

Offenlegung der Inhaber und Beteiligungsverhältnisse gem. § 7a Abs. 1 Ziff. 1, Abs. 2 Ziff. 3 des Berliner Pressegesetzes: Die Gesellschafter der Walter de Gruyter GmbH sind: Cram, Gisela, Rentnerin, Berlin; Cram, Elsbeth, Pensionärin, Rosengarten-Alvesen; Cram, Dr. Georg-Martin, Unternehmens-Systemberater, Stadtbergen; Cram, Maike, Wien (Österreich); Cram, Jens, Mannheim; Cram, Ingrid, Betriebsleiterin, Tuxpan/Michoacan (Mexiko); Cram, Sabina, Mexico, DF (Mexiko); Cram, Silke, Wissenschaftlerin, Mexico DF (Mexiko); Cram, Björn, Aachen; Cram, Berit, Hamm; Cram-Gomez, Susana, Mexico DF (Mexiko); Cram-Heydrich, Walter, Mexico DF (Mexico); Cram-Heydrich, Kurt, Angestellter, Mexico DF (Mexico); Duvenbeck, Birgitta, Oberstudienrätin i.R., Bad Homburg; Gädeke, Gudula, M.A., Atemtherapeutin/Lehrerin, Tübingen; Gädeke, Martin, Einzelunternehmer, Ingolstadt; Lubasch, Dr. Annette, Ärztin, Berlin; Schütz, Dr. Christa, Ärztin, Mannheim; Schütz, Sonja, Berlin; Schütz, Juliane, Berlin; Schütz, Antje, Berlin; Schütz, Valentin, Mannheim; Seils, Dorothee, Apothekerin, Stuttgart; Seils, Dr. Ernst-Albert, Pensionär, Reppenstedt; Seils, Gabriele, Dozentin, Berlin; Seils, Christoph, Journalist, Berlin; Siebert, John-Walter, Pfarrer, Oberstenfeld; Tran, Renate, Mediatorin, Zürich (Schweiz).

NEUROFORUM

HERAUSGEGEBEN VON Neurowissenschaftliche Gesellschaft e.V. (NWG)

CHEFREDAKTEUR Heiko J. Luhmann, Mainz

REDAKTION Susanne Hannig, Berlin

REDAKTIONSGREMIUM

Mathias Bähr, Göttingen Niels Birbaumer, Tübingen Alexander Borst, Martinsried Sebastian Brandner, London, US Katharina Braun, Magdeburg Nils Brose, Göttingen Ansgar Büschges, Köln Thomas Deller, Frankfurt/M. Ricarda Diem, Heidelberg Ulrich Dirnagl, Berlin Andreas Draguhn, Heidelberg Jens Eilers, Leipzig Herta Flor, Mannheim Eckhard Friauf, Kaiserslautern Giovanni Galizia, Konstanz Magdalena Götz, München Benedikt Grothe, München Sonja Grün, Jülich Onur Güntürkün, Bochum Eckhart Gundelfinger, Magdeburg Ileana Hanganu-Opatz, Hamburg Andreas Heinz, Berlin Charlotte Helfrich-Förster, Würzburg Moritz Helmstädter, Frankfurt/M.

Michael Heneka, Bonn Anton Hermann, Salzburg, Österreich Andreas Herz, München Isabella Heuser, Berlin Sigismund Huck, Wien, Österreich Mark Hübener, Martinsried Reinhard Jahn, Göttingen Peter Jonas, Klosterneuburg, Österreich Sabine Kastner, Princeton, USA Helmut Kettenmann, Berlin Frank Kirchhoff, Homburg Christian Klämbt, Münster Thomas Klockgether, Bonn Matthias Kneussel, Hamburg Michael Koch, Bremen Arthur Konnerth, München Sigrun Korsching, Köln Kerstin Krieglstein, Freiburg Trese Leinders-Zufall, Homburg Wolfgang Löscher, Hannover Siegrid Löwel, Göttingen Albert Christian Ludolph, Ulm Hanspeter A. Mallot, Tübingen

Denise Manahan-Vaughan, Bochum Thomas Möller, Cambridge, USA Ulrike Müller, Heidelberg Thomas Münte, Lübeck Roger Nitsch, Zürich, Schweiz Christian Pape, Münster Hans-Joachim Pflüger, Berlin Josef Rauschecker, Washington, USA Angelika Richter, Leipzig Christine R. Rose, Düsseldorf Stefan Rotter, Freiburg Susanne Schoch-McGovern, Bonn Rainer Schwarting, Marburg Mikael Simons, Göttingen Christian Steinhäuser, Bonn Monika Stengl, Kassel Christiane Thiel, Oldenburg Stefan Treue, Göttingen Petra Wahle, Bochum Bernd Weber, Bonn Christian Wegener, Würzburg Florentin Wörgötter, Göttingen

ABSTRACTED/INDEXED IN Baidu Scholar · Case · CNKI Scholar (China National Knowledge Infrastructure) · CNPIEC · EBSCO Discovery Service · Elsevier: SCOPUS · Google Scholar · J-Gate · JournalGuide · JournalTOCs · KESLI-NDSL (Korean National Discovery for Science Leaders) · Microsoft Academic · Naviga (Softweco) · Primo Central (ExLibris) · Publons · ReadCube · SCImago (SJR) · Summon (Serials Solutions/ ProQuest) · TDNet · Ulrich's Periodicals Directory/ulrichsweb · WanFang Data · WorldCat (OCLC)

ISSN 0947-0875 · e-ISSN 1868-856X

Alle Informationen zur Zeitschrift, wie Hinweise für Autoren, Open Access, Bezugsbedingungen und Bestellformulare, sind online zu finden unter https://www.degruyter.com/view/j/nf

HERAUSGEBER Neurowissenschaftliche Gesellschaft e.V. (NWG), Kontakt: Meino Alexandra Gibson, Max-Delbrück-Centrum für Molekulare Medizin, Robert-Rössle-Straße 10, 13092 Berlin, Tel.: +49 (0)30 9406 3336, gibson@mdc-berlin.de, www.nwg-info.de

CHEFREDAKTEUR Prof. Dr. Heiko J. Luhmann, Institute of Physiology, University Medical Center, Duesbergweg 6, D-55128 Mainz (Germany), Tel.: +49 (0)6131 39 26070, http://physiologie.uni-mainz.de/physio/luhmann/index.htm

REDAKTION Susanne Hannig, Max-Delbrück-Centrum für Molekulare Medizin, Robert-Rössle-Str. 10, 13092 Berlin (Germany), Tel.: +49 (0)30 9406 3336, susanne.hannig@mdc-berlin.de

JOURNAL MANAGER Torsten Krüger, De Gruyter, Genthiner Straße 13, 10785 Berlin, Germany. Tel.: +49 (0)30 260 05-173, Fax: +49 (0)30 260 05-250, E-Mail: Neuroforum.Editorial@degruyter.com

ANZEIGENVERANTWORTLICHE top-ad Bernd Beutel, Schlossergäßchen 10, 69469 Weinheim, Tel.: +49 (0)6201 290 92-0, Fax +49 (0)6201 290 92-20 20, disposition@top-ad-online.de

© 2018 Walter de Gruyter GmbH, Berlin/Boston

COVER ILLUSTRATION Basierend auf der Abb.2 in Kristine Krug und Andrew John Parker, Die neuronalen Signale, die Wahrnehmung verändern, Seite 39–48, in dieser Ausgabe

SATZ fidus Publikations-Service GmbH, Nördlingen

DRUCK Franz X. Stückle Druck und Verlag e.K., Ettenheim Printed in Germany



VORSTAND DER AMTSPERIODE 2017-2019

PRÄSIDENT *Eckhard Friauf*, Kaiserslautern

VIZEPRÄSIDENT Albert Christian Ludolph, Ulm

GENERALSEKRETÄR *Christian Steinhäuser*, Bonn

SCHATZMEISTER Ansgar Büschges, Köln

SEKTIONSSPRECHER Computational Neuroscience Stefan Rotter, Freiburg

Entwicklungsneurobiologie/Neurogenetik Petra Wahle, Bochum

Klinische Neurowissenschaften *Ricarda Diem*, Heidelberg Kognitive Neurowissenschaften Hanspeter A. Mallot, Tübingen

Molekulare Neurobiologie Matthias Kneussel, Hamburg

Neuropharmakologie/-toxikologie Angelika Richter, Leipzig

Systemneurobiologie Benedikt Grothe, Martinsried

Verhaltensneurowissenschaften Christian Wegener, Würzburg

Zelluläre Neurowissenschaften *Christine R. Rose*, Düsseldorf

Inhalt

Übersichtsartikel

Rosanna Parlato und Birgit Liss Selektive Degeneration dopaminerger Neurone beim Parkinson-Syndrom: die zunehmende Rolle von veränderter Kalziumhomöostase und nukleolärer

Funktion — 1

Rosanna Parlato and Birgit Liss Selective degeneration of dopamine neurons in Parkinson's disease: emerging roles of altered calcium homeostasis and nucleolar function — A1

Sabine Windmann und Grit Hein Altruismus aus Sicht der Sozialen Neurowissenschaften — 15

Sabine Windmann and Grit Hein Altruism from the Perspective of the Social Neurosciences — A11

Siegrid Löwel, Susanne Dehmel, Kalina Makowiecki und Evgenia Kalogeraki Lebensbedingungen haben einen starken Einfluss auf die Plastizität des Gehirns — 25

Siegrid Löwel, Susanne Dehmel, Kalina Makowiecki and Evgenia Kalogeraki Environmental conditions strongly affect brain plasticity — A19

Kristine Krug und Andrew John Parker Die neuronalen Signale, die Wahrnehmung verändern — 39

Kristine Krug and Andrew John Parker The neural events that change perception — A31

Laura Busse

Der Einfluss von Fortbewegung auf die sensorische Informationsverarbeitung und die zugrunde liegenden neuronalen Schaltkreise — 49

Laura Busse

The influence of locomotion on sensory processing and its underlying neuronal circuits — A41

Forschungsförderung

Marco Prinz, Lena Geimer-Breitenstein und Josef Priller Sonderforschungsbereich (SFB/TRR 167) NeuroMac "Entwicklung, Funktion und Potenzial von myeloischen Zellen im zentralen Nervensystem" — 61

Rezension

Michael Madeja/Joachim Müller-Jung (Hrsg.) Hirnforschung – was kann sie wirklich — 67

Nachrichten

Neue NWG-Website — 69

Bundesministerium für Bildung und Forschung fördert Aufbau eines Deutsch-Chinesischen Fachnetzwerkes der Neurowissenschaften — 70

Neueintritte — 71

Ausblick/Preview — 71

Übersichtsartikel

Rosanna Parlato und Birgit Liss*

Selektive Degeneration dopaminerger Neurone beim Parkinson-Syndrom: die zunehmende Rolle von veränderter Kalziumhomöostase und nukleolärer Funktion

https://doi.org/10.1515/nf-2017-0006

Zusammenfassung: Morbus Parkinson (MP) ist die zweithäufigste neurodegenerative Erkrankung. Die klassische MP-Motorsymptomatik wird durch einen progressiven Dopaminverlust im Striatum verursacht, bzw. durch den fortschreitenden Verlust von Dopamin-ausschüttenden (DA) Neuronen im Mittelhirn (insbesondere in der Substantia nigra, SN, auch schwarze Substanz genannt). Da die Ursache für den MP immer noch unklar ist, stehen derzeit keine kurativen Therapien zur Verfügung. Es konnten aber eine Reihe von genetischen und umweltbedingten Triggerfaktoren identifiziert werden, die auf einen gemeinsamen, komplexen Pathomechanismus hinweisen, wobei metabolische Dysfunktion und geänderte Genexpression von besonderer Bedeutung sind. In diesem Artikel fassen wir diesen sich abzeichnenden Pathomechanismus zusammen, der die Grundlage für neuartige Therapiestrategien liefern könnte. Wir fokussieren uns auf geänderte Kalziumhomöostase sowie nukleoläre Funktion. Wir diskutieren, wie Tiermodelle mit beeinträchtigter Synthese von ribosomaler RNS im Nukleolus zur Identifizierung neuer zellspezifischer Vulnerabilitätsfaktoren beitragen können, wie komplexe homöostatische Adaptationsmechanismen der SN DA Neuronen eine flexible Anpassung ihrer funktionellen Aktivität an die metabolischen Bedürfnisse ermöglichen können, und wie genau diese Mechanismen SN DA Neurone besonders vulnerabel gegenüber degenerativen Triggerfaktoren und Zelltod im MP machen.

Schlüsselwörter: Morbus Parkinson; Dopamin; Ionenkanäle; rRNS; Zellmetabolismus

Einleitung

Mit ungefähr 300.000 betroffenen Patienten allein in Deutschland ist Morbus Parkinson (MP) neben Morbus Alzheimer die zweithäufigste neurodegenerative Erkrankung. Die Anzahl an Erkrankungen steigt mit hohem Alter an (www.epda.eu.com). Die charakteristischen motorischen Symptome des MP, passenderweise auch als "Schüttellähmung" bezeichnet, sind eine allgemeine Minderbeweglichkeit (Bradykinesie, Akinesie), Rigor, posturale Instabilität und ein Ruhetremor. Diese sogenannten Kardinalsymptome werden durch einen progredienten Verlust von dopaminergen (DA) Neuronen im Mittelhirn, insbesondere in der Substantia nigra (SN), hervorgerufen, begleitet durch einen zunehmenden entsprechenden Verlust von Dopamin, vor allem im dorsalen Striatum, dem axonalen Projektionsfeld von SN-DA-Neuronen. Aus ungeklärten Gründen sind die benachbarten, im medialen Teil des Mittelhirns gelegenen dopaminergen Neuronen der Area tegmentalis ventralis (VTA, ventral tegmental Area) mit Projektion in die kortikolimbischen Areale, deutlich weniger anfällig für MP-Auslöser. Trotzdem sollte betont werden, dass neben den SN-DA-Neuronen auch andere Neuronengruppen im Verlauf des Morbus Parkinson degenerieren, besonders noradrenerge Neuronen im Locus coeruleus und z.B. Neuronen innerhalb des Nucleus pedunculopontinus oder dem Nucleus dorsalis nervi vagi (Surmeier et al., 2017). Sowohl die Ursachen für die unterschiedliche Verwundbarkeit der DA-Neuronen des Mittelhirns, als auch die Ätiologie der meisten Fälle von MP sind unbekannt. Obwohl fortgeschrittenes Alter der größte Risikofaktor für den Morbus Parkinson ist, tragen eine Reihe von unterschiedlichen genetischen Faktoren und Umwelteinflüssen zum Verlauf der Erkrankung bei. Die Identifikation von genetischen Mutationen (PARK-Gene und deren Varianten mit niedrigem Erkrankungsrisiko), welche mit den seltenen familiären Formen des MP in Zusammen-

^{*}Korrespondenzautor: Birgit Liss, Institut für Angewandte Physiologie, Universität Ulm, Albert-Einstein-Allee 11, 89081 Ulm, E-Mail: birgit.liss@uni-ulm.de

Rosanna Parlato, Institut für Angewandte Physiologie, Universität Ulm, Albert-Einstein-Allee 11, 89081 Ulm, E-Mail: rosanna.parlato@ uni-ulm.de

hang stehen (bis zu 30% aller Fälle), halfen dabei, MPauslösende Faktoren und Pathomechanismen zu identifizieren. Unter anderem zeigte sich eine Anreicherung von Proteinaggregaten, mitochondriale Fehlfunktion und erhöhter metabolischer und oxidativer Stress, veränderte Kalziumhomöostase, Veränderungen der elektrischen Aktivität und Fehlregulierungen der Transkription und Translation in dopaminergen Neuronen der SN (Duda et al., 2016).

Da die molekularen Mechanismen der Pathologie des MP weiterhin unbekannt sind, existieren aus klinischtherapeutischer Sicht keine kurativen, sondern nur symptomatische, Dopamin-ähnliche Therapeutika. L-DOPA (ein für die Blut-Hirn-Schranke permeabler Vorläufer von Dopamin) zusammen mit Dopaminrezeptor-Agonisten sind weiterhin der Goldstandard der medikamentösen MP -Therapie (Oertel und Schulz, 2016). Des Weiteren ist zu bemerken, dass die wesentlichen motorischen Symptome erst dann auftreten, wenn ein Großteil (circa 70%) der SN-DA-Neurone bereits verloren gegangen ist. Daher würden, selbst wenn die Pathologie des MP vollständig geklärt wäre, neuroprotektive Therapieansätze zu spät kommen, sobald diese motorischen Symptome auftreten, und es könnten nur noch symptomatische oder neuartige neurorestaurative Therapieansätze angewandt werden. Jedoch sind letztere (welche auf den Ersatz von abgestorbenen dopaminergen Neuronen zielen), wie zum Beispiel stammzellbasierte Therapieansätze, bis jetzt, wenn überhaupt, nur im experimentellen Rahmen zu betrachten. Zusammengefasst erfordert eine erfolgreiche neuroprotektive MP-Therapie, die zur Verzögerung oder gar einem Aufhalten des degenerativen Prozesses führen soll, die Identifikation von frühen präklinischen Krankheitsmarkern, sowie das molekulare Verständnis des komplexen Pathomechanismus des MP.

Obwohl MP eine multifaktorielle Erkrankung ist, deutet die Vielzahl von verflochtenen genetischen Faktoren und umweltbedingten Auslösefaktoren auf einen gemeinsamen zugrunde liegenden Pathomechanismus hin, welcher bevorzugt SN-DA-Neuronen betrifft, dort zu pathophysiologischen Veränderungen in deren funktioneller Aktivität führt, was deren progrediente Degenerierung zur Folge hat und schlussendlich zu den Symptomen des MP führt. Es häufen sich Beweise dafür, dass eine veränderte, aktivitätsabhängige Kalziumhomöostase und Kalzium-Signaltransduktion, sowie veränderte Genexpression und Proteinsynthese in SN-DA-Neuronen zentrale Prozesse im zugrunde liegenden Pathomechanismus sind (Duda et al., 2016; Parlato und Liss, 2014; Surmeier et al., 2017).

Dieser Übersichtsartikel beschäftigt sich damit, wie zellspezifische Veränderungen der Kalziumhomöostase

und Transkription, insbesondere der Synthese von ribosomaler RNS (rRNS) im Nukleolus, eine Anpassung der SN-DA-Neurone an die metabolischen Ansprüche ermöglicht, diese jedoch auch besonders empfänglich für Degeneration und MP-Auslösefaktoren macht.

Die spezifische elektrische Aktivität von SN-DA-Neuronen verursacht kalziumabhängigen metabolischen Stress

Die intrazelluläre Konzentration an freiem Ca²⁺, Ca²⁺-Mikrodomänen, Ca²⁺-Puffer und die Abläufe des Kalziumeintritts in die Zelle werden in Neuronen streng überwacht, da Kalzium vielfältige zelluläre Funktionen, wie z.B. Erregbarkeit, Neurotransmitterausschüttung, ATP-Produktion, Apoptose sowie die allgemeine Enzymaktivität und Genexpression moduliert und kontrolliert. Kalzium reguliert die mitochondriale Motilität, stimuliert die mitochondriale Stickstoffmonoxid-Synthase und Enzyme des Zitratzyklus, die mitochondriale Elektronentransportkette (ETC, electron transport chain) und regt somit die ATP-Produktion an (Duda et al., 2016). Ca²⁺ kann jedoch auch metabolische und oxidative Stresslevel und die damit verbundenen schädlichen Prozesse fördern. SN-DA-Neurone scheinen besonders anfällig für diese schädlichen, durch Ca2+ ausgelösten Prozesse zu sein, da deren Ruhekalziumlevel im Vergleich zu beispielsweise dopaminergen Neuronen der VTA erhöht zu sein scheint (J. Surmeier, persönliche Kommunikation).

Es ist wichtig festzuhalten, dass die Haupteigenschaft von SN-DA-Neuronen deren elektrische Aktivität ist. Wie in Abbildung 1 dargestellt, wird diese Aktivität intrinsisch erzeugt und begleitet von Ca2+-Oszillationen in Dendriten. Abbildung 2 zeigt, dass die elektrische Aktivität von SN-DA-Neuronen durch ein komplexes Wechselspiel bestimmter Ionenkanäle, Transporter und Rezeptoren moduliert wird. Sie ist essenziell für die präsynaptische und somatodendritische Freisetzung von Dopamin und somit für alle Dopamin-gesteuerten Abläufe (Duda et al., 2016). Die Aktivität von SN-DA-Neuronen wird zudem über einen negativen Rückkopplungsmechanismus von Dopamin selbst, durch die Aktivierung der G-Protein-gekoppelten Kaliumkanäle (GIRK2) über Dopamin-Autorezeptoren des D2-Typs (D2-AR) reguliert (Internalisierung von D2-AR in die Membran durch das regulatorische Protein β-Arrestin). Zusätzlich moduliert eine Vielzahl anderer Ionenkanäle, Signalmoleküle und Signalwege die funktionelle Aktivi-

tät der SN-DA-Neuronen, wie in Abbildung 2 dargestellt. Die Gruppe der Ionenkanäle umfassen zum Beispiel a) ATP-sensitive Kaliumkanäle (KATP, Sensoren für metabolischen Stress, zusammengesetzt aus den Kir6.2 und SUR2 Untereinheiten in SN-DA-Neuronen), b) Kalziumund spannungsabhängige A-Typ-Kaliumkanäle (in SN-DA-Neuronen zusammengesetzt aus Kv4.3 und KChip3.1 Untereinheiten, Mitglieder der Familie der neuronalen Kalziumsensoren) und c) spannungsabhängige Kalziumkanäle (VGCCs, voltage-gated calcium channels) (Duda et al., 2016). Durch A-Typ-Kaliumkanäle kommt es zu einem schnell inaktivierenden Ausstrom von K⁺-Ionen, der die Erregbarkeit von Neuronen und die Frequenz der Aktionspotenziale reguliert. Das Öffnen spannungsabhängiger Kalziumkanäle führt zu einem Ca²⁺-Einstrom, der bei längerem Anhalten zytotoxisch wirkt. Wir konnten zeigen, dass zum Beispiel VGCCs nicht nur die spontane Aktivität in SN-DA-Neuronen unterstützen, sondern über einen negativen Rückkopplungsmechanismus auch die SN-DA-Aktivität durch Stimulierung des neuronalen Kalziumsensors NCS-1 (neuronal Ca²⁺ sensor 1), welcher die Funktion



Abb. 1: Aktivitätsmuster eines SN-DA-dopaminergen Neurons. Das obere Insert zeigt Aufnahmen von Ganzzellableitungen von SN-DA-Neuronen (links als Projektionsbild abgebildet), welche die typische niedrigfrequente Stimulatoraktivität veranschaulichen (schwarze Linie, mV). Die untere blaue Linie zeigt die parallele 2-Photon Laserscanning Fluo-4 Ca²⁺-Bildgebung desselben Neurons, was die dendritischen Ca²⁺-Oszillationen (Δ G/R) abbildet. Diese Oszillationen werden besonders in den proximalen Dendriten vollständig durch den L-Typ Ca²⁺-Kanalblocker Isradipin inhibiert, während die Aktivität von SN-DA-Neuronen weitgehend unbeeinträchtigt bleibt [Abbildung modifiziert nach (Duda et al., 2016)].

$F \cdot S \cdot T^{\circ}$

FINE SCIENCE TOOLS

LEADING WITH

- Scissors
- Forceps
- Rongeurs
- Hemostats
- Bone Instruments
- Probes & Hooks
- Retractors
- Animal Identification
- Surgical & Laboratory Equipment
- Feeding Needles

- Needles & Needle Holde
- Scalpels & Knives
- Instrument Care
- & Sterilization • Spatulae & Spoons
- Pins & Holders
- Wound Closure
- Surgical Plates
- Magnifiers
- Clamps
- And Much More

FINE SURGICAL INSTRUMENTS FOR RESEARCH[™] VISIT US AT FINESCIENCE.DE OR CALL +49 (0) 6221 90 50 50



Abb. 2: Konvergierende Signalwege von lonenkanal-Aktivitäten, Kalziumhomöostase und metabolischer Stress in *Substantia nigra* dopaminergen Neuronen. Die Abbildung stellt verschiedene Ionenkanäle, Rezeptoren und Transporter dar, welche die Aktivitätsmuster von SN-DA-Neuronen *in vivo* und *in vitro* erzeugen oder modulieren. Diese Ionenkanäle, Rezeptoren und Transporter sind außerdem mit oszillierenden Kalziumspiegeln, verwandten Signalwegen, relevanten mitochondrialen und lysosomalen Funktionen sowie mit Genexpression sowohl bei gesunden Menschen sowie bei von MP-betroffenen Patienten assoziiert. Der Nukleolus, das subnukleäre Kompartiment, in welchem die rRNS-Synthese stattfindet, ist ebenfalls dargestellt. Zu beachten ist, dass nur eine Auswahl der Ionenkanäle, welche in SN-DA-Neuronen exprimiert sind, abgebildet ist. Spannungsgesteuerte LTCCs (besonders vom Typ Cav1.3) sowie metabolisch gesteuerte K-ATP-Kanäle (vom Typ Kir6.2/SUR1) scheinen für die physiologische SN-DA-Funktion von besonderer Bedeutung zu sein. Beide Kanäle werden besonders mit SN-DA-Degeneration und MP in Verbindung gebracht (Details im Text, Abbildung modifiziert nach Duda et al., 2016).

der Rezeptoren D2-AR durch das G-Protein GIRK2 reguliert, inhibieren können (Dragicevic et al., 2014, Duda et al., 2016, Poetschke et al., 2015).

Neuronale Aktivität per se impliziert grundsätzlich einen hohen Energiebedarf und metabolischen Stress, vorwiegend basierend auf der Stimulation der Natrium/ Kalium (Na⁺/K⁺)-ATPase, welche notwendig ist, um die asymmetrische Ionenverteilung nach Aktionspotenzialen zu gewährleisten, was circa 50% und mehr des ATPs in aktiven Neuronen verbraucht. SN-DA-Neurone scheinen besonders abhängig von einer effizienten Na⁺/K⁺-ATPase-Aktivität zu sein. In diesem Zusammenhang ist es wichtig zu erwähnen, dass der metabolische Anspruch von SN-DA-Neuronen, verglichen mit VTA-DA und anderen Neuronen, besonders hoch zu sein scheint. Tatsächlich sind besondere Subtypen der VGCCs aktiv und verursachen einen aktivitätsabhängigen oszillatorischen Anstieg des intrazellulären Kalziumspiegels (siehe Abbildung 1 und 2). Spannungsabhängige L-Typ-Kalziumkanäle (LTCC, L-type voltage gated calcium channels) sind Subtypen, die langsam inaktiviert werden und innerhalb der Nervenzellen die Ca, 1-Familie einschließen. Die oszillatorischen Kalziumveränderungen, wahrscheinlich überwiegend verursacht durch Ca,1.3 L-Typ VGCCs, rufen oszillatorische Veränderungen des mitochondrialen Membranpotenzials, des ROS (reactive oxygen species,

reaktive Sauerstoffspezies)-Levels und der Aktivität von Kalziumtransportern hervor (Abbildung 2). Wie in Abbildung 2 dargestellt, steuern in SN-DA-Neuronen sowohl spannungsabhängige Kalziumkanäle die intrazellulären Kalzium-Ionen-Homöostase, als auch Mitochondrien, das Endoplasmatische Retikulum (ER) und Lysosomen. Dafür sind besondere Membranproteine zuständig, wie zum Beispiel Austauscher (mNCX, LETM1), Uniporter (MCU) oder Enzyme (SERCA, GBA).

Diese besondere Art der elektrischen Aktivität in SN-DA-Neuronen erzeugt nicht nur periodisch erhöhte Level an Kalzium und metabolischen Stress, sondern macht sie dadurch auch besonders empfänglich für zusätzliche metabolische Stress- und MP-auslösende Faktoren (wie z. B. mitochondriale, proteasomale, lysosomale und PARK-Gen Fehlfunktionen), was deren vermehrte Degeneration bei MP erklären könnte. Demzufolge sollte die Hemmung der langanhaltenden Aktivierung von L-Typ-Kalziumkanälen in SN-DA-Neuronen einen neuroprotektiven Effekt haben und somit eine neuartige therapeutische Strategiemöglichkeit darstellen. In der Tat deuten epidemiologische Studien darauf hin, dass Blut-Hirn-Schranken-gängige LTCC-Blocker des Dihydropyridin (DHP)-Typ, die zurzeit gegen Bluthochdruck verwendet werden, das Risiko einen MP zu entwickeln um 30% senken. Das DHP Isradipin wird momentan bereits in einer klinischen Phase III-

Studie als neuroprotektiver MP-Therapieansatz getestet (ClinicalTrials.gov ID Nummer: NCT02168842; Duda et al., 2016; Surmeier et al., 2017).

Aufgrund der hohen metabolischen Ansprüche von SN-DA-Neuronen spielen die oszillatorische VGCC-Aktivität und das damit einhergehende Kalziumsignal eine essenzielle Rolle in deren spezifischen physiologischen Funktionen. Mechanismen, welche elektrische Aktivität, sowie die kalziumvermittelte Ausschüttung von Dopamin und somit die Fähigkeit zu spontanen Bewegungen, anregen oder aufrechterhalten, könnten von Vorteil, wenn nicht sogar lebenserhaltend, für unseren Organismus sein - insbesondere unter metabolischen Bedarfssituationen (z. B. bei Nahrungsknappheit oder in Kampf-oder-Flucht-Situationen). Tatsächlich stabilisieren LTCCs die kontinuierliche Aktivität von SN-DA-Neuronen [zusammengefasst in (Duda et al., 2016)]. Außerdem wirkt sich der damit assoziierte oszillatorische Anstieg an intrazellulärem Ca2+ positiv auf den Zitratzyklus, die mitochondriale Atmungskette und somit auch auf die ATP-Produktion aus. Darauf basierend gewährleistet LTCC-Aktivität in einem vorwärts gekoppelten Kreislauf elektrische Aktivität, ATP-Produktion und Dopamin-Ausschüttung von SN-DA-Neuronen und ermöglicht somit Bewegung, selbst in Situationen mit hoher metabolischer Nachfrage. Allerdings ist die Kehrseite, dass eine kontinuierlich stimulierte Aktivität der SN-DA-Neuronen und der damit verbundene hohe metabolische Stress diese anfälliger für Exzitotoxizität und MP-auslösende Faktoren macht (Abbildung 3). Andererseits sollten Mechanismen, welche die Aktivität von SN-DA-Neuronen reduzieren, diese vor exzitotoxischen Abläufen schützen. Diese würden jedoch die spontane Bewegung einschränken und könnten sich somit negativ auf unseren Organismus auswirken, insbesondere in Situationen, die unmittelbare und anhaltende Bewegungen für das Überleben erfordern (z. B. bei Nahrungsknappheit oder in Kampf-oder-Flucht-Situationen).

Dies (und Abbildung 3) stellt ein allgemeines "Dilemma" der SN-DA-Neurone dar: Einerseits ermöglichen sie elektrische Aktivität und Kalziumsignalwege und passen beides an die jeweiligen metabolischen Bedürfnisse an, während sie andererseits ihr eigenes Absterben verhindern (Duda et al., 2016). Unter dieser Betrachtung kommen wir zu dem Schluss, dass SN-DA-Neurone über eine kontextabhängige, variable Bandbreite an Aktivitätsmustern und davon abhängigen Kalziumkonzentrationen verfügen und diese an die jeweiligen physiologischen Ansprüche anpassen können. In Übereinstimmung damit häufen sich die Hinweise dafür, dass SN-DA-Neurone mehrere intrinsische Rück- und Vorwärtskopplungsmechanismen besitzen, um ihre Aktivitätsmuster sowie ihre





Abb. 3: Zweischneidige Rolle von Aktivität und Konzentration von freiem intrazellulärem Kalzium für die physiologische Funktion von SN-DA-Neuronen und deren Empfänglichkeit für MP-auslösende Faktoren. Abgebildet sind typische *in vivo* und *in vitro single spike* Aktivitätsmuster von SN-DA-Neuronen adulter Mäuse (detaillierte Beschreibung der Methoden in Dragicevic et al., 2014; Schiemann et al., 2012). Zu beachten ist, dass der wichtige – und Energie verbrauchende – *burst activity* Modus der SN-DA-Neurone nicht dargestellt ist. Die Abbildung zeigt, dass SN-DA-Neurone über mehrere intrinsische Rück- und Vorwärtskopplungsmechanismen verfügen, um ihre Aktivitätsmuster sowie ihre oszillatorische Kalziumhomöostase (essenziell für Dopaminausschüttung und metabolische Homöostase) in beide Richtungen innerhalb ihrer physiologischen Bandbreite zu sichern und anzupassen (markiert durch grüne Pfeile / farbige und schwarze gestrichelte Linien). Sowohl reduzierte als auch erhöhte Aktivität und die damit assoziierte Kalziumhomöostase kann SN-DA-Degeneration auslösen, was mit *"use it or lose it"* und "Exzitotoxizität" beschrieben ist. MP-auslösende Faktoren könnten die physiologische Bandbreite dieser beiden Parameter einschränken und somit die pathophysiologischen und degenerativen Signalwege fördern (markiert durch rote Pfeile / farbige und rot gestrichelte Linien). VGCCs sowie K-ATP -Kanäle sind von besonderer Bedeutung, da sie bidirektionale physiologische Funktionen ausüben, ihre Aktivität gegenseitig stimulieren können (markiert durch gestrichelte graue Doppelpfeile) und beide selektive SN-DA-Degeneration und MP auslösen können (Details siehe Text; Abbildung modifiziert nach Duda et al., 2016).

Kalziumhomöostase zu sichern und in beide Richtungen der physiologischen Bandbreite anzupassen. Beide Enden dieses Spektrums können Zelltod auslösen und MP-auslösende Faktoren könnten die physiologische Bandbreite der SN-DA-Neuronen einschränken und somit schädliche Vorgänge fördern (Abbildung 2 und 3), detailliert beschrieben in (Duda et al., 2016).

Genauer gesagt stellen wir die Hypothese auf, dass VGCC-Aktivität die neuronale SN-DA-Aktivität und deren ATP-Produktion in einem positiven Vorwärtskopplungsmechanismus stabilisiert und anregt: Je aktiver das Neuron ist, desto mehr Dopamin wird ausgeschüttet und desto mehr ATP wird benötigt, welches aufgrund der VGCC-Aktivität und der stimulierenden Wirkung von Kalzium auf die Enzymleistung auch vermehrt produziert wird. Trotzdem können VGCCs und Kalzium über indirekte negative Rückkopplungsmechanismen auch inhibierende Antworten hervorrufen, welche SN-DA-Aktivität und Kalziumspiegel reduzieren. Dies geschieht beispielsweise über die kalziumvermittelte Stimulierung der NCS-1/D2-AR/GIRK2-Aktivität oder über die ebenso kalziumvermittelte A-typ Kv4.3/ KChip3-Kanalsensibilisierung, oder über K⁺-ATP -Kanäle, die durch metabolischen Stress aktiviert werden (Dragicevic et al., 2014; Duda et al., 2016; Poetschke et al., 2015; Schiemann et al., 2012). Die Hyperpolarisierung der Membran und die reduzierte SN-DA-Aktivität, welche durch die K-ATP-Aktivierung verursacht wird, erscheinen wie ein intrinsischer Kontrollmechanismus, der die neuronale Übererregbarkeit vermeiden soll. Allerdings können diese Faktoren auch zum Zelltod führen, basierend auf dem *"use it or lose it"* Prinzip, das besagt, dass inaktive Neuronen eher absterben.

Weiterhin können VGCCs neuronale SN-DA-Funktionen homöostatisch an die jeweiligen physiologischen Ansprüche anpassen. Dies geschieht über eine Änderung der kalziumabhängigen Genexpression im Nukleus, da die VGCCs äußerst effektiv kalziumabhängige Transkriptionsfaktoren wie CREB (*cAMP-response element binding protein*), NFAT (*nuclear factor of activated T-cells*) oder DREAM (*downstream regulatory element antagonist modulator*) aktivieren können. Darüber hinaus können die C-Termini von Cav1.3- und Cav1.2-LTCCs gespalten werden, woraufhin sie sich in Abhängigkeit von der Kalziumkonzentration von der Plasmamembran zum Nukleus bewegen, wo schließlich die C-Termini als Transkriptionsfaktoren fungieren. Ebenso entspricht auch die A-Typ-Kanal-Untereinheit KChip3 dem transkriptionellen Repressor DREAM und kann sich somit zum Nukleus bewegen, wo sie DNS in komplexer Abhängigkeit von zellulären und nukleären Kalziumspiegeln bindet (Abbildung 1). Zusammengefasst sichern die kurz- und langfristigen bidirektionalen Funktionen von VGCCs und Kalzium in SN-DA-Neuronen deren adaptive elektrische Aktivität, Dopaminausschüttung und somit kontextabhängige spezifische Bewegungskontrolle und dies alles während sie – bis zu einem gewissen Grad - die Zelle vor Zelltod schützen. Aufgrund ihrer intrinsischen hohen metabolischen Belastung bewegen sich SN-DA-Neurone nichtsdestotrotz auf einem schmalen Grat und sind besonders anfällig gegenüber Faktoren, welche bezüglich Zelltod den "point of no return" bestimmen (Abbildung 3).

Fehlregulierung der rRNS-Synthese im Nukleolus von DA-Neuronen als Modulator des "*point of no return*" in MP

Innerhalb des Nukleus befindet sich der Nukleolus, ein nicht Membran gebundenes Kompartiment, welches weitgehend als Ort der Synthese der ribosomalen Ribonukleinsäure (rRNS) und Ribosomenproduktion bekannt ist (Boulon et al., 2010). Der Nukleolus passt die Synthese der rRNS umweltbedingten Änderungen entsprechend an, um mit der Ribosomenproduktion den jeweiligen metabolischen Ansprüchen gerecht zu werden. Generell aktivieren Bedingungen, die das Zellwachstum und Überleben der Zelle gewährleisten, rRNS Synthese, während schädliche Bedingungen gegenteilige Prozesse zur Folge haben (Abbildung 4, Parlato und Bierhoff, 2015). In Anbetracht dieser Flexibilität wird der Nukleolus als ein "Stresssensor" gesehen, und es bedarf einer beträchtlichen Anzahl an Forschungsarbeiten, um ein besseres Verständnis der genetischen und epigenetischen Faktoren, die die rDNS-

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



Mobile HomeCage[™] (MHC V5) Now optional with tracking !!

....or use Neurotar's



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

rodents.

npi provides complete rigs for electrophysiology

Distributing also:





The **BioPen[®]**, highly localized superfusion for advanced single-cell experiments



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



Abb. 4: Der Nukleolus ist ein Stresssensor, dessen Aktivität abhängig von umgebungsbedingten Veränderungen ist. Die Abbildung zeigt eine schematische Darstellung eines Nukleolus (gestrichelte Fläche) und eines typischen rDNS -Promotors, der von der transkriptionellen Maschinerie besetzt ist. Dieser transkribiert die 47S-Vorläufer -rRNS, welche weiter zu reifer rRNS verarbeitet wird. Ebenfalls abgebildet sind die Bedingungen, welche die Aktivität des nukleolären Transkriptionsfaktors TIF-IA regulieren, der für die Rekrutierung der RNS -Polymerase I hin zur transkriptionellen Maschinerie verantwortlich ist. Unterschiedliche Proteinkinasen aktivieren oder inhibieren TIF-IA als Antwort auf stimulierende oder hemmende Reize. Darüber hinaus wurde die potenzielle Rolle von bekannten mutierten Proteinen in Morbus Parkinson (MP) bei der Hemmung der rDNS -Transkription diskutiert; die Mechanismen sind jedoch nicht vollständig bekannt (Details siehe Text und Parlato und Bierhoff, 2015).

Transkription und nukleoläre Integrität regulieren, zu erlangen (Parlato und Bierhoff, 2015). Der Nukleolus besitzt wahrscheinlich eine kritische Funktion bei der Regulierung der "Leben-Tod-Balance", da DA-Neuronen eine solch hohe metabolische Nachfrage haben, wie weiter oben erörtert wurde. Es muss betont werden, dass MPpathologische Faktoren, wie zum Beispiel erhöhte DNS-Schädigung, reduzierte Neurotrophin-Spiegel, reduzierte ATP-Konzentration, eingeschränkte Proteostase und erhöhter oxidativer Stress scheinbar alle die rDNS-Transkription beeinträchtigen und die nukleoläre Integrität stören. Dieser Zustand wird als "nukleolärer Stress" bezeichnet. (Abbildung 4). Veränderte Kalziumspiegel können eine Umstrukturierung von subnukleären Strukturen zur Folge haben, jedoch wurden die Auswirkungen auf die rRNS Synthese nicht untersucht.

Nukleoläre Integrität steht allgemein in engem Zusammenhang mit rDNS-Transkription: Bei zeitlich ausgedehnten Stressbedingungen bewirkt der Verlust der rRNS-Synthese den Verlust der nukleolären Integrität. Dieser Zustand ist charakterisiert durch die Ausschüttung von nukleolären Proteinen, welche sich unter normalen Umständen kontrolliert zwischen dem Nukleolus und dem Nukleoplasma bewegen, in das Nukleoplasma. Diese Ausschüttung von ribosomalen Proteinen wirkt sich zum Beispiel auf den proteasomalen Abbau des Transkriptionsfaktors p53 aus und hat dessen erhöhte Stabilität zur Folge. Der Transkriptionsfaktor p53 spielt eine wichtige und komplexe Rolle bei der Abwehr von zellulärem Stress, beispielsweise durch die Aktivierung von DNS- Reparaturmechanismen, antioxidativen Enzymen und Autophagie. Aufgrund dieses Effekts wird der Nukleolus als "Stressmediator" betrachtet (Boulon et al., 2010). Ein Zusammenhang zwischen aktivitätsabhängiger Membranzu-Nukleus-Genexpression und rDNS-Transkription wurde auch durch Studien belegt, die zeigen, dass langfristige neuronale Stimulierung in einer erhöhten Anzahl an Nukleoli und dementsprechend erhöhter Proteinsynthese resultiert.

