(Präsident)



Protokollführer
Prof. Dr. Andreas Draguhn

Jugend forscht – Sonderpreis der Neurowissenschaftlichen Gesellschaft 2016

Die Neurowissenschaftliche Gesellschaft vergibt jährlich einen Sonderpreis für ein neurowissenschaftliches Projekt im Rahmen des Bundeswettbewerbs „Jugend forscht“. Der Preis ist mit 1000 € dotiert, zudem werden die Preisträger zur Göttinger Tagung eingeladen und erhalten für ein Jahr ein freies Abonnement für *Neuroforum*.

Die Preisträger 2016 ist der 19-jährige Michael Johannes Keller, der in Homburg

im Saarland das Christian von Mannlich-Gymnasium besucht. Neben dem Sonderpreis der NWG für eine Arbeit auf dem Gebiet der Neurowissenschaften erhielt er den 3. Preis Biologie, gestiftet von der Helmholtz-Gemeinschaft Deutscher Forschungszentren.

Thema seiner Arbeit war „Infarkt: wenn jede Sekunde zählt – Reduktion der Prä-Schock-Pause durch EKG-Analyse unter Thoraxkompression“.



jugend  **forscht**

Defibrillatoren können Leben retten. Jedoch muss vor den helfenden Stromschocs ein EKG geschrieben werden, so dass wertvolle Sekunden verstreichen, ehe mit der Wiederbelebung begonnen wird. Michael Johannes Keller hatte die Idee, die Impulse für das EKG durch zwei zusätzliche Elektroden an Arm und Bein abzuleiten. Da diese Elektroden weit genug vom Brustbereich entfernt sind, ist zeitgleich eine Herzdruckmassage möglich, was die Überlebenschancen des Kranken erhöht. Durch Versuche mit gängigen Defibrillatoren wies der Jungforscher die Vorteile der Zusatzelektroden nach. In der Praxis könnten die Therapie- und Ableitungselektroden unabhängig voneinander je ein EKG aufzeichnen, deren Abgleich zuverlässig Informationen über den aktuellen Zustand des Patienten liefert.

Der Preis wurde von NWG-Mitglied Professor Carsten Duch, der auch Mitglied der Fachgebietsjury Biologie bei Jugend forscht ist, beim Bundeswettbewerb, der vom 26.–29. Mai 2016 in Paderborn stattfand, überreicht.



▲ NWG-Mitglied Professor Carsten Duch (l.) übergibt den Preis an Michael Johannes Keller (Mitte)

20.–22. Februar 2017: Transcranial Electric and Magnetic Stimulation

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

Themen: Transcranial magnetic-, direct current-alternating current and random noise stimulation, theoretical background of the stimulation, modelling, research and clinical applications

Organisation und Anmeldung: Prof. Dr. rer. nat. Andrea Antal, Tel.: 0551 398461, Fax: 0551 398126, E-Mail: AAantal@gwdg.de
Anmeldeschluss: 10. Februar 2017

24.–25. Februar 2017: „resting state“-fMRI and data analysis with FSL-MELOC and Dual Regression

Ort der Veranstaltung: Klinik für Neurologie, Uniklinik RWTH Aachen, Pauwelsstraße 30, 52074 Aachen

Themen: Basics of (f)MRI, history and concepts of resting state-networks, examples from clinics and science, introduction to different methods such as seed-based connectivity, multivariate connectivity, hands-on practical course with MELOC, Dual Regression and netmats

Organisation: Dr. med. Cornelius Werner, Klinik für Neurologie, Uniklinik RWTH Aachen“ Fax 0241 8082444, E-Mail: cwerner@ukaachen.de
Anmeldeschluss: 31. Dezember 2016

4. März 2017: Human Visual System Pathophysiology – Advances in Research, Diagnostics & Therapy

Ort der Veranstaltung: Otto-von-Guericke-Zentrum, Schleierufer 1, 39104 Magdeburg

Themen: Novel and future therapeutic approaches, methods and diagnostic advances focusing on glaucoma will be detailed by internationally acknowledged experts

Organisation: Prof. Dr. Michael B. Hoffmann & Dr. Lars Choritz

Anmeldung: Anne Herbig, Ophthalmic Department, Otto-von-Guericke Uni-

versity, Tel.: 0391 67 21723, Fax: 0391 67 13570, E-Mail: anne.herbig@med.ovgu.de
Anmeldeschluss: 15. Dezember 2016