In Anbetracht der multifaktoriellen Natur des MP und der hohen metabolischen Nachfrage, welche durch DA-Neurone gewährleistet wird, waren wir eine der ersten Arbeitsgruppen, die nukleolären Stress mit MP in Verbindung brachten (Parlato und Liss, 2014). Wir haben gezeigt, dass bei MP-rDNS-Transkription und nukleoläre Integrität in DA-Neuronen gestört ist (Rieker et al., 2011), indem wir die rRNS-Synthese und die Fehlplatzierung des nukleolären Proteins Nukleophosmin in DA-Neuronen in post-mortem MP-Gehirnen quantifizierten. Tatsächlich konnte eine veränderte Expression von nukleolären und ribosomalen Proteinen in menschlichen MP-Gehirnen zu unterschiedlichen Zeitpunkten des Krankheitsverlaufes festgestellt werden; ein Zeichen dafür, dass die Proteinsynthese-Maschinerie beim MP deutlich beeinträchtigt ist (Garcia-Esparcia et al., 2015). Außerdem beeinträchtigt die Expression der PARK7 (DJ-1 L166P)-Mutation, welche in einer familiären Form des MP resultiert, die rRNS-Synthese sehr wahrscheinlich durch eine Behinderung der prä-rRNS-Verarbeitung und des Reifeprozesses der rRNS [zusammengefasst in (Parlato und Liss, 2014)]. Darüber hinaus sind die prä-rRNS-Level in den SN von konditionellen PARK2 (parkin) Knockout-Mäusen und ebenso in Patienten mit sporadischem MP (assoziiert mit erhöhten p53 Konzentrationen) geringer, was darauf schließen lässt, dass die PARK-Mutationen und ihre veränderten Signalwege auch die nukleoläre Aktivität und Integrität beeinflussen. Das Parkin-Substrat PARIS (*PARkin Interacting Substrate*, ZNF746) unterdrückt die rRNS-Transkription, indem es mit Komponenten der RNS-Polymerase I interagiert und ebenso die rDNS-Transkription unterdrückt (zusammengefasst in Parlato und Bierhoff, 2015).

Tiermodelle bieten die Möglichkeit, präsymptomatische MP-Phasen genauer zu analysieren, was am Menschen nur sehr eingeschränkt möglich ist. In Neurotoxinbasierten Maus-MP-Modellen konnten wir Belege für eingeschränkte rRNS-Synthese und beeinträchtigte nukleoläre Integrität zeigen (Rieker et al., 2011).

Um die Auswirkungen von nukleolärem Stress in DA-Neuronen genauer zu untersuchen haben wir ein Mausmodell entwickelt, welches nukleolären Stress in spezifischen Neuronengruppen initiiert. Mithilfe der Gentechnik haben wir die gezielte Deletion (*Knockout*) des Gens induziert, das den nukleolären Transkriptionsfaktor TIF-IA (*transcription initiation factor-IA*) kodiert. Diese Deletion resultiert in der spezifischen Inhibierung der rRNS-Synthese und Störung der nukleolären Integrität in DA-Neuronen, was es uns ermöglichte, die Reihenfolge der molekularen und zellulären Abläufe, hervorgerufen durch nukleolären Stress zu verschiedenen Zeitpunkten, zu identifizieren.

TIF-IA ist ein Transkriptionsfaktor, notwendig für die Transkription von rRNS-Genen, da er für die Rekrutierung des Enzyms RNS-Polymerase I (Pol I), das die rRNS-Synthese katalysiert, zuständig ist. Die TIF-IA-Aktivität wird reguliert durch verschiedene Proteinkinasen: *mammalian/mechanistic target of rapamycin (mTOR)*, AMPabhängige Kinase (AMPK), *extracellular signal-regulated* Kinasen (ERKs), der MAP-Kinase-Weg (*mitogen-activated* kinases), die stressabhängige c-Jun N-terminale Kinase (JNK), *oder die Protein*-Kinase RNA-like endoplasmic reticulum kinase (PERK).

Diese Kinasen führen zu verschiedenen Phosphorylierungsmustern und steuern die Funktion von TIF-IA. In Abhängigkeit von ATP, Neurotrophinen und Wachstumsfaktoren wird TIF-IA aktiviert und die rRNS-Produktion nimmt zu. Im Fall einer Fehlfunktion des endoplasmati-



WORLD PRECISION INSTRUMENTS Instrumenting scientific ideas

Discover our new Motorised Stereotaxic Frames with our UMP3 injector



MTM-3 Motorised Stereotaxic Frame:

- 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

UMP3 Micoinjection Pump:

- A versatile pump which uses micro syringes to deliver picoliter to milliliter volumes.
- The pump is optimum for applications that require injections of precise and small amounts of liquid.
- Now with new touch screen controller

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

World Precision Instruments Germany GmbH Tel. +49 (0)6031 1602171 E-Mail wpide@wpi-europe.com



schen Retikulums (als "ER Stress" bezeichnet), bei oxidativem Stress oder bei einer Schädigung der DNS führt die Inaktivierung von TIF-IA zur Hemmung der rRNA-Synthese (Abbildung 4).

Somit ahmt der Verlust dieses Transkriptionsfaktors die Reaktion auf zellulären Stress nach, was in der Regulierung der rRNS-Synthese endet.

Obwohl in allen DA-Neuronen nukleolärer Stress in gleichem Maße induziert wurde, führte er überraschenderweise überwiegend zum Verlust von SN-DA-Neuronen, während VTA-DA-Neurone resistenter gegenüber nukleolärem Stress schienen. Dies zählt zu den typischen phänotypischen Veränderungen im MP und steht im Einklang mit der hohen intrinsischen metabolischen Belastung der SN-DA-Neurone verglichen mit VTA-DA-Neuronen (Rieker et al., 2011; Duda et al., 2016). Weitere MP-assoziierte Veränderungen beinhalten den Anstieg von p53, eingeschränkte mitochondriale Aktivität, Verlust von Dopamin im Striatum und eingeschränkte motorische Koordination, was mittels des Rotarod-Tests bewertet wurde (Abbildung 5). Mithilfe dieser Modelle konnten die ersten Beweise dafür geliefert werden, dass nukleolärer Stress eine Rolle bei neurodegenerativen Erkrankungen spielt.

Die Signalkaskaden, die durch nukleolären Stress ausgelöst werden sowie die molekularen Mechanismen, die diesem Parkinsonschen Phänotyp zugrunde liegen, sind aktueller Gegenstand unserer Forschung. Die "TIF-IA Modelle" können zur Identifizierung früher neuroprotekAbb. 5: Der Nukleolus ist ein Mediator der Stressreaktion und führt zu progressivem Verlust von SN-DA-Neuronen. A: Diese Ansicht der sagittalen Schnittfläche des halbierten Gehirns einer adulten Maus zeigt das Mittelhirn: Hier liegen SN und VTA - DA-Neuronen. B: Selektive Vulnerabilität von SN-DA-Neuronen in den DA-spezifischen TIF-IA Knockout-Mäusen (TIF-IADATCre), dargestellt mittels Immunohistochemie mit einem Tyrosin-Hydroxylase (TH)-Antikörper. TH ist ein für die Dopaminbildung wichtiges Enzym; mithilfe der braun markierten TH werden DA-Neurone in SN und VTA sichtbar. Unten: Schematische Darstellung des angewandten Verfahrens, welches die Abfolge der Ereignisse analysierte, die infolge von nukleolärem Stress stattfanden. Der nukleoläre Stress wurde ausgelöst (induziert) durch den Einsatz von induzierbaren konditionellen DA-spezifischen TIF-IA Knockout-Mäusen (TIF-IADATCreERT2), basierend auf der intraperitonealen (i.p.) Injektion von Tamoxifen (TAM) in adulte Mäuse (3 Monate, Mo), um die TIF-IA Deletion in adulten Mäuse zu erhalten. Die Darstellung fasst weiterhin die wichtigsten Ereignisse downstream von nukleolärem Stress über den gesamten Zeitraum (in Wochen) zusammen (Details siehe Text und Rieker et al., 2011).

tiver Strategien ganz zu Beginn der zellulären Reaktion auf beeinträchtigte rRNS-Synthese beitragen. Tatsächlich sollte aber darauf hingewiesen werden, dass, obwohl fehlerhafte rRNS-Synthese einen zentralen Einfluss auf das Überleben der Zelle hat, ein Zeitfenster besteht, in dem diese zwar beeinträchtigt ist, die Neuronen dies jedoch nur "wahrnehmen" und versuchen, diesen Zustand zu bewältigen. Interessanterweise können Projektionsneurone des Striatums in Mäusen auch ohne TIF-IA bis zu drei Monate überleben, während SN-DA-Neurone lediglich einige Wochen überleben (zusammengefasst in Parlato und Bierhoff, 2015).

Jedoch identifizierten wir in unseren Studien in beiden neuronalen Typen eine negative Rückkopplung, welche die Aktivität des mTOR-Signalweges inhibiert, der wiederum essenziell für die Regulierung der Proteinsynthese und Autophagie ist. Interessanterweise konnten wir ebenso belegen, dass das "TIF-IA Modell" möglicherweise relevant für das Testen von neuen therapeutischen Strategien ist. Tatsächlich war es uns möglich, die Lebensdauer einer Maus unter Gebrauch der klassischen L-DOPA-Behandlung zu verlängern. Darüber hinaus manipulierten wir den mTOR-Signalweg indem wir Doppel-Knockout-Mäuse kreierten, die sowohl knockout für TIF-IA als auch die Phosphatase PTEN, einem Hauptmodulator von mTOR, waren. Der Verlust von TIF-IA führt zur verminderten Aktivität von mTOR. Die spezifische Eliminierung des mTOR-Repressors PTEN in adulten murinen DA-Neuronen jedoch führt zur Aktivierung des mTOR-Signalwegs. Weiterhin kommt es zur neuroprotektiven Wiederherstellung von striatalem Dopamin in TIF-IA Knockout-Mäusen sowie zur Aufhebung von lokomotorischen Einschränkungen (Domanskyi et al., 2011).

Zusammengefasst sind diese auf TIF-IA basierenden Modelle äußerst hilfreich, um die Abläufe, die durch nukleolären Stress ausgelöst werden, zu analysieren. Es ist wichtig anzumerken, dass diese Abläufe zeitlich vor jeglicher Beeinflussung der Proteinsynthese stattfinden, nämlich zu einem Zeitpunkt, zu dem Neurone Hilfsstrategien aktivieren, um die jeweilige Stresssituation zu bewältigen. Ein weiterer wichtiger Aspekt, der durch den Einsatz unserer Modelle betont wird, ist, dass das Absterben eines Neurons Zeit beansprucht und dass daraufhin eine differenzielle Reaktion je nach neuronalem Kontext erfolgt. Auf diesen Voraussetzungen basierend ist es unsere Vision, diese Modelle als Referenz zu betrachten, um ähnliche Prozesse und pathologische Antworten zu einem präklinischen Zeitpunkt zu identifizieren.

Zusammenfassung und Ausblick

Der "hohes Kalzium, hohe Aktivität, hoher Metabolismus" Phänotyp der SN-DA-Neurone bedeutet, dass sie energetisch "am Abgrund leben". Folglich können jegliche Faktoren, die diese sensible metabolische Balance stören (z. B. MP-Auslöser), sie "zu Fall bringen". Dies bedeutet gleichzeitig, dass all ihre unmittelbaren und Genexpression-basierenden Rück- und Vorwärtskopplungs-Kontrollmechanismen nicht länger ausreichend sind, um die SN-DA-Aktivität und Kalziumhomöostase innerhalb der gewünschten physiologischen Bandbreite zu sichern; folglich können zellschädliche Signalwege die Degenerierung der Zelle auslösen. Angesicht dessen würden MP-auslösende Faktoren (umweltbedingte Faktoren oder PARK-Gene) die physiologische Bandbreite von anpassungsfähiger SN-DA-Aktivität und Kalzium-Signaltransduktion in beide Richtungen einschränken. Infolgedessen könnte sowohl eine herabgesetzte als auch eine erhöhte Aktivität sowie der Kalziumspiegel SN-DA-Neurone leichter "physiologisch zu Fall bringen". In diesem Szenario könnte die gleiche SN-DA-Aktivität oder ein oszillatorisches Kalziumsignal, welches die physiologische Funktion der Zelle gewährleistet - sofern MP-Auslöser vorhanden sind - die Degenerierung der Zelle auslösen, beispielsweise durch die Induktion von Exzitotoxizität oder Apoptose. Schlimmer noch: Sobald der komplexe physiologische Zustand der SN-DA-Neurone aus seiner Balance geworfen wird, könnten die Faktoren, die normalerweise die neuronale physiologische Flexibilität gewährleisten, nun - nicht zuletzt basierend auf deren komplexen Wechselwirkungen – schädliche pathophysiologische Änderungen der SN-DA-Aktivitätsmuster und/oder Kalziumkonzentrationen hervorrufen. Dies führt dann zu einem Teufelskreis, der sich von seiner ursprünglichen Quelle (zum Beispiel MP-auslösende Faktoren) löst und kontinuierlich SN-DA-Degenerierung fördert.



Während die kalziumabhängige Regulierung der Genexpression gut untersucht ist, fehlt weiterhin ein direkter Zusammenhang zwischen veränderter Kalziumhomöostase und der Regulierung von rRNS-Synthese in SN-DA-Neuronen. Jedoch könnte die Aufrechterhaltung der Kalziumhomöostase und die transkriptionellen Adaptionsmechanismen, die durch den Nukleolus ausgeführt werden, wertvolle Strategien darstellen, um die SN-DA-Aktivität homöostatisch an deren metabolischen Ansprüche anzupassen und/oder um metabolischen Stress und MP-Auslöser zu kompensieren. Nichtsdestotrotz würde mitochondriale Fehlfunktion, veränderte Kalziumhomöostase und veränderte nukleoläre Funktion, hervorgerufen durch PARK-Gene oder umweltbedingte Faktoren, in einer Art Teufelskreis besonders in SN-DA-Neuronen zu vermehrtem mitochondrialem und nukleolärem, sowie zellulärem Stress führen – bis zu dem Punkt, an dem es kein Zurück mehr gibt. Folglich könnten Medikamente, die in der Lage wären, gerade diesen Teufelskreis zu unterbrechen, neuartige therapeutische Strategien, über die momentan evaluierten LTCC-Inhibitoren hinaus, für die neuroprotektive MP-Therapie bieten.

Funding: Wir möchten uns bei allen Autoren entschuldigen, deren wertvolle Studien wir nicht zitieren konnten. Unsere Arbeit wurde vom EHDN (seed-fund Projekt 753 zu RP), dem Österreichischen Wissenschaftsfonds (FWF SFB-F4412 zu BL) und der DFG (PA 1529/2-1 und LI 1745/1) unterstützt.

Glossar

| A-typ Kv/KChip | A-Typ-spannungsgesteuerter Kaliumkanal |
|----------------|--|
| АМРК | AMP-abhängige Kinase. AMP ist ein Abbauprodukt |
| | von ATP und ein Indikator für Energiemangel. |
| CREB | cyclic AMP response element-binding protein, |
| | Transkriptionsfaktor |
| DA | dopaminerg |
| D2-AR | Dopamin-D2-Autorezeptor, präsynaptische Autore- |
| | zeptoren |
| DJ-1 | PARK7 Genprodukt; mit autosomal-rezessivem |
| | Parkinson assoziiert |
| DREAM | downstream regulatory element (DRE) antagonist |
| | modulator, Transkriptionsfaktor |
| ER | Endoplasmatisches Retikulum |
| ERK | extracellular signal-regulated kinase, durch |
| | extrazellularäe Signale gesteurte Kinase |
| ETC | Elektronentransportkette |
| GBA | Glukozerebrosidase, lysosomales Protein |
| GIRK | <u>G</u> -protein coupled inwardly rectifying <u>K</u> ⁺ channel, |
| | G-Protein-gekoppelter einwärts gleichrichtender |
| | K⁺-Kanal |
| | |

| GRK2 | G-Protein-gekoppelte Rezeptor-Kinase 2 | |
|---------------|--|--|
| IP3R | Inositoltriphosphat Rezeptor, ligandenaktivierter | |
| | Kalziumkanal | |
| JNK | stressabhängige c-Jun N-terminale Kinase | |
| K-ATP | ATP-sensitiver Kaliumkanal | |
| LETM1 | high Ca ²⁺ affine leucine zipper EF-hand containing | |
| | transmembrane protein 1, Protein, das in der | |
| | inneren mitochondrialen Membran lokalisiert | |
| LTCC (Cav1.3) | L-Typ-spannungsgesteuerter Kalziumkanal | |
| МАРК | stressabhängige c-lun N-terminale Kinase | |
| mCU | mitochondrialer Ca ²⁺ Uniporter | |
| MNCX | mitochondrialer Na+/Ca ²⁺ Exchanger | |
| mNOS | mitochondriale Stickstoffmonoxid-Synthase | |
| MP | Morbus Parkinson | |
| mPTP | mitochondriale Permeabilitäts-Transitionspore | |
| mTOR | , mammalian/mechanistic target of rapamycin, | |
| | Serin/Threonin-Kinase | |
| NCS-1 | Neuronaler Kalziumsensor 1 | |
| NCX | Natrium-Kalzium-Austauscher | |
| NFAT | nuclear factor of activated T-cells | |
| NMDA-R | N-Methyl-D-Aspartat Glutamatrezeptor | |
| ORAI1 | store operated calcium channels. Diese Kanäle | |
| | werden durch eine Erniedrigung der intrazellulären | |
| | Kalziumkonzentration aktiviert. | |
| OXPHOS | oxidative Phosphorylierung | |
| Р | Phosphat | |
| PARK-Gen | Parkinson-assoziiertes Gen | |
| PERK | protein kinase RNA-like endoplasmic reticulum | |
| | kinase | |
| РМСА | Plasmamembran Kalzium-ATPase | |
| PTEN | Phosphatase and Tensin homoloa, Phosphatase | |
| ROS | Reaktive Sauerstoffspezies | |
| rRNS | ribosomale RNS | |
| RvR | Rvanodin-Rezeptor, intrazellulär Kalziumkanal | |
| SERCA | sarkoplasmatische und endoplasmatische | |
| | Retikulum Ca ²⁺ -ATPase | |
| SK | small conductance Ca ²⁺ sensitive K ⁺ channel. | |
| | Ca ²⁺ -abhängigen Kaliumionenkanäle. Diese Kanäle | |
| | sind durch die Erhöhung der intrazellulären | |
| | Kalziumkonzentration aktiviert. | |
| SN | Substantia nigra, schwarze Substanz | |
| STIM | stromal interaction molecule. Ca ²⁺ -bindende | |
| ••••• | Protein des endoplasmatischen Retikulums. | |
| | Aktivator von ORAI1 | |
| TIF-IA | transcription initiation factor-IA Transkripti- | |
| | onsfaktor | |
| TRPC | transient receptor potential channel. Ionenkanäle | |
| TTCC | T-Typ spanningsgestellerter Kalziumkanal | |
| UCP | uncounling protein. Entkloppungsprotein | |
| VGCCs | spannungsgesteuerte Kalziumkanäle | |
| VTA | Ventrales tegmentales Areal | |

Literatur

- Boulon, S., Westman, B. J., Hutten, S., Boisvert, F. M. and Lamond, A. I. (2010). The nucleolus under stress. Mol. Cell 40, 216-227.
- Domanskyi, A., Geissler, C., Vinnikov, I. A., Alter, H., Schober, A., Vogt, M. A., Gass, P., Parlato, R. and Schutz, G. (2011). Pten ablation in adult dopaminergic neurons is neuroprotective in Parkinson's disease models. FASEB J. 25, 2898-2910.
- Dragicevic, E., Poetschke, C., Duda, J., Schlaudraff, F., Lammel, S., Schiemann, J., Fauler, M., Hetzel, A., Watanabe, M., Lujan, R., Malenka, R. C., Striessnig, J. and Liss, B. (2014). Cav1.3 channels control D2-autoreceptor responses via NCS-1 in substantia nigra dopamine neurons. Brain 137, 2287-2302.
- Duda, J., Potschke, C. and Liss, B. (2016). Converging roles of ion channels, calcium, metabolic stress, and activity-pattern of substantia nigra dopaminergic neurons in health and Parkinson's disease. J. Neurochem. 139 Suppl 1:156-178.
- Garcia-Esparcia, P., Hernandez-Ortega, K., Koneti, A., Gil, L., Delgado-Morales, R., Castano, E., Carmona, M. and Ferrer, I. (2015). Altered machinery of protein synthesis is region- and stage-dependent and is associated with alpha-synuclein oligomers in Parkinson's disease. Acta Neuropathol. Commun. 3, 76.
- Oertel, W. and Schulz, J. B. (2016). Current and experimental treatments of Parkinson disease: A guide for neuroscientists. J. Neurochem. 139 Suppl 1, 325-337.
- Parlato, R., and Bierhoff, H. (2015). Role of nucleolar dysfunction in neurodegenerative disorders: a game of genes? AIMS Mol. Sci. 2.211-224.
- Parlato, R. and Liss, B. (2014). How Parkinson's disease meets nucleolar stress. Biochim. Biophys. Acta 1842, 791–797.
- Poetschke, C., Dragicevic, E., Duda, J., Benkert, J., Dougalis, A., DeZio, R., Snutch, T. P., Striessnig, J. and Liss, B. (2015). Compensatory T-type Ca2+ channel activity alters D2-autoreceptor responses of Substantia nigra dopamine neurons from Cav1.3 L-type Ca2+ channel KO mice. Sci. Rep. 5, 13688.
- Rieker, C., Engblom, D., Kreiner, G., Domanskyi, A., Schober, A., Stotz, S., Neumann, M., Yuan, X., Grummt, I., Schutz, G. and Parlato, R. (2011). Nucleolar disruption in dopaminergic neurons leads to oxidative damage and parkinsonism through repression of mammalian target of rapamycin signaling. J. Neurosci. t 31, 453-460.
- Schiemann, J., Schlaudraff, F., Klose, V., Bingmer, M., Seino, S., Magill, P. J., Zaghloul, K. A., Schneider, G., Liss, B. and Roeper, J. (2012). K-ATP channels in dopamine substantia nigra neurons control bursting and novelty-induced exploration. Nat. Neurosci. 15, 1272-1280.
- Surmeier, D. J., Obeso, J. A. and Halliday, G. M. (2017). Selective neuronal vulnerability in Parkinson disease. Nat. Rev. Neurosci. 18, 101–113.

Autoreninformationen



Rosanna Parlato

Institut für Angewandte Physiologie, Universität Ulm, Albert-Einstein-Allee 11, 89081 I llm Tel: +49 731 50036224 Fax: +49 731 50036202 E-Mail: rosanna.parlato@uni-ulm.de

Rosanna Parlato studierte Biologie an der Universität Neapel "Federico II" (Italien) und erwarb ihren PhD in Zellulärer und Molekularer Genetik (Abteilung für Biochemie und Molekulare Biologie, Stazione Zoologica "A. Dohrn", Neapel, Italien) unter der Betreuung von Prof. Dr. Roberto Di Lauro sowie im Labor für Integrative und Medizinische Biophysik, National Institutes of Child Health and Human Development, Bethesda, USA unter der Betreuung von Dr. Robert Bonner. 2002 erhielt sie ein Postdoktorandenstipendium des Deutschen Krebsforschungszentrums (DKFZ, Heidelberg, Deutschland) und arbeitete in der Arbeitsgruppe von Prof. D. Günther Schütz (Abteilung für Molekulare Biologie der Zelle II) als Forschungsassistenz und Projektleiterin. 2012 erhielt sie das Zertifikat zur akademischen Lehre in Zellulärer und Molekularer Neurobiologie (Fakultät für Biowissenschaften, Universität Heidelberg) sowie 2014 schließlich die Italienische wissenschaftliche Habilitation in Angewandter Biologie und Molekularer Biologie. Seit 2012 forscht sie als Senior Postdoktorandin und DFG Gruppenleiterin in der Abteilung für Angewandte Physiologie an der Universität Ulm zur Rolle von nukleolärem Stress bei neurodegenerativen Erkrankungen.



Birgit Liss

Institut für Angewandte Physiologie, Universität Ulm, Albert-Einstein-Allee 11, 89081 Ulm Tel.: +49 731 50036214 Fax: +49 731 50036202 E-Mail: birgit.liss@uni-ulm.de

Birgit Liss studierte Biochemie, Molekulare Biologie und Neurowissenschaften an der Universität Hamburg und promovierte in Zellulärer und Molekularer Neurophysiologie unter der Betreuung von Prof. O. Pongs (Zentrum für Molekulare Neurobiologie Hamburg, ZMNH) und Prof. M. Gewecke (Biozentrum Grindel, Universität Hamburg). Ab 1999 forschte sie als Postdoktorandin im Labor für Physiologie bei Prof. FM. Ashcroft an der Universität Oxford, GB, wo sie ein Junior Research Fellow am Linacre College und später am New College war, wo sie auch 2001 mit dem Royal Society Research Fellowship ausgezeichnet wurde. 2003 kehrte sie als eine der ersten Juniorprofessorinnen nach Deutschland, an die Universität Marburg, Institut für Physiologie (Direktor Prof. J. Daut) zurück. 2007 erhielt sie eine volle Professur für Allgemeine Physiologie (Direktor Prof. P. Dietl) an der Universität Ulm und wurde mit dem Alfried Krupp-Preis für Junge Professoren in Deutschland ausgezeichnet (dotiert mit 1 Mio. Euro). Seit 2010 ist die Direktorin der Abteilung Angewandte Physiologie der Universität Ulm.

Anmerkung: Übersetzung der englischen Version des Artikels online verfügbar unter https://doi.org/10.1515/nf-2017-A006

Rosanna Parlato and Birgit Liss*

Selective degeneration of dopamine neurons in Parkinson's disease: emerging roles of altered calcium homeostasis and nucleolar function

https://doi.org/10.1515/nf-2017-A006

Abstract: Parkinson's disease (PD) is the second most common neurodegenerative disease. Its classic major motor-symptoms are caused by the progressive loss of dopamine in the striatum, and of dopamine (DA) releasing neurons in the midbrain, particularly within the Substantia nigra (SN). The cause for PD is still unclear, hampering the development of curative therapies. However multiple genetic and environmental PD trigger factors have been identified, pointing to a common, mutually interdependent pathomechanism of cell-specific metabolic dysfunction and altered gene expression. Here, we summarize and discuss these emerging PD-pathomechanisms, that could provide novel potential therapeutic targets, with a focus on altered Ca²⁺ homeostasis and nucleolar function. We discuss how animal models with impaired nucleolar ribosomal RNA synthesis can enable identification of novel cell-specific vulnerability factors, and how complex homeostatic adaptation of SN DA neurons could enable a flexible adjustment of their functional activity to metabolic needs, but also might render them particularly vulnerable to degenerative triggers and cell-death in PD.

Keywords: Parkinson's disease; dopamine; ion channels; rRNA; cell metabolism

Introduction

Parkinson's disease (PD) is besides Alzheimer's disease the second most common neurodegenerative disorder, affecting about 300,000 patients in Germany alone. The number of patients is continuously increasing with ageing (http://www.epda.eu.com). The characteristic motor-symptoms of PD that are reflected by its alternative name as "Schüttellähmung", are slowness of movement (bradykinesia, akinesia), muscle rigidity, postural instability, and a resting tremor. These so-called cardinal symptoms are caused by a progressive loss of dopaminergic (DA) midbrain neurons, particularly within the Substantia nigra (SN), accompanied by a respective progressive loss of dopamine, particularly in the dorsal striatum, the axonal projection area of SN DA neurons. For unclear cause, neighboring more medial DA midbrain neurons in the ventral tegmental area (VTA), with projections to corticolimbic areas are much more resistant to PD-triggers. However, it should be noted that other neurons besides SN DA neurons are also degenerating in PD, particularly noradrenergic neurons within the Locus coeruleus, and neurons e.g. within the pedunculopontine nucleus, or the dorsal motor nucleus (Surmeier et al., 2017). The causes for the differential vulnerability of DA midbrain neurons, as well as the causes for most PD cases, are still unclear. However while age is the most prominent risk factor for PD, a variety of different genetic and environmental trigger-factors seem to contribute to disease progression. The identification of genetic mutations (PARK-genes and of lower risk variants) that are linked to rare familial forms of PD (about up to 30% of all cases), helped to identify PD trigger-factors and patho-mechanisms. Among them are accumulation of protein aggregates, mitochondrial dysfunction and elevated levels of metabolic and oxidative stress, altered calcium-homeostasis, changes in electrical activity, and transcriptional and translational dysregulation of SN DA neurons (Duda et al., 2016).

In a clinical-therapeutic view, as the molecular mechanisms of PD pathology are still unclear, there are currently no curative but only symptomatic, dopamine-mimetic therapies available. L-DOPA (the blood-brain-barrier permissive precursor of dopamine) together with dopamine-receptor agonists are still the gold standard in drugbased PD-therapy (Oertel and Schulz, 2016). Furthermore, the major motor-symptoms manifest not before the majority (about 70%) of SN DA neurons are already lost. Hence, even if we would fully understand PD-pathology, it would be too late for a neuroprotective therapy, once these motor-symptoms manifest, but only symptomatic or novel

^{*}Corresponding author: Birgit Liss, Institut für Angewandte Physiologie, Universität Ulm, Albert Einstein Allee 11, 89081 Ulm, Germany, Mail: birgit.liss@uni-ulm.de

Rosanna Parlato, Institut für Angewandte Physiologie, Universität Ulm, Albert Einstein Allee 11, 89081 Ulm, Germany, Mail: rosanna. parlato@uni-ulm.de

neurorestorative therapy strategies could be applied. However the latter (aiming to replace lost DA neurons) like stem-cell-based approaches, are still if anything but experimental. In essence, the prerequisite for a successful neuroprotective PD-therapy, aiming to slow down or even halt the degenerative process, is the identification of early pre-clinical disease markers as well as a molecular understanding of the complex PD-pathomechanisms.

Although PD is a multifactorial disease, a variety of interdependent genetic and environmental trigger-factors have been identified, pointing to a common downstream pathomechanism that affects preferentially SN DA neurons, and leads to pathophysiological changes in their functional activity, followed by their progressive degeneration and ultimately PD-symptoms. There is accumulating evidence that altered, activity-dependent Ca²⁺ homeostasis and Ca²⁺ signaling, as well as altered gene-expression and protein synthesis in SN DA neurons are central processes for this downstream pathomechanism (Duda et al., 2016; Parlato and Liss, 2014; Surmeier et al., 2017).

In this review, we focus on discussing how cell-specific dysregulation of Ca²⁺ homeostasis and transcription, in particular ribosomal RNA (rRNA) synthesis in the nucleolus, could allow adaptation of SN DA neuron function to metabolic needs, but also render these neurons particularly vulnerable to degeneration and to PD-triggers.

The specific electrical activity of SN DA neurons causes Ca²⁺ related metabolic stress

Intracellular free Ca²⁺ levels, Ca²⁺ microdomains, Ca²⁺ buffering, and the mode of Ca²⁺ entry are tightly controlled in neurons, as Ca2+ modulates and controls a variety of cellular functions, like excitability, neurotransmitter release, ATP-production, apoptosis, as well as general enzyme activity and gene expression. Ca2+ regulates mitochondrial motility, stimulates the mitochondrial enzyme nitric oxide synthase, enzymes of the tricarboxylic acid cycle and the mitochondrial electron transport chain (ETC), and thus Ca²⁺ stimulates ATP-production (Duda et al., 2016). However, Ca²⁺ can also increase metabolic and oxidative stress levels, and associated detrimental processes. SN DA neurons might be particularly vulnerable to these harmful Ca²⁺ induced processes, as their resting Ca²⁺ levels appear to be higher compared to e.g. VTA DA neurons (J. Surmeier, personal communication).



Fig. 1: Illustration of the pacemaker activity of a SN DA neuron. Upper black trace based on whole cell current clamp recording of a SN DA neuron (shown left as a projection image), illustrating the typical low-frequency pacemaker activity (mV). Lower blue trace depicts parallel 2-photon laser scanning fluo-4 Ca²⁺ imaging of the same neuron, illustrating the dendritic Ca²⁺ oscillations (Δ G/R). These oscillations are fully blocked in the proximal dendrites by the L-type Ca²⁺ channel blocker isradipine, while activity of SN DA neurons remains largely unaffected (figure adapted from (Duda et al., 2016).

It is important to have in mind that the main feature of SN DA neurons is their electrical activity. As illustrated in figure 1, this activity is intrinsically generated and accompanied by Ca²⁺ oscillations in the dendrites. Figure 2 shows that the electrical activity of SN DA neurons is modulated by a complex and intricate interplay of distinct ion channels, transporters, and receptors, and it is crucial for presynaptic and somatodendritic dopamine release, and hence for all dopamine-mediated functions (Duda et al., 2016). The activity of SN DA neurons is also modulated by dopamine itself, in a negative feedback loop, by activation of G-protein coupled K⁺ channels (GIRK2) via dopamine autoreceptors of the D2-type (D2-AR) (internalized at the membrane by the protein β -arrestin). However, a variety of other ion channels, signaling molecules and pathways can modulate the functional, dopamine-dependent activity of SN DA neurons as illustrated in figure 2. The ion channels include: a) ATP-sensitive K⁺ (K-ATP) channels (sensors of metabolic stress, build up by Kir6.2 and SUR2 subunits in SN DA neurons), **b)** Ca²⁺ and voltage sensitive A-type K⁺ channels (build up by Kv4.3 and KChip3.1 – a member of the neuronal calcium sensor family – in SN DA neurons) and **c)** voltage gated Ca^{2+} channels (VGCCs) (Duda et al., 2016). Typically, A-type K⁺ channels rapidly generate inactivating currents that regulate neuronal excitability and firing frequency. Opening of the voltage gated Ca²⁺ channels results in the increase of intracellular calcium levels that, if protracted, are cytotoxic. We could show that VGCCs not only facilitate spontaneous activity



Fig. 2: Converging pathways of ion channel activities, Ca²⁺ homeostasis and metabolic stress in substantia nigra dopaminergic neurons in health and Parkinson's disease. Cartoon illustrating distinct ion channels, receptors and transporters that generate or modulate the activity-patterns of SN DA neurons in vivo and in vitro, and that are associated with oscillating Ca²⁺ levels. Signaling pathways linked to oscillating Ca²⁺ levels and affecting mitochondrial and lysosomal function as well as gene-expression in health and in Parkinson's disease (PD) are also included (see text for details). The nucleolus, as the sub-nuclear compartment in which rRNA synthesis takes place, is also shown. Note that only a selection of ion channels that are expressed in SN DA neurons is depicted. Voltage-gated LTCCs (particular of the Cav1.3 type) as well as metabolically gated K-ATP channels (of the Kir6.2/SUR1 type) seem to be crucial for physiological SN DA function, and have both been particularly linked to SN DA degeneration and PD (modified from (Duda et al., 2016)).

of SN DA neurons, but in a negative feedback loop, they also inhibit SN DA activity via stimulation of the neuronal calcium sensor NCS-1 that modulates the D2-AR function activating GIRK2 (Dragicevic et al., 2014; Duda et al., 2016; Poetschke et al., 2015).

Neuronal activity per se implies high-energy demand and metabolic stress, mainly due to stimulation of the Na⁺/K⁺ ATPase that is necessary to maintain the asymmetric ion distribution after action potentials and that is consuming about 50% and more ATP in active neurons. SN DA neurons seem to be particularly dependent on proper Na⁺/ K⁺ ATPase activity. In this context, it is important to note that the metabolic cost of SN DA neuron activity is particularly high, compared to VTA DA and other neurons. Indeed specific subtypes of voltage-gated Ca²⁺ channels are active, causing an activity-related, oscillatory increase in intracellular Ca²⁺ levels (see Figure 1 and 2). L-type voltage-gated calcium channels (LTCCs) are high voltage activated, they show slow gating and in neurons include members of the Cav1 family. Oscillatory Ca2+ changes – assumed to be particularly caused by Cav1.3 L-type VGCCs - cause related oscillatory changes of mitochondrial membrane potentials, ROS-levels, and of Ca²⁺ transporter activity (Figure 2). As shown in Figure 2, voltage-gated Ca²⁺ channels regulate intracellular Ca2+ levels, but also mitochondria, the endoplasmic reticulum (ER) and lysosomes contribute to maintain calcium homeostasis in SN DA neurons via specific membrane proteins, for example exchangers (mNCX, LETM1), uniporters (MCU) or enzymes (e.g. SERCA at the ER and the glucocerebrosidase GBA at the lysosomes).

This specific mode of electrical activity of SN DA neurons not only generates periodically elevated Ca2+ and metabolic stress levels, but also likely renders them particularly vulnerable to additional metabolic stressors and PD-triggers (like mitochondrial, proteasomal, lysosomal, and PARK-gene dysfunction), and thus could explain their preferential degeneration in PD. Thus, inhibition of the long lasting activation of L-type calcium channels in SN DA neurons should have neuroprotective effects and it offers a novel therapeutic PD-strategy. Indeed, epidemiological studies indicate that blood-brain-barrier permissive LTCC blockers of the dihydropyridine (DHP) class, used in the treatment of hypertension, reduce the risk for PD by about 30%, and the DHP isradipine is currently already in a phase III clinical trial (ClinicalTrials.gov Identifier: NCT02168842) for neuroprotective PD-therapy (Duda et al., 2016; Surmeier et al., 2017).

Given its high metabolic costs, the oscillatory VGCC activity and the associated Ca²⁺ signal in SN DA neurons must be crucial for their specific physiological functions. Mechanisms that maintain or stimulate electrical activity and Ca²⁺ mediated dopamine-release, and thus the ability for voluntary movement, could be beneficial or even life-saving for the organism – particularly under meta-



Fig. 3: Double-edged roles of activity and free intracellular Ca2+ levels for physiological functions of SN DA neurons and their vulnerability to PD-triggers. Shown are typical *in vivo* and *in vitro* single spike activity-patterns of SN DA neurons from adult mice (methods detailed in (Dragicevic et al., 2014; Schiemann et al., 2012). The cartoon summarizes that SN DA neurons possess several intrinsic feedback and feed-forward mechanisms to protect and to adapt their activity-pattern. In addition SN DA neurons show oscillatory calcium-homeostasis (crucial for dopamine release, and metabolic-homeostasis) in both directions within a physiological bandwidth (indicated by green arrows / color and black dotted lines). Both reduced as well as elevated activity and associated calcium-homeostasis can trigger SN DA degeneration, as indicated by the *"use it or lose it*" principle by which inactive neurons are more prone to death and by *"excitotoxicity*". PD-trigger factors could narrow the physiological bandwidth of these two parameters, and thus facilitate pathophysiological and degenerative pathways (indicated by red arrows / color and red dotted lines). VGCCs and K-ATP channels are of particular importance, as they have bidirectional physiological functions, can stimulate each other's activity (indicated by dotted grey double-arrow), and they both can trigger selective SN DA degeneration and PD (for details see text; modified from (Duda et al., 2016).

bolic demand situations (e.g. food deprivation, or fightor-flight situations). Indeed, LTCCs stabilize the ongoing activity of SN DA neurons (reviewed in (Duda et al., 2016)). Furthermore, the associated oscillatory increase in intracellular Ca²⁺ stimulates the tricarboxylic acid cycle and the mitochondrial electron transport chain, and thus ATP-production. In this view, in a feed-forward cycle, LTCC activity would ensure electrical activity, ATP production, and dopamine release of SN DA neurons, and thus movement, particularly under metabolic demand situation. However as a drawback, the ongoing stimulated activity of SN DA neurons and associated high metabolic stress levels will render SN DA neurons more vulnerable to excitotoxicity and PD-triggers (Figure 3). On the other hand, mechanisms that reduce SN DA activity, should protect SN DA neurons from excitotoxic events, but would impair voluntary movement, and thus could be detrimental for the organism, particularly under situations were immediate and ongoing motion is required for survival (food deprivation, fight-or-flight situations).

This (and figure 3) illustrates a general "dilemma" of SN DA neurons: on the one hand they ensure and adjust electrical activity and Ca²⁺ signaling to metabolic needs,

while on the other hand they prevent their own death (Duda et al., 2016). Given these thoughts, we reason that SN DA neurons display a context-dependent, flexible bandwidth of activity-patterns and associated Ca²⁺ levels and they can adapt them to physiological needs. In line, there is accumulating evidence that SN DA neurons possess several intrinsic feedback and feed-forward mechanisms to protect and to adjust their activity-pattern as well as their calcium-homeostasis in both directions within a physiological range. Both ends of this spectrum can trigger cell death and PD trigger factors could narrow the physiological bandwidth of SN DA neurons and facilitate detrimental processes (Figure 2 & 3) detailed in ((Duda et al., 2016)).

More precisely as summarized in Figures 2 & 3 and as summarized in (Duda et al., 2016), we propose a scenario, in which VGCC activity stabilizes and stimulates SN DA activity and their ATP-production in a positive feed-forward mechanism: the more active the neuron is, the more dopamine gets released, the more ATP is needed and it would be produced due to VGCC activity and Ca²⁺ stimulation of enzymes. However, in indirect negative feedback-loops, VGCCs and Ca²⁺ can also stimulate inhibitory responses **DE GRUYTER**



Fig. 4: The nucleolus is a stress sensor and its activity is responsive to environmental changes. Shown is a schematic representation of a nucleolus (dashed area) and of a typical rDNA promoter occupied by the transcriptional machinery. This transcribes the 47S precursor rRNA further processed to produce mature rRNAs. Depicted are also conditions regulating the activity of the nucleolar transcription factor TIF-IA important for recruiting the RNA polymerase I to the transcriptional machinery. Different protein kinases activate or inhibit TIF-IA in response to permissive or detrimental stimuli, moreover the potential role of known mutant proteins in Parkinson's disease has been suggested in the inhibition of rRNA synthesis, although the mechanisms are not completely understood (dashed arrow) (for details see text, and (Parlato and Bierhoff, 2015)).

that reduce SN DA activity and Ca²⁺ levels e.g. via Ca²⁺ mediated stimulation of NCS-1/ dopamine D2 autoreceptors/ GIRK2 activity, or Ca²⁺ mediated sensitization of the A-type Kv4.3/KChip3 channel, or metabolic stress activated K-ATP channels (Dragicevic et al., 2014; Duda et al., 2016; Poetschke et al., 2015; Schiemann et al., 2012). Membrane hyperpolarization and reduced SN DA activity resulting from activated K-ATP channels represent an intrinsic control mechanism to prevent overexcitability but may also lead to neuronal death (based on the "use or lose it" principle by which inactive neurons are more prone to death). Furthermore, on a more permanent level, VGCCs can homeostatically adapt SN DA neuron function to physiological needs via alterations of Ca²⁺ dependent gene-expression as they are particularly effective in activating Ca²⁺ dependent transcription factors, like the cAMP-response element binding protein CREB, the nuclear factor of activated T cells NFAT, and the downstream regulatory element antagonistic modulator DREAM. Moreover, the C-termini of Cav1.3 and Cav1.2 LTCCs can be cleaved and translocate from the plasma membrane to the nucleus in a Ca²⁺ dependent fashion, where the C-termini act as transcription factors. Likewise, the A-type K+ channel subunit KChip3 is indeed the transcriptional repressor DREAM, and can shuttle to the nucleus in inverse correlation with cellular Ca²⁺ levels (Figure 2). Altogether, these short- and longterm bidirectional functions of VGCCs and Ca2+ in SN DA neurons would ensure their adaptive electrical activity, dopamine release, and thus context-specific movement control, while preventing - to a certain degree - cell death. However, due to their intrinsic high metabolic burden, SN DA neurons are "living on the edge", and thus are particularly vulnerable to trigger factors, that narrow the "points of no return" and cell death (Figure 3).

Dysregulation of rRNA synthesis in the nucleolus of DA neurons as a regulator of the "points of no return" in PD

Within the nucleus, the nucleolus - a nuclear non-membrane bound compartment, traditionally known as the site of rRNA synthesis and ribosome assembly represents an important hub for complex homeostatic networks (Boulon et al., 2010). The nucleolus adapts the transcriptional status of ribosomal DNA (rDNA) genes to coordinate ribosome production with metabolic needs and in response to environmental changes. In general, conditions permissive to cell growth and survival, positively activate rDNA transcription and rRNA synthesis, while harmful conditions result in the opposite effect (Figure 4) (Parlato and Bierhoff, 2015). In light of this flexibility the nucleolus is considered a "stress sensor" and a vast amount of work has been dedicated to a better understanding of the genetic and epigenetic factors that regulate rDNA transcription and nucleolar integrity, as recently reviewed by (Parlato and Bierhoff, 2015).

Given the high metabolic demand of DA neurons as previously explained, the critical role of the nucleolus in the regulation of this "critical life-death decision" is very likely. In fact, it is important to emphasize that PD-triggers such as increased DNA damage, reduced neurotrophin levels, reduced level of ATP, impaired proteostasis, and elevated oxidative stress all seem to impair rDNA transcription, disrupt nucleolar integrity and result in a condition defined as "nucleolar stress" (Figure 4). Ca²⁺ stimulation induces a reorganization of subnuclear structures however the impact on rRNA synthesis has not been investigated.

Nucleolar integrity in general is tightly linked to rDNA transcription: if stress conditions are protracted, loss of rRNA synthesis results in loss of nucleolar integrity and nucleolar stress. This condition is identified by the inhibition of rRNA synthesis and the release of nucleolar proteins – that are usually shuttled between the nucleolus and the nucleoplasm – in the nucleoplasm. In particular, the release of ribosomal proteins affects the proteasomal degradation of the transcription factor p53 resulting in its increased stability. Consequently, p53 plays a major role in the cellular stress defense by the activation of DNA repair, antioxidant enzymes, and autophagy. In view of this effect on p53 function, the nucleolus is also considered a mediator of the cellular response to stress conditions (Boulon et al., 2010).

A link between activity-dependent membrane-to-nucleus gene expression and rDNA transcription has been further supported by studies showing that long-term neuronal stimulation results in an increase in nucleolar numbers and protein synthesis.

Given the multifactorial basis of PD, and the strong metabolic burden sustained by DA neurons, we have been among the first groups addressing whether nucleolar stress might play a role in PD (Parlato and Liss, 2014). We have shown that rDNA transcription and nucleolar integrity are disrupted in DA neurons (Rieker et al., 2011), by monitoring and quantifying rRNA synthesis and the mislocalization of the nucleolar protein nucleophosmin in DA neurons in post-mortem PD brains. Indeed, altered expression of nucleolar and ribosomal proteins in human PD brains at different disease stages has been found, indicating that the protein synthesis machinery is strongly impaired in PD (Garcia-Esparcia et al., 2015). Furthermore, the expression of the PARK7 (DJ-1 L166P) mutation that leads to a familiar form of PD, alters rRNA synthesis most likely by interfering with pre-rRNA processing and maturation of rRNA (reviewed in (Parlato and Liss, 2014)). Moreover, pre-rRNA levels are reduced in the SN of conditional PARK2 (parkin) knockout mice, and also in patients with sporadic PD (associated with increased p53 levels),

indicating that PARK-mutations and their altered signaling pathways also affect nucleolar activity and integrity (Parlato and Bierhoff, 2015).

The limited possibility to analyze presymptomatic stages in human PD can be bypassed using animal models. We have shown in neurotoxin based PD-mouse models evidence of impaired rRNA synthesis and altered nucleolar integrity (Rieker et al., 2011).

To investigate the impact of nucleolar stress in DA neurons, we have generated a mouse model mimicking nucleolar stress in specific neuronal-types. The system is based on the deletion of the gene encoding the nucleolar transcription factor TIF-IA by genetic engineering in mice. This gene deletion results in the specific loss of TIF-IA only in DA neurons, leading to inhibition of rDNA transcription and disruption of nucleolar integrity, enabling us to identify the sequence of molecular and cellular events dependent on nucleolar stress at different stages. TIF-IA is a transcription factor essential for the transcription of the rDNA genes because it recruits the RNA Polymerase I (Pol I) to the rDNA promoter (Figure 4). TIF-IA activity is regulated by different kinases: mammalian/mechanistic target of rapamycin (mTOR), AMP-activated protein kinase (AMPK), extracellular signal-regulated kinases (ERKs) or classical mitogen-activated kinases (MAPK), the stress-dependent c-Jun N-terminal kinase (JNK), or protein kinase R-like endoplasmic reticulum kinase (PERK). These kinase activities result in specific phosphorylation patterns that can either activate or inactivate TIF-IA function. In response to ATP, neurotrophins, growth factors TIF-IA is active and rRNA synthesis takes place. Inactivation of TIF-IA leads to inhibition of rRNA synthesis in response to alteration of the endoplasmic reticulum (ER) function (also known as ER stress), oxidative stress, or DNA damage (Figure 4). Thus, deletion of TIF-IA gene can be used to inhibit rRNA synthesis and mimic a condition of nucleolar stress.

To our surprise, nucleolar stress, although equally induced in all DA neurons, resulted in the preferential loss of SN neurons, while VTA neurons appeared more resistant to nucleolar stress, recapitulating one of the most typical phenotypic alterations of PD (Rieker et al., 2011). Other PD-related alterations included p53 increase, impaired mitochondrial activity, loss of dopamine in the striatum, impaired motor coordination, here assessed by rotarod test (Figure 5).

The signaling cascades triggered by nucleolar stress and the molecular mechanisms underlying this Parkinsonian phenotype are current object of our investigation. The "TIF-IA models" may be instrumental for the identification of early neuroprotective strategies adopted in the very beginning of the response to impaired rRNA synthe-



sis. In fact, we should point out that despite a strong impact on neuronal survival, there is a time window in which rRNA synthesis is altered but the neurons are just "sensing" this condition and try to cope with it. Interestingly, medium spiny neurons of the striatum, when lacking TIF-IA can survive up to three months in mice, while SN DA neurons only for a couple of weeks (reviewed in (Parlato and Bierhoff, 2015)).

However, our studies identified in both neuronal types a negative feedback inhibiting the activity of the mTOR pathway, essential for regulation of protein synthesis and regulation of autophagy. Interestingly, we could also prove the potential relevance of the "TIF-IA models" for testing therapeutic strategies. In fact, along with being able to improve mouse lifespan upon the use of the classical L-DO-PA treatment, we have also genetically manipulated the mTOR pathway by generating double mutant mice lacking both TIF-IA and the phosphatase PTEN, a major regulator of mTOR. Loss of TIF-IA leads to downregulation of mTOR activity. Nevertheless, the specific ablation of the mTOR repressor PTEN in adult mouse DA neurons leads to activation of mTOR pathway and it is neuroprotective restoring striatal dopamine in TIF-IA knockout mice, and rescuing locomotor impairments (Domanskyi et al., 2011).

In summary, these TIF-IA based models are extremely useful in dissecting the events triggered by nucleolar stress. It is important to mention that these are early events prior to any effect on protein synthesis, at a stage when neurons are activating strategies to cope with stress Fig. 5: The nucleolus is a mediator of the stress response and leads to progressive loss of SN DA neurons. A: Sagittal view of an adult mouse brain shows the ventral midbrain region (dashed area) in which SN and VTA DA neurons are located. B: Selective vulnerability of SN DA neurons in the conditional DA-specific TIF-IA knock-out mice (TIF-IA^{DATCre}) by immunohistochemistry with tyrosine hydroxylase (TH) antibody, an enzyme involved in the synthesis of dopamine and used to visualize DA neurons (Rieker et al., 2011). C: Schematic representation of the procedure followed to dissect the sequence of events following induction of nucleolar stress by the use of a inducible conditional DA-specific TIF-IA knock-out mice (TIF-IADATCreERT2) based on the intraperitoneal injection (i.p.) of tamoxifen (TAM) in adult mice (3 months, mo) causing the ablation of TIF-IA in adult mice (Rieker et al., 2011). The scheme also summarizes the major events downstream of nucleolar stress over time (in weeks, w) (for details see text).

conditions. Another important aspect underscored by our models, is that it takes time for the neurons to die and there is a differential response depending on the neuronal contexts. Based on these premises, our vision is to employ these models as a reference to "isolate" similar processes and responses in pathological conditions at a preclinical phase.

Conclusions and Perspectives

The "high calcium, high activity, high metabolism" phenotype of SN DA neurons means that they are energetically "living on the edge." Hence, any factor that perturbs their delicate metabolic balance (e.g. PD-triggers) might "tip them over the edge." Meaning that all their immediate and gene-expression based feedback and feed-forward control-mechanisms are no longer sufficient to keep SN DA activity and calcium-homeostasis within a desired physiological range, and consequently detrimental pathways can trigger degeneration. In this view, PD-trigger factors (environmental factors or PARK-genes) would narrow the physiological bandwidth of flexible SN DA activity and calcium-signaling in both directions. Consequently, reduced as well as elevated activity- and calcium-levels could tip SN DA neurons more easily "over their physiological edge". In this scenario, the same SN DA activity or oscillatory calcium signal that enables their physiological function, could - in the presence of PD-triggers - stimulate their degeneration, by e.g. inducing excitotoxicity or apoptosis. To make things worse, once the intricate steadystate of SN DA neurons gets out of balance, the players that enable and maintain their physiological flexibility, could now – not at least due to their complex interactions – augment detrimental pathophysiological changes of SN DA activity-pattern and/or calcium load, leading to a vicious self-energizing spiral that becomes independent from its initial source (e.g. PD-triggers), and progressively fortify SN DA degeneration.

While Ca²⁺ dependent regulation of gene-expression is well-established, a direct link between altered Ca²⁺ homeostasis and regulation of rRNA synthesis is still missing for SN DA neurons. Yet, maintenance of Ca²⁺ homeostasis and transcriptional adaptive mechanisms adopted by the nucleolus might represent major strategies to homeostatically adapt SN DA activity to metabolic needs, and/or to compensate for metabolic stress and PD-trigger factors. However, in a self-accelerating spiral, mitochondrial dysfunction, altered Ca2+ homeostasis and altered nucleolar function, caused by PARK-genes or environmental factors, would particularly lead to further mitochondrial and nucleolar and cellular stress specifically in SN DA neurons, until a point of no return. Consequently, drugs that could disrupt this vicious cycle could provide novel therapeutic strategies for neuroprotective PD-therapy beyond the currently evaluated LTCC-inhibitors.

Funding: We would like to apologize to all authors whose valuable work we could not cite. Our work is supported by the EHDN (seed-fund project 753 to RP), the Austrian Science fund (FWF SFB-F4412 to BL), and by the DFG (PA 1529/2-1 and LI 1745/1).

Abbreviations

| A-type Kv/KChip | A-type voltage-gated K^+ channel. The open/closed |
|-----------------|---|
| | the electrical potential of the membrane |
| АМРК | AMP activated protein kinase. AMP is produced |
| | upon use of ATP and it is an indicator of energy availability |
| CREB | cAMP response element-binding protein, |
| | transcription factor |
| DA | dopaminergic |
| D2-AR | dopamine D2 autoreceptor |
| DJ-1 | PARK7 gene product |
| DREAM | downstream regulatory element antagonistic |
| | modulator, also known as KChip3 or calselinin |
| ER | endoplasmatic reticulum |
| ERK | extracellular signal-regulated kinases |

| ETC | electron transport chain | | |
|---------------|--|--|--|
| GBA | glucocerebrosidase | | |
| GIRK | G-protein coupled inwardly rectifying K ⁺ channel | | |
| GRK2 | G-protein-coupled receptor kinase 2 | | |
| IP3R | inositol-3-phosphate receptor, it leads to release | | |
| | Ca ²⁺ from the endoplasmic reticulum | | |
| JNK | c-Jun N-terminal kinase, stress-activated kinase | | |
| K-ATP | ATP-sensitive K⁺ channel | | |
| LETM1 | high $Ca^{\scriptscriptstyle 2+}$ affine leucine zipper EF-hand containing | | |
| | transmembrane protein 1, mitochondrial Ca ²⁺ /H ⁺ | | |
| | exchanger | | |
| LTCC (Cav1.3) | Cav1.3 L-type voltage-gated Ca ²⁺ channel | | |
| mCU | mitochondrial Ca ²⁺ uniporter | | |
| МАРК | mitogen-activated protein kinases, originally | | |
| | called ERK, extracellular signal-regulated kinases | | |
| MNCX | mitochondrial Na ⁺ /Ca ²⁺ exchanger | | |
| mPTP | mitochondrial permeability transition pore | | |
| mTOR | mammalian/mechanistic target of rapamycin | | |
| NCS-1 | neuronal Ca ²⁺ sensor 1 | | |
| NCX | Na ⁺ /Ca ²⁺ exchanger | | |
| NFAT | nuclear factor of activated T cells | | |
| NMDA-R | N-methyl-D-aspartate glutamate receptor | | |
| ORAI1 | store operated calcium channels, activated by the | | |
| | depletion of internal calcium stores | | |
| OXPHOS | oxidative phosphorylation | | |
| PARK-gene | Parkinson's disease associated gene | | |
| PERK | protein kinase R (PKR)-like endoplasmic reticulum | | |
| | kinase, transmembrane protein kinase resident | | |
| | in the endoplasmic reticulum. It is induced by ER | | |
| | stress that is caused by mistolded proteins. | | |
| ۲ ۵۵ | prosprate Devline and discourse | | |
| | Parkinson's disease | | |
| PMCA | | | |
| | reactive oxygen species | | |
| | ruanadina recentor intracellular Ca2t channel that | | |
| кук | consos intracellular Ca ² lovals | | |
| SFRCA | sarconlasmic/endonlasmic reticulum Ca ²⁺ ATPase | | |
| SK | small conductance Ca ²⁺ sensitive K ⁺ channel | | |
| JK | activated by an increase in the concentration of | | |
| | Ca^{2+} in the cell | | |
| SN | Substantia nigra | | |
| STIM | stromal interaction molecule it detects lower Ca ²⁺ | | |
| 511M | in the endonlasmic reticulum activator of ORAI1 | | |
| TIF-IA | transcription initiation factor-IA | | |
| тса | tricarboxylic acid cycle | | |
| TRPC | transient recentor potential channel non | | |
| | selective ion channels | | |
| ттсс | T-type voltage-gated Ca ²⁺ channel | | |
| UCP | uncoupling protein | | |
| VGCCs | voltage-gated calcium channels | | |
| VTA | ventral tegmental area | | |
| | - | | |

References

- Boulon, S., Westman, B. J., Hutten, S., Boisvert, F. M., and Lamond, A. I. (2010). The nucleolus under stress. Molecular cell 40, 216–227.
- Domanskyi, A., Geissler, C., Vinnikov, I. A., Alter, H., Schober, A., Vogt, M. A., Gass, P., Parlato, R., and Schutz, G. (2011). Pten ablation in adult dopaminergic neurons is neuroprotective in Parkinson's disease models. FASEB J 25, 2898–2910.
- Dragicevic, E., Poetschke, C., Duda, J., Schlaudraff, F., Lammel, S., Schiemann, J., Fauler, M., Hetzel, A., Watanabe, M., Lujan, R., Malenka, R. C., Striessnig, J., and Liss, B. (2014). Cav1.3 channels control D2-autoreceptor responses via NCS-1 in substantia nigra dopamine neurons. Brain 137, 2287–2302.
- Duda, J., Potschke, C., and Liss, B. (2016). Converging roles of ion channels, calcium, metabolic stress, and activity-pattern of substantia nigra dopaminergic neurons in health and Parkinson's disease. Journal of neurochemistry.
- Garcia-Esparcia, P., Hernandez-Ortega, K., Koneti, A., Gil, L., Delgado-Morales, R., Castano, E., Carmona, M., and Ferrer, I. (2015). Altered machinery of protein synthesis is region- and stage-dependent and is associated with alpha-synuclein oligomers in Parkinson's disease. Acta Neuropathol Commun 3, 76.
- Oertel, W., and Schulz, J. B. (2016). Current and experimental treatments of Parkinson disease: A guide for neuroscientists. Journal of neurochemistry 139 Suppl 1, 325–337.
- Parlato, R., and Bierhoff, H. (2015). Role of nucleolar dysfunction in neurodegenerative disorders: a game of genes? AIMS Molecular Science 2, 211–224
- Parlato, R., and Liss, B. (2014). How Parkinson's disease meets nucleolar stress. Biochimica et biophysica acta 1842, 791–797.
- Poetschke, C., Dragicevic, E., Duda, J., Benkert, J., Dougalis, A., DeZio, R., Snutch, T. P., Striessnig, J., and Liss, B. (2015).
 Compensatory T-type Ca2+ channel activity alters D2-autoreceptor responses of Substantia nigra dopamine neurons from Cav1.3 L-type Ca2+ channel KO mice. Sci Rep 5, 13688.
- Rieker, C., Engblom, D., Kreiner, G., Domanskyi, A., Schober, A., Stotz, S., Neumann, M., Yuan, X., Grummt, I., Schutz, G., and Parlato, R. (2011). Nucleolar disruption in dopaminergic neurons leads to oxidative damage and parkinsonism through repression of mammalian target of rapamycin signaling. The Journal of neuroscience: the official journal of the Society for Neuroscience 31, 453–460.
- Schiemann, J., Schlaudraff, F., Klose, V., Bingmer, M., Seino, S., Magill, P. J., Zaghloul, K. A., Schneider, G., Liss, B., and Roeper, J. (2012). K-ATP channels in dopamine substantia nigra neurons control bursting and novelty-induced exploration. Nature neuroscience 15, 1272–1280.
- Surmeier, D. J., Obeso, J. A., and Halliday, G. M. (2017). Selective neuronal vulnerability in Parkinson disease. Nature reviews Neuroscience 18, 101–113.

Bionotes



Rosanna Parlato

Institut für Angewandte Physiologie, Universität Ulm, Albert Einstein Allee 11, 89081 Ulm, Germany Phone: 49-731-500 36224 Fax: 49-731-500 36202 Mail: **rosanna.parlato@uni-ulm.de**

Rosanna Parlato studied Biology at the University of Naples "Federico II" (Italy) and obtained her Ph.D degree in Cellular and Molecular Genetics (Department of Biochemistry and Molecular Biology, Stazione Zoologica "A. Dohrn", Naples, Italy) under the supervision of Prof. Dr. Roberto Di Lauro and at the Laboratory of Integrative and Medical Biophysics, National Institutes of Child Health and Human Development, Bethesda, USA under the supervision of Dr. Robert Bonner). She received in 2002 a postdoc fellowship by the German Cancer Research Center (DKFZ, Heidelberg, Germany) and worked in the laboratory of Prof. D. Günther Schütz (Department of Molecular Biology of the Cell I) as research associate and project leader. In 2012 she received the certificate of academic teaching in Cellular and Molecular Neurobiology (Biology Faculty, Heidelberg University) and in 2014 the Italian Scientific Habilitation in Applied Biology and Molecular Biology. Since 2012 she works as advanced postdoc and DFG group leader at the Department of Applied Physiology at Ulm University on the role of nucleolar stress in neurodegenerative disorders.



Birgit Liss

Institut für Angewandte Physiologie, Universität Ulm, Albert Einstein Allee 11, 89081 Ulm, Germany Phone: 49-731-500 36214 Fax: 49-731-500 36202 Mail: **birgit.liss@uni-ulm.de**

Birgit Liss studied Biochemistry, Molecular Biology and Neurosciences at the University of Hamburg and obtained her Ph.D. in Cellular and Molecular Neurophysiology under the supervision of Prof. O. Pongs (Centrer for Molecular Neurobiology Hamburg, ZMNH) and Prof M. Gewecke (Biocenter Grindel, Hamburg University). She carried out her postdoctoral research from 1999 on at the University of Oxford, UK, where she was a Junior Research Fellow at Linacre College and later at New College, and where she was awarded in 2001 with a Royal Society Research Fellowship, and worked in the Laboratory of Physiology of Prof. FM. Ashcroft. In 2003 she went back to Germany, to the University of Marburg, Institute for Physiology (Director Prof. J. Daut), as one of the first Junior-Professors. In 2007 she became a full Professor for General Physiology (Director Prof. P. Dietl) at the University of Ulm, and she was awarded with the Alfried Krupp Prize for Young Professors in Germany (endowed with 1 MIO EUR). Since 2010 she is Director of the Department of Applied Physiology at Ulm University.

Article note: German version available at https://doi.org/10.1515/nf-2017-0006

Übersichtsartikel

Sabine Windmann* und Grit Hein Altruismus aus Sicht der Sozialen Neurowissenschaften

https://doi.org/10.1515/nf-2017-0047

Zusammenfassung: Altruismus ist ein verblüffendes Phänomen, vor allem aus Sicht der Biologie und der Ökonomie. Warum geben Individuen anderen etwas von ihren Ressourcen ab und verringern damit ihre eigenen Möglichkeiten? Die Antwort auf diese Frage kann auf ultimater oder proximater Ebene gesucht werden. Die Sozialen Neurowissenschaften versuchen, die Gehirnmechanismen zu spezifizieren, die Menschen dazu antreiben, altruistisch zu handeln, denn äußerlich gleiches Verhalten kann durch unterschiedliche Motive bedingt sein. Aktivierungen und funktionelle Konnektivitäten der Anterioren Insula und der Temporoparietalen Junction spielen bestimmbare Rollen bei empathiebasiertem versus strategischem Altruismus, während der dorsolaterale präfrontale Kortex, neben anderen Regionen, bei punitiven Formen von Altruismus involviert ist. Zukünftige Forschungsarbeiten könnten sich auf die Verarbeitung von Ambiguität und Konflikt in der Verfolgung altruistischer Absichten beziehen.

Schlüsselwörter: Kognitiv; Hirnbildgebung; Motivation; Evolution; Mensch

Konzeptionen von Altruismus

Altruismus (lat. *alter*, the other) kann definiert werden als kostspieliges Verhalten, welches dem Wohlergehen anderer zu Gute kommt. Übereinstimmend mit unserem Alltagsverständnis wird es in der Wissenschaft mit prosozialem Verhalten und Kooperation in Verbindung gebracht (Nowak, 2006). Mit Altruismus kontrastiert werden können Egoismus/Individualismus (Maximierung der eigenen Ressourcen), Konkurrenz (Maximierung der Differenz zwischen eigenen Ressourcen und denjenigen anderer) und Boshaftigkeit (Minimierung der Ressourcen anderer; siehe Murphy und Ackermann, 2014).

In den letzten ein bis zwei Jahrzehnten wurden Altruismus und Kooperation verstärkt beforscht sowohl von theoretischen als auch empirischen Disziplinen innerhalb der Ökonomie, Biologie, Psychologie und den Neurowissenschaften. Einer der Gründe für das enorme Interesse ist die schwierige Vereinbarkeit von Altruismus mit klassischen theoretischen Annahmen. Wie kann Darwins Evolutionstheorie erklären, dass Altruismus aus natürlicher Selektion hervorging, wenn es kostspielig und fremdnutzend ist? Warum sollte sich aus Sicht der klassischen Ökonomie, die an die Maximierung subjektiver Nutzen glaubt, jemals jemand dafür entscheiden, Kosten auf sich zu nehmen, um damit anderen zu nutzen?

Solche theoretischen Konflikte entstehen vor allem, wenn Altruismus in Termini von Input-Output-Relationen bzw. in Termini reproduktiver Fitness definiert wird. Aus naturwissenschaftlicher Perspektive sind solche Definitionen notwendig, denn sie erlauben die rein objektive, beobachtungsbasierte Bestimmung des zu erklärenden Phänomens. Jedwedes Verhalten, das kostspielig ist für den Akteur, aber jemand anderem nützt, wird als altruistisch angesehen, gleichgültig, ob es von absichtsvollen Menschen gezeigt wird (Becker und Eagly, 2004) oder von Fischen (Daniels, 1981), Bakterien (Lee et al., 2010) oder Pflanzen (Murphy und Dudley, 2009).

Andere Forscher, vor allem Psychologen, finden ein solches "behavioristisches" Verständnis von Altruismus unbefriedigend und verweisen daher auf innere Zustände wie die *Intention*, jemand anderem zu nutzen. Beispielsweise definieren Batson und Shaw (1991) Altruismus als "motivationalen Zustand mit dem ultimaten Ziel, das Wohlergehen eines anderen zu erhöhen" (S. 108, Übersetzung der Verfasserinnen). Aus dieser Perspektive müssen Forscher nicht in erster Linie das Verhalten beobachten, um über das Vorliegen von Altruismus zu entscheiden, sondern die aktiven Zielvorstellungen des Akteurs be-

^{*}Korrespondenzautor: Sabine Windmann, Psychologisches Institut der Goethe-Universität Frankfurt am Main, Theodor-W.-Adorno Platz 6, 60323 Frankfurt am Main, E-Mail: s.windmann@psych. uni-frankfurt.de

Grit Hein, Institut für Medizinische Psychologie, Johann Wolfgang Goethe Universität, Heinrich Hoffmann Straße 10, 60528 Frankfurt/ Main; Abteilung für Translationale Soziale Neurowissenschaften, Translational Social Neuroscience Unit, Julius-Maximilians-Universität Würzburg, Klinik für Psychiatrie und Psychosomatik, Margarete-Höppel-Platz 1, 97080 Würzburg, E-Mail: Hein_G@ukw.de

stimmen. Bemerkenswerterweise akzeptieren diejenigen Forscher, die solche Definitionen verwenden, oft auch proximate Variablen bei der Bewertung des Kosten-Nutzen-Verhältnisses für den Akteur. So werden Gefühle der "Herzerwärmung", die der Akteur bei erfolgreich geleisteter Hilfe empfinden kann, für diesen als wertvoll (nützlich) eingeschätzt und daher als Evidenz gegen das Vorliegen von "echter" Selbstlosigkeit gewertet (Batson und Shaw, 1991; Harbaugh et al., 2007).

In der vorliegenden Übersicht wollen wir nicht versuchen, metatheoretische Differenzen zwischen den Disziplinen zu diskutieren oder aufzulösen, obwohl wir betonen, dass man die Unterschiede im Hinterkopf behalten sollte beim Studium der Literatur. Stattdessen werden wir ultimate und proximate Erklärungen von Altruismus erläutern und auf den Beitrag der Sozialen Neurowissenschaften eingehen. Insgesamt finden wir, dass die Altruismus-Forschung einige der traditionellen Grenzen zwischen objektiv und subjektiv, biologisch und kulturell, proximat und ultimat in Frage stellt (Laland et al., 2011).

Ultimate Erklärungen

Schon lang ist bekannt, dass natürliche Selektion Altruismus fördern kann, wenn Geber und Rezipient des altruistischen Verhaltens miteinander verwandt sind und die Kosten für die altruistische Handlung geringer sind als der Grad der Verwandtschaft. Diese Verhältnisbildung pointierte John B. S. Haldane, als er scherzte: "Ich würde in den Fluss springen, um entweder zwei meiner Brüder zu retten oder acht meiner Cousins" (Nowak, 2006).

Um jedoch Altruismus zwischen Nichtverwandten zu erklären, müssen evolutionäre Theorien von indirekten Nutzen für den Akteur ausgehen, bzw. für die Gruppe oder das Netzwerk, in dem der Akteur lebt (Nowak, 2006, 2012). Der Gedanke ist, kurz gesagt, dass altruistische Individuen, die durch ihre Handlungen das Wohlergehen ihrer sozialen Umgebung steigern, irgendwann "zurückprofitieren", entweder persönlich oder indirekt durch die Stärkung ihrer Bezugsgruppe. Nowak spricht von einem "snuggle for survival" (Nowak, 2012, p. 34).

Zwei zentrale Strategien sollen hier hervorgehoben werden aufgrund ihrer möglichen proximaten Implikationen. Die erste ist *Reziprozität*, ein Mechanismus, durch den gesichert wird, dass das Äquivalent des Wertes einer altruistischen Handlung zum Akteur zurückkehrt (Milinski, 2016). Reziprozität gibt es in zwei Formen: Bei "direkter Reziprozität" erhält der altruistische Akteur selbst eine gleichwertige Belohnung zurück von dem Rezipienten; die beiden kooperieren also nach dem Prinzip "Eine Hand wäscht die andere". Bei "indirekter Reziprozität" hingegen sind mehr als zwei Parteien involviert. Sie gibt es in zwei Formen. Erstens, bei "abwärtsgerichteter" indirekter Reziprozität erwirbt der altruistische Akteur durch seine Handlung einen guten Ruf, der gewährleistet, dass er in zukünftigen Situationen leichter Kooperationspartner findet (auch Sexualpartner), sodass seine reproduktive Fitness erhöht wird (Iredale und Vugt, 2009). Zweitens, bei "aufwärtsgerichteter" indirekter Reziprozität werden die erhaltenen Belohnungen undifferenziert weitergeleitet zu anderen Gruppenmitgliedern, analog zu Kants Imperativ: "Handle nur nach derjenigen Maxime, durch die du zugleich wollen kannst, dass sie ein allgemeines Gesetz werde".

Reziprozität als Prinzip macht Altruismus kompatibel mit Darwins Evolutionstheorie. Allerdings hat es einen schwerwiegenden Nachteil, besonders im Fall großer Gruppen, in denen der Beitrag des einzelnen zum Wohlergehen der Gruppe nicht gut verfolgt werden kann: die Gefahr des Trittbrettfahrens. Individuen, die vom Altruismus anderer Gruppenmitglieder profitieren, aber ihrerseits keinen fairen Beitrag zum Gruppenwohl leisten, weisen eine höhere Erfolgsbilanz auf als diejenigen, die kooperieren. Sie behalten von vorneherein mehr von ihren Ressourcen und profitieren zusätzlich von dem Investment der anderen Gruppenmitglieder. Unterm Strich sollte daher ihre reproduktive Fitness höher sein als die der anderen Gruppenmitglieder. Und je mehr Nachkommen sie produzieren, desto mehr bringen sie kooperierende Individuen zum Aussterben, insofern Selektionsdruck herrscht. Die Bedingungen solcher Dynamiken werden mit computationalen Modellierungsstudien untersucht (Le und Boyd, 2007; Nowak und Sigmund, 1998; Riolo et al., 2001).

Trittbrettfahrer stellen also Theorien zur Erklärung von Altruismus unter Nichtverwandten vor ein großes Problem. Es gibt jedoch Hilfe, und sie kommt aus der verhaltensökonomischen Forschung. Ernst Fehr und seine Kollegen haben in ökonomischen Spielen im Labor gezeigt, dass kooperative Gruppenmitglieder bereit sind, Kosten auf sich zu nehmen, um Trittbrettfahrer zu bestrafen (Fehr und Fischbacher, 2003; Fehr und Gachter, 2002). Durch die Bestrafung wird die Bilanz der Trittbrettfahrer reduziert, was sie zukünftig von unfairem Verhalten abhalten kann. Ohne die Möglichkeit einer solchen Bestrafung bricht die Kooperation von Gruppen zusammen, aber unter der Androhung von Strafe bleibt sie aufrechterhalten (Fehr und Fischbacher, 2003; Fehr und Gachter, 2002).

Kostspielige Bestrafung ist der zweite zentrale Mechanismus von Altruismus mit hohem Potenzial für die Sozialen Neurowissenschaften. Aus objektiver Perspektive

| Typ Altruismus | Hilfeverhalten (belohnend, Kooperation anregend) | Kostspielige Bestrafung (konfrontativ, gegen Unfairness und Delinquenz gerichtet) | |
|---------------------|---|---|--|
| Ultimate Erklärung | Genetische Verwandtschaft Reziprozität, direkt oder indirekt Gruppenselektion Netzwerk-Selektion | Gruppenselektion Genetisch-kulturelle Coevolution | |
| Proximate Erklärung | Empathie Perspektivenübernahme Erwartung von Gegenseitigkeit Unfairnessaversion | Unfairnessaversion Normatives Denken Wut, Rachegefühle, Dominanzstreben Moralische Überzeugungen | |

Tabelle 1: Mögliche Erklärungen für die Entstehung und Aufrechterhaltung von Altruismus

ist die Bestrafung selbstlos, weil sie den Bestrafer kostet, während sie der Gemeinschaft nützt, indem sie Fairness-Normen sichert. Sie erfolgt in besonders effektiver und überzeugender Weise, wenn sie von Autoritäten oder unbeteiligten Institutionen vollzogen wird. Mindestens auf dieser hoch organisierten Ebene ist kostspielige Bestrafung wahrscheinlich ein Produkt genetisch-kultureller Coevolution (Bowles et al., 2003; Fehr und Fischbacher, 2003; Henrich et al., 2006; Nowak, 2006).

Proximate Erklärungen

Jedes evolvierte Verhalten muss einen proximaten Mechanismus einschließen, der den Organismus dazu bringt, das Verhalten zu zeigen. Wilson (1992, p. 62) fragt: "Sind Verhaltensweisen, die als altruistisch im evolutionären Sinn gelten, notwendigerweise verursacht durch proximate Mechanismen, die als altruistisch im psychologischen Sinn gelten?" (Übersetzung der Verfasserinnen). Hier kommen die Möglichkeiten der Sozialen Neurowissenschaften ins Spiel. Mithilfe von Gehirnbildgebung und anderen Methoden können diese die proximaten Mechanismen, die altruistischem Verhalten unterliegen, spezifizieren und dissoziieren und in Beziehung setzen zu den dahintersteckenden Motiven (siehe Tabelle 1), und zwar ohne angewiesen zu sein auf Introspektion und Selbstbericht (Camerer, 2008; Hein et al., 2016). Objektive Korrelate für subjektive Motive zu identifizieren kann sehr wichtig sein bei Konzepten, die stark der sozialen Erwünschtheit unterliegen und daher anfällig sind für subjektive Verzerrungen. Natürlich muss man gegenüber der Idee eines "Mind-Reading" kritisch bleiben aus methodologischen (Poldrack, 2011) sowie ethischen Gründen (Evers und Sigman, 2013). Aus einzelnen Studien allein (erst recht nicht aus Gehirndaten einzelner Probanden) lassen sich normalerweise keine subjektiven oder motivationalen Zustände ablesen, hauptsächlich wegen der hohen interindividuellen Variabilität der strukturellen und funktionellen Neuroanatomie sowie der hohen Vernetztheit und Multifunktionalität kortikaler Areale. Daher können die Sozialen Neurowissenschaften nicht einfach Gehirndaten erheben und direkt interpretieren; vielmehr müssen sie spezielle experimentelle Bedingungen realisieren und vergleichen bzw. die Motive der Probanden variieren oder bestimmen. Anschließend setzen sie diese in Beziehung zu den gemessenen neuronalen Korrelaten und Dynamiken.

Üblicherweise treffen die Probanden in solchen Experimenten Entscheidungen, die einer oder mehreren anderen Person zu Gute kommen, aber mit Kosten für sie selbst verbunden sind. In vielen Studien sind diese Kosten monetär (Hein et al., 2016; Hutcherson et al., 2015; Morishima et al., 2012); eine Übersicht experimenteller Paradigmen bieten Fehr und Camerer, 2007 und Sanfey, 2007. In einigen Studien ist eine altruistische Entscheidung aber auch an physische Kosten, z. B. an einen schmerzhaften Schock am Handrücken, gekoppelt (Hein et al., 2011; Hein et al., 2010). Während die Probanden ihre Entscheidungen treffen oder Einschätzungen abgeben, werden Korrelate ihrer Hirnaktivierung, Konnektivitäten zwischen verschiedenen Hirnarealen, hormoneller Status oder genetische Parameter erhoben, bzw. untersucht, ob diese Maße mit den Entscheidungen oder Präferenzen der Probanden in Verbindung stehen. Das Gesamtmuster der Daten kann über die neuronale Implementation der Motive informieren, die den altruistischen Entscheidungen zugrunde liegen.

Mittlerweile zeigen zahlreiche Befunde, dass altruistische Entscheidungen auf Veränderungen von neuronalen Aktivierungen bzw. neuronalen Konnektivitäten in Netzwerken von Hirnregionen basieren, die allgemein mit sozialen Prozessen in Verbindung gebracht werden (Adolphs, 2009; Rilling und Sanfey, 2011; Van Overwalle, 2009). Manchmal werden diese Hirnregionen auch als das "soziale Gehirn" bezeichnet. Im Kontext von altruistischen Entscheidungen spielen unter anderem die Insel, das Striatum, der anteriore zinguläre Kortex (ACC), die sogenannte Temporoparietale Junction (TPJ), und der dorsolaterale präfrontale Kortex (DLPFC; Abbildung 1) eine Rolle. Diese Regionen sind jedoch auch bei nicht-sozialen Anforderungen aktiviert. Daher wird angenommen, dass sie mit übergeordneten Funktionen korrelieren, die dann auch in sozialen Kontexten benutzt werden. Die Insula wird beispielsweise mit der Verarbeitung interozeptiver (Craig, 2009) und viszeral-sensorischer Reize (z. B. Schmerz; (Critchley und Harrison, 2013)) in Verbindung gebracht und korreliert im sozialen Kontext mit der Beobachtung und Simulation solcher emotionaler und körperlicher Zustände bei anderen Personen (z. B. Empathie für den Schmerz eines anderen (Zaki et al., 2016)). Das Striatum ist reich an Dopamin, d. h. einer der wichtigsten Neurotransmitter für die Übermittlung von Belohnungssignalen. Darauf basierend spielt das Striatum eine zentrale Rolle bei der neuronalen Verarbeitung von Belohnungen in sozialen wie auch nicht-sozialen Kontexten (Schultz, 2017). Der anteriore zinguläre Kortex steht mit der Verarbeitung von Fehlern, Belohnungen und Konflikten (z. B. zwischen Stimuluskategorien) in Verbindung (Kolling et al., 2016), anhand derer flexibles, adaptives Verhalten in sozialen und nicht-sozialen Situationen initiiert wird (Shackman et al., 2011). Im Folgenden werden zwei Beispielstudien besprochen, bei denen Hirnaktivierungen und neuronale Konnektivitäten zur Untersuchung von altruistischen Verhalten und dessen Motiven eingesetzt wurden.



Abb. 1: Übersicht von Hirnregionen, die mit der Verarbeitung sozialer Prozesse in Verbindung stehen. TPJ = Temporal Parietal Junction; dACC = dorsaler Teil des anterioren zingulären Kortex, DLPFC = dorsolateral präfrontaler Kortex, pSTS = posteriorer Teil des superioren temporären Sulcus, TP = temporaler Pol; vMPFC = ventraler Teil des medialen präfrontalen Kortex, aMPFC = anteriorer Teil des medialen präfrontalen Kortex.