23.–24. März 2017: Behavioral Testing in Rodents

Ort der Veranstaltung: Interdisciplinary Neurobehavioral Core INBC, University of Heidelberg INF 515; 69120 Heidelberg

Themen: Behavioral testing in rodents: from cognition, motor function, emotion, anxiety to pain. A hands-on course

Organisation und Anmeldung: Dr. Claudia Pitzer, Tel.: 06221 1858504, E-Mail: Claudia.Pitzer@Pharma.uni-Heidelberg.de, Web: <http://www.medizinische-fakultaet-hd.uni-heidelberg.de/Home.111344.0.html>
Anmeldeschluss: 31. Januar 2017

24.–25. April 2017: Cerebral Ischemia: in vivo and in vitro Models

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

Themen: Compact introduction into the pathophysiology of cerebral ischemia and the preclinical methods used to study it, including video and live demonstrations of the most relevant in vitro and in vivo models of cerebral ischemia (in particular stroke), and behavioral analysis, with a special focus quality aspects, pitfalls, and clinical relevance.

Organisation und Anmeldung: Gabriela Seidel-Hart, Tel.: 030 4505 60122, Fax: 030 4505 60942, E-Mail: gabriela.seidel@charite.de
Anmeldeschluss: 3. März 2017

24.–26. April 2017: Detecting gene expression in the nervous system by in situ hybridisation

Ort der Veranstaltung: Department of Physiological Chemistry, Medical Centre of the Johannes Gutenberg University, Duesbergweg 6, Mainz 55128

Themen: Participants are introduced to the theory of and receive extensive hands-

on training in the in situ hybridisation technique. During the course we will pay particular attention to the following aspects: (i) biological sample preparation; (ii) probe design and labelling; (iii) signal amplification techniques; (iv) analysis and evaluation of obtained data; (v) detailed trouble shooting for all steps required.

Organisation und Anmeldung: Krisztina Monory, Tel.: 06131 39 24 551, Fax.: 06131 39 23 536, E-Mail: monory@uni-mainz.de, url: <http://www.site-of-kriszta.eu/nwg>
Anmeldeschluss: 15. März 2017

8.–12. Mai 2017: SynaptoProteomics: Utilizing Proteomic Methods to Study Synapses and Synapse Dynamics

Ort der Veranstaltung: Leibniz Institute for Neurobiology, Brennekestr. 6, 39118 Magdeburg

Themen: Subcellular fractionation of rodent brains (focus on fractions enriched in synaptic structures); electrophoretic analysis of subcellular fractions (incl. sample preparation for SDS-PAGE, 2D-Gelelektrophoresis); strategies to study synaptic interactomes; sample preparation for Mass Spectrometry; MS analysis/identification of proteins; database searches, tools for meta-analyses; special lectures on various aspects of chemical synapses

Organisation und Anmeldung: Dr. Karl-Heinz Smalla; Tel. 0391-6263-94291; Fax 0391-6263-93319; E-Mail: smalla@lin-magdeburg.de
Anmeldeschluss: 31. Januar 2017

31. Mai – 2. Juni 2017: Testing Locomotor Behavior of the Rat

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

Themen: Open field test, horizontal ladder walking (gridwalk) test and CatWalk gait analysis, analysis of locomotor function after traumatic CNS and PNS injury, ischemia, neurodegenerative and neuro-inflammatory diseases. General motor behavior in the BBB open field test, evaluati-

on of precise hindlimb movement control and forelimb-hindlimb coordination in the horizontal ladder walking test, detailed automated gait analysis in the Cat-Walk test, evaluation of test results (accredited by ATF (16 h))

Organisation und Anmeldung: Dr. Veronica Estrada, Tel.: 0211-8114437, Fax: 0211 8118411, E-Mail: Veronica.Estrada@uni-duesseldorf.de
Anmeldeschluss: 31. März 2017

21.–22. September 2017: Functional Neuroanatomy of the Mouse I: Spinal Cord and Brainstem

Ort der Veranstaltung: Zentrum Anatomie, Universitätsklinik Köln, Gebäude 35, Joseph-Stelzmann-Straße 9, 50924 Köln