In einer Beispielstudie (Hein et al., 2010) wurde das Motiv untersucht, welches dem Mangel an altruistischem Verhalten gegenüber Mitgliedern von Fremdgruppen zugrunde liegt. Die Probanden beobachteten, wie ein Mitglied ihrer eigenen Gruppe (ingroup member) oder ein Mitglied einer Fremdgruppe (outgroup member) Schmerz am Handrücken erhielt. Sie konnten entscheiden, die Hälfte dieses Schmerzes auf ihre eigene Hand umzuleiten und damit den Schmerz der anderen Person zu halbieren, d. h. der anderen Person zu helfen, indem sie physische Kosten (Schmerz) auf sich nahmen. Im Durchschnitt halfen die Probanden dem Mitglied der eigenen Gruppe signifikant häufiger als dem Mitglied der Fremdgruppe. Interessanterweise wurde das Ausmaß, in dem die eigene Gruppe bevorzugt wurde, von Unterschieden in der Aktivität der Anterioren Insula (AI) vorhergesagt, welche die Probanden vorher beim Beobachten des Schmerzes des Eigen- und Fremdgruppenmitglieds gezeigt hatten, und welche mit Empathie korrelierte. Je stärker ein Proband die AI beim Beobachten des Schmerzes in der Eigengruppe, aber nicht in der Fremdgruppe aktivierte, desto wahrscheinliches war es, dass er dem Eigengruppenmitglied, aber nicht dem Fremdgruppenmitglied später half (Abbildung 2). Probanden, die besonders negativ gegenüber dem Fremdgruppenmitglied eingestellt waren, aktivierten außerdem das ventrale Striatum, also einen Teil des Belohnungsverarbeitungssystems, wenn sie Schmerz in der Fremdgruppe beobachteten. Das Ausmaß dieser Aktivierung sagte fehlendes Helfen gegenüber dem Fremdgruppenmitglied vorher.

In einer zusätzlichen Analyse wurde verglichen, wie gut Hirnmaße (Aktivierung in der AI und im ventralen Striatum) und Fragebogenmaße (Skalen, die die Empathie und die Einstellung des Probanden bezüglich des Eigenund Fremdgruppenmitglieds erfassten) späteres helfendes Verhalten gegenüber dem Eigengruppen- und Fremdgruppenmitglied vorhersagen. Es zeigte sich, dass Verhalten gegenüber dem Eigengruppenmitglied von Hirnmaßen und Fragebogenmaßen gleich gut vorhergesagt wurde, dass jedoch Hirnmaße deutlich besser zur Vorhersage des Verhaltens gegenüber der Fremdgruppe geeignet waren. Insgesamt weisen die Befunde darauf hin, dass Unterschiede in altruistischen Verhalten gegenüber Eigen- und Fremdgruppenmitgliedern durch Unterschiede in Empathie motiviert sein können, und dass Hirnmaße Verhalten in sozial sensitiven Situationen vorhersagen können, z. B. gegenüber Mitgliedern einer ungeliebten Fremdgruppe.

Eine weitere aktuelle Beispielstudie benutzte monetäre Kosten, um zwei Motive voneinander zu trennen, die zum gleichen altruistischen Verhalten führten (Hein et al., 2016). Im ersten Teil der Studie wurde entweder ein Empathie- oder ein Reziprozitätsmotiv aktiviert. Um das Empathiemotiv zu aktivieren, beobachten die Probanden, wie



eine andere Person eine Schmerzstimulation am Handrücken erhielt. Das Reziprozitätsmotiv wurde aktiviert, indem eine andere Person dem Proband einen Gefallen tat. Basierend auf diesen beiden Motiven trafen die Probanden dann ökonomische Entscheidungen, in denen sie Punkte zwischen sich und einer anderen Person aufteilten, die später in Geld umgewandelt wurden. Die Aktivierung des Empathie- und des Reziprozitätsmotivs führten zu einer vergleichbaren Anzahl von altruistischen Entscheidungen (d. h. Entscheidungen, in denen der Proband die Punkte des anderen maximierte und dabei gleichzeitig seine Punkte minimierte). Das heißt, dass die beiden Motive nicht anhand des Verhaltens der Probanden unterschieden werden konnten. Auch bezüglich funktionaler Hirnaktivierungen zeigten sich keine Unterschiede. Empathie-basierte und reziprozitätsbasierte Entscheidungen aktivierten ein vergleichbares neuronales Netzwerk, welches aus der AI, dem ventralen Striatum und dem ACC bestand. In einem nächsten Schritt analysierten die Autoren die neuronalen Konnektivitäten zwischen diesen Regionen mithilfe von Dynamic Causal Modeling (DCM), ein Verfahren, durch das aufgrund von Annahmen über das Zustandekommen des gemessenen Signals effektive Verbindungen zwischen aktivierten Regionen geschätzt werden sollen. Es zeigte sich, dass empathiebasierte und reziprozitätsbasierte altruistische Entscheidungen zwar das gleiche Netzwerk aktivierten, aber verschiedene neuronale Konnektivitätsmuster innerhalb dieses Netzwerks hervorriefen (Abbildung 3). Anhand dieser Unterschiede in den neuronalen Konnektivitätsmustern konnte statistisch vorhergesagt werden, ob die altruistische Entscheidung einer Person von Empathie oder Reziprozität getrieben war.

Abb. 2: Befunde einer Beispielstudie. A) Die Ergebnisse zeigten eine stärkere durchschnittliche Aktivierung der linken anterioren Insel (AI) beim Beobachten des Schmerzes eines Mitglieds der Gruppe des Probanden (ingroup - IG) im Vergleich zum Beobachten des Schmerzes eines Mitglieds einer fremden Gruppe (outgroup - OG). B) Die Unterschiede in empathiebezogener Aktivierung in der AI zwischen der ingroup und der outgroup Bedingung sagten Unterschiede im späteren helfenden Verhalten voraus. Je stärker ein Proband die Al in der ingroup und nicht der outgroup Bedingung aktivierte, desto wahrscheinlicher war es, dass der Proband später dem Mitglied seiner Gruppe und nicht dem Mitglied der fremden Gruppe half. Originalabbildung von Hein et al., 2010, aus Neuron 68, S. 149-160.

Als ein weiterer interessanter Befund wurde gezeigt, dass vorwiegend egoistische und vorwiegend prosoziale Personen unterschiedlich auf die Aktivierung des Empathie- und des Reziprozitätsmotivs reagierten. Überwiegend egoistische Personen zeigten mehr altruistische Entscheidungen nach der Aktivierung des Empathiemotivs. Im Gegensatz erhöhten Personen, die schon "von Hause" aus prosozial eingestellt waren, ihre altruistischen Entscheidungen nur nach Aktivierung des Reiziprozitätsmotivs, und nicht nach der Aktivierung von Empathie.

Die beiden Studien von Hein et al. (2010) und Hein et al. (2016) zeigen exemplarisch die Methoden und Paradigmen des noch jungen Feldes der Sozialen Neurowissenschaften auf, die in weiteren Studien konsolidiert, optimiert und ständig weiterentwickelt werden müssen.

Belohnende versus punitive Formen von Altruismus

Die bislang beschriebene Forschung hat diverse Motive spezifiziert, die hinter kostspieligem Helfen stecken (Helfen im Sinne vom Teilen materieller oder physischer Ressourcen), also einem belohnenden Verhalten, das Kooperation fördert und so das Wohlergehen aller maximiert. Wie verhalten sich diese Befunde jedoch zum altruistischen Bestrafen, dem zweiten Schlüsselmechanismus von Kooperation? Interessanterweise haben Verhaltensexperimente mit ökonomischen Spielen gezeigt, dass diese beiden Typen von Verhaltensweisen, kostspieliges Belohnen einerseits und kostspieliges Bestrafen andererseits,



Abb. 3: Befunde einer Beispielstudie, welche unterschiedliche Motive anhand von neuronalen Konnektivitäten klassifizierte. Durchgestrichene Pfeile zeigen an, wie stark das Ausmaß der Aktivierung einer Region die Aktivierung einer anderen Region verändert (Effektive Konnektivität). Gestrichelte Pfeile zeigen Veränderung der Aktivierung innerhalb einer Region in Abhängigkeit von der experimentellen Manipulation (Input) an. Die Zahlen sind Modell-Parameter, die die Stärke der effektiven Konnektivitäten oder Inputs reflektieren. ACC = anteriorer zingulärer Kortex, AI = anteriore Insel, VS = ventrales Striatum

im Grunde unkorreliert sind (Peysakhovich et al., 2014; Yamagishi et al., 2012). Erneut können die Sozialen Neurowissenschaften dabei helfen, die Unterschiede in Termini der proximaten Mechanismen zu spezifizieren, speziell der neuronalen Basis der zugrunde liegenden Motive.

Im Hinblick auf zugrunde liegende emotionale Prozesse hat eine Reihe von Studien gezeigt, dass kostspieliges Helfen/Belohnen von "Herzerwärmung" und ähnlichen positiven Gefühlen begleitet ist (Harbaugh et al., 2007; Hu et al., 2016a; Rand et al., 2015). Demgegenüber ist kostspieliges Bestrafen von Wut und Racheglüsten geprägt (Crockett et al., 2014; Fehr und Gachter, 2002; Seip et al., 2009; Singer et al., 2006). Insofern wirkt letzteres eher kompetitiv und konfrontativ, ganz entgegen den fürsorglichen prosozialen Absichten, die bei belohnendem Hilfeverhalten eine Rolle spielen.

Bildgebende Verfahren bestätigen, dass die beiden Verhaltensweisen mit unterschiedlichen neuronalen Mechanismen verbunden sind. Obwohl beide ventrale und dorsale Teile des Striatums aktivieren als anreizvermittelnde Struktur (für Hilfeverhalten, (Genevsky et al., 2013; Harbaugh et al., 2007; Hein et al., 2010; Kuss et al., 2013), für Bestrafung (Buckholtz et al., 2008; de Quervain et al., 2004; Hu et al., 2015; Strobel et al., 2011), involviert speziell Bestrafung recht konsistent den (typischerweise rechten) DLPFC. Dies wurde nicht nur mit funktionellem MRI gezeigt (Buckholtz et al., 2008; Buckholtz et al., 2015; Sanfey et al., 2003), sondern auch mit repetitiver transkranialer Gehirnstimulation (Buckholtz et al., 2015; Knoch et al., 2008; Strang et al., 2015) und Enzephalografie im Ruhezustand (Knoch et al., 2010). Der DLPFC ist bekannt für seine Rolle in der Modulation automatischer Entscheidungsfindung und Handlungsauswahl; seine Rolle im Zusammenhang mit kostspieligem selbstlosen Verhalten könnte also in der Vermittlung von Information über soziale Normen,

moralische Werte und ähnlichen abstrakten Gedanken liegen, wodurch dominante reflexive Impulse daran gehindert werden, das Verhalten zu bestimmen (Feng et al., 2015).Demgegenüber sollen fürsorgliche Tendenzen, die dem Helfen und Teilen zugrunde liegen, entweder durch affektive Empathie gegenüber der/n bedürftigen Person/ en angetrieben werden, dabei die AI und den medialen PFC involvierend, oder durch kognitive Empathie und Perspektivenübernahme, basierend auf der TPJ, neben anderen Arealen (Haas et al., 2015; Hein et al., 2010; Morelli et al., 2014; Strombach et al., 2015; Tusche et al., 2016).

Schlussfolgernd scheinen Hilfeverhalten und kostspielige Bestrafung, zwei Verhaltensweisen, die ultimat beide der evolutionären Definition von Altruismus genügen, proximat auf unterschiedlichen neuronalen Netzwerken zu basieren. Zwar sind konkrete Interpretationen über die funktionale Rolle der beteiligten Strukturen zunächst vorläufig und spekulativ, teilweise auch simplifizierend, sie orientieren sich jedoch an der Gesamtschau der Befundlage, indem sie die Ergebnisse im Lichte von etablierten Befunden und Theorien aus den Kognitiven Neurowissenschaften betrachten. Über die Zeit soll auf diese Weise ein Puzzle zusammengesetzt werden, das die verschiedenen Facetten von Altruismus sowie die zugrunde liegenden Prinzipien und Prozesse auf neuronaler Ebenene aufzeigt und miteinander in Beziehung setzt.

Ausblick

Zusammenfassend können die Sozialen Neurowissenschaften dabei helfen, durch die Untersuchung neuronaler Korrelate die unterschiedlichen proximaten Motive zu spezifizieren, die Verhaltensweisen zugrunde liegen, welche die evolutionäre Definition von Altruismus erfüllen.
Einige dieser Mechanismen basieren auf empathischer Fürsorge, andere rekrutieren strategisches Denken, um über den Weg der Kooperation eigene Vorteile zu erlangen. Wiederum andere Verhaltensweisen scheinen in der Motivation zu wurzeln, anderen Menschen Normen aufzuerlegen, um Fairness und andere abstrakte Ziele zu erreichen anstelle direkter Belohnungen. So können die Sozialen Neurowissenschaften Interpretationshinweise liefern, um die proximaten Motive für Altruismus mit grundlegenderen kognitiven, emotionalen und motivationalen Prozessen in Beziehung zu setzen. Um Kooperation im großen gesellschaftlichen Maßstab zu erreichen unter Menschen. die einander meist nicht näher kennen, ist anscheinend eine Bandbreite von proximaten Motiven erforderlich, von denen nur einige altruistisch sind im psychologischen Sinne.

Zukünftige Arbeiten könnten die proximaten Ursachen von belohnendem und bestrafendem Verhalten direkt kontrastieren (experimentelle Ansätze hierfür bieten (Hu et al., 2016b; Hu et al., 2015)). Sind es tatsächlich prosoziale moralische Werte und Kognitionen, die beim altruistischen Bestrafen aktiviert werden, unter Mitwirkung des DLPFC, oder spielen möglicherweise soziale Dominanzbestrebungen eine Rolle (z.B. das Bedürfnis nach Homogenisierung der Gruppe)? Wie sind zivilcouragierte Ambitionen einzuordnen (z. B. Whistleblowing), altruistische Akte, die über die Orientierung an sozialen Normen hinausgehen und hohe Risiken bergen, im Unterschied zum altruistischen Bestrafen? Welche Rolle spielen Empathie und Emotionskontrolle, wenn fürsorgliche Intentionen nur durch soziale Konfrontation oder durch die Induktion aversiver Zustände im Empfänger der Hilfe verfolgt werden können (e.g. Lopez-Perez et al., 2017)? Einige dieser Fragen zielen in die Richtung von Motivkonflikten, die das soziale Gehirn auflösen muss. Sie zeigen die Vielschichtigkeit des Phänomens Altruismus und betonen die Notwendigkeit interdisziplinärer Ansätze in der Forschung unter Mitwirkung der Sozialen Neurowissenschaften.

Funding: Diese Arbeit wurde von der Deutschen Forschungsgemeinschaft unterstützt (DFG, HE 4566/5-1 an GH).

Literatur

- Adolphs, R. (2009). The social brain: neural basis of social knowledge. Annu. Rev. Psychol. 60, 693–716.
- Batson, C. D. and Shaw, L. L. (1991). Evidence for altruism: toward a pluralism of prosocial motives. Psychol. Inq. 2(2), 107–122.

- Bowles, S., Choi, J. K. and Hopfensitz, A. (2003). The co-evolution of individual behaviors and social institutions. J. Theor. Biol. 223, 135–47.
- Buckholtz, J. W., Asplund, C. L., Dux, P. E., Zald, D. H., Gore, J. C., Jones, O. D. and Marois, R. (2008). The neural correlates of third-party punishment. Neuron 60, 930–40.
- Buckholtz, J. W., Martin, J. W., Treadway, M. T., Jan, K., Zald, D. H., Jones, O. and Marois, R. (2015). From Blame to Punishment: Disrupting Prefrontal Cortex Activity Reveals Norm Enforcement Mechanisms. Neuron 87, 1369–80.
- Camerer, C. F. (2008). Neuroeconomics: opening the gray box. Neuron 60, 416–9.
- Craig, A. D. (2009). How do you feel now? The anterior insula and human awareness. Nat. Rev. Neurosci. 10, 59–70.
- Critchley, H. D. and Harrison, N. A. (2013). Visceral influences on brain and behavior. Neuron 77, 624–38.
- Crockett, M. J., Ozdemir, Y. and Fehr, E. (2014). The value of vengeance and the demand for deterrence. J. Exp. Psychol. Gen. 143, 2279–86.
- Daniels, R. A. (1981). Altruism in an antarctic fish. Science 213, 1281.
- de Quervain, D. J., Fischbacher, U., Treyer, V., Schellhammer, M., Schnyder, U., Buck, A. and Fehr, E. (2004). The neural basis of altruistic punishment. Science 305, 1254–8.
- Evers, K. and Sigman, M. (2013). Possibilities and limits of mind-reading: a neurophilosophical perspective. Conscious. Cogn. 22, 887–97.
- Fehr, E. and Camerer, C. F. (2007). Social neuroeconomics: the neural circuitry of social preferences. Trends Cognit. Sci. 11, 419–27.
- Fehr, E. and Fischbacher, U. (2003). The nature of human altruism. Nature 425, 785–91.
- Fehr, E. and Gachter, S. (2002). Altruistic punishment in humans. Nature 415, 137–40.
- Feng, C., Luo, Y. J. and Krueger, F. (2015). Neural signatures of fairness-related normative decision making in the ultimatum game: a coordinate-based meta-analysis. Hum. Brain Mapp. 36, 591–602.
- Genevsky, A., Vastfjall, D., Slovic, P. and Knutson, B. (2013). Neural underpinnings of the identifiable victim effect: affect shifts preferences for giving. J. Neurosci. 33, 17188–96.
- Haas, B. W., Brook, M., Remillard, L., Ishak, A., Anderson, I. W. and Filkowski, M. M. (2015). I know how you feel: the warm-altruistic personality profile and the empathic brain. PLoS One 10, e0120639.
- Harbaugh, W. T., Mayr, U. and Burghart, D. R. (2007). Neural responses to taxation and voluntary giving reveal motives for charitable donations. Science 316, 1622–5.
- Hein, G., Lamm, C., Brodbeck, C. and Singer, T. (2011). Skin conductance response to the pain of others predicts later costly helping. PLoS One 6, e22759.
- Hein, G., Morishima, Y., Leiberg, S., Sul, S. and Fehr, E. (2016). The brain's functional network architecture reveals human motives. Science 351, 1074–8.
- Hein, G., Silani, G., Preuschoff, K., Batson, C. D. and Singer, T. (2010). Neural responses to ingroup and outgroup members' suffering predict individual differences in costly helping. Neuron 68, 149–60.

Becker, S. W. and Eagly, A. H. (2004). The heroism of women and men. Am. Psychol. 59, 163–78.

Henrich, J., McElreath, R., Barr, A., Ensminger, J., Barrett, C.,
Bolyanatz, A., Cardenas, J. C., Gurven, M., Gwako, E., Henrich,
N., Lesorogol, C., Marlowe, F., Tracer, D. and Ziker, J. (2006).
Costly punishment across human societies. Science 312,
1767–70.

Hu, T. Y., Li, J., Jia, H. and Xie, X. (2016a). Helping Others, Warming Yourself: Altruistic Behaviors Increase Warmth Feelings of the Ambient Environment. Front. Psychol. 7, 1349.

Hu, Y., Scheele, D., Becker, B., Voos, G., David, B., Hurlemann, R. and Weber, B. (2016b). The Effect of Oxytocin on Third-Party Altruistic Decisions in Unfair Situations: An fMRI Study. Sci. Rep. 6, 20236.

Hu, Y., Strang, S. and Weber, B. (2015). Helping or punishing strangers: neural correlates of altruistic decisions as third-party and of its relation to empathic concern. Front. Behav. Neurosci. 9, 24.

Hutcherson, C. A., Bushong, B. and Rangel, A. (2015). A Neurocomputational Model of Altruistic Choice and Its Implications. Neuron 87, 451–62.

Iredale, W. and Vugt, M. V. (2009). The peacock's tail of altruism. The Psychologist 22, 4.

Knoch, D., Gianotti, L. R., Baumgartner, T. and Fehr, E. (2010). A neural marker of costly punishment behavior. Psychol. Sci. 21, 337–42.

Knoch, D., Nitsche, M. A., Fischbacher, U., Eisenegger, C., Pascual-Leone, A. and Fehr, E. (2008). Studying the neurobiology of social interaction with transcranial direct current stimulation – the example of punishing unfairness. Cereb. Cortex 18, 1987–90.

Kolling, N., Wittmann, M. K., Behrens, T. E., Boorman, E. D., Mars, R. B. and Rushworth, M. F. (2016). Value, search, persistence and model updating in anterior cingulate cortex. Nat. Neurosci. 19, 1280–5.

Kuss, K., Falk, A., Trautner, P., Elger, C. E., Weber, B. and Fliessbach, K. (2013). A reward prediction error for charitable donations reveals outcome orientation of donators. Soc. Cogn. Affect. Neurosci. 8, 216–23.

Laland, K. N., Sterelny, K., Odling-Smee, J., Hoppitt, W. and Uller, T. (2011). Cause and effect in biology revisited: is Mayr's proximate-ultimate dichotomy still useful? Science 334, 1512–6.

Le, S. and Boyd, R. (2007). Evolutionary dynamics of the continuous iterated prisoner's dilemma. J. Theor. Biol. 245, 258–67.

Lee, H. H., Molla, M. N., Cantor, C. R. and Collins, J. J. (2010). Bacterial charity work leads to population-wide resistance. Nature 467, 82–5.

Lopez-Perez, B., Howells, L. and Gummerum, M. (2017). Cruel to Be Kind: Factors Underlying Altruistic Efforts to Worsen Another Person's Mood. Psychol. Sci. 28, 862–871.

Milinski, M. (2016). Reputation, a universal currency for human social interactions. Philos. Trans. R. Soc., B. 371, 20150100.

Morelli, S. A., Rameson, L. T. and Lieberman, M. D. (2014). The neural components of empathy: predicting daily prosocial behavior. Soc. Cogn. Affect. Neurosci. 9, 39–47.

Morishima, Y., Schunk, D., Bruhin, A., Ruff, C. C. and Fehr, E. (2012). Linking brain structure and activation in temporoparietal junction to explain the neurobiology of human altruism. Neuron 75, 73–9. Murphy, G. P. and Dudley, S. A. (2009). Kin recognition: Competition and cooperation in Impatiens (Balsaminaceae). Am. J. Bot. 96, 1990–6.

Murphy, R. O. and Ackermann, K. A. (2014). Social value orientation: theoretical and measurement issues in the study of social preferences. Pers. Soc. Psychol. Rev. 18, 13–41.

Nowak, M. A. (2006). Five rules for the evolution of cooperation. Science 314, 1560-3.

Nowak, M. A. (2012). Why we help: Far from being a nagging exception to the rule of evolution, cooperation has been one of its primary architects. Sci. Am. 307, 34–9.

Nowak, M. A. and Sigmund, K. (1998). Evolution of indirect reciprocity by image scoring. Nature 393, 573–7.

Peysakhovich, A., Nowak, M. A. and Rand, D. G. (2014). Humans display a 'cooperative phenotype' that is domain general and temporally stable. Nat. Commun. 5, 4939.

Poldrack, R. A. (2011). Inferring mental states from neuroimaging data: from reverse inference to large-scale decoding. Neuron 72, 692–7.

Rand, D. G., Kraft-Todd, G. and Gruber, J. (2015). The collective benefits of feeling good and letting go: positive emotion and (dis)inhibition interact to predict cooperative behavior. PLoS One 10, e0117426.

Rilling, J. K. and Sanfey, A. G. (2011). The neuroscience of social decision-making. Annu. Rev. Psychol. 62, 23–48.

Riolo, R. L., Cohen, M. D. and Axelrod, R. (2001). Evolution of cooperation without reciprocity. Nature 414, 441–3.

Sanfey, A. G. (2007). Social decision-making: insights from game theory and neuroscience. Science 318, 598–602.

Sanfey, A. G., Rilling, J. K., Aronson, J. A., Nystrom, L. E. and Cohen, J. D. (2003). The neural basis of economic decision-making in the Ultimatum Game. Science 300, 1755–8.

Schultz, W. (2017). Reward prediction error. Curr. Biol. 27, R369-R371.

Seip, E. C., van Dijk, W. W. and Rotteveel, M. (2009). On hotheads and Dirty Harries: the primacy of anger in altruistic punishment. Ann. N. Y. Acad. Sci. 1167, 190–6.

Shackman, A. J., Salomons, T. V., Slagter, H. A., Fox, A. S., Winter, J. J. and Davidson, R. J. (2011). The integration of negative affect, pain and cognitive control in the cingulate cortex. Nat. Rev. Neurosci. 12, 154–67.

Singer, T., Seymour, B., O'Doherty, J. P., Stephan, K. E., Dolan, R. J. and Frith, C. D. (2006). Empathic neural responses are modulated by the perceived fairness of others. Nature 439, 466–9.

Strang, S., Gross, J., Schuhmann, T., Riedl, A., Weber, B. and Sack, A. T. (2015). Be nice if you have to – the neurobiological roots of strategic fairness. Soc. Cogn. Affect. Neurosci. 10, 790–6.

Strobel, A., Zimmermann, J., Schmitz, A., Reuter, M., Lis, S., Windmann, S. and Kirsch, P. (2011). Beyond revenge: neural and genetic bases of altruistic punishment. Neuroimage 54, 671–80.

Strombach, T., Weber, B., Hangebrauk, Z., Kenning, P., Karipidis, II, Tobler, P. N. and Kalenscher, T. (2015). Social discounting involves modulation of neural value signals by temporoparietal junction. Proc. Natl. Acad. Sci. U.S.A. 112, 1619–24.

Tusche, A., Bockler, A., Kanske, P., Trautwein, F. M. and Singer, T. (2016). Decoding the Charitable Brain: Empathy, Perspective Taking, and Attention Shifts Differentially Predict Altruistic Giving. J. Neurosci. 36, 4719–32.

- Van Overwalle, F. (2009). Social cognition and the brain: a meta-analysis. Hum. Brain Mapp. 30, 829-58.
- Wilson, D. S. (1992). On the relationship between evolutionary and psychological definitions of altruism and selfishness. Biol. Philos. 7, 61-68.
- Yamagishi, T., Horita, Y., Mifune, N., Hashimoto, H., Li, Y., Shinada, M., Miura, A., Inukai, K., Takagishi, H. and Simunovic, D. (2012). Rejection of unfair offers in the ultimatum game is no evidence of strong reciprocity. Proc. Natl. Acad. Sci. U.S.A. 109, 20364-8.
- Zaki, J., Wager, T. D., Singer, T., Keysers, C. and Gazzola, V. (2016). The Anatomy of Suffering: Understanding the Relationship between Nociceptive and Empathic Pain. Trends Cognit. Sci. 20, 249-59.

Anmerkung: Übersetzung der englischen Version des Artikels online verfügbar unter https://doi.org/10.1515/nf-2017-A047

Autoreninformationen



Prof. Dr. Sabine Windmann

Psychologisches Institut der Goethe-Universität Frankfurt am Main, Theodor-W.-Adorno Platz 6, 60323 Frankfurt am Main Tel.: +49 69 79835313

E-Mail: s.windmann@psych.uni-frankfurt. de

Sabine Windmann ist seit 2006 Professorin für Allgemeine Psychologie II an der Johann Wolfgang Goethe-Universität Frankfurt am Main. Sie studierte Psychologie in Gießen und Bonn, promovierte an der Universität Trier und habilitierte sich an der Ruhr-Universität Bochum. Zwei Jahre ihrer Post-Doc Forschungstätigkeit absolvierte sie an der University of California San Diego und zwei weitere an der University of Plymouth (UK). Ihre Forschungsinteressen beziehen sich auf die Auflösung von Unsicherheit, Ambiguität und Konflikt, zuletzt vor allem in sozialen Kontexten. Sie lebt mit ihrem Mann und ihren beiden Kindern in Weinheim an der Bergstraße.



Prof. Dr. Grit Hein

Institut für Medizinische Psychologie, Johann Wolfgang Goethe Universität, Heinrich Hoffmann Straße 10, 60528 Frankfurt/ Main;

Abteilung für Translationale Soziale Neurowissenschaften, Translational Social Neuroscience Unit, Julius-Maximilians-Universität Würzburg, Klinik für Psychiatrie und Psychosomatik, Margarete-Höppel-Platz 1, 97080 Würzburg

E-Mail: Hein_G@ukw.de

Grit Hein ist Psychologin, Neurowissenschaftlerin, und Professorin für Translationale Soziale Neurowissenschaften an der Universität Würzburg. Nach ihrem Psychologiestudium an der Humboldt-Universität zu Berlin und dem City College of New York promovierte sie am Max-Planck-Institut für Kognitions- und Neurowissenschaften in Leipzig. Nach Forschungsaufenthalten in Cambridge, England, Frankfurt am Main und Berkeley, USA, war sie als Wissenschaftlerin an der Universität Zürich und als Dozentin an der Universität Bern tätig. Schwerpunkte ihrer Forschung sind neuronale Grundlagen sozialer Motive, und ihre Auswirkung auf Verhalten, das Zusammenspiel zwischen sozialer Motivation und Lernen, und motivationale Defizite bei Patienten mit psychischen Störungen. Grit Hein ist verheiratet und Mutter von zwei Söhnen.

Sabine Windmann* and Grit Hein Altruism from the Perspective of the Social Neurosciences

https://doi.org/10.1515/nf-2017-A047

Abstract: Altruism is a puzzling phenomenon, especially for Biology and Economics. Why do individuals reduce their chances to provide some of the resources they own to others? The answer to this question can be sought at ultimate or proximate levels of explanation. The Social Neurosciences attempt to specify the brain mechanisms that drive humans to act altruistically, in assuming that overtly identical behaviours can be driven by different motives. The research has shown that activations and functional connectivities of the Anterior Insula and the Temporoparietal Junction play specific roles in empathetic versus strategic forms of altruism, whereas the dorsolateral prefrontal cortex, among other regions, is involved in norm-oriented punitive forms of altruism. Future research studies could focus on the processing of ambiguity and conflict in pursuit of altruistic intentions.

Keywords: human; cognitive; brain imaging; evolution; motivation

Conceptualizations of Altruism

Altruism (lat. *alter*, the other) can be defined as a behaviour that increases the welfare of other/s at a cost to oneself. It serves the prosocial motivation to cooperate in order to maximize the welfare of all (Nowak, 2006). Altruism and cooperation can be contrasted with egoism/individualism (the motivation to maximize one's own gain), competition (maximizing the difference between one's own gain and that of others), and spite (the motivation to minimize the resources of others; c.f. Murphy and Ackermann, 2014). Over the last one or two decades, altruism and cooperation have become an intensely researched topic in both theoretical and empirical studies by various disciplines including Economics, Biology, Psychology, and the Neurosciences. One of the reasons for the great interest is that the concept cannot be easily reconciled with classical conjectures. For example, from a Darwinian point of view, if altruism is selfless and costly, how can it have evolved and sustained during evolution? Likewise, from an economic perspective expecting humans to maximize their subjective expected utility, why should anyone ever choose to bear any costs to benefit other/s?

Such fundamental theoretical conflict arises particularly when altruism is defined in terms of input-output relations (cost-benefit relations), or in terms of its effects on reproductive fitness (Wilson, 1992). This perspective is requested by natural scientists as they wish to maintain a purely objective stance on the concept of interest. Any behaviour that is costly to oneself but increases the benefit of others counts as altruistic, whether it is shown by humans (Becker and Eagly, 2004), fish (Daniels, 1981), bacteria (Lee et al., 2010), or plants (G. P. Murphy and Dudley, 2009).

Some researchers, mostly Psychologists, tend to find such a "behaviouristic" approach to altruism intuitively unsatisfactory, and instead refer to inner motivational states such as the intention to benefit others in defining altruism. For example, Batson and Shaw (1991) define altruism as "a motivational state with the ultimate goal of increasing another's welfare" (p. 108). Hence, these authors refer to proximate conditions, requiring researchers to determine the actor's active goal-states when determining the presence or absence of altruism. Notably, researchers who work with such definitions also tend to accept proximate *consequences* in evaluating the costs and benefits of the actor. For example, feelings of warm-glow that can accompany successful helping are viewed as beneficial for the helper and are therefore counted against the presence of "true" altruism (Batson and Shaw, 1991; Harbaugh et al., 2007).

The present review will not try to discuss or resolve differences between the disciplines in conceptualizing altruism, although we do stress that these differences are important to keep in mind when studying the literature. Instead, we will review ultimate and proximate explana-

^{*}Corresponding author: Sabine Windmann, Psychologisches Institut der Goethe-Universität Frankfurt, Theodor-W.-Adorno Platz 6, 60323 Frankfurt/Main, Germany, Mail: s.windmann@psych.uni-frankfurt. de

Grit Hein, Translational Social Neuroscience Unit, Julius-Maximilians-University Würzburg, Clinic for Psychiatry and Psychosomatics, Margarete-Höppel-Platz 1, D-97080 Würzburg, Germany; Institute for Medical Psychology, Johann Wolfgang Goethe-University Frankfurt, Heinrich Hoffmann Straße 10, D-60528 Frankfurt/Main, Germany, Mail: Hein_G@ukw.de

tions of altruism, with a focus on past and potential contributions of the Social Neurosciences. What will become apparent is that in altruism research, some of the traditional boundaries between objective and subjective, biological and cultural, proximate and ultimate, appear questionable (Laland et al., 2011).

Ultimate explanations

It has long been recognized that natural selection can favour altruism if the donor and the recipient of an altruistic act are genetic relatives, namely, when the costs for the altruist are lower than the degree of relatedness to the recipient. This is what John B. S. Haldane meant when he famously joked: "I will jump into the river to save two of my brothers or eight of my cousins" (Nowak, 2006).

To explain altruism among nonrelatives, however, evolutionary perspectives refer to some other indirect benefit of altruism for the actor, or for the group or network in which the actor lives (Nowak, 2006, 2012). The idea is, in brief, that by investing into the welfare of their social environment, altruistic individuals will "profit back" in the long run. Nowak speaks of a "snuggle for survival" (Nowak, 2012, p. 34).

Two key strategies are particularly noteworthy for their possible proximate implications. One is reciprocity, a mechanism ensuring that the equivalent of the altruistic actor's investment will eventually be returned (Milinski, 2016). In "direct reciprocity", the recipient of the returned benefit is the actor himself, so that the two engage in a give-and-take kind of cooperation. By contrast, in "indirect reciprocity", more than two parties are involved in one of two forms: First, when indirect reciprocity runs "downstream", bystanders who have observed altruistic behaviours will remember and communicate the actor's behaviours favourably later on, thereby forming a positive reputation for the actor that will increase his/her future chances to find co-operators and partners, including mating partners (Iredale and Vugt, 2009). Secondly, when indirect reciprocity runs "upstream", altruistic benefits are passed on indiscriminately, e.g., to other group members, as in Kants imperative "Do unto others as you would have others do unto you".

By showing how altruism can indirectly involve reproductive benefits, the various forms of reciprocity in connection with group and network selection theories render altruism compatible with Darwins theory of evolution, even when it occurs among nonrelatives. However, they provide one major drawback, especially for large groups in which the contribution of each individual to the welfare of the group cannot be easily tracked: the problem of *free riding*. Individuals who profit from the altruism of other group members but who don't contribute their fair share in return should be better off than those who cooperate. They keep more of their resources in the first place, and benefit from the cooperators' contributions like all other group members, so in total, their reproductive fitness is higher. This will render them likely to produce more offspring, and, under selection pressures, will drive altruists towards extinction. The parameters determining such evolutionary dynamics are investigated in computational modelling studies (Le and Boyd, 2007; Nowak and Sigmund, 1998; Riolo et al., 2001).

So free riding provides a huge dilemma to altruism theories. However, there is help, and it comes from the economic side of the research field. Ernst Fehr and his colleagues showed in economic games played in the laboratory that group members who observe free riding of other group members are willing to bear costs to punish those defectors (Fehr and Fischbacher, 2003; Fehr and Gachter, 2002). The punishment would reduce these individual's payoffs, and deter them from free riding in the future. Without the punishment, group cooperation breaks down, but under the threat of punishment, cooperation is maintained (Fehr and Fischbacher, 2003; Fehr and Gachter, 2002).

Punishing defectors is the second key mechanism we wish to discuss here. It is selfless from an objective point of view as it costly to the punisher but benefits the group by enforcing fairness. It is particularly effective and persuasive when exerted by group-endorsed authorities or institutions. At least on that large scale, it is unlikely to be driven by genetic factors alone, but is shaped by genetic-cultural co-evolution (Bowles et al., 2003; Fehr and Fischbacher, 2003; Henrich et al., 2006; Nowak, 2006).

Proximate explanations

Any evolved behaviour must include a proximate mechanism that causes the organism to show the behaviour. Wilson (1992, p. 62) asks: "Are behaviors that are altruistic in the evolutionary sense necessarily caused by proximate mechanisms that are altruistic in the psychological sense?" This is where Social Neuroscience comes into play. With the means of brain imaging and other methods, we can specify and dissociate the proximate mechanisms mediating altruistic behaviours, and relate them to the underlying psychological motives (see table 1) quite

| Type of altruism | Helping (rewarding, fostering cooperation) | Costly Punishment (confrontative, prompted by delinquency and fairness violations) |
|-----------------------|---|---|
| Ultimate Explanation | Genetic relatedness Reciprocity, direct or indirect Group selection | Group selection Genetic-cultural coevolution |
| Proximate Explanation | Empathy Perspective taking | Unfairness aversion |
| | Expectation of mutuality Unfairness aversion | Anger, need for revenge or dominance Moral convictions |

Table 1: Possible ultimate and proximate explanations of altruism.

independently of introspection and self-report (Camerer, 2008; Hein et al., 2016). Identifying objective traces for subjective motives can be quite important in researching concepts of strong social desirability such as altruism, because self-reports may be biased. Naturally, one needs to remain cautious about the idea of "mind reading" for methodological (Poldrack, 2011) as well as ethical reasons (Evers and Sigman, 2013). That is, from single studies alone (let alone from brain data of single individuals), it is usually not possible to infer subjective and motivational states, mostly because of high individual variability in structural and functional brain anatomy, and because of high regional interconnectedness and functional overlap. For that reason, Social Neuroscience studies do not simply collect and interpret brain data, but carefully select, manipulate or otherwise determine the motives of the participants before linking it with brain measures in order to identify the associated neural correlates and dynamics.

In the case of experiments on altruism, participants typically make decisions that benefit (an)other person(s) at costs to themselves under specified and to-be-compared experimental conditions. In the majority of the studies, the cost of an altruistic decision is monetary, i.e., the participants allocate more money to another person than to themselves (Hein et al., 2016; Morishima et al., 2012; Hutcherson, 2015; for classical reviews of specific paradigms see Sanfey, 2007; Fehr and Camerer, 2007). Some studies have also used physical costs, asking the participants to endure pain in order to benefit another person (Hein et al., 2010, 2011). Correlates of their brain activation, interregional connectivity measures, hormone status, and genetic parameters, among other measures, are being taken and linked to participants' decisions and preference ratings later on, while considering their experimental treatment condition. The overall data pattern can inform about and sometimes dissociate the psychological motives behind evolutionarily defined altruistic behaviors or behavioral patterns.



Fig. 1: Brain regions that are commonly involved in social processes. TPJ = Temporal Parietal Junction, dACC = doral anterior cingulate cortex, DLPFC = dorsolateral prefrontal cortex, pSTS = posterior part of the superior temporal sulcus, TP = temporal pole, vMPFC = ventral medial prefrontal cortex, aMPFC = anterior medial prefrontal cortex. modified from https://www.universiteitleiden.nl/en/ research/research-projects/social-and-behavioural-sciences/ the-social-brain-in-adolescence

The existing research has shown altruistic decisions to modulate the neural responses or neural connectivities of brain regions that are known to correlate with social processes, sometimes referred to as "the social brain" (Rilling and Sanfey, 2011; Adolphs, 2009; Van Overwalle, 2009). Among others, these brain regions include the insula, the striatum, the anterior cingulate cortex (ACC), the temporoparietal junction (TPJ), and the dorsolateral prefrontal cortex (DLPFC, Figure 1). It is important to note that these brain regions are also found in a variety of studies outside the social domain. This indicates that they correlate with overarching functions that play also a role in social settings. For example, activation in the insula correlates with interoceptive (Craig, 2009) and viscerosensory (Critchley and Harrison, 2014) inputs (e.g. pain) that in the social contexts are used to simulate sensory and emotional states of others, for example to empathize with the pain of another person (Zaki et al., 2016). The striatum is rich



Fig. 2: Results of an exemplary study that investigated the motivational basis of ingroup favoritism in altruistic decisions. A) The results revealed significant stronger activation in left anterior insula (AI) when seeing the ingroup member in pain as compared to the outgroup member. B) The individual differences in empathy-related brain activation when seeing the ingroup member and outgroup member in pain predicted individual differences in later helping behavior. The stronger the activation in AI for the ingroup member and not the outgroup member, the more likely was the person to help the ingroup member and not the outgroup member. IG = ingroup, OG = outgroup. Figure taken from Hein et al. (2010), Neuron 68, S. 149-160.

of dopamine, i.e., the neurotransmitter that is involved in transmitting reward signals. Based on that it plays a central role in the processing of rewarding inputs, inside and outside the social domain (Schultz, 2017). The anterior cingulate cortex processes information that is necessary for the flexible regulation of behavior such as errors, rewards, conflicts (Kolling et al., 2016). Such signals are integrated to initiate motivated behaviors in social and nonsocial situations (Shackman et al., 2011). In the following we will discuss two examplary studies that have used brain activations and neural connectivities to investigate the altruistic behavior and its underlying motives.

One example study (Hein et al., 2010) investigated the motivational basis of ingroup favouritism in altruistic decision-making, i.e., the well-known fact that people behave more altruistically towards members of their own social group (ingroup members) as compared to members of a different social group (outgroup members). Seeing either an ingroup member or a outgroup member receiving a painful shock, the participant could volunteer to receive half of that person's pain himself, thus reducing the intensity of that person's pain stimulation by half. Such helping behaviour was costly for the participant because it resulted in a painful shock. The behavioural results showed an ingroup bias in helping, with participants choosing the more costly helping decisions if the suffering other was an ingroup member. Interestingly, the extent to which a person favoured the ingroup member was predicted by the individual difference in empathy-related brain activation in the anterior part of the insula (AI) when seeing the ingroup member and the outgroup member in pain (as measured in an independent part of the study). The stronger the

difference in empathy-related AI activation in a direction favouring the ingroup member, the more likely the person was to help the ingroup member and not the outgroup member (Figure 2). Moreover, activation in the ventral striatum when observing the outgroup member suffering predicted a lack of helping towards the outgroup member. The stronger the activation of this reward-related region a person experienced when seeing the outgroup member suffering in the first part of the study, the less likely he was to help the outgroup member later on. Additional analysis (commonality analyses) tested the contribution of brain activations (AI, ventral striatum) and self report measures (ingroup/ outgroup empathy and impression) to explaining variance in helping behaviour towards the ingroup and the outgroup member. The results indicated that behaviour towards a preferred other (ingroup member) is predicted equally well by brain measures and self report, whereas brain measures explain additional variance when it comes to behaviour towards a non-preferred other. Taken together, these results indicate that differences in empathy can motivate differences in altruistic decisions between ingroup and outgroup members. Moreover, they highlight the importance of brain measures for predicting actual behaviour in socially sensitive situations, for example regarding the lack of altruistic decisions towards non-preferred others.

Another recent study (Hein et al., 2016) used a monetary cost paradigm from behavioural economics with the aim to distinguish between two different motives that drove the identical altruistic decision. In the first part of the study, participants underwent a motive induction procedure that activated either an empathy motive or a reci-



Fig. 3: Results of an exemplary study that revealed different motives (empathy and reciprocity) based functional brain connectivity. Solid arrows indicate how much the level of activation in one brain region changes the rate of activation in the respective other brain region of the network (effective connectivities). Dashed arrows indicate changes within brain regions as a result of the experimental manipulation (inputs). Numbers indicate average model parameters that reflect the strength of effective connectivities or inputs. ACC = anterior cingulate cortex, AI = anterior insula, VS = ventral striatum.

procity motive. To activate empathy, participants observed another person receiving pain. To activate reciprocity, participants received a favour from the other person. Based on these different motives, in the second part of the study, all participants were confronted with the same economic decision task in which they allocated points to themselves or another person (that were later transferred into money). Participants showed a similar number of altruistic decisions (i.e., allocations in favour of the other person that reduced the participant's payout) in the empathy and reciprocity condition, indicating that the two motives could not be differentiated based on behavioural measures. Moreover, analyses that simply looked at the functional activity of specific regions of the brain could not reveal the motive underlying the decisions. Broadly speaking, the same areas in the brain lit up in both settings, including the AI, the ventral striatum, and the anterior cingulate cortex (ACC). In a next step, the authors used Dynamic Causal Modeling (DCM), a method that estimates the direction of functional neuronal connectivities based on assumptions about the generation of the measured signal, to investigate the interplay between these brain regions, and found marked differences between empathy- based and reciprocity-based decisions (Figure 3). The impact of the motives on the interplay between the brain regions was so fundamentally different that it could be used to statistically classify the motive of a person with high accuracy. A further important result was that motives are processed differently in selfish and prosocial people. In selfish people, the empathy but not the reciprocity motive increased the number of altruistic decisions. After activating the empathy motive, selfish individual resembled persons with prosocial preferences in terms of brain connectivity and altruistic behavior. In contrast, prosocial people behaved even more altruistically after activating the reciprocity, but not the empathy motive.

The studies by Hein et al. (2010 and 2016) exemplarily illustrate the paradigms and methods used in the relatively young research field of the Social Neurosciences. These methods need to be consolidated and optimized in future studies, and combined with other approaches and developments in future studies.

Rewarding versus punitive forms of altruism

The hitherto described research has identified a diversity of motives behind costly helping, a rewarding behavior that promotes cooperation, thereby maximizing the welfare of all. Yet how do these findings relate to altruistic punishment, the second key mechanism that sustains cooperation by retaliating upon defectors? Interestingly, behavioral experiments with economic games have shown the two, costly helping and costly punishment, to be essentially uncorrelated (Peysakhovich et al., 2014; Yamagishi et al., 2012). Once again, Social Neuroscience can help to elucidate the differences in terms of the mediating proximate mechanisms, specifically, in terms of the neuronal basis underlying the motives.

With regards to emotional processes, a number of studies have reported that costly helping is typically accompanied by warm-glow and other positive feeling states (Harbaugh et al., 2007; Hu et al., 2016a, Rand et al., 2015), whereas costly punishment is fueled by anger and the spiteful desire for revenge (Crockett et al., 2014; Fehr and Gachter, 2002; Seip et al., 2009; Singer et al., 2006). This makes the latter appear competitive and confrontational at the proximate level, quite far away from a caring intent to benefit others.

Neuroimaging research confirms that the two types of behaviours are associated with different brain mechanisms. Although both involve ventral and/or dorsal parts of the striatum as part of the elementary reward circuitry of the brain (for helping/sharing, (Genevsky et al., 2013; Harbaugh et al., 2007; Hein et al., 2010; Kuss et al., 2013), for punishment (Buckholtz et al., 2008; de Quervain et al., 2004; Hu et al., 2015; Strobel et al., 2011)), punishment more consistently involves the (typically right) dorsolateral prefrontal cortex (DLPFC), as shown with functional MRI (Buckholtz et al., 2008; Buckholtz et al., 2015; Sanfey et al., 2003), repetitive transcranial brain stimulation (Buckholtz et al., 2015; Knoch et al., 2008; Strang et al., 2015), and resting-state electroencephalography (Knoch et al., 2010). Because the DLPFC is generally thought to goal-dependently modulate automated choice valuation and action selection, its role in the context of costly punishment may be to provide information on social norms, moral values, and other abstract cognitions, in order to prevent reflexes and impulses from automatically driving the behavior (Feng et al., 2015). This contrasts with proximately other-concerned motives underlying helping and sharing which are driven either by affective empathy towards the needy person, involving anterior insula and medial prefrontal cortex, or cognitive empathy and perspective-taking involving the TPJ, among other regions (Haas et al., 2015; Hein et al., 2010; Morelli et al., 2014; Strombach et al., 2015; Tusche et al., 2016).

In conclusion, helping and costly punishment, two types of behaviors that both appear altruistic from an evolutionary point of view, seem to be based proximately on qualitatively different mechanisms from a Social Neuroscience perspective. Although specific interpretations about the functional role of the involved structures are often provisional and speculative, and sometimes appear simplified, the goal is to link these with more established findings and theories of the Cognitive Neurosciences. Over time, a picture shall emerge that shows the diverse facets of altruism as well as the underlying principles and processes at the neuronal level.

Outlook

In summary, by examining the neural underpinnings, the Social Neurosciences can help to show the different proximate motives underlying various altruistic behaviours which uniformly meet the evolutionary definition of altruism. Some of these mechanisms involve affective care and empathy, whereas others recruit strategical thinking in pursuit of the interest to maximize one's own return via cooperation. Yet other behaviours may be rooted in the motivation to impose norms on others, in pursuit of abstract goals such as fairness, as opposed to being driven by direct reward expectations. In this sense, the Social Neurosciences can provide clues as to the interpretation of the proximate motives of altruism in terms of more basic cognitive, motivational, and emotional processes. For large-scale coordination of cooperation among strangers, a diversity of proximate motives seems required, only some of which impress as altruistic from a psychological perspective.

Future work could directly contrast the proximate causes of rewarding and punitive altruism (experimental approaches are provided by Hu et al., 2015; Hu et al., 2016b). Are the motives underlying altruistic punishment, involving the DLPFC, truly rooted in prosocial moral values and cognitions, or does the drive for social dominance perhaps play a role (e.g., to keep the ingroup homogenous)? How are acts of moral courage to be evaluated (e.g., whistleblowing) that go beyond normative thinking as is characteristic of altruistic punishment? What is the role of empathy and affect regulation in altruistic acts with other-concerned, caring intentions that can only be achieved by means of confrontation and the induction of aversive feeling states in the recipient? These questions aim at motive-inherent conflicts that need to be resolved by the social brain. They illustrate the multifaceted nature of the phenomenon of altruism, and highlight the importance of interdisciplinary research approaches to which the Social Neurosciences can contribute.

Funding: This work was supported by the German Research Foundation (DFG, HE 4566/5-1 to GH).

References

- Adolphs, R. (2009). The social brain: neural basis of social knowledge. Annu Rev Psychol 60, 693–716.
- Batson, C. D., Shaw, L. L. (1991). Evidence for altruism: toward a pluralism of prosocial motives. Psychol. Inq. 2(2), 107–122.
- Becker, S. W. & Eagly, A. H. (2004). The heroism of women and men. Am. Psychol. 59, 163–78.
- Bowles, S., Choi, J. K. & Hopfensitz, A. (2003). The co-evolution of individual behaviors and social institutions. J. Theor. Biol. 223, 135–47.
- Buckholtz, J. W., Asplund, C. L., Dux, P. E., Zald, D. H., Gore, J. C., Jones, O. D. & Marois, R. (2008). The neural correlates of third-party punishment. Neuron 60, 930–40.
- Buckholtz, J. W., Martin, J. W., Treadway, M. T., Jan, K., Zald, D. H., Jones, O. & Marois, R. (2015). From Blame to Punishment:

Disrupting Prefrontal Cortex Activity Reveals Norm Enforcement Mechanisms. Neuron 87, 1369–80.

Camerer, C. F. (2008). Neuroeconomics: opening the gray box. Neuron 60, 416–9.

Craig, A. D. (2009). How do you feel – now? The anterior insula and human awareness. Nat. Rev. Neurosci. 10, 59–70.

Critchley, H. D. & Harrison, N. A. (2013). Visceral influences on brain and behavior. Neuron 77, 624–38.

Crockett, M. J., Ozdemir, Y. & Fehr, E. (2014). The value of vengeance and the demand for deterrence. J. Exp. Psychol. Gen. 143, 2279–86.

Daniels, R. A. (1981). Altruism in an antarctic fish. Science 213, 1281.

de Quervain, D. J., Fischbacher, U., Treyer, V., Schellhammer, M., Schnyder, U., Buck, A. & Fehr, E. (2004). The neural basis of altruistic punishment. Science 305, 1254–8.

Evers, K. & Sigman, M. (2013). Possibilities and limits of mind-reading: a neurophilosophical perspective. Conscious. Cogn. 22, 887–97.

Fehr, E. & Camerer, C. F. (2007). Social neuroeconomics: the neural circuitry of social preferences. Trends Cognit. Sci. 11, 419–27.

Fehr, E. & Fischbacher, U. (2003). The nature of human altruism. Nature 425, 785–91.

Fehr, E. & Gachter, S. (2002). Altruistic punishment in humans. Nature 415, 137–40.

Feng, C., Luo, Y. J. & Krueger, F. (2015). Neural signatures of fairnessrelated normative decision making in the ultimatum game: a coordinate-based meta-analysis. Hum. Brain Mapp. 36, 591–602.

Genevsky, A., Vastfjall, D., Slovic, P. & Knutson, B. (2013). Neural underpinnings of the identifiable victim effect: affect shifts preferences for giving. J. Neurosci. 33, 17188–96.

Haas, B. W., Brook, M., Remillard, L., Ishak, A., Anderson, I. W. & Filkowski, M. M. (2015). I know how you feel: the warm-altruistic personality profile and the empathic brain. PLoS One 10, e0120639.

Harbaugh, W. T., Mayr, U. & Burghart, D. R. (2007). Neural responses to taxation and voluntary giving reveal motives for charitable donations. Science 316, 1622–5.

Hein, G., Lamm, C., Brodbeck, C. & Singer, T. (2011). Skin conductance response to the pain of others predicts later costly helping. PLoS One 6, e22759.

Hein, G., Morishima, Y., Leiberg, S., Sul, S. & Fehr, E. (2016). The brain's functional network architecture reveals human motives. Science 351, 1074–8.

Hein, G., Silani, G., Preuschoff, K., Batson, C. D. & Singer, T. (2010). Neural responses to ingroup and outgroup members' suffering predict individual differences in costly helping. Neuron 68, 149–60.

Henrich, J., McElreath, R., Barr, A., Ensminger, J., Barrett, C., Bolyanatz, A., Cardenas, J. C., Gurven, M., Gwako, E., Henrich, N., Lesorogol, C., Marlowe, F., Tracer, D. & Ziker, J. (2006). Costly punishment across human societies. Science 312, 1767–70.

Hu, T. Y., Li, J., Jia, H. & Xie, X. (2016a). Helping Others, Warming Yourself: Altruistic Behaviors Increase Warmth Feelings of the Ambient Environment. Front. Psychol. 7, 1349.

Hu, Y., Scheele, D., Becker, B., Voos, G., David, B., Hurlemann, R. & Weber, B. (2016b). The Effect of Oxytocin on Third-Party Altruistic Decisions in Unfair Situations: An fMRI Study. Sci. Rep. 6, 20236. Hu, Y., Strang, S. & Weber, B. (2015). Helping or punishing strangers: neural correlates of altruistic decisions as third-party and of its relation to empathic concern. Front. Behav. Neurosci. 9, 24.

Hutcherson, C. A., Bushong, B. & Rangel, A. (2015). A Neurocomputational Model of Altruistic Choice and Its Implications. Neuron 87, 451–62.

Iredale, W. & Vugt, M. V. (2009). The peacock's tail of altruism. The Psychologist 22, 4.

Knoch, D., Gianotti, L. R., Baumgartner, T. & Fehr, E. (2010). A neural marker of costly punishment behavior. Psychol. Sci. 21, 337–42.

Knoch, D., Nitsche, M. A., Fischbacher, U., Eisenegger, C., Pascual-Leone, A. & Fehr, E. (2008). Studying the neurobiology of social interaction with transcranial direct current stimulation – the example of punishing unfairness. Cereb. Cortex 18, 1987–90.

Kolling, N., Wittmann, M. K., Behrens, T. E., Boorman, E. D., Mars, R. B. & Rushworth, M. F. (2016). Value, search, persistence and model updating in anterior cingulate cortex. Nat. Neurosci. 19, 1280–5.

Kuss, K., Falk, A., Trautner, P., Elger, C. E., Weber, B. & Fliessbach, K. (2013). A reward prediction error for charitable donations reveals outcome orientation of donators. Soc. Cogn. Affect. Neurosci. 8, 216–23.

Laland, K. N., Sterelny, K., Odling-Smee, J., Hoppitt, W. & Uller, T. (2011). Cause and effect in biology revisited: is Mayr's proximate-ultimate dichotomy still useful? Science 334, 1512–6.

Le, S. & Boyd, R. (2007). Evolutionary dynamics of the continuous iterated prisoner's dilemma. J. Theor. Biol. 245, 258–67.

Lee, H. H., Molla, M. N., Cantor, C. R. & Collins, J. J. (2010). Bacterial charity work leads to population-wide resistance. Nature 467, 82–5.

Lopez-Perez, B., Howells, L. & Gummerum, M. (2017). Cruel to Be Kind: Factors Underlying Altruistic Efforts to Worsen Another Person's Mood. Psychol Sci 28, 862–871.

Milinski, M. (2016). Reputation, a universal currency for human social interactions. Philos. Trans. R. Soc., B. 371, 20150100.

Morelli, S. A., Rameson, L. T. & Lieberman, M. D. (2014). The neural components of empathy: predicting daily prosocial behavior. Soc Cogn Affect Neurosci 9, 39–47.

Morishima, Y., Schunk, D., Bruhin, A., Ruff, C. C. & Fehr, E. (2012). Linking brain structure and activation in temporoparietal junction to explain the neurobiology of human altruism. Neuron 75, 73–9.

Murphy, G. P. & Dudley, S. A. (2009). Kin recognition: Competition and cooperation in Impatiens (Balsaminaceae). Am. J. Bot. 96, 1990–6.

Murphy, R. O. & Ackermann, K. A. (2014). Social value orientation: theoretical and measurement issues in the study of social preferences. Pers. Soc. Psychol. Rev. 18, 13–41.

Nowak, M. A. (2006). Five rules for the evolution of cooperation. Science 314, 1560-3.

Nowak, M. A. (2012). Why we help: Far from being a nagging exception to the rule of evolution, cooperation has been one of its primary architects. Sci. Am. 307, 34–9.

Nowak, M. A. & Sigmund, K. (1998). Evolution of indirect reciprocity by image scoring. Nature 393, 573–7. Peysakhovich, A., Nowak, M. A. & Rand, D. G. (2014). Humans display a 'cooperative phenotype' that is domain general and temporally stable. Nat. Commun. 5, 4939.

- Poldrack, R. A. (2011). Inferring mental states from neuroimaging data: from reverse inference to large-scale decoding. Neuron 72, 692–7.
- Rand, D. G., Kraft-Todd, G. & Gruber, J. (2015). The collective benefits of feeling good and letting go: positive emotion and (dis) inhibition interact to predict cooperative behavior. PLoS One 10, e0117426.
- Rilling, J. K. & Sanfey, A. G. (2011). The neuroscience of social decision-making. Annu. Rev. Psychol. 62, 23–48.
- Riolo, R. L., Cohen, M. D. & Axelrod, R. (2001). Evolution of cooperation without reciprocity. Nature 414, 441–3.

Sanfey, A. G. (2007). Social decision-making: insights from game theory and neuroscience. Science 318, 598–602.

Sanfey, A. G., Rilling, J. K., Aronson, J. A., Nystrom, L. E. & Cohen, J. D. (2003). The neural basis of economic decision-making in the Ultimatum Game. Science 300, 1755–8.

- Schultz, W. (2017). Reward prediction error. Curr. Biol. 27, R369– R371.
- Seip, E. C., van Dijk, W. W. & Rotteveel, M. (2009). On hotheads and Dirty Harries: the primacy of anger in altruistic punishment. Ann. N. Y. Acad. Sci. 1167, 190–6.
- Shackman, A. J., Salomons, T. V., Slagter, H. A., Fox, A. S., Winter, J. J. & Davidson, R. J. (2011). The integration of negative affect, pain and cognitive control in the cingulate cortex. Nat. Rev. Neurosci. 12, 154–67.
- Singer, T., Seymour, B., O'Doherty, J. P., Stephan, K. E., Dolan, R. J. & Frith, C. D. (2006). Empathic neural responses are modulated by the perceived fairness of others. Nature 439, 466–9.
- Strang, S., Gross, J., Schuhmann, T., Riedl, A., Weber, B. & Sack, A. T. (2015). Be nice if you have to – the neurobiological roots of strategic fairness. Soc. Cogn. Affect. Neurosci. 10, 790–6.
- Strobel, A., Zimmermann, J., Schmitz, A., Reuter, M., Lis, S., Windmann, S. & Kirsch, P. (2011). Beyond revenge: neural and genetic bases of altruistic punishment. Neuroimage 54, 671–80.
- Strombach, T., Weber, B., Hangebrauk, Z., Kenning, P., Karipidis, II, Tobler, P. N. & Kalenscher, T. (2015). Social discounting involves modulation of neural value signals by temporoparietal junction. Proc. Natl. Acad. Sci. U. S. A. 112, 1619–24.
- Tusche, A., Bockler, A., Kanske, P., Trautwein, F. M. & Singer, T. (2016). Decoding the Charitable Brain: Empathy, Perspective Taking, and Attention Shifts Differentially Predict Altruistic Giving, J. Neurosci. 36, 4719–32.
- Van Overwalle, F. (2009). Social cognition and the brain: a meta-analysis. Hum Brain Mapp 30, 829–58.
- Wilson, D. S. (1992). On the relationship between evolutionary and psychological definitions of altruism and selfishness. Biol. Philos. 7, 61–68.
- Yamagishi, T., Horita, Y., Mifune, N., Hashimoto, H., Li, Y., Shinada, M., Miura, A., Inukai, K., Takagishi, H. & Simunovic, D. (2012). Rejection of unfair offers in the ultimatum game is no evidence of strong reciprocity. Proc. Natl. Acad. Sci. U. S. A. 109, 20364–8.

Zaki, J., Wager, T. D., Singer, T., Keysers, C. & Gazzola, V. (2016). The Anatomy of Suffering: Understanding the Relationship between Nociceptive and Empathic Pain. Trends Cognit. Sci. 20, 249–59.

Article note: German version available at https://doi.org/10.1515/nf-2017-0047

Bionotes



Prof Dr Sabine Windmann

Psychologisches Institut der Goethe-Universität Frankfurt, Theodor-W.-Adorno Platz 6, 60323 Frankfurt/Main, Germany Phone: +4969-798-35313 Mail: s.windmann@psych.uni-frankfurt.de

Sabine Windmann is a professor of Cognitive Psychology at the Johann-Wolfgang-Goethe University Frankfurt/Main since 2006. She studied Psychology in Gießen and Bonn, obtained her PhD at the University of Trier and her "Habilitation" at the University of Bochum. She spent two years of her post-doctoral research at the University of California San Diego and two more at the University of Plymouth (UK). Her research interests refer to the question of how brain and cognition resolve uncertainty, ambiguity, and conflict, especially in social contexts. She lives in Weinheim/Bergstraße with her husband and her two kids.



Prof Dr Grit Hein

Translational Social Neuroscience Unit, Julius-Maximilians-University Würzburg, Clinic for Psychiatry and Psychosomatics, Margarete-Höppel-Platz 1, D-97080 Würzburg, Germany; Institute for Medical Psychology, Johann Wolfgang Goethe-University Frankfurt, Heinrich Hoffmann Straße 10, D-60528 Frankfurt/Main, Germany Mail: **Hein G@ukw.de**

Grit Hein is a psychologist, neuroscientist and professor of Translational Social Neuroscience at the University of Würzburg. She studied Psychology at the Humboldt-University in Berlin and the City College of New York, and obtained her PhD at the Max-Planck-Institute for Human Cognitive and Brain Sciences in Leipzig. After research visits to Cambridge (England), Frankfurt/Main and Berkeley (USA), she became researcher at the University of Zürich and lecturer at the University of Bern (Switzerland). Her research focuses on the neuronal basis of social motives and its impact on behaviour, the interplay between social motivation and learning, and the motivational deficits of patients with psychological disorders. Grit Hein is married and mother of two sons.

Übersichtsartikel

Siegrid Löwel*, Susanne Dehmel, Kalina Makowiecki und Evgenia Kalogeraki Lebensbedingungen haben einen starken Einfluss auf die Plastizität des Gehirns

https://doi.org/10.1515/nf-2017-0050

Zusammenfassung: Während der Entwicklung führt das Zusammenwirken von Erfahrung und genetisch festgelegter Information zur Ausbildung und Optimierung neuronaler Schaltkreise und Verhaltensweisen. Daher üben Lebensbedingungen einen großen Einfluss auf das Gehirn aus. Bis heute häufen sich Nachweise dafür, dass die Haltung von Tieren in sogenannten "stimulierenden/angereicherten" Käfigen erhebliche Auswirkungen auf das Gehirn auf molekularer, anatomischer und funktionaler Ebene hat, im Vergleich zu Tieren, die in "Standard"käfigen gehalten werden. In unserem Artikel geben wir einen kurzen Überblick dieses Forschungsgebietes und beschreiben die Unterschiede der Forschungsergebnisse auf dem Gebiet der Plastizität des visuellen Systems von Nagern, die in stimulierenden Käfigen gehalten werden im Vergleich zu Nagern aus Standardkäfigen. Außerdem gehen wir kurz auf Studien ein, die in vergleichbarer Weise die Auswirkungen von "angereicherten" Lebensbedingungen bei Menschen untersuchen. Zusammenfassend ist festzustellen, dass Studienergebnisse immer im Kontext mit den Haltungsbedingungen der Versuchstiere gesehen werden müssen.

Schlüsselwörter: Altern; Anreicherung; Augendominanz; Standardkäfig; Sehrinde

Einleitung und Hauptanliegen

Der kanadische Psychologe Donald Hebb ist bekannt durch seine einflussreiche Theorie darüber, wie sich Neurone des Gehirns während des Lernens anpassen, dargelegt in seinem klassischen Werk "The Organization of Behavior" (1949). Hebbs Postulat wird oft mit der Redewendung "neurons wire together if they fire together" (Löwel und Singer, 1992) zusammengefasst. Obwohl weniger bekannt, so ist er auch in unbeabsichtigter Weise ein Gründungsvater der Erforschung des Einflusses von "stimulierenden" Lebensbedingungen auf das Verhalten von Tieren. In den 1940er Jahren nahm er einige Laborratten mit nach Hause und lies seine Kinder mit diesen als Haustiere spielen. Während der Zeit in Hebb's Haus wurden die Haustierratten aus ihren Käfigen genommen und hatten so die Gelegenheit, mit den anderen Haustierratten zu spielen und sich zu sozialisieren. Hebb berichtete anekdotenhaft, dass die Haustierraten gegenüber den Laborratten bei der Lösungsfindung bestimmter Aufgaben überlegen waren (Hebb, 1947). In den 1960er Jahren zeigte der Psychologe Mark Rosenzweig, dass adulte Ratten aus angereicherten/ stimulierenden Käfigen eine um 8% verdickte Großhirnrinde hatten (Rosenzweig et al., 1962). Ungeachtet dieses erstaunlichen Ergebnisses, entging die Vorstellung, dass das Gehirn adulter Ratten plastisch sein könnte (wachsen und sich ändern könnte) – eine Fähigkeit, die nur der Jugend zugestanden wurde - weiterhin der Aufmerksamkeit der Wissenschaft. Erst mit den grundlegenden Experimenten von William T. Greenough in den späten 1960er und 1970er Jahren, die ein erhöhtes Dendritenwachstum in der Sehrinde von Ratten zeigten, die in stimulierenden Käfigen, mit täglichem Austausch von Spielzeugen und wechselnder Position von hölzernen Kletterbrettern gehalten wurden, wurde der Einfluss der Lebensumwelt auf das Gehirn in den Fokus der Aufmerksamkeit gerückt. In der Tat bedeuteten diese bahnbrechenden Ergebnisse einen Paradigmenwechsel: Während man zuvor annahm, dass der Aufbau des Gehirns sehr früh in der Entwicklung und hauptsächlich auf genetischer Information basierend erfolgt, zeigten die neuen Ergebnisse, dass die Lebensum-

^{*}Korrespondenzautor: Siegrid Löwel, Abteilung Systemische Neurobiologie, Johann-Friedrich-Blumenbach-Institut für Zoologie und Anthropologie, Georg-August-Universität Göttingen, Von-Siebold-Str. 6, D-37075 Göttingen; Sonderforschungsbereich 889, Universität Göttingen, D-37075 Göttingen, E-Mail: sloewel@gwdg.de **Evgenia Kalogeraki**, Abteilung Systemische Neurobiologie, Johann-Friedrich-Blumenbach-Institut für Zoologie und Anthropologie, Georg-August-Universität Göttingen, Von-Siebold-Str. 6, D-37075 Göttingen, E-Mail: ekaloge@gwdg.de

Susanne Dehmel, Abteilung Systemische Neurobiologie, Johann-Friedrich-Blumenbach-Institut für Zoologie und Anthropologie, Georg-August-Universität Göttingen, Von-Siebold-Str. 6, D-37075 Göttingen; Sonderforschungsbereich 889, Universität Göttingen, D-37075 Göttingen, E-Mail: sdehmel@gwdg.de

Kalina Makowiecki, Abteilung Systemische Neurobiologie, Johann-Friedrich-Blumenbach-Institut für Zoologie und Anthropologie, Georg-August-Universität Göttingen, Von-Siebold-Str. 6, D-37075 Göttingen, E-Mail: kalina.makowiecki@uni-goettingen.de



Abb. 1: Vergleich unterschiedlicher Maushaltungen aus dem Löwel-Labor: Standardkäfig, Standardkäfig mit Laufrad, stimulierender Käfig ("enriched environment").

welt einen tiefgreifenden Einfluss auf die Ausformung des Gehirns hat (eine kurze historische Übersicht findet man in Markham und Greenough, 2004).

Seit diesen ersten Untersuchungen, gibt es eine riesige und stetig wachsende Anzahl wissenschaftlicher Studien, die den Einfluss von angereicherten Lebensbedingungen auf das Gehirn untersuchen. Eine stimulierende/ angereicherte Lebensumwelt (englisch: enriched environment) wird üblicherweise als "eine Kombination komplexer unbelebter und sozialer Reizung" definiert (Rosenzweig et al., 1962). Während die spezifischen Details einer angereicherten Lebensumwelt für verschiedene Spezies und verschiedene Arbeitsgruppen/Forschungsvorhaben unterschiedlich sind, ist ihnen gemeinsam, dass es erweiterte Möglichkeiten für freiwillige körperliche Betätigung und soziale und kognitive Stimulation gibt. In Bezug auf die Haltung von Nagetieren im Labor sind Standardkäfige relativ klein, üblicherweise transparent und besetzt mit einer kleinen Anzahl von Tieren (bis zu fünf) in einem ansonsten leeren Käfig, mit Holzeinstreu und Wasser und

Futter *ad libitum*. Im Gegensatz dazu sind angereicherte/ stimulierende Käfige (enriched environment, EE) größer, mit einer größeren Anzahl an Tieren besetzt und bieten eine Vielzahl von Stimulationsmöglichkeiten, wie zum Beispiel Laufräder, regelmäßig ausgetauschte Labyrinthe und Spielzeug (Abbildung 1; siehe auch van Praag et al., 2000).

Tiere, die in EE-Käfigen gezüchtet werden oder die dorthin umgesetzt werden, auch wenn es nur für eine kurze Zeitspanne ist, zeigen erhebliche Änderungen im Gehirn auf molekularer, anatomischer und funktionaler Ebene im Vergleich zu Tieren aus Standardkäfigen (ein Übersichtsartikel findet sich bei Sale et al., 2014). Bei Nagern führt die Anreicherung der Lebensumwelt zum Beispiel zu einer geänderten Expression von Signalmolekülen, die eine Schlüsselrolle bei der Regulation der Erregbarkeit und Plastizität des Gehirns spielen (Cancedda et al., 2004), zum Anstieg des Volumens vieler Gehirnareale (Diamond et al., 1964; Beaulieu und Colonnier, 1987), und zu verändertem mütterlichen Verhalten (Sale et al., 2004).

In unserem Artikel möchten wir einen kurzen Überblickt geben über Studien zum Einfluss einer angereicherten/stimulierenden Lebensumwelt auf den altersbedingten Rückgang der Plastizität. Früh im Leben ist das Gehirn außerordentlich plastisch, und Erfahrungen können die Organisation und Funktion neuronaler Schaltkreise leicht verändern. Mit zunehmendem Alter nimmt diese Fähigkeit zu plastischen Veränderungen ab. In unserem Übersichtsartikel werden wir anhand von Studien zum Einfluss einer angereicherten Lebensumwelt auf die Sehrinde von Nagetieren (Ratten, Mäuse), die Bedeutung der Haltungsbedingungen für die Plastizität in verschiedenen Altersabschnitten diskutieren. Dabei zeigen in Standardkäfigen gehaltene Tiere nicht nur eine stark reduzierte neuronale Plastizität, sondern auch einen mit dem Alter schnell fortschreitenden Abfall der Plastizität, der durch Haltung in EE-Käfigen verhindert werden kann.

Die Anreicherung der Lebensumwelt hatte außerdem positive Auswirkungen in Mausmodellen vieler Hirnerkrankungen, wie der Huntington-Krankheit, Multipler Sklerose, Epilepsie, Parkinson-Krankheit, Alzheimer-Krankheit, Schizophrenie, Autismus und Depression (Hannan, 2014; Mo et al., 2015; Fischer, 2015). Obgleich eine detaillierte Diskussion translationaler Aspekte und klinischer Studien über den Rahmen dieses Übersichtsartikels hinausgeht, möchten wir einige Beispiele vergleichbarer Befunde in Studien zur Anreicherung der Lebensumwelt bei gesunden Probanden vorstellen.

Wie auch schon von anderen Autoren festgestellt wurde, ist "angereichert/stimulierend" offensichtlich ein relativer Begriff, und Standardkäfige für die Haltung von Labornagern entsprechen vielmehr einer verarmten, und nicht einer "normalen' Lebensumwelt (Hannan, 2014). Obwohl der Einfluss der Haltungsbedingungen in vorklinischen und translationalen medizinischen Studien üblicherweise berücksichtigt wird, insbesondere bei der Bewertung der Konstruktvalidität von Mausmodellen (ausführliche Übersichten dazu in Tkacs und Thompson, 2006; Burrows und Hannan, 2013; Burrows et al., 2015; Mo et al., 2015), wurde dagegen im Bereich der Grundlagenforschung den Haltungsbedingungen und anderen kontextuellen Faktoren erst in jüngster Zeit Beachtung geschenkt. Wir vertreten die Ansicht, dass es essenziell ist, den Einfluss der Haltungsbedingungen auf "Basis"- oder Kontrolldaten zu berücksichtigen, wenn Daten von Tierversuchsstudien sinnvoll interpretiert werden sollen.

Stimulierende Lebensbedingungen wirken sich auf die Fähigkeit und Schnelligkeit erfahrungsabhängiger Plastizität in der Sehrinde von Nagern aus

Okuläre Dominanz (englisch: ocular dominance) oder Augenpräferenz bezeichnet die relative Stärke neuronaler Antworten in der primären Sehrinde (V1) auf Eingänge eines Auges im Vergleich zu denen des anderen Auges. Die sogenannte "Augendominanzplastizität" in V1 von Säugetieren ist eines der am besten untersuchten Modelle erfahrungsabhängiger Plastizität (Wiesel und Hubel, 1963; Espinosa und Stryker, 2012). Sie stellt auch ein gut charakterisiertes Paradigma dar, mit dem die Auswirkungen einer angereicherten Lebensumwelt auf plastische Veränderungen getestet werden können. Ähnlich wie bei Menschen ist auch die Sehrinde von Nagern aufgeteilt in einen monokularen Anteil, der Eingänge nur vom gegenüberliegenden (kontralateralen) Auge erhält, und in einen binokularen Anteil, der Eingänge von beiden Augen erhält. Die klassischen Experimente von Hubel und Wiesel in den 1960er Jahren bei Katzen zeigten, dass eine Störung der normalen binokularen Seheindrücke nach Verschluss eines Auges (monokulare Deprivation, ein Katarakt-Modell) während einer frühen Phase der postnatalen Entwicklung irreversible Veränderungen der V1 Schaltkreise verursacht. Ebenso ist die neuronale Aktivität in V1 von Nagern normalerweise vom kontralateralen Auge dominiert, jedoch verschiebt sich die Augendominanz nach monokularer Deprivation in Richtung des offenen Auges (Dräger, 1975; Dräger, 1978). Bei Mäusen, die in Standardkäfigen aufgezogen werden, ist die Augendominanzplastizität bei jungen Tieren maximal (postnataler Tag (P) 28; Dräger, 1978; Gordon und Stryker, 1996; Sawtell et al., 2003), und lässt mit zunehmendem Alter nach (Gordon und Stryker, 1996, Cang et al., 2005). Bei erwachsenen (adulten) Mäusen sind signifikante Veränderungen der Augendominanz bis zu einem Alter von etwa 110 Tagen noch möglich, benötigen dafür aber längere Phasen einer monokularen Deprivation (7 Tage im Vergleich zu nur 4 Tagen bei jungen Mäusen) (Sato und Stryker, 2008). Bei noch älteren Standardkäfigtieren konnte selbst eine 14 Tage andauernde monokulare Deprivation keine Veränderung der Augendominanz bewirken (Lehmann und Löwel, 2008; Espinosa und Stryker, 2012; Levelt und Hübener, 2012).

Die Verwendung von stimulierenden Käfigen beeinflusste diese durch Deprivation ausgelösten Veränderungen der Aktivierung von V1 in starkem Maße (Greifzu et al.,



Abb. 2: Die Plastizität des Gehirns nimmt mit dem Alter ab: Eine stimulierende Lebensumwelt kann sowohl der altersabhängigen Abnahme der Plastizität entgegenwirken als auch helfen, Hirnplastizität wiederherzustellen. A: Schema der altersabhängigen Abnahme der Hirnplastizität: Im jungen Gehirn gibt es Phasen stark erhöhter Plastizität. B: Eine stimulierende Lebensumwelt bewahrt eine lebenslange Augendominanzplastizität in der primären Sehrinde (V1) von Mäusen und kann Plastizität auch dann wiederherstellen, wenn die Anreicherung der Lebensbedingungen erst spät erfolgt (nach dem Tag 110). Aktivitätsabhängige Änderungen in der Aktivierung von V1 wurden durch optisches Ableiten intrinsischer Signale visualisiert, nach Reizung des gegenüberliegenden (kontralateralen) oder ipsilateralen Auges vor (obere Reihe) und nach Deprivation eines Auges (untere Reihe). Grauwertkodierte Aktivitätskarten aus dem binokularen Bereich von V1 sind dargestellt: Dunklere Bereiche entsprechen einer stärkeren Aktivierung der Sehrinde. Zusätzlich sind zweidimensionale Augendominanzkarten (OD-map) und das Histogramm der Augendominanzwerte (OD-index) abgebildet. Vor der Deprivation (der schwarze Punkt markiert das deprivierte Auge) ist die Aktivitätsregion in V1 sowohl bei Mäusen aus Standardkäfigen (links) als auch bei Tieren aus stimulierenden Käfigen (rechts) nach visueller Reizung des kontralateralen (contra) Auges dunkler als nach Reizung des ipsilateralen (ipsi) Auges, die zweidimensionale Augendominankarte zeigt warme Farben (rot repräsentiert positive, blau negative Augendominanzwerte) und der mittlere OD-index ist positiv, was zeigt, dass die Aktivität in der Sehriinde vom kontralateralen Auge dominiert wird. Nach Deprivation des kontralateralen Auges verändert sich die Augendominanz in Richtung des offenen (ipsilateralen) Auges nur bei den Tieren aus stimulierenden Käfigen, aber nicht bei adulten Standardkäfigmäusen: Kältere Farben herrschen jetzt in der Augendominanzkarte vor und der OD-index ist reduziert (blaue Pfeile). Bitte beachten Sie, dass die abgebildete Aktivitätskarte nach monokularer Deprivation (unten rechts) von einer 922 Tage alten Maus (aus einem stimulierenden Käfig) stammt, die trotz ihres hohen Alters immer noch Augendominanzplastizität zeigte. Verändert nach Greifzu et al. (2014; 2016).

2014) (Abbildung 2). In einer ersten Studie verglichen wir Mäuse aus Standard- bzw. stimulierenden Käfigen bis zu einem Alter von ~200 Tagen. Im Unterschied zu Mäusen aus Standardkäfigen, die im Alter von >130 Tagen keine Augendominanzplastizität mehr zeigten, wiesen selbst die ältesten Mäuse aus den stimulierenden Käfigen noch deutliche Aktivitätsänderungen in V1 und damit Plastizität nach einer monokularen Deprivation von 7 Tagen auf. Da ein Alter von 200 Tagen für eine Maus nicht wirklich ,betagt' ist, testeten wir im Anschluss noch ältere Tiere und stellten überraschenderweise fest, dass die mit optischen Methoden gemessene Augendominanzplastizität bei den Mäusen aus stimulierenden Käfigen *lebenslang* erhalten bleibt (Greifzu et al., 2016). Bemerkenswerterweise konnte auch ein Umsetzen von Mäusen aus einem Standardkäfig in einen stimulierenden Käfig in einem fortgeschrittenen Alter (nach 110 Tagen) die Fähigkeit zur Plastizität der Augendominanz wiederherstellen: Selbst die älteste untersuchte Maus (922 Tage alt) zeigte noch plastische Veränderungen der V1 – Aktivität (Abbildung 2, rechts unten) (Greifzu et al., 2014; Greifzu et al., 2016).

Ein weiteres altersabhängiges Merkmal der Augendominanzplastizität ist, dass ältere Mäuse aus Standardkäfigen dafür eine länger anhaltende monokulare Deprivation benötigen im Vergleich zu jüngeren Tieren. Während junge Mäuse aus Standardkäfigen bereits nach 4 Tagen monokularer Deprivation eine Veränderung der Augendominanz zeigen, sind für ältere Tiere mindestens 7 Tage nötig, um eine gleichstarke Verschiebung der Augendominanz zu erzeugen, gemessen mit optischen und elektrophysiologischen Messmethoden (Gordon und Stryker, 1996; Lehmann und Löwel, 2008; Sato und Stryker, 2008). Und wie sieht es bei Mäusen aus stimulierenden Käfigen aus? Wir konnten kürzlich zeigen, dass die erfahrungsabhängigen Aktivitätsänderungen in V1 bei diesen Mäusen bereits nach zwei Tagen monokularer Deprivation visualisierbar waren, und dies sogar bei allen getesteten Altersstufen (bis zum Alter von 283 Tagen), was nahelegt, dass die Anreicherung der Lebensumwelt diese schnelle Plastizität in jedem Alter ermöglicht. Bei einigen jungen Mäusen aus stimulierenden Käfigen war eine Plastizität der Augendominanz sogar schon nach einem Tag monokularer Deprivation messbar (Kalogeraki et al., 2017). Diese Daten verdeutlichen, dass die Haltungsbedingungen nicht nur auf die Fähigkeit zur erfahrungsbedingten Plastizität in der Sehrinde einwirken, sondern auch deren Geschwindigkeit beeinflussen; es ist deshalb möglich, dass die Standardkäfighaltung die erfahrungsabhängige Plastizität neuronaler Schaltkreise stark verlangsamt.