Themen: Introduction into the anatomy of the mouse, structural and functional organization of the mouse spinal cord, structural and functional organization of the mouse brainstem with special regard to models of human CNS disorders

Organisation: Prof. Dr. Hannsjörg Schröder, E-Mail: schroeder.anatomie@uni-koeln.de

Anmeldung: Frau Petra Lück, Tel.: 02214785000, Fax: 0221 4785318, E-Mail: petra.lueck@uk-koeln.de
Anmeldeschluss: 15. Juni 2017

25.–29. September 2017: Imaging of the Synaptic Organization

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

Themen: Live cell imaging of synaptic function, multichannel 3D STED, confocal lightsheet, single particle tracking-PALM, single particle tracking (QDots), Ca-imaging (GCaMP), FLIM/FRET, 3D image analysis, deconvolution

Organisation: Werner Zuschratter, Special Laboratory Electron- & Laserscanning Microscope, Martin Heine, Research Group Molecular Physiology

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

Anmeldeschluss: 1. Juni 2017

8.–13. Oktober 2017: Analysis and Models in Neurophysiology

Ort der Veranstaltung: Bernstein Center Freiburg, Hansastr. 9a, 79104 Freiburg

Themen: Lectures and exercises in Mathematics and Matlab about: Neuron Models and Point Processes, Local Field Potentials, Neural Coding, Neural Decoding

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

Anmeldeschluss: 15. Juni 2017

Oktober 2017: Tübingen MEG Symposium 2017

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

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

Organisation und Anmeldung: Prof. Dr. Christoph Braun, Tel: 07071 29 87705, Fax: 07071 29 5706, E-Mail: christoph.braun@uni-tuebingen.de

Anmeldeschluss: 15. September 2017

Wissenschaftlicher Koordinator: Prof. Dr. Hans Werner Müller, Labor für Molekulare Neurobiologie, Neurologische Klinik, Universitätsklinikum Düsseldorf, Moorenstr. 5, D-40225 Düsseldorf; Hans-Werner.Mueller@uni-duesseldorf.de
Details unter <http://nwg.glia.mdc-berlin.de/de/courses/method/2017/>

Aufruf zu Kandidatenvorschlägen für Wahl des Vorstands 2017–2019

Laut Satzung ist im Januar 2017 die Wahl des NWG-Vorstandes für die Amtsperiode 2017–2019, die mit dem Ende der Göttinger Tagung am 25. März 2017 beginnen wird, fällig.

Alle Mitglieder der NWG sind aufgefordert, Vorschläge für die Positionen der Sektionssprecher, des Schatzmeisters, des Generalsekretärs und des Vizepräsidenten bei der Geschäftsstelle einzureichen.

Das Amt des Präsidenten steht nicht zur Wahl, laut Satzung wird der Vizepräsident der vorangegangenen Amtsperiode automatisch Präsident der nächsten Amtsperiode.

Der Stichtag für die Einsendung von Vorschlägen ist der 15. Oktober 2016.

Es können nur Vorschläge berücksichtigt werden, die die komplette postalische Adresse, die Telefonnummer und

die E-Mail-Adresse des Kandidaten enthalten. Bitte schicken Sie diese per E-Mail an: gibson@mdc-berlin.de.

Die Vorschläge werden von der Wahlkommission der NWG bestehend aus Michael Frotscher, Eckart Gundelfinger, Sigrun Korsching und Herbert Zimmermann für die endgültige Wahlliste gesichtet und bei Bedarf ergänzt.



Dieser von FEI Company finanzierte Preis wird verliehen durch die Neurowissenschaftliche Gesellschaft e.V. für herausragende Arbeit auf dem Gebiet der Entwicklung neuer Technologien in der Hirnforschung.

Der Förderpreis von EUR 2.500,- soll junge Wissenschaftler/innen bis zu einem Alter von 35 Jahren unterstützen. Voraussetzung ist eine durch Publikationen dokumentierte hervorragende Forschungsarbeit. Der/die Bewerber/in sollte in einem deutschen Labor arbeiten oder als Deutsche/r im Ausland tätig sein. Die Bewerbung kann entweder direkt oder durch Vorschlag erfolgen. Bewerbungen aus allen Gebieten der Neurowissenschaften sind willkommen. Eine Mitgliedschaft in der Neurowissenschaftlichen Gesellschaft ist nicht Voraussetzung.

Die Preisverleihung erfolgt auf der Göttinger Tagung der Neurowissenschaftlichen Gesellschaft 2017 vom 22.-25. März 2017.

FEI Technologiepreis 2017

der Neurowissenschaftlichen Gesellschaft

Die Bewerbung muss bis spätestens

15. Oktober 2016

bei der Geschäftsstelle der

Neurowissenschaftlichen Gesellschaft e.V.

(gibson@mdc-berlin.de)

per E-Mail

(als Anhang, kombiniert zu einem PDF)
eingegangen sein.

Die Bewerbung muss folgende
Unterlagen enthalten:

1. Lebenslauf (max. 1 Seite)
2. Publikationsliste
3. Bedeutung der Forschungsarbeit (1 Seite)
4. Optional können Stellungnahme(n)
renommierter Wissenschaftler
beigefügt werden.

Dieser Preis
wird verliehen durch
die Neurowissenschaftliche
Gesellschaft e.V. für herausragende
Leistungen auf dem Gebiet der Hirnforschung.

Der Förderpreis von **EUR 20.000,-** soll junge Wissenschaftler/innen bis zu einem Alter von 35 Jahren unterstützen. Voraussetzung ist eine durch Publikationen dokumentierte hervorragende Forschungsarbeit. Der/die Bewerber/in sollte in einem deutschen Labor arbeiten oder als Deutsche/r im Ausland tätig sein. Die Bewerbung kann entweder direkt oder durch Vorschlag erfolgen. Bewerbungen aus allen Gebieten der Neurowissenschaften sind willkommen. Mitgliedschaft in der NWG ist keine Voraussetzung. Die NWG strebt eine Erhöhung des Frauenanteils bei den Preisträgern an, Bewerbungen von Frauen sind deshalb besonders erwünscht.

Abb.: Marina Matyash, MDC Berlin

Schilling-Forschungspreis

der Neurowissenschaftlichen Gesellschaft

2017

Die Preisverleihung erfolgt
auf der Göttinger Tagung der
Neurowissenschaftlichen Gesellschaft 2017
vom 22.–25. März 2017.

Die Bewerbung muss bis spätestens
15. Oktober 2016

per E-Mail (als Anhang, kombiniert zu einem PDF) bei der
Geschäftsstelle der Neurowissenschaftlichen Gesellschaft e.V.
Max-Delbrück-Centrum für Molekulare Medizin (MDC) Berlin-Buch
Robert-Rössle-Str. 10
13125 Berlin
E-Mail: gibson@mdc-berlin.de
eingegangen sein.

Die Bewerbung sollte folgende Unterlagen enthalten:

1. Lebenslauf (max. 1 Seite)
2. Publikationsliste
3. Bedeutung der Forschungsarbeit (max. 2 Seiten)
4. Adressliste von renommierten Wissenschaftler/innen,
bei denen eine Stellungnahme bei Bedarf angefordert werden kann.



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

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

Eintrag in das Mitgliederverzeichnis:

Name _____

Vorname _____

Titel _____

Dienstadresse

Universität/Institut/Firma _____

Straße _____

PLZ, Ort _____

Tel./Fax/eMail _____

Privatadresse

Straße _____

PLZ, Ort _____

Tel./Fax _____

Datum/Unterschrift des neuen Mitglieds

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

Datum/Unterschrift

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

Datum/Unterschrift

Neurowissenschaftliche Gesellschaft e.V.
Stefanie Korthals
Max-Delbrück-Centrum für Molekulare Medizin
Zelluläre Neurowissenschaften
Robert-Rössle-Straße 10
13092 Berlin

Ich optiere für folgende 2 Sektionen:
(bitte ankreuzen)

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

Ich bin Student ☐ ja ☐ nein
(Bescheinigung anbei)

Ich bin ☐ weiblich ☐ männlich

Jahresbeitrag:
(bitte ankreuzen)

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

Überweisung:

Bankverbindung: Berliner Bank AG,
IBAN: DE39 1007 0848 0463 8664 05
BIC: DEUTDE33HAN

**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 _____