Während die Plastizität generell mit dem Alter abnimmt, ist sie zusätzlich auch nach Gehirnverletzungen beeinträchtigt. Beispielsweise zeigen adulte Mäuse aus Standardkäfigen nach kleinen Schlaganfallläsionen in Hirnrindenregionen außerhalb der Sehrinde keine Augendominanzplastizität mehr: Dies gilt für Läsionen in der primären Fühlrinde (somatosensorischer Kortex) (Greifzu et al., 2011, Greifzu et al., 2012) oder auch für Läsionen im noch weiter von V1 entfernten motorischen Kortex (Pielecka-Fortuna et al., 2015). Interessanterweise war dies nicht der Fall, wenn wir Mäuse aus stimulierenden Käfigen untersuchten: Augendominanzplastizität blieb bei diesen Tieren nicht nur bis in ein höheres Alter erhalten, sondern auch nach einem Schlaganfall in der Fühlrinde (Greifzu et al., 2014). Im nächsten Schritt überprüften wir, ob auch junge Mäuse (aus Standardkäfigen) weniger durch einen Schlaganfall im somatosensorischen Kortex beeinträchtigt sind. Dies war in der Tat der Fall: junge Standardkäfigmäuse zeigten weiterhin Plastizität in ihrer Sehrinde, wie dies bei Tieren ohne Läsion der Fall ist. Somit sind Mäuse vor (zumindest einigen) schlaganfallbedingten Beeinträchtigungen ihrer Hirnplastizität geschützt, wenn sie entweder jung oder in stimulierenden Käfigen aufgewachsen sind. Mit anderen Worten zeigen adulte Mäuse eine beeinträchtigte Augendominanzplastizität nach Schlaganfall *nur*, wenn sie in der verarmten Lebensumwelt von Standardkäfigen leben.

Was können wir aus diesen Beobachtungen schlussfolgern? Da das Halten von Mäusen in weniger verarmten bzw. stimulierenden Käfigen deren Hirnplastizität bis ins hohe Alter und sogar nach Schlaganfallläsionen bewahrt, ist unserer Meinung nach die angemessenste Schlussfolgerung aus den vorhandenen Daten, dass sich Standardkäfighaltung stark nachteilig auf Hirnplastizität auswirkt und zu einer rapiden Abnahme der Augendominanzplastizität mit dem Alter führt.

Wie verstärkt eine stimulierende Lebensumwelt Plastizität?

Eine wichtige Frage ist es, ob der Augendominanzplastizität bei Tieren aus stimulierenden Käfigen im Vergleich zu jungen Tieren aus verarmten Standardkäfigen gemeinsame oder unterschiedliche Wirkmechanismen zugrunde liegen. Die Balance zwischen neuronaler Erregung und Hemmung ist ein Hauptunterschied zwischen juvenilen und adulten Tieren aus Standardkäfigen, und der Reifung inhibitorischer (hemmender) Schaltkreise wird eine wichtige Rolle bei den altersbedingten Veränderungen der Plastizität zugeschrieben (Hensch, 2005). So führt beispielweise bei jungen Mäusen aus Standardkäfigen eine pharmakologisch gesteigerte Hemmung zu einem vorzeitigem Verlust der Plastizität in der Sehrinde, wohingegen in umgekehrter Weise eine Reduktion der Hemmung die Augendominanzplastizität bei adulten Tieren begünstigt (Maya-Vetencourt et al., 2008; Harauzov et al., 2010; Morishita et al., 2010). Dies legt nahe, dass ein niedrigeres Niveau an Hemmung Plastizität erlauben könnte und dass eine Reduktion der Hemmung eine Grundvoraussetzung für die Expression von Plastizität bei Erwachsenen ist. Diese Hypothese wird durch den Befund gestützt, dass

das Niveau der intrakortikalen Hemmung in V1 bei adulten Mäusen (>130 Tage) aus stimulierenden Käfigen genauso niedrig war wie in jungen Mäusen aus Standardkäfigen (Greifzu et al., 2014). Gleichermaßen ging bei Ratten eine durch eine stimulierende Lebensumwelt induzierte Plastizität (nach langanhaltender monokularer Deprivation) mit einer Erniedrigung der extrazellulären GABA-Konzentration einher, was auf eine Reduktion der Hemmung hinweist (Sale et al., 2007, Baroncelli et al., 2010).

Allerdings gibt es Hinweise darauf, dass die Effekte durch Anreicherung der Lebensumwelt nicht einfach eine Reaktivierung eines jugendlichen Status des Gehirns sind. So gibt es epigenetische und sogar generationsübergreifende Auswirkungen einer stimulierenden Lebensumwelt auf die Ausprägung der Plastizität: Beispielsweise haben Knockout-Mäuse (ras-grf-/-) eine gestörte Langzeitpotenzierung im Hippocampus, wenn sie in Standardkäfigen gehalten werden; dieser Phänotyp ist aber verschwunden nachdem die Mäuse für nur zwei Wochen in stimulierenden Käfigen gehalten wurden, und der Effekt der Anreicherung wurde sogar auf den wieder in Standardkäfigen herangewachsenen Nachwuchs übertragen (Arai et al., 2009; Arai und Feig, 2011). Weitere Veränderungen, die mit einer Anreicherung der Lebensumwelt einhergehen, wurden ebenso mit der Verstärkung der Plastizität adulter Nager in Zusammenhang gebracht: Eine stimulierende Lebensumwelt veränderte die Expression verschiedener, bedeutender Signalfaktoren, die bekanntermaßen kortikale Aktivität und Plastizität beeinflussen, darunter der brain-derived neurotrophic factor (Falkenberg et al., 1992; Ickes et al., 2000; Cancedda et al., 2004; Sale et al., 2004), Serotonin (Baroncelli et al., 2010), der nerve growth factor (Mohammed et al., 1993; Pham et al., 1999), und der insulin-like growth factor (IGF; Carro et al., 2000; Ciucci et al., 2007).

Eine angereicherte Lebensumwelt kombiniert motorische, soziale, kognitive, und multisensorische Stimulation und übt dadurch einen globalen Einfluss auf das Gehirn aus (van Praag et al., 2000). Immer mehr Befunde weisen darauf hin, dass sogenannte primär sensorische Hirnrindenareale multimodale Eingänge über kortiko-kortikale Netzwerke erhalten und verarbeiten (Ghazanfar und Schroeder, 2006; Kayser und Logothetis, 2007; Driver und Noesselt, 2008; Henschke et al., 2017). Folglich beeinflusst die Anreicherung der Lebensumwelt neuronale Aktivität und Plastizität in mehreren kortikalen und subkortikalen Gehirnbereichen gleichzeitig und verändert kortiko-kortikale Netzwerkinteraktionen auch über lokale Aktivitäten hinaus. Beispielsweise war bei in stimulierenden Käfigen gehaltenen Mäusen die Kopplung lokaler Feldpotenziale (LFPs) zwischen der Sehrinde und dem Motorkortex reduziert, während die Tiere einen Käfig erkundeten, und zwar in Zeitfenstern, die auf eine Dekorrelation der direkten monosynaptischen Verbindungen zwischen den beiden Arealen hinweist. Diese Dekorrelation könnte bedeuten, dass sich das Gehirn der bereicherten Mäuse während der Exploration in einem aktiveren und stärker stimulierten Zustand befindet (Di Garbo et al., 2011). Als weiterer Hinweis auf die Bedeutung von Netzwerkinteraktionen für Plastizität verhinderte eine angereicherte Lebensumwelt zum Beispiel Begleiterscheinungen des Alterungsprozesses, die bei Mäusen aus Standardkäfigen auftreten, wie eine Verschiebung des LFP-Spektrums und eine Dekorrelation zwischen LFPs des primären auditorischen Kortex und V1 (Mainardi et al., 2014).

Die durch eine Anreicherung der Lebensumwelt ausgelöste Plastizität ist nicht zwangsläufig modalitätsspezifisch. In der Tat benötigt Sehrindenplastizität keine visuelle Anreicherung per se. Ratten, die in Dunkelheit in einer angereicherten Lebensumwelt aufgezogen wurden, entwickelten normale Sehschärfe, während Ratten, die in Standardkäfigen in Dunkelheit aufgezogen wurden, eine verminderte Sehschärfe zeigten (Bartoletti et al., 2004). Des Weiteren zeigten Rattenwelpen, die eine Körpermassage erhielten (ohne weitere Formen der Lebensumweltanreicherung) eine beschleunigte Entwicklung der Sehschärfe, begleitet von einem Anstieg der IGF-Expression in verschiedenen Gehirnarealen, ein Effekt, der auch bei Mehrkomponentenanreicherung zu beobachten war (Guzzetta et al., 2009). Diese Ähnlichkeit könnte von direkten Verbindungen zwischen den Hirnarealen, die durch einzelne Komponenten der Anreicherung der Lebensumwelt (z. B. Körpermassage) stimuliert werden, herrühren, und/ oder durch konvergente Effekte verschiedener Anreicherungskomponenten der Lebensumwelt auf gemeinsam benutzte molekulare Signalwege (Maya-Vetencourt and Origlia, 2012; Vivar et al., 2013).

Auswirkungen einer angereicherten Lebensumwelt wurden auch in anderen Sinnesmodalitäten beobachtet. Im auditorischen System bewirkte eine Anreicherung der Lebensumwelt gepaart mit passiver akustischer Stimulation einen Anstieg der Antwortstärke und ein Absenken der Antwortschwelle von Neuronen der Hörrinde (e.g. Dinse, 2004; Engineer et al., 2004), und eine veränderte zeitliche Informationsverarbeitung und räumliche Abbildung des Schalles (Percaccio et al., 2005; Kilgard et al., 2007; Cai et al.,2009; Cai et al., 2010; Jakkamsetti et al., 2012). Eine akustische Anreicherung der Lebensumwelt förderte außerdem eine Erholung von früher lärminduzierter auditorischer Fehlfunktion (Zhu et al., 2014; Jiang et al., 2015; Sturm et al., 2017), und es wurde kürzlich auch gezeigt, dass eine längerfristige körperliche Betätigung das Voranschreiten des altersbedingten Hörverlustes verlangsamen kann (Han et al., 2016). Desgleichen wurden auch plastizitätsfördernde Auswirkungen einer Anreicherung der Lebensumwelt für den somatosensorischen Kortex gezeigt (e.g. Coq und Xerri, 1998; Florence et al., 2001; Godde et al., 2002; Bourgeon et al., 2004; Polley et al., 2004; Landers et al., 2011).

Sind alle Komponenten der stimulierenden Käfige notwendig, um die Plastizität zu erhalten?

Wie oben bereits erwähnt, beinhaltet das Konzept der angereicherten Lebensumwelt die Kombination von physischer Aktivität, sozialer und kognitiver Stimulation. Die relative Bedeutung jeder einzelnen Komponente für die nach Anreicherung induzierten Veränderungen hängt vom jeweils betrachteten Ergebnis und dem spezifischen experimentellen Modell ab, was auf vielfache Wirkmechanismen und höchstwahrscheinlich kombinatorische Effekte hinweist (Hannan, 2014). Obwohl schwer abgrenzbar, scheinen die sozialen Komponenten der Lebensumweltanreicherung eine weniger bedeutende Rolle für die Plastizität der Sehrinde von Nagern zu spielen - im Vergleich zu visuellen Komponenten oder physischer Aktivität. Obwohl sich Einzelhaltung nachteilig auf Plastizität von Mäusen auswirkte (Balog et al., 2014), war eine Erhöhung der Gruppengröße (überwiegend eine soziale "Anreicherung") nicht ausreichend, um die Auswirkungen der Plastizität bei Ratten zu verändern (Rosenzweig et al., 1978; Baroncelli et al., 2012). Im Gegensatz dazu stellte die Beschäftigung mit einer visuellen Lernaufgabe (was einer sensorischen, kognitiven und motorischen Reizung entspricht, ohne soziale Aspekte) die Sehschärfe amblyoper Ratten wieder her (Baroncelli et al., 2012). In ähnlicher Weise führte bei amblyopen Mäusen eine Kombination von körperlicher Aktivität und visueller Stimulation zu einer schnelleren Wiederherstellung der Sehschärfe (Kaneko und Stryker, 2014). Allerdings konnte auch alleinige visuelle Anreicherung der Lebensumwelt die Augendominanzplastizität bei in Standardkäfigen gehaltenen Mäusen fördern (Matthies et al., 2013).

Des Weiteren scheint auch freiwillige physische Aktivität einen entscheidenden Beitrag für die durch die stimulierenden Haltungsbedingungen verursachten Änderungen der Plastizität zu leisten: Das Hinzufügen eines Laufrades zu einem (leicht größeren) Standardkäfig reichte aus, um die Augendominanzplastizität sowohl bis ins hohe Alter zu bewahren, als auch sie bei gealterten Mäusen und nach einem Schlaganfall wiederherzustellen (Kalogeraki et al., 2014; Kalogeraki et al., 2016). Beachtenswert ist hierbei, dass das Benutzen eines Laufrades auch erst *nach* Auftreten des Schlaganfalles ausreichend war, um die Augendominanzplastizität in V1 der Mäuse zu reaktivieren. Demnach förderte freiwilliges Laufen alleine bereits effektiv die Plastizität in der Sehrinde adulter Mäuse, auch wenn erst spät damit begonnen wurde. Laufen ist ein besonders interessanter Parameter, weil es nicht nur die Plastizität und Bildung neuer Zellen im Gehirn fördert, sondern weil es auch nachweislich die Aufmerksamkeit zum Beispiel für visuelle Stimuli verändert (Stryker, 2014; Fu et al., 2015; Pakan et al., 2016; Cooper et al., 2017).

Die Plastizität des menschlichen Gehirns ähnelt den Effekten einer stimulierenden Lebensumwelt, die in Tierstudien gezeigt wurden

Die Förderung der Plastizität durch stimulierende Lebensbedingungen und durch freiwillige physische Aktivität in Tierstudien erinnert an die positiven Effekte von physischer Aktivität oder einem "aktiveren Lebensstil" bei erwachsenen oder älteren Menschen. Obwohl es schwieriger ist, genau zu definieren, welche Komponenten einer angereicherten Lebensumwelt notwendig sind, um die Plastizität des menschlichen Gehirns zu fördern, gibt es eine große Anzahl von Ergebnissen aus Humanstudien, die in auffälliger Weise den Ergebnissen von Tierstudien ähneln (Übersichten in Hertzog et al., 2008; Hotting und Röder, 2013; Voss et al., 2013). Beispielsweise wurde für gesunde, 65-84 Jahre alte Probanden gezeigt, dass Tanzen, welches eine Kombination von physischer Aktivität, sozialer Interaktion, sensorischer und kognitiver Stimulation ist, die Leistungen in einer Reihe von kognitiven, taktilen und motorischen Aufgaben erhöht (Kattenstroth et al., 2013; Dinse, 2016).

Ebenso wurde gezeigt, dass bei älteren Erwachsenen Änderungen der körperlichen Fitness nach Training auf stationären Fahrrädern mit höherer reizspezifischer Aktivierung in der Sehrinde korrelierten, die mit kognitiven Fähigkeiten assoziiert ist und typischerweise während des Alterns abnimmt (Kleemeyer et al., 2017). Eine weitere Studie identifizierte regelmäßige physische Aktivität als eine präventive Maßnahme gegen eine altersbedingte Verschlechterung der Geruchsdetektionsschwelle (Schubert et al., 2017) und die Alzheimer-Krankheit (Erickson et al.,

DE GRUYTER



Abb. 3: Treiben Sie Sport, treffen Sie Freunde: Es wurde wiederholt nachgewiesen, dass ein aktiver Lebensstil sowohl einem altersabhängigem Abbau kognitiver, sensorischer und motorischer Leistungen entgegenwirken, als auch therapeutisch wirksam sein kann, indem er positive Effekte bei einer Reihe von neurodegenerativen Erkrankungen bewirkt. Bildquelle (oben links): www.jazzmad.co.uk/learn-to-swingdance/. Untere Grafiken: Sechs Monate Tanzen (eine Stunde/Woche) verbesserte die Körperhaltung, sensomotorische und kognitive Leistungen älterer Menschen (Abbildung verändert nach Kattenstroth et al., 2013): Gemittelte Indizes, die individuelle Leistungen der Probanden der Tanzgruppe (grün) und der Kontrollgruppe (grau) vor (vorher, hellere Farbe) und nach (nachher, dunklere Farbe) einer sechs-monatigen Zeitspanne mit oder ohne Tanzen charakterisieren. Um die Leistungen über alle Tests und Probanden vergleichen zu können, wurden die normalisierten Leistungsindizes für alle Probanden und jeden Test wie folgt berechnet: (wp-ip)/(wp-bp), wobei wp der schlechtesten Leistung aller Probanden, ip der individuellen Leistung, und bp der besten Leistung aller Probanden entspricht. Die beste ip ist 1, die schlechteste 0. Indizes wurden danach über alle zu einem Bereich gehörenden Tests gemittelt, wie oben beschrieben. Tasten (p≤0.001) umfasst Tastschwelle, Zweipunktdiskrimination und haptische Objekterkennung. Reaktionszeiten (p≤0.001) beinhaltet Multiple-Choice-Reaktionszeiten für die linke und rechte Hand und Reaktionszeitanalysen. Kognition (p≤0.001) umfasst den geriatrischen Konzentrationstest (AKT), Ravens Standard Progressiven Matrizentest (RSPM), das Frankfurter Aufmerksamkeitsinventar (FAIR), und den Non-Verbalen Lerntest (NVLT). Körperhaltung (p=0.001) beinhaltet Haltungs- und Gleichgewichtsleistungen bei sieben statischen und dynamischen Tests auf einer Messplattform. Die vertikalen Balken zeigen den Standardfehler des Mittelwerts. Sternchen markieren signifikante Unterschiede vor und nach der Tanzintervention oder nach sechs Monaten ohne Tanzen. Sogar eine moderate Tanzzeit konnte einer großen Menge altersabhängiger Verschlechterungen entgegenwirken. Mehr Details finden sich in Kattenstroth et al. (2013).

2012; Santos-Lozano et al., 2016). Schließlich ist zeitlich reglementiertes Videospielen eine Form der Anreicherung der Lebensumwelt für Menschen, da es intensive visuelle Stimulation und sensomotorische Integration mit kognitiver Reizung und einer Belohnung für das Erreichen des Spielziels kombiniert. Sowohl Action- als auch Nicht-Actionspiele verbesserten nicht nur visuelle Fähigkeiten wie Kontrastsensitivität, Sehschärfe und räumliches Sehen, sondern verbesserten auch Lernen, Aufmerksamkeit und kognitive Fähigkeiten bei nicht direkt mit dem Spiel verbundenen Aufgaben und sind daher ein vielversprechendes Instrument zur Steigerung der Plastizität bei gesunden, älteren Erwachsenen und zur Verbesserung des Sehens bei amblyopen Patienten (Li et al., 2009; Li et al., 2011; Bavelier et al., 2012; Stryker und Löwel, 2017). Maßnahmen basierend auf einer Anreicherung der Lebensumwelt haben sich auch als wirkungsvoll erwiesen bei der Behandlung vieler Krankheiten, wie Depression, Schizophrenie und Autismus, die mit einer gewissen "Selbst-Deprivation' einhergehen (das heißt, mit sozialem Rückzug, Überempfindlichkeit und Vermeidungsreaktionen gegenüber sensorischen Reizen, verminderter Neigung zur Suche nach Neuem) (Mabunga et al., 2015). Diese Befunde aus Tierstudien ergänzend, besteht in Altenpflegeeinrichtungen ein erhöhtes Bewusstsein für die positiven Auswirkungen auf die mentale und physische Gesundheit, die mit zusätzlichen Aktivitäten zur Förderung der sozialen Interaktion, physischen Aktivität und kognitiven/sensorischen Stimulation erzielt wird, im Gegensatz zur bloßen Befriedigung der Grundbedürfnisse.

Zusammenfassend verdeutlicht die bestehende Literatur den großen Einfluss der Lebensumwelt auf die Plastizität und Leistungsfähigkeit des gesunden und erkrankten oder alternden Gehirns sowohl bei Tiermodellen als auch beim Menschen. Deshalb ist es für die Interpretation und zum Vergleich von Tierstudien zur Plastizität des Gehirns von essenzieller Bedeutung, sämtliche Details der Haltung zu benennen. Angesichts der Tatsache, dass auch kurzzeitige und nur zeitweilige Anreicherung der Lebensumwelt einen deutlichen Einfluss auf Hirnplastizität haben, müssen des Weiteren Verfahren wie Habituation, Training und Verhaltensversuche als eine Form von Anreicherung bewertet und dementsprechend beschrieben werden. Es ist deutlich geworden, dass für die Untersuchung der "normalen' Prozesse der Plastizität in einem Tiermodell eines gesunden Gehirns, eine angereicherte/ stimulierende Lebensumwelt den natürlichen Lebensbedingungen wesentlich näher kommt und damit eine überlegene Validität hat. Schließlich sollte die Haltung von Versuchstieren in Standardkäfigen bewusster als die stark verarmte Lebensumwelt behandelt werden, die sie darstellt, mit allen bekannten Konsequenzen von Deprivation auf die Funktionsfähigkeit und Plastizität des Gehirns.

Danksagung: Die Autorinnen danken allen Kolleginnen und Kollegen, mit denen sie im Rahmen der hier vorgestellten Projekte zusammengearbeitet haben, insbesondere Drs. Franziska Greifzu and Justyna Pielecka-Fortuna. Besonderer Dank geht an Prof. Dr. Hubert Dinse für die Graphiken der Abbildung 3, an Simone Kleinhans für das Korrekturlesen der deutschen Fassung, und an Matthias Schink für seine Betreuung unserer Tierkolonie. Ein Teil der hier vorgestellten Arbeiten wurden gefördert durch das Bundesministerium für Bildung und Forschung (BMBF) 01GQ0921 und 01GQ0810 und durch Mittel der Deutschen Forschungsgemeinschaft (DFG) über den Sonderforschungsbereich 889 "Zelluläre Mechanismen sensorischer Verarbeitung" an SL (Projekt B5); wir bedanken uns auch für Unterstützung durch das Dorothea Schlözer Programm der Universität Göttingen (KM).

Literatur

- Arai, J. A., Li, S., Hartley, D. M. and Feig, L. A. (2009). Transgenerational rescue of a genetic defect in long-term potentiation and memory formation by luvenile enrichment. J. Neurosci. 29, 1496–1502.
- Arai, J. A. and Feig, L. A. (2011) Long-lasting and transgenerational effects of an environmental enrichment on memory formation. Brain Res. Bull. 85, 30–5.
- Balog, J., Matthies, U., Naumann, L., Voget, M., Winter, C. and Lehmann, K. (2014). Social experience modulates ocular dominance plasticity differentially in adult male and female mice. Neuroimage. 103, 454–461.
- Baroncelli, L., Bonaccorsi, J., Milanese, M., Bonifacino, T., Giribaldi, F., Manno, I., Cenni, M. C., Berardi, N., Bonanno, G., Maffei, L. and Sale, A. (2012). Enriched experience and recovery from amblyopia in adult rats: Impact of motor, social and sensory components. Neuropharmacol. 62, 2388–2397.
- Baroncelli, L., Sale, A., Viegi, A., Maya-Vetencourt, J. F., De Pasquale, R., Baldini, S. and Maffei, L. (2010). Experience-dependent reactivation of ocular dominance plasticity in the adult visual cortex. Exp. Neurol. 226, 100–109.
- Bartoletti, A., Medini, P., Berardi, N. and Maffei, L. (2004). Environmental enrichment prevents effects of dark-rearing in the rat visual cortex. Nat. Neurosci. 7, 215–216.
- Bavelier, D., Green, C. S., Pouget, A. and Schrater, P. (2012). Brain plasticity through the life span: learning to learn and action video games. Annu. Rev. Neurosci. 35, 391–416.
- Beaulieu, C. and Colonnier, M. (1987). Effect of the richness of the environment on the cat visual cortex. J. Comp. Neurol. 266, 478–494.
- Bourgeon, S., Xerri, C. and Coq, J. O. (2004). Abilities in tactile discrimination of textures in adult rats exposed to enriched or impoverished environments. Behav. Brain Res. 153, 217–231.
- Burrows, E. L. and Hannan, A. J. (2013). Characterizing social behavior in genetically targeted mouse models of brain disorders. Methods Mol. Bio. 1017, 95–104.
- Burrows, E. L., McOmish, C. E., Buret, L. S., Van den Buuse, M. and Hannan, A. J. (2015). Environmental enrichment ameliorates behavioral impairments modeling schizophrenia in mice lacking metabotropic glutamate receptor 5. Neuropsychopharmacol. 40, 1947–1956.

- Cai, R., Guo, F., Zhang, J., Xu, J., Cui, Y. and Sun, X. (2009). Environmental enrichment improves behavioral performance and auditory spatial representation of primary auditory cortical neurons in rat. Neurobiol. Learn. Mem. 91, 366–376.
- Cai, R., Zhou, X., Guo, F., Xu, J., Zhang, J. and Sun, X. (2010).
 Maintenance of enriched environment induced changes of auditory spatial sensitivity and expression of GABAA, NMDA, and AMPA receptor subunits in rat auditory cortex. Neurobiol. Learn. Mem. 94, 452–460.
- Cancedda, L., Putignano, E., Sale, A., Viegi, A., Berardi, N. and Maffei, L. (2004). Acceleration of visual system development by environmental enrichment. J. Neurosci. 24, 4840–4848.
- Cang, J. H., Kalatsky, V. A., Löwel, S. and Stryker, M. P. (2005). Optical imaging of the intrinsic signal as a measure of cortical plasticity in the mouse. Vis. Neurosci. 22, 685–691.
- Carro, E., Nuñez, A., Busiguina, S. and Torres-Aleman, I. (2000). Circulating insulin-like growth factor I mediates effects of exercise on the brain. J. Neurosci. 20, 2926–2933.
- Ciucci, F., Putignano, E., Baroncelli, L., Landi, S., Berardi, N. and Maffei, L. (2007). Insulin-like growth factor 1 (IGF-1) mediates the effects of enriched environment (EE) on visual cortical development. PLoS One 2, e475.
- Cooper, C., Moon, H.Y. and van Praag, H. (2017). On the run for hippocampal plasticity. Cold Spring Harb. Perspect. Med. 11. pii: a029736. doi: 10.1101/cshperspect.a029736. [Epub ahead of print].
- Coq, J. O. and Xerri, C. (1998). Environmental enrichment alters organizational features of the forepaw representation in the primary somatosensory cortex of adult rats. Exp. Brain Res. 121, 191–204.
- Di Garbo, A., Mainardi, M., Chillemi, S., Maffei, L. and Caleo, M. (2011). Environmental enrichment modulates cortico-cortical interactions in the mouse. PLoS One 6, e25285.
- Diamond, M. C., Krech, D. and Rosenzweig, M. R. (1964). The effects of an enriched environment on the histology of the rat cerebral cortex. J. Comp. Neurol. 123, 111–119.
- Dinse, H. R. (2004). Sound case for enrichment. J. Neurophysiol. 92, 36–37.
- Dinse, H. R. (2016). Bereichernde Umgebung Tanzen im Alter aus Sicht der Neurowissenschaften. Kulturräume+: Kubia 10, 13–17.
- Dräger, U. C. (1975). Receptive fields of single cells and topography in mouse visual cortex. J. Comp. Neurol. 160, 269–289.
- Dräger, U. C. (1978). Observations on monocular deprivation in mice. J. Neurophysiol. 41, 28–42.
- Driver, J. and Noesselt, T. (2008) Multisensory interplay reveals crossmodal influences on 'sensory-specific' brain regions, neural responses, and judgments. Neuron. 57, 11–23.
- Engineer, N. D., Percaccio, C. R., Pandya, P. K., Moucha, R., Rathbun, D. L. and Kilgard, M. P. (2004). Environmental enrichment improves response strength, threshold, selectivity, and latency of auditory cortex neurons. J. Neurophysiol. 92, 73–82.
- Erickson, K. I., Weinstein, A. M. and Lopez, O. L. (2012). Physical activity, brain plasticity, and Alzheimer's disease. Arch. Med. Res. 43, 615–621.
- Espinosa, J. S. and Stryker, M. P. (2012). Development and plasticity of the primary visual cortex. Neuron 75, 230–249.
- Falkenberg, T., Mohammed, A. K., Henriksson, B., Persson, H., Winblad, B. and Lindefors, N. (1992). Increased expression of brain-derived neurotrophic factor mRNA in rat hippocampus

is associated with improved spatial memory and enriched environment. Neurosci. Lett. 138, 153–156.

- Fischer, A., Sananbenesi, F., Wang, X., Dobbin, M. and Tsai, L.-H. (2007). Recovery of learning and memory is associated with chromatin remodelling. Nature 447, 178–182.
- Fischer, A. (2016) Environmental enrichment as a method to improve cognitive function. What can we learn from animal models? Neuroimage 131, 42–7.
- Florence, S. L., Boydston, L. A., Hackett, T. A., Lachoff, H. T., Strata, F. and Niblock, M. M. (2001). Sensory enrichment after peripheral nerve injury restores cortical, not thalamic, receptive field organization. Europ. J. Neurosci. 13, 1755–1766.
- Fu, Y., Kaneko, M., Tang, Y., Alvarez-Buylla, A. and Stryker, M. P. (2015). A cortical disinhibitory circuit for enhancing adult plasticity. eLife 4, e05558.
- Ghazanfar, A. A. and Schroeder, C. E. (2006) Is neocortex essentially multisensory? Trends Cogn. Sci. 10, 278–285.
- Godde, B., Berkefeld, T., David-Jürgens, M. and Dinse, H. R. (2002). Age-related changes in primary somatosensory cortex of rats: evidence for parallel degenerative and plastic-adaptive processes. Neurosci. Biobehav. Rev. 26, 743–752.
- Gordon, J. A. and Stryker, M. P. (1996). Experience-dependent plasticity of binocular responses in the primary visual cortex of the mouse. J. Neurosci. 16, 3274–3286.
- Greifzu, F., Kalogeraki, E. and Löwel, S. (2016). Environmental enrichment preserved lifelong ocular dominance plasticity, but did not improve visual abilities. Neurobiol. Aging 41, 130–137.
- Greifzu, F., Pielecka-Fortuna, J., Kalogeraki, E., Krempler, K., Favaro, P. D., Schlüter, O. M. and Löwel, S. (2014). Environmental enrichment extends ocular dominance plasticity into adulthood and protects from stroke-induced impairments of plasticity. Proc. Natl. Acad. Sci. U.S.A. 111, 1150–1155.
- Greifzu, F., Schmidt, S., Schmidt, K. F., Kreikemeier, K., Witte, O. W. and Löwel, S. (2011). Global impairment and therapeutic restoration of visual plasticity mechanisms after a localized cortical stroke. Proc. Natl. Acad. Sci. U.S.A. 108, 15450–15455.
- Greifzu, F., Wolf, F. and Löwel, S. (2012). Network influences on cortical plasticity. e-Neuroforum 3, 41–48.
- Guzzetta, A., Baldini, S., Bancale, A., Baroncelli, L., Ciucci, F., Ghirri, P., Putignano, E., Sale, A., Viegi, A., Berardi, N., Boldrini, A., Cioni, G. and Maffei, L. (2009). Massage accelerates brain development and the maturation of visual function. J. Neurosci. 29, 6042–6051.
- Han, C., Ding, D., Lopez, M. C., Manohar, S., Zhang, Y., Kim, M. J., Park, H. J., White, K., Kim, Y. H., Linser, P., Tanokura, M., Leeuwenburgh, C., Baker, H. V., Salvi, R. J. and Someya, S. (2016). Effects of long-term exercise on age-related hearing loss in mice. J. Neurosci. 36, 11308–11319.
- Hannan, A. J. (2014). Environmental enrichment and brain repair: harnessing the therapeutic effects of cognitive stimulation and physical activity to enhance experience-dependent plasticity. Neuropathol. Appl. Neurobiol. 40, 13–25.
- Harauzov, A., Spolidoro, M., DiCristo, G., De Pasquale, R.,
 Cancedda, L., Pizzorusso, T., Viegi, A., Berardi, N. and Maffei,
 L. (2010). Reducing intracortical inhibition in the adult visual
 cortex promotes ocular dominance plasticity. J. Neurosci. 30,
 361–371.
- Hebb, D. O. (1947). Spontaneous neurosis in chimpanzees; theoretical relations with clinical and experimental phenomena. Psychosom. Med. 9, 3–19.

Hebb, D. O. (1949). The organization of behavior. New York: Wiley & Sons.

Hensch, T. K. (2005). Critical period plasticity in local cortical circuits. Nat. Rev. Neurosci. 6, 877–88.

Henschke, J. U., Oelschlegel, A. M., Angenstein, F., Ohl, F. W., Goldschmidt, J., Kanold, P. O. and Budinger, E. (2017).
Early sensory experience influences the development of multisensory thalamocortical and intracortical connections of primary sensory cortices. Brain Struct. Funct. Nov 1. doi: 10.1007/s00429-017-1549-1.

Hertzog, C., Kramer, A. F., Wilson, R. S. and Lindenberger, U. (2008). Enrichment effects on adult cognitive development: can the functional capacity of older adults be preserved and enhanced? Psychol. Sci. Pub. Interest. 9, 1–65.

Hotting, K. and Röder, B. (2013). Beneficial effects of physical exercise on neuroplasticity and cognition. Neurosci. Biobehav. Rev. 37, 2243–2257.

Ickes, B. R., Pham, T. M., Sanders, L. A., Albeck, D. S., Mohammed, A. H. and Granholm, A. C. (2000). Long-term environmental enrichment leads to regional increases in neurotrophin levels in rat brain. Exp. Neurol. 164, 45–52.

Jakkamsetti, V., Chang, K. Q. and Kilgard, M. P. (2012). Reorganization in processing of spectral and temporal input in the rat posterior auditory field induced by environmental enrichment. J. Neurophysiol. 107, 1457–1475.

Jiang, C., Xu, X., Yu, L., Xu, J. and Zhang, J. (2015). Environmental enrichment rescues the degraded auditory temporal resolution of cortical neurons induced by early noise exposure. Europ. J. Neurosci. 42, 2144–2154.

Kalogeraki, E., Greifzu, F., Haack, F. and Löwel, S. (2014). Voluntary physical exercise promotes ocular dominance plasticity in adult mouse primary visual cortex. J. Neurosci. 34, 15476–15481.

Kalogeraki, E., Pielecka-Fortuna, J., Hüppe, J. M. and Löwel, S. (2016). Physical exercise preserves adult visual plasticity in mice and restores it after a stroke in the somatosensory cortex. Front. Aging Neurosci. 8, 212.

Kalogeraki, E., Pielecka-Fortuna, J. and Löwel, S. (2017). Environmental enrichment accelerates ocular dominance plasticity in mouse visual cortex whereas transfer to standard cages resulted in a rapid loss of increased plasticity. PloS One. 12, e0186999.

Kaneko, M. and Stryker, M. P. (2014). Sensory experience during locomotion promotes recovery of function in adult visual cortex. eLife. 3, e02798.

Kattenstroth, J. C., Kalisch, T., Holt, S., Tegenthoff, M. and Dinse, H. R. (2013). Six months of dance intervention enhances postural, sensorimotor, and cognitive performance in elderly without affecting cardio-respiratory functions. Front. Aging Neurosci. 5, 5.

Kayser, C. and Logothetis, N. K. (2007). Do early sensory cortices integrate cross-modal information? Brain Struct. Funct. 212, 121–132.

Kilgard, M. P., Vazquez, J. L., Engineer, N. D. and Pandya, P. K. (2007). Experience dependent plasticity alters cortical synchronization. Hear Res. 229, 171–179.

Kleemeyer, M. M., Polk, T. A., Schaefer, S., Bodammer, N. C., Brechtel, L. and Lindenberger, U. (2017). Exercise-induced fitness changes correlate with changes in neural specificity in older adults. Front. Hum. Neurosci. 11, 123. Landers, M. S., Knott, G. W., Lipp, H. P., Poletaeva, I. and Welker, E.(2011). Synapse formation in adult barrel cortex following naturalistic environmental enrichment. Neuroscience 199, 143–152.

Lehmann, K. and Löwel, S. (2008). Age-dependent ocular dominance plasticity in adult mice. PLoS One 3, e3120.

Levelt, C. N. and Hübener, M. (2012). Critical-period plasticity in the visual cortex. Ann. Rev. Neurosci. 35, 309–330.

Li, R., Polat, U., Makous, W. and Bavelier, D. (2009). Enhancing the contrast sensitivity function through action video game training. Nat. Neurosci. 12, 549–551.

Li, R. W., Ngo, C., Nguyen, J. and Levi, D. M. (2011). Video-game play induces plasticity in the visual system of adults with amblyopia. PLoS Biol. 9, 30.

Löwel, S. and Singer, W. (1992). Selection of intrinsic horizontal connections in the visual cortex by correlated neuronal activity. Science 255, 209–212.

Mabunga, D. F., Gonzales, E. L., Kim, J. W., Kim, K. C. and Shin, C. Y. (2015). Exploring the validity of valproic acid animal model of autism. Exp. Neurobiol. 24, 285–300.

Mainardi, M., Di Garbo, A., Caleo, M., Berardi, N., Sale, A. and Maffei, L. (2014). Environmental enrichment strengthens corticocortical interactions and reduces amyloid-β oligomers in aged mice. Front. Aging Neurosci. 6, 1.

Markham, J. A. and Greenough, W. T. (2004). Experience-driven brain plasticity: beyond the synapse. Neuron Glia Biol. 1, 351–363.

Matthies, U., Balog, J. and Lehmann, K. (2013). Temporally coherent visual stimuli boost ocular dominance plasticity. J. Neurosci. 33, 11774–11778.

Maya-Vetencourt, J. F. and Origlia, N. (2012). Visual cortex plasticity: A complex interplay of genetic and environmental influences. Neural Plast. 2012, 631965. doi: 10.1155/2012/631965.

Maya-Vetencourt, J. F., Sale, A., Viegi, A., Baroncelli, L., De Pasquale, R., O'Leary, O. F., Castren, E. and Maffei, L. (2008). The antidepressant fluoxetine restores plasticity in the adult visual cortex. Science 320, 385–388.

Mo, C., Hannan, A. J. and Renoir, T. (2015). Environmental factors as modulators of neurodegeneration: insights from gene-environment interactions in Huntington's disease. Neurosci. Biobehav. Rev. 52, 178–192.

Mohammed, A. H., Henriksson, B. G., Soderstrom, S., Ebendal, T., Olsson, T. and Seckl, J. R. (1993). Environmental influences on the central nervous system and their implications for the aging rat. Behav. Brain Res. 57, 183–191.

Morishita, H., Miwa, J. M., Heintz, N. and Hensch, T. K. (2010). Lynx1, a cholinergic brake limits plasticity in adult visual cortex: (a cure for amblyopia through nicotinic receptor signaling). Science 330, 1238–1240.

Pakan, J. M., Lowe, S. C., Dylda, E., Keemink, S. W., Currie, S. P., Coutts, C. A. and Rochefort, N. L. (2016). Behavioral-state modulation of inhibition is context-dependent and cell type specific in mouse visual cortex. Elife 5, e14985.

Percaccio, C. R., Engineer, N. D., Pruette, A. L., Pandya, P. K.,
Moucha, R., Rathbun, D. L. and Kilgard, M. P. (2005).
Environmental enrichment increases paired-pulse depression in rat auditory cortex. J. Neurophysiol. 94, 3590–3600.

Percaccio, C. R., Pruette, A. L., Mistry, S. T., Chen, Y. H. and Kilgard, M. P. (2007). Sensory experience determines enrichmentinduced plasticity in rat auditory cortex. Brain Res. 1174, 76–91.

- Pham, T. M., Ickes, B., Albeck, D., Söderström, S., Granholm, A. C. and Mohammed, A. H. (1999). Changes in brain nerve growth factor levels and nerve growth factor receptors in rats exposed to environmental enrichment for one year. Neurosci. 94, 279–286.
- Pielecka-Fortuna, J., Kalogeraki, E., Greifzu, F. and Löwel, S. (2015). A small motor cortex lesion abolished ocular dominance plasticity in the adult mouse primary visual cortex and impaired experience-dependent visual improvements. PLoS One 10, e0137961.
- Polley, D. B., Kvasnak, E. and Frostig, R. D. (2004). Naturalistic experience transforms sensory maps in the adult cortex of caged animals. Nature 429, 67–71.
- Rosenzweig, M. R., Bennett, E. L., Hebert, M. and Morimoto, H. (1978). Social grouping cannot account for cerebral effects of enriched environments. Brain Res. 153, 563–576.
- Rosenzweig, M. R., Krech, D., Bennett, E. L. and Diamond, M. C. (1962). Effects of environmental complexity and training on brain chemistry and anatomy: a replication and extension. J. Comp. Physiol. Psychol. 55, 429–437.
- Sale, A., Berardi, N. and Maffei, L. (2014). Environment and brain plasticity: towards an endogenous pharmacotherapy. Physiol. Rev. 94, 189–234.
- Sale, A., Maya-Vetencourt, J. F., Medinin, P., Cenni, M. C., Baroncelli, L., De Pasquale, R. and Maffei, L. (2007). Environmental enrichment in adulthood promotes amblyopia recovery through a reduction of intracortical inhibition. Nat. Neurosci. 10, 679–681.
- Sale, A., Putignano, E., Cancedda, L., Landi, S., Cirulli, F., Berardi, N. and Maffei, L. (2004). Enriched environment and acceleration of visual system development. Neuropharmacol. 47, 649–660.
- Santos-Lozano, A., Pareja-Galeano, H., Sanchis-Gomar, F., Quindos-Rubial, M., Fiuza-Luces, C., Cristi-Montero, C., Emanuele,
 E., Garatachea, N. and Lucia, A. (2016). Physical Activity and
 Alzheimer Disease: A Protective Association. Mayo Clin. Proc.
 91, 999–1020.
- Sato, M. and Stryker, M. P. (2008). Distinctive features of adult ocular dominance plasticity. J. Neurosci. 28, 10278–10286.
- Sawtell, N. B., Frenkel, M. Y., Philpot, B. D., Nakazawa, K., Tonegawa, S. and Bear, M. F. (2003). NMDA receptor-dependent ocular dominance plasticity in adult visual cortex. Neuron 38, 977–985.
- Schubert, C. R., Fischer, M. E., Pinto, A. A., Klein, B. E. K., Klein, R. and Cruickshanks, K. J. (2017). Odor detection thresholds in a population of older adults. Laryngoscope 127, 1257–1262.
- Stryker, M. P. (2014). A neural circuit that controls cortical state, plasticity, and the gain of sensory responses in mouse. Cold Spring Harb. Symp. Quant. Biol. 79, 1–9.
- Stryker, M. P. and Löwel, S. (2017). Amblyopia: New molecular/ pharmacological and environmental approaches. Chapter 7. In: Lasker-Foundation Report on Amblyopia 2017, www. laskerfoundation.org/new-noteworthy/articles/amblyopiachallenges.
- Sturm, J. J., Zhang-Hooks, Y.-X., Roos, H., Nguyen, T. and Kandler, K. (2017). Noise trauma-induced behavioral gap detection deficits correlate with reorganization of excitatory and inhibitory local circuits in the inferior colliculus and are prevented by acoustic enrichment. J. Neurosci. 37, 6314–6330.

- Tkacs, N. C. and Thompson, H. J. (2006). From bedside to bench and back again: research issues in animal models of human disease. Biol. Res. Nurs. 8, 78–88.
- van Praag, H., Kempermann, G. and Gage, F. H. (2000). Neural consequences of environmental enrichment. Nat. Rev. Neurosci. 1, 191–198.
- Vivar, C., Potter, M. C. and van Praag, H. (2013). All about running: synaptic plasticity, growth factors and adult hippocampal neurogenesis. Curr. Top. Behav. Neurosci. 15, 189–210.
- Voss, M. W., Vivar, C., Kramer, A. F. and van Praag, H. (2013). Bridging animal and human models of exercise-induced brain plasticity. Trends Cogn. Sci. 17, 525–544.
- Wiesel, T. N. and Hubel, D. H. (1963). Effects of visual deprivation on morphology and physiology of cells in the cat's lateral geniculate body. J. Neurophysiol. 26, 978–993.
- Zhu, X., Wang, F., Hu, H., Sun, X., Kilgard, M. P., Merzenich, M. M. and Zhou, X. (2014). Environmental acoustic enrichment promotes recovery from developmentally degraded auditory cortical processing. J. Neurosci. 34, 5406–5415.

Anmerkung: Übersetzung der englischen Version des Artikels online verfügbar unter https://doi.org/10.1515/nf-2017-A050

Autoreninformationen



Prof. Dr. Siegrid Löwel

Abteilung Systemische Neurobiologie, Johann-Friedrich-Blumenbach-Institut für Zoologie und Anthropologie, Georg-August-Universität Göttingen, Von-Siebold-Str. 6, D-37075 Göttingen; Sonderforschungsbereich 889, Universität Göttingen, D-37075 Göttingen

Tel.: +49-(0)551-39 20161/60 Fax: +49-(0)551-39 20162 E-Mail: **sloewel@gwdg.de**

Siegrid Löwel studierte Biologie in Würzburg und Frankfurt/M., 1988 Promotion (Dr. phil. nat.) und 1995 Habilitation in Zoologie an der Johann-Wolfgang-Goethe-Universität in Frankfurt am Main, bis 1996 wissenschaftliche Mitarbeiterin am Max-Planck- Institut für Hirnforschung in Frankfurt am Main in der Neurophysiologischen Abteilung von Prof. Dr. Wolf Singer, 1997–2005 Leiterin der Forschergruppe "Visuelle Entwicklung und Plastizität" am Leibniz- Institut für Neurobiologie in Magdeburg, 2002–2003 Research Associate Professor am Keck-Center der University of California in San Francisco, U.S.A., im Labor von Prof. Dr. Michael P. Stryker, 2003-2004 Dorothea-Erxleben-Gastprofessorin an der Otto-von-Guericke-Universität Magdeburg, 2004–2005 Stipendiatin im Hertie-Exzellenz-Programm "Neurowissenschaften", 2005–2010 Universitätsprofessorin (W2) für Neurobiologie an der Friedrich-Schiller-Universität Jena, seit August 2010 Universitätsprofessorin (W3) und Leiterin der Abteilung "Systemische Neurobiologie" an der Fakultät für Biologie und Psychologie, Georg-August-Universität Göttingen. Das Hauptinteresse von Prof. Löwel liegt darin, zu erforschen wie sich die Flexibilität unseres Gehirns im Alter und nach Läsionen erhöhen lässt und welche Mechanismen dieser Plastizität zugrunde liegen.



Dr. Evgenia Kalogeraki

Abteilung Systemische Neurobiologie, Johann-Friedrich-Blumenbach-Institut für Zoologie und Anthropologie, Georg-August-Universität Göttingen, Von-Siebold-Str. 6, D-37075 Göttingen E-Mail: ekaloge@gwdg.de

Evgenia Kalogeraki studierte Biologische Technologie an der Universität Ioannina, Griechenland. 2011: Master in Molekularbiologie und Biomedizin, Universität von Kreta. 2012: Beginn ihrer Promotion in der Arbeitsgruppe von Prof. Dr. Siegrid Löwel und Aufnahme in die Göttinger Graduiertenschule für Neurowissenschaften, Biophysik und Molekulare Biowissenschaften (GGNB). 2015: Promotion. Im Augenblick forscht sie als Postdoktorandin in der Abteilung "Systemische Neurobiologie" der Universität Göttingen.

Dr. Susanne Dehmel

Abteilung Systemische Neurobiologie, Johann-Friedrich-Blumenbach-Institut für Zoologie und Anthropologie, Georg-August-Universität Göttingen, Von-Siebold-Str. 6, D-37075 Göttingen; Sonderforschungsbereich 889, Universität Göttingen, D-37075 Göttingen E-Mail: sdehmel@gwdg.de

Susanne Dehmel studierte Biologie in Braunschweig und Leipzig und promovierte 2006 in der Arbeitsgruppe Neurobiologie von Prof. R. Rübsamen am Zoologischen Institut der Universität Leipzig. Von 2007 bis 2011 war sie Postdoktorandin in der Arbeitsgruppe Sensory Neurobiology von Prof. S. Shore am Kresge Hearing Research Institute, University of Michigan. Seit 2011 ist sie Postdoktorandin in der Abteilung Systemische Neurobiologie von Prof. Dr. Siegrid Löwel an der Universität Göttingen.



Dr. Kalina Makowiecki

Abteilung Systemische Neurobiologie, Johann-Friedrich-Blumenbach-Institut für Zoologie und Anthropologie, Georg-August-Universität Göttingen, Von-Siebold-Str. 6, D-37075 Göttingen E-Mail: kalina.makowiecki@unigoettingen.de

Kalina Makowiecki studierte Psychologie (2010, BA Hons) und promovierte zum PhD in Experimental and Regenerative Neurosciences (School of Biological Sciences) an der University of Western Australia (UWA) in Perth (2016), gefördert durch einen Preis und ein Stipendium (Australian Postgraduate Award und UWA Completion Scholarship). Im Jahr 2016 begann sie als Postdoktorandin in der Abteilung "Systemische Neurobiologie" (Prof. Dr. Siegrid Löwel) an der Universität Göttingen. Sie wurde kürzlich mit einer Dorothea-Schlözer-Stelle für Postdoktorandinnen ausgezeichnet, die im Oktober 2017 begann.

Siegrid Löwel*, Susanne Dehmel, Kalina Makowiecki and Evgenia Kalogeraki Environmental conditions strongly affect brain plasticity

https://doi.org/10.1515/nf-2017-A050

Abstract: During development, experience continuously interacts with genetic information to shape and optimize neuronal circuits and behaviour. Therefore, environmental conditions have a powerful impact on the brain. To date, accumulating evidence shows that raising animals in a so-called "enriched environment" elicits remarkable effects on the brain across molecular, anatomical, and functional levels when compared to animals raised in a "standard cage" environment. In our article, we provide a brief review of the field and illustrate the different results of "enriched" versus standard cage-raised rodents with examples from visual system plasticity. We also briefly discuss parallel studies of enrichment effects in humans. Collectively, these data highlight that results should always be considered in the context of the animals' environment.

Keywords: ageing; enrichment; ocular dominance; standard cage; visual cortex

Introduction and objectives

Canadian psychologist Donald Hebb is known for his influential theory on how neurons in the brain adapt during learning, presented in his classic work "The Organization of Behavior" (1949). Hebb's postulate is often summarized by the phrase: "Neurons wire together if they fire together" (Löwel and Singer, 1992). Though less well known, he is also an inadvertent founding father of research on so-called "enriched environment" effects on animal behaviour. In the 1940s, he took some laboratory rats home and let his kids play with them like pets. While in Hebb's house, the pet rats were taken out of their cages and provided the opportunity to play and socialize with the other pet rats. Anecdotally, Hebb observed that the pet rats were better at problem solving tasks compared to the laboratory rats (Hebb, 1947). In the 1960s, the psychologist Mark Rosenzweig reported that enriched adult rats had an 8% increase in thickness of the cerebral cortex (Rosenzweig et al., 1962). Despite this amazing finding, the idea that the brain could be plastic (grow and change) in adult rats a property thought to be limited to juveniles - continued to escape attention of the scientific community. It was not until the landmark experiments by William T. Greenough in the late 1960s and 1970s, demonstrating greater dendritic growth in the visual cortex of rats that were raised in stimulating cages, with daily replacement of toys and repositioning of wooden climbing boards, that environmental influences on the brain came into focus. Indeed, this seminal work represented a paradigm shift: previously, the brain was believed to be fixed very early in life, largely under genetic control, while these findings revealed the profound influence of environment in shaping the brain (for a brief historical review see Markham and Greenough, 2004).

Since these first studies, there is a vast, and still accumulating, body of scientific studies examining enrichment effects on the brain. Enriched environment is classically defined as "a combination of complex inanimate and social stimulation" (Rosenzweig et al., 1962). While the specifics of enrichment vary between species, and between laboratories/studies, enrichment is generally characterized by enhanced opportunities to engage in voluntary physical, social, and cognitive stimulation. In the context of laboratory rodents, standard cages are relatively small, usually translucent, with a small number of animals (up to 5) housed together in an otherwise empty cage with woodchip bedding, and water and food *ad li*-

^{*}Corresponding author: Siegrid Löwel, Department of Systems Neuroscience, Johann-Friedrich-Blumenbach-Institut für Zoologie und Anthropologie, Georg-August-Universität Göttingen, Von-Siebold-Str. 6, D-37075 Göttingen, Germany; Collaborative Research Center 889, University of Goettingen, D-37075 Göttingen, Germany, Mail: sloewel@gwdg.de

Evgenia Kalogeraki, Department of Systems Neuroscience, Johann-Friedrich-Blumenbach-Institut für Zoologie und Anthropologie, Georg-August-Universität Göttingen, Von-Siebold-Str. 6, D-37075 Göttingen, Germany, Mail: ekaloge@gwdg.de

Susanne Dehmel, Department of Systems Neuroscience, Johann-Friedrich-Blumenbach-Institut für Zoologie und Anthropologie, Georg-August-Universität Göttingen, Von-Siebold-Str. 6, D-37075 Göttingen, Germany; Collaborative Research Center 889, University of Goettingen, D-37075 Göttingen, Germany, Mail: sdehmel@ gwdg.de

Kalina Makowiecki, Department of Systems Neuroscience, Johann-Friedrich-Blumenbach-Institut für Zoologie und Anthropologie, Georg-August-Universität Göttingen, Von-Siebold-Str. 6, D-37075 Göttingen, Germany, Mail: kalina.makowiecki@uni-goettingen.de



Fig. 1: Comparison of different mouse rearing conditions, as used in the Löwel-laboratory: standard cage, standard cage with running wheel, and "enriched" environment (EE) cage.

bitum. In contrast, enriched environment (EE) cages are bigger, house a larger number of animals, and provide a variety of stimulation, for example, running wheels, regularly changed labyrinths and toys (Figure 1; see also van Praag et al., 2000).

Animals raised in EE-cages, or transferred, even for a short period, show remarkable changes across molecular, anatomical, and functional levels, compared to standard cage-housed animals (for a review see Sale et al., 2014). For example, in rodents, enrichment alters expression of key signalling molecules involved in regulating brain excitability and plasticity (Cancedda et al., 2004), increases volume of many brain areas (Diamond et al., 1964; Beaulieu and Colonnier, 1987), and alters maternal behaviour (Sale et al., 2004).

Here, we review studies of enrichment effects on age-related declines in plasticity. Early in life, the brain is exceedingly 'plastic' and neural circuit organization and function is readily modified in response to experience. With age, the capability for plasticity declines. In this review, we use examples from enrichment studies in rodent visual cortex to discuss the influence of housing on plasticity capability at different ages, with standard cagehoused animals showing severely reduced neuronal plasticity and progressive decline in plasticity with age, which is prevented by enrichment housing.

Enrichment housing also induced beneficial effects in mouse models of many brain disorders, including Huntington's, multiple sclerosis, epilepsy, Parkinson's, Alzheimer's, schizophrenia, autism spectrum disorders, and depression (Hannan, 2014; Mo et al., 2015; Fischer, 2016). Though detailed discussion of translational and clinical studies is beyond the scope of this review, we give examples of complementary findings from enrichment studies in healthy humans.

As others have noted, 'enrichment' is obviously a relative term, and 'standard' cages in laboratory rodents represent an impoverished – rather than 'normal' – environment (Hannan, 2014). Although the influence of housing is routinely considered in preclinical and translational studies, particularly when assessing validity of mouse models (reviewed extensively elsewhere: Tkacs and Thompson, 2006; Burrows and Hannan, 2013; Burrows et al., 2015; Mo et al., 2015), in basic research, housing and other contextual factors have only recently gained attention. We argue that it is essential to consider the influence of housing on "baseline" or control measures when interpreting results from laboratory animals.

Environmental enrichment affects capability and rate of experiencedependent plasticity in rodent visual cortex

Ocular dominance (OD), or eye preference, refers to the relative strength of responses in primary visual cortex (V1) from inputs of one eye compared to the other eye. OD-plasticity in V1 of mammals is one of the best studied models of experience-dependent plasticity (Wiesel and Hubel, 1963, Espinosa and Stryker, 2012) and is a well-characterised paradigm in which to test effects of environmental enrichment on plasticity. As in humans, rodent V1 is divided into a monocular part, receiving inputs from only the contralateral eye, and a binocular part, receiving inputs from both eyes. The classic experiments of Hubel and Wiesel in the 1960s demonstrated in cats that disrupting normal binocular experience by closing one eye (monocular deprivation, an experimental model of cataract) during an early phase of postnatal development caused irreversible modifications of V1 circuits. Likewise, in rodents, V1 activity is normally dominated by inputs from the contralateral eye, however, with monocular deprivation, OD shifts to favour inputs from the open eye (Dräger, 1975, Dräger, 1978). In standard cage-raised mice, OD-plasticity peaks in juveniles (postnatal day (P) 28; Dräger, 1978; Gordon and Stryker, 1996; Sawtell et al., 2003) but declines with age (Gordon and Stryker, 1996; Cang et al., 2005). In adult mice, significant OD shifts are still possible up to age P110, but require a longer period of monocular deprivation (7 days vs. 4 days in juvenile mice) (Sato and Stryker, 2008). Beyond age P110, even 14 days of monocular deprivation failed to induce OD-plasticity in standard cage-housed mice (Lehmann and Löwel, 2008; Espinosa and Stryker, 2012; Levelt and Hübener, 2012).

Enrichment cages strongly influenced deprivation-induced changes in V1 activation (Greifzu et al., 2014) (Figure 2). In a first study, we compared standard cage and EE-raised mice up to age ~P200. In contrast to standard cage-housed mice, that lost OD-plasticity beyond P110, even the oldest EE-raised mice continued to display OD-plasticity after 7 days of monocular deprivation. Since 200 days represents a mature, but by no means 'elderly' age for laboratory mice, we tested even older mice and surprisingly observed that optically recorded OD-plasticity was preserved *lifelong* in mice raised in the EE-cages (Greifzu et al., 2016). Notably, transferring standard cageraised mice to EE cages at an advanced age (beyond P 110), restored optically recorded OD-plasticity: even the oldest enriched mouse tested (P 922) still displayed OD-plasticity (Greifzu et al., 2014; Greifzu et al., 2016).

Another age-related feature of OD-plasticity is that a longer duration monocular deprivation is required for OD-plasticity in older compared to younger standard cagehoused animals. While young standard cage-housed mice require only 4 days monocular deprivation for OD-plasticity, older animals require at least 7 days monocular deprivation to induce the same magnitude of shift in OD, measured by optical imaging and electrophysiological methods (Gordon and Stryker, 1996; Lehmann and Löwel, 2008; Sato and Stryker, 2008). How about EE-housed mice? Recently, we showed that monocular deprivation-induced activation changes in V1 are already visible after only 2 days in EE-raised mice of all tested ages (up to P283), suggesting that EE enables this rapid plasticity at any age. In some cases of young EE-raised mice, OD-plasticity was present after just 1 day of monocular deprivation (Kalogeraki et al., 2017). These data clearly show that housing conditions affect not only capability but also rate of experience-dependent plasticity in visual cortex, and thus that standard cage housing may strongly slow down experience-dependent network changes.

While plasticity declines with aging, it is also compromised after brain injury. For example, adult standard cageraised mice do not express OD-plasticity after small stroke lesions in cortical regions outside V1: primary somatosensory cortex (Greifzu et al., 2011, Greifzu et al., 2012), or motor cortex, despite being further from V1 (Pielecka-Fortuna et al., 2015). Interestingly, this was not the case in EEraised mice: OD-plasticity persisted not only in much older mice, but also after an S1-stroke (Greifzu et al., 2014). We next tested whether juvenile (standard cage-raised) mice would also be less affected by the S1-stroke. This was also the case: Young standard cage-mice continued to display OD-plasticity in V1, resembling non-lesioned animals. Thus mice were protected from (at least some) stroke-induced impairments of cortical plasticity if they were either young or raised in EE-cages. In other words, adult mice had compromised OD-plasticity after a stroke only if they were raised in the impoverished standard cages.

What can we conclude from these observations? Since raising mice in less impoverished EE-cages preserves or rescues compromised OD-plasticity in aged and stroke-affected animals, in our opinion, the fairest conclusion is that standard cage housing conditions are detrimental to plasticity, resulting in a rapid decline in OD-plasticity with age.



Fig. 2: Brain plasticity declines with age: a stimulating environment can both counteract age-dependent decline of plasticity and help with restoring plasticity in the brain. A: Scheme of the age-dependent decline of brain plasticity: there are windows of heightened plasticity in early postnatal brain development. B: Environmental enrichment (EE) preserved a lifelong ocular dominance (OD) plasticity in the primary visual cortex (V1), and restored plasticity, even if EE was started after postnatal day (P) 110. Activity-dependent changes in the activation of V1 were visualized using intrinsic signal optical imaging after stimulation of the contra- or ipsilateral eye before (upper row) and after monocular deprivation (lower row). Gray scale-coded activity maps from the binocular zone of V1 are illustrated: darker activity patches correspond to higher V1 activation. In addition, two-dimensional OD-maps, and the histogram of OD-scores, including the average OD-index are shown. Before monocular deprivation (black spot indicates deprived eye), the activity patch evoked by stimulation of the contralateral (contra) eye is darker than after stimulation of the ipsilateral (ipsi) eye in both standard cage-raised (left) and enriched mice (right), the two-dimensional OD-map shows warm colors (*red* represents positive, *blue* negative values) and the average OD-index is positive, indicating that V1-activity is dominated by the contralateral eye. After monocular deprivation of the contralateral eye, the OD shifts towards the open (ipsilateral) eye only in enriched, but not in adult standard cage mice: cold colors prevail in the OD-map and the OD-index is reduced (blue arrows). Note that the illustrated V1-activity maps after monocular deprivation (lower right) are from a P 922 mouse that still exhibited OD-plasticity. Modified from Greifzu et al., 2014; 2016.

How does environmental enrichment enhance plasticity?

One important question is whether OD-plasticity in EE-animals occurs via shared or distinct mechanisms as OD-plasticity in juvenile impoverished standard cage-animals. Inhibition-excitation balance is a key difference between juvenile and adult standard cage animals, and mat-

uration of inhibition is suggested to play an important role in age-related changes in plasticity (Hensch, 2005). For instance, in juvenile standard cage-raised rodents, pharmacologically increasing inhibition results in precocious loss of visual cortical plasticity, while conversely, reducing inhibition promotes adult OD-plasticity (Maya-Vetencourt et al., 2008; Harauzov et al., 2010; Morishita et al., 2010). The implication is that a lower level of inhibition may be permissive for plasticity, and that reducing inhibition is a prerequisite for plasticity expression in adults. In support of this hypothesis, intracortical inhibition in V1 of adult (>P130) EE-raised mice was as low as in juvenile standard cage-raised mice (Greifzu et al., 2014). Likewise, in rats, enrichment-induced plasticity after long term monocular deprivation was also accompanied by reduced extracellular GABA, indicating decreased inhibition (Sale et al., 2007; Baroncelli et al., 2010).

However, suggesting that the effects of enrichment are not a simple case of reactivating a juvenile-like brain state, there appear to be epigenetic, and even transgenerational, effects of enrichment on plasticity expression. For example, defective long-term potentiation normally associated with a particular knock-out (ras-grf-/-) was masked in both short-term enriched knock-out mice and their non-enriched offspring (Arai et al., 2009; Arai and Feig, 2011). Other changes accompanying enrichment have also been implicated in enhanced plasticity effects seen in adult rodents: enrichment altered expression of several key signalling factors known to regulate cortical activity and plasticity, including brain-derived neurotrophic factor (Falkenberg et al., 1992; Ickes et al., 2000; Cancedda et al., 2004; Sale et al., 2004), serotonin (Baroncelli et al., 2010), nerve growth factor (Mohammed et al., 1993; Pham et al., 1999), and insulin-like growth factor I (IGF; Carro et al., 2000; Ciucci et al., 2007).

EE combines motor, social, cognitive, and multisensory stimulation and exerts a global influence on the brain (van Praag et al., 2000). There is increasing evidence that primary sensory cortices receive and integrate multimodal input through cortico-cortical networks (Ghazanfar and Schroeder, 2006; Kayser and Logothetis, 2007; Driver and Noesselt, 2008; Henschke et al., 2017). Accordingly, environmental enrichment influences neuronal activity and plasticity in multiple cortical and subcortical brain areas concomitantly, and alters cortico-cortical network interactions beyond the local activity. For example, enrichment decreased coupling between local field potentials (LFPs) of visual and motor cortices of freely exploring mice in time scales pointing to a decorrelation in the direct monosynaptic connection between the two areas. This decorrelation might indicate a transition to a more active and stimulated brain state of enriched environment-housed animals during exploration (Di Garbo et al., 2011). Further suggesting a role for network activity interactions in plasticity, enrichment counteracted the LFP spectral shift and decorrelation between primary auditory cortex and V1 that occurs with ageing in standard cage-housed mice (Mainardi et al., 2014).

Enrichment-induced plasticity is not necessarily modality specific. Indeed, visual cortical plasticity does not require visual enrichment per se. Rats dark-reared in an enriched environment developed normal visual acuity, while rats dark-reared in standard cages showed impaired acuity (Bartoletti et al., 2004). Additionally, rat pups receiving body massage without any other form of enrichment showed accelerated visual acuity development which was accompanied by increased IGF expression across multiple brain regions, an effect also seen in multi-component enrichment paradigms (Guzzetta et al., 2009). This similarity could arise via direct connections between the brain areas stimulated by single-component sensory enrichment (e.g. massage), and/or via convergent effects of different enrichment components on shared molecular pathways (Maya-Vetencourt and Origlia, 2012; Vivar et al., 2013).

Effects of enriched environment have also been observed in other sensory modalities. In the auditory system, environmental enrichment paired with passive acoustic stimulation increased response strength and decreased response threshold of auditory cortex neurons (e.g. Dinse 2004; Engineer et al., 2004), and altered temporal processing and spatial representation of sound (Percaccio et al., 2005; Percaccio et al., 2007; Kilgard et al., 2007; Cai et al., 2009; Cai et al., 2010; Jakkamsetti et al., 2012). Environmental acoustic enrichment also promoted recovery from early noise-induced auditory dysfunction (Zhu et al., 2014; Jiang et al., 2015; Sturm et al., 2017), and long-term physical exercise was recently shown to delay the progression of age-related hearing loss (Han et al., 2016). Likewise, plasticity promoting effects of enrichment have been documented for the somatosensory cortex (e.g. Cog and Xerri, 1998; Florence et al., 2001; Godde et al., 2002; Bourgeon et al., 2004; Polley et al., 2004; Landers et al., 2011).

Are all components of the EE-cages necessary for the plasticity preserving effect?

As described above, EE paradigms feature the *combination* of physical activity, social and cognitive stimulation. The relative importance of each component to enrichment-induced changes appears to depend on the specific outcome and experimental model under study, suggesting multiple mechanisms of action, and likely combinatorial effects (Hannan, 2014). Although difficult to isolate, social aspects of enrichment may play a lesser role compared to visual enrichment and physical exercise for expression of visual cortical plasticity in rodents. Indeed, although solitary housing was detrimental to plasticity in mice (Balog et al., 2014), increasing housing group size (predominantly a social enrichment) was not sufficient to alter plasticity outcomes in rats (Rosenzweig et al., 1978; Baroncelli et al., 2012). In contrast, engaging in a visual learning task (reflecting sensory, cognitive and motor enrichment, without social aspects) restored visual acuity in amblyopic rats (Baroncelli et al., 2012). Similarly, in amblyopic mice, the combination of locomotion and visual stimulation resulted in faster recovery of visual acuity (Kaneko and Stryker, 2014). However, visual enrichment alone could promote OD-plasticity in standard cage-housed mice (Matthies et al., 2013).

Furthermore, voluntary physical exercise also appears to contribute substantially to enrichment-induced changes in OD-plasticity: Adding a running wheel to standard (slightly larger) cages was sufficient to both preserve OD-plasticity into late adulthood, and to reactivate plasticity in old and stroke-lesioned mice (Kalogeraki et al., 2014; Kalogeraki et al., 2016). Notably, starting wheel running after the stroke lesion was sufficient to rescue OD-plasticity in mouse V1. Thus, voluntary physical exercise alone already strongly promoted V1-plasticity in adult mice, even if it was started late. Running is a particularly interesting parameter because running not only promotes brain plasticity and neurogenesis, but there is also evidence that running may alter attention to visual stimuli (Stryker, 2014; Fu et al., 2015; Pakan et al., 2016; Cooper et al., 2017).

Human brain plasticity resembles environmental enrichment effects seen in animal studies

The plasticity promoting effect of enrichment and voluntary physical exercise in animal studies is reminiscent of positive effects of physical exercise or a more "active lifestyle" in adult and ageing humans. Although it is more difficult to define exactly what kind of enrichment components are needed to promote human brain plasticity, there are numerous studies describing plasticity effects in humans which strikingly resemble the results from animal studies (reviewed in Hertzog et al., 2008; Hotting and Röder, 2013; Voss et al., 2013). For example, in healthy participants aged 65–84 years, dancing, which combines physical activity, social interaction, sensory and cognitive stimulation, improved performance in a range of cognitive, tactile and motor tasks (Figure 3, Kattenstroth et al., 2013; Dinse, 2016).

Similarly, in older adults, changes in physical fitness after stationary bicycle training correlated with higher stimulus-specificity in fMRI-measured activation, which is associated with cognitive ability and typically declines during ageing (Kleemeyer et al., 2017). Another study also identified regular physical exercise as a preventative factor against age-related worsening of odour detection threshold (Schubert et al., 2017) and Alzheimer's disease (Erickson et al., 2012; Santos-Lozano et al., 2016). Finally, moderate time spent video gaming is one form of environmental enrichment for humans because it incorporates intensive visual stimulation, sensory-motor integration together with cognitive stimulation and reward with completion of gaming tasks. Both action and non-action gaming improved not only visual capabilities such as contrast sensitivity, visual acuity and stereopsis, but also improved learning, attention and cognition performance in non-gaming tasks and is therefore a promising tool to increase plasticity in healthy older adults and to improve vision in amblyopic patients (Li et al., 2009; Li et al., 2011; Bavelier et al., 2012; Stryker and Löwel, 2017). Enrichment-based interventions have also demonstrated efficacy in treatment of many disorders, such as depression, schizophrenia and autism that are associated with self-deprivation (e.g. social withdrawal, sensitivity and avoidance of sensory stimuli, reduced novelty-seeking behaviour) (Mabunga et al., 2015). Also complementing findings in animal studies, in aged care settings, there is increased attention on mental and physical health benefits gained by providing activities including social interaction, exercise and cognitive/sensory stimulation, rather than merely meeting patients' basic needs.

In summary, findings both from animal models and humans demonstrate that living conditions influence brain plasticity in healthy, diseased, and aged brains. Therefore, to interpret and compare studies on brain plasticity in animals it is highly important to provide full details of housing conditions. Additionally, given that even short-term and temporary exposure to enrichment has marked effects on plasticity, procedures such as habituation and behavioural training and testing, should also be considered a form of enrichment and reported accordingly. It has become clear that to study 'normal' plasticity processes using animals as models of a healthy brain, enriched housing more closely resembles natural living conditions, and thus likely has superior construct validity. Finally, standard cage housing should more consciously be treated as the severely impoverished condition, with all





Fig. 3: Do sports, meet friends: an active lifestyle has been repeatedly shown to be effective in both counteracting age-dependent decline of cognitive, sensory and motor performance, as well as acting therapeutically by causing beneficial effects in a number of neurodegenerative diseases. Picture source (upper left): https://www.jazzmad.co.uk/learn-to-swing-dance/. Lower graphs: Six months of dance intervention (one hour/week) enhanced postural, sensorimotor, and cognitive performance in elderly participants (figure modified from Kattenstroth et al., 2013): Average indices characterizing individual performance for subjects in the dance (green) and control groups (grey) before (pre, brighter color) and after (post, darker color) a six-month period consisting of either dancing or no intervention. To compare performance across all tests and all subjects, the normalized performance indices for each subject, and each test were calculated as (wp-ip)/(wp-bp), where wp was the worst performance of all subjects, ip the individual performance, and bp the best performance of all subjects. The best ip is 1, while the worst ip is 0. Indices were subsequently averaged across tasks belonging to each particular domain as described above. Tactile ($p \le 0.001$) comprises touch-threshold, two-point discrimination, and haptic object recognition. Reaction times ($p \le 0.001$) comprise multiple-choice reaction times for the left and right hands and reaction time analysis. Cognition (p<0.001) comprises the geriatric concentration test (AKT), Raven Standard Progressive Matrices (RSPM), Frankfurt Attention Inventory (FAIR), and Non-Verbal Learning Test (NVLT). Posture (p=0.001) comprises posture and balance performance using seven static and dynamic tests on a force platform. The vertical bars show standard errors of the mean. Asterisks mark significant differences before and after the intervention or after six months of no intervention, respectively. Even moderate levels of dancing could counteract a wide range of age-related decline. For details see Kattenstroth et al. (2013).

the known consequences of deprivation on brain function and plasticity.

Acknowledgements: The authors wish to thank all colleagues with whom they have cooperated during the projects presented here, especially Drs. Franziska Greifzu and Justyna Pielecka-Fortuna. Special thanks go to Prof. Dr. Hubert Dinse for supplying the graphs for Figure 3, to Simone Kleinhans for checking the German version, and to Matthias Schink for taking care of our animal colony. Part of the presented work was funded by the Bundesministerium für Bildung und Forschung (BMBF) 01GQ0921 and 01GQ0810, and by grants of the Deutsche Forschungsgemeinschaft through the Collaborative Research Center 889 "Cellular Mechanisms of Sensory Processing" to SL (Project B5); support of the Dorothea Schlözer Programme of Goettingen University (KM) is also acknowledged.

References

- Arai, J. A., Li, S., Hartley, D. M., and Feig, L. A. (2009). Transgenerational rescue of a genetic defect in long-term potentiation and memory formation by luvenile enrichment. J. Neurosci. 29, 1496–1502.
- Arai, J. A., and Feig, L. A. (2011) Long-lasting and transgenerational effects of an environmental enrichment on memory formation. Brain Res. Bull. 85, 30–5.
- Balog, J., Matthies, U., Naumann, L., Voget, M., Winter, C., and Lehmann, K. (2014). Social experience modulates ocular dominance plasticity differentially in adult male and female mice. Neuroimage. 103, 454–461.
- Baroncelli, L., Bonaccorsi, J., Milanese, M., Bonifacino, T., Giribaldi, F., Manno, I., Cenni, M. C., Berardi, N., Bonanno, G., Maffei, L., and Sale, A. (2012). Enriched experience and recovery from amblyopia in adult rats: Impact of motor, social and sensory components. Neuropharmacol. 62, 2388–2397.
- Baroncelli, L., Sale, A., Viegi, A., Maya-Vetencourt, J. F., De Pasquale, R., Baldini, S., and Maffei, L. (2010). Experience-dependent reactivation of ocular dominance plasticity in the adult visual cortex. Exp. Neurol. 226, 100–109.
- Bartoletti, A., Medini, P., Berardi, N., and Maffei, L. (2004). Environmental enrichment prevents effects of dark-rearing in the rat visual cortex. Nat. Neurosci. 7, 215–216.
- Bavelier, D., Green, C. S., Pouget, A., and Schrater, P. (2012). Brain plasticity through the life span: learning to learn and action video games. Annu. Rev. Neurosci. 35, 391–416.
- Beaulieu, C., and Colonnier, M. (1987). Effect of the richness of the environment on the cat visual cortex. J. Comp. Neurol. 266, 478–494.
- Bourgeon, S., Xerri, C., and Coq, J. O. (2004). Abilities in tactile discrimination of textures in adult rats exposed to enriched or impoverished environments. Behav. Brain Res. 153, 217–231.
- Burrows, E. L., and Hannan, A. J. (2013). Characterizing social behavior in genetically targeted mouse models of brain disorders. Methods Mol. Bio. 1017, 95–104.
- Burrows, E. L., McOmish, C. E., Buret, L. S., Van den Buuse, M., and Hannan, A. J. (2015). Environmental enrichment ameliorates behavioral impairments modeling schizophrenia in mice lacking metabotropic glutamate receptor 5. Neuropsychopharmacol. 40, 1947–1956.
- Cai, R., Guo, F., Zhang, J., Xu, J., Cui, Y., and Sun, X. (2009).
 Environmental enrichment improves behavioral performance and auditory spatial representation of primary auditory cortical neurons in rat. Neurobiol. Learn. Mem. 91, 366–376.
- Cai, R., Zhou, X., Guo, F., Xu, J., Zhang, J., and Sun, X. (2010). Maintenance of enriched environment induced changes of

auditory spatial sensitivity and expression of GABAA, NMDA, and AMPA receptor subunits in rat auditory cortex. Neurobiol. Learn. Mem. 94, 452–460.

- Cancedda, L., Putignano, E., Sale, A., Viegi, A., Berardi, N., and Maffei, L. (2004). Acceleration of visual system development by environmental enrichment. J. Neurosci. 24, 4840–4848.
- Cang, J. H., Kalatsky, V. A., Löwel, S., and Stryker, M. P. (2005). Optical imaging of the intrinsic signal as a measure of cortical plasticity in the mouse. Vis. Neurosci. 22, 685–691.
- Carro, E., Nuñez, A., Busiguina, S., and Torres-Aleman, I. (2000). Circulating insulin-like growth factor I mediates effects of exercise on the brain. J. Neurosci. 20, 2926–2933.
- Ciucci, F., Putignano, E., Baroncelli, L., Landi, S., Berardi, N., and Maffei, L. (2007). Insulin-like growth factor 1 (IGF-1) mediates the effects of enriched environment (EE) on visual cortical development. PLoS One 2, e475.
- Cooper, C., Moon, H. Y., and van Praag, H. (2017). On the run for hippocampal plasticity. Cold Spring Harb. Perspect. Med. 11. pii: a029736. doi: 10.1101/cshperspect.a029736. [Epub ahead of print].
- Coq, J. O., and Xerri, C. (1998). Environmental enrichment alters organizational features of the forepaw representation in the primary somatosensory cortex of adult rats. Exp. Brain Res. 121, 191–204.
- Di Garbo, A., Mainardi, M., Chillemi, S., Maffei, L., and Caleo, M. (2011). Environmental enrichment modulates cortico-cortical interactions in the mouse. PLoS One 6, e25285.
- Diamond, M. C., Krech, D., and Rosenzweig, M. R. (1964). The effects of an enriched environment on the histology of the rat cerebral cortex. J. Comp. Neurol. 123, 111–119.
- Dinse, H. R. (2004). Sound case for enrichment. J. Neurophysiol. 92, 36–37.
- Dinse, H. R. (2016). Bereichernde umgebung tanzen im alter aus sicht der neurowissenschaften. kulturräume+: Kubia 10, 13–17.
- Dräger, U. C. (1975). Receptive fields of single cells and topography in mouse visual cortex. J. Comp. Neurol. 160, 269–289.
- Dräger, U. C. (1978). Observations on monocular deprivation in mice. J. Neurophysiol. 41, 28–42.
- Driver, J., and Noesselt, T. (2008) Multisensory interplay reveals crossmodal influences on 'sensory-specific' brain regions, neural responses, and judgments. Neuron. 57, 11–23.
- Engineer, N. D., Percaccio, C. R., Pandya, P. K., Moucha, R., Rathbun, D. L., and Kilgard, M. P. (2004). Environmental enrichment improves response strength, threshold, selectivity, and latency of auditory cortex neurons. J. Neurophysiol. 92, 73–82.
- Erickson, K. I., Weinstein, A. M., and Lopez, O. L. (2012). Physical activity, brain plasticity, and Alzheimer's disease. Arch. Med. Res. 43, 615–621.
- Espinosa, J. S., and Stryker, M. P. (2012). Development and plasticity of the primary visual cortex. Neuron 75, 230–249.
- Falkenberg, T., Mohammed, A. K., Henriksson, B., Persson, H., Winblad, B., and Lindefors, N. (1992). Increased expression of brain-derived neurotrophic factor mRNA in rat hippocampus is associated with improved spatial memory and enriched environment. Neurosci. Lett. 138, 153–156.
- Fischer, A., Sananbenesi, F., Wang, X., Dobbin, M., and Tsai, L.-H. (2007). Recovery of learning and memory is associated with chromatin remodelling. Nature 447, 178–182.

Fischer, A. (2016) Environmental enrichment as a method to improve cognitive function. What can we learn from animal models? Neuroimage 131, 42–7.

Florence, S. L., Boydston, L. A., Hackett, T. A., Lachoff, H. T., Strata, F., and Niblock, M. M. (2001). Sensory enrichment after peripheral nerve injury restores cortical, not thalamic, receptive field organization. Europ. J. Neurosci. 13, 1755–1766.

Fu, Y., Kaneko, M., Tang, Y., Alvarez-Buylla, A., and Stryker, M. P. (2015). A cortical disinhibitory circuit for enhancing adult plasticity. eLife 4, e05558.

Ghazanfar, A. A., and Schroeder, C. E. (2006) Is neocortex essentially multisensory? Trends Cogn. Sci. 10, 278–285.

Godde, B., Berkefeld, T., David-Jürgens, M., and Dinse, H. R. (2002). Age-related changes in primary somatosensory cortex of rats: evidence for parallel degenerative and plastic-adaptive processes. Neurosci. Biobehav. Rev. 26, 743–752.

Gordon, J. A., and Stryker, M. P. (1996). Experience-dependent plasticity of binocular responses in the primary visual cortex of the mouse. J. Neurosci. 16, 3274–3286.

Greifzu, F., Kalogeraki, E., and Löwel, S. (2016). Environmental enrichment preserved lifelong ocular dominance plasticity, but did not improve visual abilities. Neurobiol. Aging 41, 130–137.

Greifzu, F., Pielecka-Fortuna, J., Kalogeraki, E., Krempler, K., Favaro, P. D., Schlüter, O. M., and Löwel, S. (2014). Environmental enrichment extends ocular dominance plasticity into adulthood and protects from stroke-induced impairments of plasticity. Proc Natl Acad Sci U.S.A. 111, 1150–1155.

Greifzu, F., Schmidt, S., Schmidt, K. F., Kreikemeier, K., Witte, O. W., and Löwel, S. (2011). Global impairment and therapeutic restoration of visual plasticity mechanisms after a localized cortical stroke. Proc Natl Acad Sci U.S.A. 108, 15450–15455.

Greifzu, F., Wolf, F., and Löwel, S. (2012). Network influences on cortical plasticity. e-Neuroforum 3, 41–48.

Guzzetta, A., Baldini, S., Bancale, A., Baroncelli, L., Ciucci, F., Ghirri, P., Putignano, E., Sale, A., Viegi, A., Berardi, N., Boldrini, A., Cioni, G., and Maffei, L. (2009). Massage accelerates brain development and the maturation of visual function. J. Neurosci. 29, 6042–6051.

Han, C., Ding, D., Lopez, M. C., Manohar, S., Zhang, Y., Kim, M. J., Park, H. J., White, K., Kim, Y. H., Linser, P., Tanokura, M., Leeuwenburgh, C., Baker, H. V., Salvi, R. J., and Someya, S. (2016). Effects of long-term exercise on age-related hearing loss in mice. J. Neurosci. 36, 11308–11319.

Hannan, A. J. (2014). Environmental enrichment and brain repair: harnessing the therapeutic effects of cognitive stimulation and physical activity to enhance experience-dependent plasticity. Neuropathol. Appl. Neurobiol. 40, 13–25.

Harauzov, A., Spolidoro, M., DiCristo, G., De Pasquale, R.,
Cancedda, L., Pizzorusso, T., Viegi, A., Berardi, N., and Maffei,
L. (2010). Reducing intracortical inhibition in the adult visual
cortex promotes ocular dominance plasticity. J. Neurosci. 30, 361–371.

Hebb, D. O. (1947). Spontaneous neurosis in chimpanzees; theoretical relations with clinical and experimental phenomena. Psychosom. Med. 9, 3–19.

Hebb, D. O. (1949). The organization of behavior. New York: Wiley & Sons.

Hensch, T. K. (2005). Critical period plasticity in local cortical circuits. Nat. Rev. Neurosci. 6, 877–88.

Henschke, J. U., Oelschlegel, A. M., Angenstein, F., Ohl, F. W., Goldschmidt, J., Kanold, P. O., and Budinger, E. (2017).
Early sensory experience influences the development of multisensory thalamocortical and intracortical connections of primary sensory cortices. Brain Struct. Funct. Nov 1. doi: 10.1007/s00429-017-1549-1.

Hertzog, C., Kramer, A. F., Wilson, R. S., and Lindenberger, U.
(2008). Enrichment effects on adult cognitive development: can the functional capacity of older adults be preserved and enhanced? Psychol. Sci. Pub. Interest. 9, 1–65.

Hotting, K., and Röder, B. (2013). Beneficial effects of physical exercise on neuroplasticity and cognition. Neurosci. Biobehav. Rev. 37, 2243–2257.

Ickes, B. R., Pham, T. M., Sanders, L. A., Albeck, D. S., Mohammed, A. H., and Granholm, A. C. (2000). Long-term environmental enrichment leads to regional increases in neurotrophin levels in rat brain. Exp. Neurol. 164, 45–52.

Jakkamsetti, V., Chang, K. Q., and Kilgard, M. P. (2012). Reorganization in processing of spectral and temporal input in the rat posterior auditory field induced by environmental enrichment. J. Neurophysiol. 107, 1457–1475.

Jiang, C., Xu, X., Yu, L., Xu, J., and Zhang. J. (2015). Environmental enrichment rescues the degraded auditory temporal resolution of cortical neurons induced by early noise exposure. Europ. J. Neurosci. 42, 2144–2154.

Kalogeraki, E., Greifzu, F., Haack, F., and Löwel, S. (2014). Voluntary physical exercise promotes ocular dominance plasticity in adult mouse primary visual cortex. J. Neurosci. 34, 15476–15481.

 Kalogeraki, E., Pielecka-Fortuna, J., Hüppe, J. M., and Löwel, S.
 (2016). Physical exercise preserves adult visual plasticity in mice and restores it after a stroke in the somatosensory cortex. Front. Aging Neurosci. 8, 212.

Kalogeraki, E., Pielecka-Fortuna, J., and Löwel, S. (2017)
 Environmental enrichment accelerates ocular dominance
 plasticity in mouse visual cortex whereas transfer to standard
 cages resulted in a rapid loss of increased plasticity. PloS One.
 12, e0186999.

Kaneko, M., and Stryker, M. P. (2014). Sensory experience during locomotion promotes recovery of function in adult visual cortex. eLife. 3, e02798.

Kattenstroth, J. C., Kalisch, T., Holt, S., Tegenthoff, M., and Dinse, H. R. (2013). Six months of dance intervention enhances postural, sensorimotor, and cognitive performance in elderly without affecting cardio-respiratory functions. Front. Aging Neurosci. 5, 5.

Kayser, C., and Logothetis, N. K. (2007) Do early sensory cortices integrate cross-modal information? Brain Struct. Funct. 212, 121–132.

Kilgard, M. P., Vazquez, J. L., Engineer, N. D., and Pandya, P. K. (2007). Experience dependent plasticity alters cortical synchronization. Hear Res. 229, 171–179.

Kleemeyer, M. M., Polk, T. A., Schaefer, S., Bodammer, N. C., Brechtel, L., and Lindenberger, U. (2017). Exercise-induced fitness changes correlate with changes in neural specificity in older adults. Front. Hum. Neurosci. 11, 123.

Landers, M. S., Knott, G. W., Lipp, H. P., Poletaeva, I., and Welker, E.(2011) Synapse formation in adult barrel cortex following naturalistic environmental enrichment. Neuroscience 199, 143–152. Lehmann, K., and Löwel, S. (2008). Age-dependent ocular dominance plasticity in adult mice. PLoS One 3, e3120.

- Levelt, C. N., and Hübener, M. (2012). Critical-period plasticity in the visual cortex. Ann. Rev. Neurosci. 35, 309–330.
- Li, R., Polat, U., Makous, W., and Bavelier, D. (2009). Enhancing the contrast sensitivity function through action video game training. Nat. Neurosci. 12, 549–551.
- Li, R. W., Ngo, C., Nguyen, J., and Levi, D. M. (2011). Video-game play induces plasticity in the visual system of adults with amblyopia. PLoS Biol. 9, 30.
- Löwel, S., and Singer, W. (1992). Selection of intrinsic horizontal connections in the visual cortex by correlated neuronal activity. Science 255, 209–212.
- Mabunga, D. F., Gonzales, E. L., Kim, J. W., Kim, K. C., and Shin, C. Y. (2015). Exploring the validity of valproic acid animal model of autism. Exp. Neurobiol. 24, 285–300.
- Mainardi, M., Di Garbo, A., Caleo, M., Berardi, N., Sale, A., and Maffei, L. (2014). Environmental enrichment strengthens corticocortical interactions and reduces amyloid-β oligomers in aged mice. Front. Aging Neurosci. 6, 1.
- Markham, J. A., and Greenough, W. T. (2004). Experience-driven brain plasticity: beyond the synapse. Neuron Glia Biol. 1, 351–363.
- Matthies, U., Balog, J., and Lehmann, K. (2013). Temporally coherent visual stimuli boost ocular dominance plasticity. J. Neurosci. 33, 11774–11778.
- Maya-Vetencourt, J. F., and Origlia, N. (2012). Visual cortex plasticity: A complex interplay of genetic and environmental influences. Neural Plast. 2012, 631965. doi: 10.1155/2012/631965.
- Maya-Vetencourt, J. F., Sale, A., Viegi, A., Baroncelli, L., De Pasquale, R., O'Leary, O. F., Castren, E., and Maffei, L. (2008). The antidepressant fluoxetine restores plasticity in the adult visual cortex. Science 320, 385–388.
- Mo, C., Hannan, A. J., and Renoir, T. (2015). Environmental factors as modulators of neurodegeneration: insights from gene-environment interactions in Huntington's disease. Neurosci. Biobehav. Rev. 52, 178–192.
- Mohammed, A. H., Henriksson, B. G., Soderstrom, S., Ebendal, T., Olsson, T., and Seckl, J. R. (1993). Environmental influences on the central nervous system and their implications for the aging rat. Behav. Brain Res. 57, 183–191.
- Morishita, H., Miwa, J. M., Heintz, N., and Hensch, T. K. (2010). Lynx1, a cholinergic brake limits plasticity in adult visual cortex: (a cure for amblyopia through nicotinic receptor signaling). Science 330, 1238–1240.
- Pakan, J. M., Lowe, S. C., Dylda, E., Keemink, S. W., Currie, S. P., Coutts, C. A., and Rochefort, N. L. (2016). Behavioral-state modulation of inhibition is context-dependent and cell type specific in mouse visual cortex. Elife 5, e14985.
- Percaccio, C. R., Engineer, N. D., Pruette, A. L., Pandya, P. K., Moucha, R., Rathbun, D. L., and Kilgard, M. P. (2005). Environmental enrichment increases paired-pulse depression in rat auditory cortex. J. Neurophysiol. 94, 3590–3600.
- Percaccio, C. R., Pruette, A. L., Mistry, S. T., Chen, Y. H., and Kilgard, M. P. (2007). Sensory experience determines enrichment-induced plasticity in rat auditory cortex. Brain Res. 1174, 76–91.
- Pham, T. M., Ickes, B., Albeck, D., Söderström, S., Granholm, A. C., and Mohammed, A. H. (1999). Changes in brain nerve growth factor levels and nerve growth factor receptors in rats exposed

to environmental enrichment for one year. Neurosci. 94, 279–286.

- Pielecka-Fortuna, J., Kalogeraki, E., Greifzu, F., and Löwel, S. (2015). A small motor cortex lesion abolished ocular dominance plasticity in the adult mouse primary visual cortex and impaired experience-dependent visual improvements. PLoS One 10, e0137961.
- Polley, D. B., Kvasnak, E., and Frostig, R. D. (2004). Naturalistic experience transforms sensory maps in the adult cortex of caged animals. Nature 429, 67–71.
- Rosenzweig, M. R., Bennett, E. L., Hebert, M., and Morimoto, H. (1978). Social grouping cannot account for cerebral effects of enriched environments. Brain Res. 153, 563–576.
- Rosenzweig, M. R., Krech, D., Bennett, E. L., and Diamond, M. C. (1962). Effects of environmental complexity and training on brain chemistry and anatomy: a replication and extension. J. Comp. Physiol. Psychol. 55, 429–437.
- Sale, A., Berardi, N., and Maffei, L. (2014). Environment and brain plasticity: towards an endogenous pharmacotherapy. Physiol. Rev. 94, 189–234.
- Sale, A., Maya-Vetencourt, J. F., Medinin, P., Cenni, M. C., Baroncelli, L., De Pasquale, R., and Maffei, L. (2007). Environmental enrichment in adulthood promotes amblyopia recovery through a reduction of intracortical inhibition. Nat. Neurosci. 10, 679–681.
- Sale, A., Putignano, E., Cancedda, L., Landi, S., Cirulli, F., Berardi, N., and Maffei, L. (2004). Enriched environment and acceleration of visual system development. Neuropharmacol. 47, 649–660.
- Santos-Lozano, A., Pareja-Galeano, H., Sanchis-Gomar, F., Quindos-Rubial, M., Fiuza-Luces, C., Cristi-Montero, C., Emanuele, E., Garatachea, N., and Lucia, A. (2016). Physical Activity and Alzheimer Disease: A Protective Association. Mayo Clin. Proc. 91, 999–1020.
- Sato, M., and Stryker, M. P. (2008). Distinctive features of adult ocular dominance plasticity. J. Neurosci. 28, 10278–10286.
- Sawtell, N. B., Frenkel, M. Y., Philpot, B. D., Nakazawa, K., Tonegawa, S., and Bear, M. F. (2003). NMDA receptor-dependent ocular dominance plasticity in adult visual cortex. Neuron 38, 977–985.
- Schubert, C. R., Fischer, M. E., Pinto, A. A., Klein, B. E. K., Klein, R., and Cruickshanks, K. J. (2017). Odor detection thresholds in a population of older adults. Laryngoscope 127, 1257–1262.
- Stryker, M. P. (2014) A neural circuit that controls cortical state, plasticity, and the gain of sensory responses in mouse. Cold Spring Harb. Symp. Quant. Biol. 79, 1–9.
- Stryker, M. P. and Löwel, S. (2017). Amblyopia: New molecular/ pharmacological and environmental approaches. Chapter 7. In: Lasker-Foundation Report on Amblyopia 2017, http:// www.laskerfoundation.org/new-noteworthy/articles/amblyopia-challenges.
- Sturm, J. J., Zhang-Hooks, Y.-X., Roos, H., Nguyen, T., and Kandler, K. (2017). Noise trauma-induced behavioral gap detection deficits correlate with reorganization of excitatory and inhibitory local circuits in the inferior colliculus and are prevented by acoustic enrichment. J. Neurosci. 37, 6314–6330.
- Tkacs, N. C., and Thompson, H. J. (2006). From bedside to bench and back again: research issues in animal models of human disease. Biol. Res. Nurs. 8, 78–88.
- van Praag, H., Kempermann, G., and Gage, F. H. (2000). Neural consequences of environmental enrichment. Nat. Rev. Neurosci. 1, 191–198.
- Vivar, C., Potter, M. C., and van Praag, H. (2013). All about running: synaptic plasticity, growth factors and adult hippocampal neurogenesis. Curr. Top. Behav. Neurosci. 15, 189–210.
- Voss, M. W., Vivar, C., Kramer, A. F., and van Praag, H. (2013). Bridging animal and human models of exercise-induced brain plasticity. Trends Cogn. Sci. 17, 525–544.
- Wiesel, T. N., and Hubel, D. H. (1963). Effects of visual deprivation on morphology and physiology of cells in the cat's lateral geniculate body. J. Neurophysiol. 26, 978–993.
- Zhu, X., Wang, F., Hu, H., Sun, X., Kilgard, M. P., Merzenich, M. M., and Zhou, X. (2014). Environmental acoustic enrichment promotes recovery from developmentally degraded auditory cortical processing. J. Neurosci. 34, 5406–5415.

Article note: German version available at https://doi.org/10.1515/nf-2017-0050

Autoreninformationen



Prof. Dr. Siegrid Löwel

Department of Systems Neuroscience, Johann-Friedrich-Blumenbach-Institut für Zoologie und Anthropologie, Georg-August-Universität Göttingen, Von-Siebold-Str. 6, D-37075 Göttingen, Germany; Collaborative Research Center 889, University of Goettingen, D-37075 Göttingen, Germany

Phone: +49-(0)551-39 20161/60 Fax: +49-(0)551-39 20162 Mail: **sloewel@gwdg.de**

Siegrid Löwel studied Biology in Würzburg and Frankfurt am Main. 1988: doctorate (Dr. phil. nat.) and 1995: habilitation in zoology at the Johann-Wolfgang-Goethe-Universität in Frankfurt am Main. Until 1996: research fellow at the Max-Planck-Institut für Hirnforschung in Frankfurt in the Department of Neurophysiology of Prof. Dr. Wolf Singer. 1997–2005: Head of the research group "Visual development and plasticity" at the Leibniz-Institut für Neurobiologie in Magdeburg. 2002-2003: Research associate professor at the Keck Center at the University of California in San Francisco (USA), in the laboratory of Prof. Dr. Michael Stryker. 2003-2004: Dorothea-Erxleben visiting professor at the Otto-von-Guericke-Universität Magdeburg. 2004–2005: Scholarship in the Hertie Excellency Program "Neurosciences". 2005-2011: University professor (W2) for Neurobiology at the Friedrich-Schiller-Universität Jena. Since August 2011: University professor (W3) for Systems Neuroscience at the Faculty of Biology and Psychology of the Georg-August-Universität Göttingen. Professor Löwel's main research interests focus on understanding the mechanisms underlying neuronal plasticity in the adult brain: How can we preserve an adaptive brain into old age, or how can we increase plasticity after lesions?



Dr. Evgenia Kalogeraki

Department of Systems Neuroscience, Johann-Friedrich-Blumenbach-Institut für Zoologie und Anthropologie, Georg-August-Universität Göttingen, Von-Siebold-Str. 6, D-37075 Göttingen, Germany Mail: **ekaloge@gwdg.de**

Evgenia Kalogeraki studied Biological Applications and Technology at the University of Ioannina, Greece. 2011: MSc in Molecular Biology and Biomedicine, University of Crete, Greece. In 2012, she moved to Göttingen and was accepted to the Göttingen Graduate School for Neurosciences, Biophysics and Molecular Bioscience (GGNB). In 2015, she completed her PhD in the Department of "Systems Neuroscience" at the University of Göttingen (head: Prof. Dr. Siegrid Löwel), where she is currently working as a postdoctoral researcher.

Dr. Susanne Dehmel

Department of Systems Neuroscience, Johann-Friedrich-Blumenbach-Institut für Zoologie und Anthropologie, Georg-August-Universität Göttingen, Von-Siebold-Str. 6, D-37075 Göttingen, Germany; Collaborative Research Center 889, University of Goettingen, D-37075 Göttingen, Germany

Mail: sdehmel@gwdg.de

Susanne Dehmel studied Biology in Braunschweig and Leipzig and completed her PhD in the Neurobiology laboratory of Professor R. Rübsamen at the Zoological Department of the University of Leipzig in 2006. Between 2007 and 2011 she was a postdoctoral researcher in the Sensory Neurobiology laboratory of Professor S. Shore at the Kresge Hearing Research Institute, University of Michigan. Since 2011, she is a postdoctoral researcher at the Department of "Systems Neuroscience" (head: Prof. Dr. Siegrid Löwel) at the University of Göttingen.



Dr. Kalina Makowiecki

Department of Systems Neuroscience, Johann-Friedrich-Blumenbach-Institut für Zoologie und Anthropologie, Georg-August-Universität Göttingen, Von-Siebold-Str. 6, D-37075 Göttingen, Germany Mail: kalina.makowiecki@unigoettingen.de

Kalina Makowiecki studied Psychology (2010, BA Hons) and completed her PhD at Experimental and Regenerative Neurosciences (School of Biological Sciences), University of Western Australia (UWA) in Perth (2016), supported by an Australian Postgraduate Award and UWA Completion Scholarship. In 2016, she commenced postdoctoral research at the Department of "Systems Neuroscience" (head: Prof. Dr. Siegrid Löwel), at the University of Göttingen, Germany. She was recently awarded a Dorothea Schlözer Postdoctoral Position from Göttingen University starting October 2017.

Übersichtsartikel

Kristine Krug* und Andrew John Parker Die neuronalen Signale, die Wahrnehmung verändern

https://doi.org/10.1515/nf-2017-0036

Zusammenfassung: Die neurowissenschaftliche Forschung hat enorme Fortschritte in der Entschlüsselung der neuronalen Codes unserer Sinneswahrnehmung erzielt. Von Einzelzellen in der Sehrinde des Affen bis zu Aktivitätsmustern in neuronalen Schaltkreisen korreliert elektrische Aktivität über verschiedene Ebenen mit Wahrnehmung. Der Schlüssel zum Verständnis, wie neuronale Signale unseren visuellen Eindruck der Welt bestimmen, sind kausale Interventionen, die direkt auf Neuronen und Schaltkreise einwirken und die Wahrnehmung eindeutig und vorhersagbar verändern. Die effektivste und zuverlässigste Interventionsmethode in Primaten bleibt die invasive elektrische Mikrostimulation. Sie kann das Aussehen selbst von komplexen Objekten vorhersagbar verändern. Solche künstlichen Signale können systematisch mit visuell evozierten Reizen und kontextuellen Signalen wie Belohnung integriert werden. Die Skalierung dieser Interventionsmethoden bietet Optionen für die Entwicklung von Neuroprothesen in der Hirnrinde.

Schlüsselwörter: Elektrophysiologie; elektrische Stimulation; Affe; visueller Kortex; visuelle Wahrnehmung

Einleitung

Das visuelle System der Primaten (Abbildung 1) ist eines der Schlüsselmodelle für die Untersuchung der neuronalen Signale und Codes, die unserer sensorischen Wahrnehmung zugrunde liegen (Parker und Newsome, 1998). Im Laufe der letzten 50 Jahre wurde insbesondere das Sehsystem des Rhesusaffen strukturell und funktional in unvergleichlichem Detail vermessen. Wichtig war dabei,



Abb. 1: Visuelle Areale im Primaten. Gehirne und Augen wurden von Magnetresonanzbildern rekonstruiert; links: Rhesusaffe, rechts: Mensch. Im Allgemeinen verarbeitet das hintere Drittel des Primatengehirns visuelle Informationen. Insgesamt befinden sich wahrscheinlich mehr als 30 verschiedene visuelle Areale in der Hirnrinde. Die primäre Sehrinde (V1) empfängt den Großteil der visuellen Information, die die Augen liefern. V1 nachgeschaltet sind die extrastriierten visuellen Areale. Die Areale V1, V2 und V3 werden üblicherweise als "frühe" visuelle Areale betrachtet. Wenn Signale im Gehirn vorwärts geleitet werden, werden die bearbeiteten Aspekte des Sehens immer komplexer. Zum Beispiel wird visuelle Bewegung in den Bereichen V5/MT und MST verarbeitet, die im Rhesusaffen tief in einer Hirnrindenfalte sitzen. Aspekte der Form werden im Areal V4 und Gegenstände und Gesichter in IT repräsentiert. Für viele Sehareale haben Menschen und Affen funktionelle Homologe.

zum Beispiel, die Entscheidung des amerikanischen "National Eye Institute" (NEI / NIH) in den frühen 70er Jahren, am Sehsystem nichtmenschlicher Primaten zu forschen, da es dem des Menschen am ähnlichsten ist (Kupfer et al., 2009). Rhesusaffen können trainiert werden, visuelle Reize zu erkennen, zu unterscheiden und ihre Wahrnehmung anzuzeigen. In solchen psychophysischen Experimenten können wir elektrische Signale von einzelnen Neuronen der Sehrinde in Echtzeit ableiten und mit der Ausbildung der Wahrnehmung dieser Reize in direkte Beziehung setzen. Mit kausalen Interventionsmethoden, wie der elektrischen Mikrostimulation, werden dann Hirnstrukturen und neuronale Signale ursächlich mit der Wahrnehmung spezifischer visueller Bilder verknüpft (Histed et al., 2013; Cicmil und Krug 2015). Nicht-invasive, bildgebenden Verfahren, wie zum Beispiel das fMRI, haben es

^{*}Korrespondenzautor: Kristine Krug, Department of Physiology, Anatomy & Genetics, University of Oxford, Oxford OX1 3PT, UK, E-Mail: kristine.krug@dpag.ox.ac.uk, Web: www.dpag.ox.ac.uk/ team/kristine-krug

Andrew J. Parker, Department of Physiology, Anatomy & Genetics, University of Oxford, Oxford OX1 3PT, UK, E-Mail: andrew.parker@ dpag.ox.ac.uk, Web: www.dpag.ox.ac.uk/team/andrew-parker

uns zudem ermöglicht, die Untersuchung von Neuronen in nichtmenschlichen Primaten mit der Aktivierung von bestimmten Hirnarealen beim Menschen als funktionales Homolog in Beziehung zu setzen (Lippert et al., 2010). Die zukünftigen Herausforderungen liegen einerseits in der Entschlüsselung der räumlichen und zeitlichen Struktur der neuronalen Signale und Interaktionen, die komplexe visuelle Wahrnehmungen prägen, und anderseits darin, wie wir dieses Wissen für die Entwicklung von Neuroprothesen in der Hirnrinde einsetzen können.

Neuronale Codes für visuelle Wahrnehmung: Von einzelnen Zellen hin zu Netzwerken

Sehen hängt grundsätzlich von der Ankunft des Lichts an einer Fläche von Rezeptoren ab. Dies gilt gleichermaßen für das Auge des Säugetiers wie für physikalische Lichtdetektoren. Seit den Anfängen der Neurophysiologie haben Forscher versucht, die Beziehung zwischen dem physischen Ereignis der Quanten, die am Detektor ankommen, und dem psychologischen Ereignis der Berichterstattung einer bewussten Wahrnehmung zu verstehen (Hecht et al., 1941). Bei sehr schwachem Licht kann sogar die Ankunft eines einzelnen Quantums ein Ereignis sein, das bewusst wahrgenommen wird (Tinsley et al., 2016).

Bei stärkerem Licht ist das Sehen von Menschen und anderen Säugetieren nicht durch die Ankunft einzelner Quanten bestimmt. Es gibt dennoch eine Grenze zwischen wahrnehmbaren und unmerklichen Unterschieden zwischen verschiedenen sensorischen Reizen. Diese Grenze wird von Fechner (Elemente der Psychophysik, 1860) klassisch als Schwelle bezeichnet. Ein konzeptionell kritischer Schritt zum Verständnis der Rolle des Zentralnervensystems (ZNS) war die Formulierung der "single neuron doctrine" von Horace Barlow (Barlow, 1972; Barlow, 1995). Im Wesentlichen schlug er vor, dass Elemente der Wahrnehmung (psychologische Ereignisse) direkt im Nervensystem auf der Ebene der einzelnen Neuronen identifiziert werden sollten.

Einzelne Nervenzellen signalisieren untereinander durch die zeitliche Abfolge von elektrischen Reizen, den sogenannten Aktionspotenzialen. Die Ausarbeitung der "single neuron" Hypothese inspirierte Wissenschaftler, die Leistung einzelner Neuronen in Bezug auf eine Reihe von perzeptueller Aufgaben zu messen. Sie fanden, dass eine angemessene Analyse der Sequenz von Aktionspotenzialen, zunächst durch die Zählung von Aktionspotenzialen innerhalb eines bestimmten Zeitfensters, aufzeigte, dass einzelne Neuronen bei der Erkennung oder Unterscheidung kleiner Veränderungen eines visuellen Reizes so empfindlich sein können wie der Beobachter selbst (siehe Abbildung 2A für ein jüngeres Beispiel).

Letztlich konnten Experimente durchgeführt werden, in denen die Antwort einzelner Neuronen im wachen Tier abgeleitet werden konnte, während diese Tiere gleichzeitig eine psychophysische Aufgabe erfüllten, für die sie zuvor trainiert worden waren (Britten et al., 1992; Prince et al., 2000). Die Ableitung einzelner Neuronen gleichzeitig mit der Durchführung einer psychophysischen Aufgabe zeigte eine weitere wahrnehmungsbezogene Komponente der neuronalen Aktivität auf. Einige Neuronen variieren ihre Aktivitätsrate abhängig von Entscheidungen über die perzeptuelle Wahrnehmung, die das Tier macht und anzeigt. Diese Veränderung in der neuronalen Aktivität wird summiert mit der Veränderung in der Zahl der Aktionspotenziale, die durch den äußeren visuellen Reiz induziert wird. Abbildung 2B zeigt das Beispiel der Aktivität eines visuellen Neurons: Die Aktivität korreliert mit der perzeptuellen Entscheidung des Affen von Stimuluspräsentation zu Stimuluspräsentation, obwohl jedes Mal der gleiche zweideutige visuelle Stimulus gezeigt wurde. In den allerersten Untersuchungen dieses Phänomens in der Sehrinde führte das Versuchstier eine Diskriminationsaufgabe durch, bei der es die Bewegungsrichtung einer Gruppe von Punkten unterschied. Die Neuronen zeigten typischerweise eine starke Antwort auf Punkte, die sich in eine bestimmte Richtung bewegten, und eine viel schwächere Aktivierung für Punkte, die sich in die entgegengesetzte Richtung bewegten. Wenn das Tier entschied, dass sich die Punkte in die für das Neuron bevorzugte Richtung bewegten (unabhängig von der tatsächlichen Bewegungsrichtung der Punkte), war die visuell evozierten Aktivierung des Neurons zusätzlich verstärkt (Celebrini und Newsome, 1994; Britten et al., 1996).

Neuronale Aktivität, die die Wahrnehmungsentscheidung wiederspiegelt, wurden in einer Vielzahl von verschiedenen Arealen der Sehrinde und für viele visuellen Reize und Aufgaben gemessen (Krug, 2004). Diese entscheidungsbezogene Aktivität könnte so interpretiert werden, dass solche besonderen Hirnzellen direkt und kausal an der Entstehung der Wahrnehmungsentscheidung beteiligt sind, genau wie in der einfachsten Auslegung der "single neuron doctrine". Was bei diesem Phänomen allerdings auffällt, ist die Häufigkeit, mit der es in experimentellen Studien beobachtet wird. Diese relative Leichtigkeit, Neuronen mit entscheidungsbezogenen Signalen zu finden, wird verständlicher durch die Tatsache, dass innerhalb begrenzter Regionen der sensorischen Hirnrinde



Abb. 2: Beispiel für die Verknüpfung der Aktivität eines einzelnen Neurons mit dem angezeigten perzeptuellen Erscheinungsbild eines visuellen Objekts. A. Ein Rhesusaffe entscheidet über das perzeptuelle Erscheinungsbild eines "structure-from-motion" Zylinders mit zwei transparenten Oberflächen, gebildet von zufälligen Punkten. Abhängig von der spezifischen Kombination von Bewegungsrichtung und 3D Signalen der Punkte dreht sich der Zylinder entweder im Uhrzeigersinn ("clockwise" - CW) oder gegen den Uhrzeigersinn ("counter-clockwise" – CCW) (in der Abbildung links). Der Affe kann zwischen den verschiedenen Drehrichtungen des Zylinders gut unterscheiden (rechts oben) und so kann das auch eine einzelne Gehirnzelle im visuellen Areal V5/MT durch die abgefeuerten Aktionspotenziale (Impulse) (rechts Mitte). Dieses Neuron antwortet stärker auf Rotation gegen den Uhrzeigersinn (CCW). **B.** Ein einzelnes V5/MT – Neuron kann auf den gleichen visuellen Reiz mit einer unterschiedlichen Anzahl von Aktionspotenzialen von Durchgang zu Durchgang antworten. Diese Variabilität in der Aktivierung des einzelnen Neurons kann die Wahrnehmungsentscheidung des Affen auf statistisch zuverlässige Weise vorhersagen, basierend auf der Präferenz des Neurons für verschiedene visuelle Reize. In diesem Fall ist der Stimulus ein zweideutiger "structurefrom-motion" Zylinder, wobei beide Zylinderoberflächen die gleichen 3D Tiefensignale haben. Die Impulszahlen sind entsprechend der perzeptuellen Entscheidung des Tieres farbkodiert. Das Neuron reagiert stärker, wenn das Tier die CCW-Richtung wählt, obwohl sich der Zylinderstimulus nicht ändert. Der Graph ganz rechts zeigt die Frequenzhistogramme und geglättete Schätzungen für die Wahrscheinlichkeitsdichte der Antworten des einzelnen Neurons (basierend auf den links gezeigten Daten). Die Spitze der Wahrscheinlichkeitsdichteschätzung für CCW-Entscheidungen liegt über der Spitze für CW-Entscheidungen. (Abbildung basierend auf Dodd et al., 2001; Krug et al., 2004).

die Aktivität von Neuronen miteinander korreliert (Bair et al, 2001; Cohen und Newsome, 2009; Zohary et al., 1994). Auch scheinen entscheidungsbezogene Signale über lokale Netzwerke geteilt zu werden (für eine aktuelle Übersicht siehe Parker, 2013). Hier verwenden wir den Begriff "Netzwerk", um die Gruppe der funktionell verbundenen Neuronen in einer räumlich begrenzten Domäne der Sehrinde innerhalb weniger Millimeter zu beschreiben. Diese Definition würde die Gruppe von Neuronen mit ähnlicher funktioneller Spezifität umfassen, die gleichzeitig durch einen externen visuellen Stimulus aktiviert werden.

Experimentelle Messungen zeigen, dass, je stärker das entscheidungsbezogene Signal ist, desto empfindlicher scheint auch das dazugehörige Neuron für die psychophysische (visuelle) Aufgabe zu sein (Parker et al., 2002; Britten et al., 1996; Krug et al., 2016). Auf den ersten Blick scheint dies eine einfache Erklärung zu liefern: Das Tier nutzt das Signal der empfindlicheren Neuronen für die Ausführung der psychophysischen Aufgabe, und daher zeigen diese Neuronen eine stärkere entscheidungsbezogene Aktivierung. Aktuelle theoretische Modelle und experimentelle Befunde lehnen jedoch diese einfache Erklärung ab. Eine Berücksichtigung der Korrelationen im lokalen Netzwerk ist der Schlüssel zu diesen jüngsten Fortschritten (Haefner et al., 2013; Moreno-Bote et al., 2014).

Aber es sind nicht nur die Korrelationen im Netzwerk selbst wichtig. Was zählt ist, wie die Verteilung der korrelierten Aktivität den Lesemechanismus für neuronale Signale beeinflusst, der oft als die gewichtete Summe der neuronalen Aktivitäten im Netzwerk gesehen wird. Wenn dieser Lesemechanismus (die Auswertung) eine linear gewichtete Summe ist, ergibt dies klare Vorhersagen über die Beziehung zwischen der Größe des entscheidungsbezogenen Signals und der Empfindlichkeit des Neurons für die psychophysische Aufgabe, abhängig von der psychophysischen Leistung des Tieres. Diese Vorhersagen wurden in zwei neueren experimentellen Studien getestet, mit sehr unterschiedlichen Ergebnissen. In einem Fall (Pitkow et al., 2015) wurden die vorhergesagten Beziehungen gefunden, während in der anderen Studie (Clery et al., 2017) die Vorhersagen, die auf der Grundlage einer linearen Gewichtung gemacht wurden, schlüssig zurückgewiesen wurden.

Wir können aus der jüngsten theoretischen Analyse und einer neuen Welle experimenteller Studien schlussfolgern, dass entscheidungsbezogene Signale durch Interaktionen in einem Netzwerk von Neuronen, die empfindlich für die visuelle Aufgabe sind, entstehen. Aber nicht alle Neuronen des Netzwerks tragen gleichermaßen dazu bei. Einige primäre Mitglieder des Netzwerks empfangen direkt das entscheidungsbezogene Signal, während andere diese Aktivierung durch Verbindungen mit den primären Mitgliedern erwerben. Zurzeit gibt es keine zuverlässige Methode, um primäre von sekundären Mitgliedern des Netzwerks allein durch das experimentelle Ableiten ihrer neuronalen Aktivität zu unterscheiden. Direkte Intervention innerhalb des Netzwerks durch die Stimulation von bestimmten Mitgliedern könnte einen Weg zur Auflösung dieser Frage bieten und wir besprechen diesen Ansatz weiter unten.

Es ist klar, dass wir auch davon ausgehen müssen, dass die funktionellen Verbindungen des Netzwerks nicht statisch sind. Diese neuronalen Verbindungen werden kontinuierlich durch visuelle Erfahrung aktualisiert, sowohl als Teil eines Experiments als auch außerhalb, im täglichen Leben. Der Experimentator hat aber wenig Kontrolle über die visuelle Erfahrung außerhalb des Experiments. Aber genau diese Erfahrung kann bei der Einrichtung der Netzwerke von visuellen Neuronen, die während einer experimentellen Messungen untersucht werden, kritisch sein (Parker, 2013). Veränderungen in den Verbindungen zwischen Neuronen, angetrieben von erfahrungsabhängigen Mechanismen, die außerhalb des experimentellen Rahmens wirken, können zu messbaren Korrelationen von neuronaler Aktivität führen. Viele dieser funktionellen Verbindungen entstehen, bevor das Tier in das Labor eingeführt und für die experimentelle Aufgabe trainiert wird. Es können also Korrelationen zwischen Neuronen innerhalb des experimentellen Rahmens aufgezeichnet werden, die aber nur im Rahmen der experimentellen Aufgabe schwierig zu interpretieren sind.

Es gibt gegenwärtig eine potenziell interessante Annäherung zwischen verschiedenen Denkrichtungen über die Charakteristiken der neuronalen Signale, die spezifisch unsere Wahrnehmung bestimmen und formen. In einer Reihe von Arbeiten wurde vorgeschlagen, dass zeitlich koordinierte Netzwerksignale in Form von Schwingungsaktivität (Oszillationen) mit perzeptuellen und kognitiven Ereignissen wie der Zuweisung von Aufmerksamkeitsressourcen auf bestimmte visuelle Reize verbunden sind (Fries et al., 2001; Fries et al., 2008). Ein anderer Ansatz betrachtet die zeitliche Synchronisation zwischen der Aktivität einzelner Neuronen (Singer und Grey, 1995; Kreiter und Singer, 1996; Womelsdorf et al. 2007) als Mechanismus zur perzeptuellen Bindung, was bedeutet, dass zwei oder mehr sichtbare Konturen im Gestaltprinzip des "Gemeinsamen Schicksals" zueinander gehören.

Es ist offensichtlich, dass die zeitliche Abfolge der Aktionspotenziale innerhalb eines Netzwerks die Übertragung von korrelierter Aktivität von einem Neuron zum anderen beeinflussen muss. Dies liegt daran, dass die Elemente des Netzwerks – die Neuronen – bestimmte zeitliche Integrationsfenster haben. Infolgedessen haben die Aktionspotenziale von Neuronen, die innerhalb eines engen zeitlichen Fensters gemeinsam ankommen, eine viel größere Chance, das Zielneuron zu erregen, als Aktivität, die über einen längeren Zeitraum verteilt eintrifft. Um also die perzeptuellen oder entscheidungsbezogenen Signale besser erklären zu können, muss nicht nur auf die räumliche Verteilung der korrelierten Aktivität über das Netzwerk geachtet werden, sondern auch auf die detaillierte zeitliche Struktur dieser Korrelationen.

Dieser Aspekt ist auch wichtig, wenn wir uns den Methoden zur Intervention im zentralen Nervensystem zuwenden. Wir können uns das Problem in Form eines spezifischen experimentellen Tests vorstellen. Welcher elektrische Stimulationsmodus ist für eine effektive Veränderung von Wahrnehmungsentscheidungen erforderlich? Reicht es aus, die Aktivierung bestimmter Neuronen innerhalb des Netzwerks zu verursachen? Oder muss die angewandte Stimulation ein spezifisches räumlich-zeitliches Muster von Ereignissen beinhalten, um voll wirksam zu sein? Im nächsten Abschnitt bewerten wir die Aussichten, solche Tests durchzuführen, angesichts der gegenwärtigen Entwicklung von Stimulationsstudien im Gehirn des Säugetiers.

Elektrische Mikrostimulation fügt naturalistische Signale in Netzwerke des Gehirns ein und verändert damit die visuelle Wahrnehmung

Eine Reihe von Methoden sind eingesetzt worden, um Gehirnaktivität und damit Wahrnehmung und Verhalten zu beeinflussen. Am Anfang standen die Experimente von Fritsch und Hitzig im Jahre 1870, mit denen diese die motorischen Kontrollzentren von Vorder- und Hinterbeinen im Hundegehirn identifizierten (Fritsch und Hitzig, 1870). Diese Methoden umfassen nun elektrische, pharmakologische, magnetische und in jüngster Vergangenheit auch Ultraschall und opto-, chemo- und thermogenetische Interventionen. Betrachtet man die experimentelle Evidenz, so ist klar, dass die punktuelle elektrische Mikrostimulation, direkt im Gehirn angewandt, immer noch die effektivste und zuverlässigste Methode ist, Wahrnehmung konstruktiv und vorhersehbar zu verändern (Cicmil und Krug, 2015).

Fokale elektrische Mikrostimulation in frühen Arealen der Sehrinde induziert im wachen Menschen ein "Phosphen" – ein Lichtblitz – in einem bestimmten Teil des Sehfeldes. Wo genau, ist abhängig von der Position der Stimulation auf der Sehrinde (Brindley und Lewin, 1968; Penfield, 1958). Experimente mit Affen bestätigen dies im Prinzip (Bartlett und Doty, 1980), obwohl auch vorgeschlagen wurde, dass das Phosphen dunkler als der Hintergrund und farbig sein kann (Schiller et al., 2011). Zwei auffällige Aspekte der Mikrostimulationskarten des menschlichen Gehirns sind einerseits die klare Abwesenheit von evozierten visuellen Wahrnehmungen durch Mikrostimulation in höheren, extrastriierten Seharealen (Murphey et al., 2009) und andererseits, dass die punktuelle, elektrische Mikrostimulation nicht zuverlässig komplexere Perzepte als Phosphene hervorrufen kann. Experimente, bei denen Affen trainiert wurden, elektrische Mikrostimulation mit sehr kleinen Strömen in einer Reihe von extrastriierten visuellen Arealen zu erkennen, zeigen, dass dies nicht auf ein Fehlen einer evozierten neuronalen Antwort reduziert werden kann (Murphev und Maunsell. 2007).

Die Kombination von elektrischer Mikrostimulation mit gleichzeitiger visueller Reizung im Rhesusaffen stellte einen Paradigmenwechsel dar. Die einflussreichen Studien von Salzman, Newsome und ihren Kollegen zeigten, dass ein kleines künstliches elektrisches Signal, das direkt punktuell in das extrastriierte visuelle Areal V5/MT eingefügt wurde, die wahrgenommene Bewegungsrichtung einer Reihe von zufälligen Punkten auf einem Bildschirm verändern konnte (Salzman et al., 1990). Für dieses Experiment wurde der visuelle Reiz genau auf die Eigenschaften des rezeptiven Feldes abgestimmt, einschließlich der Größe des Punktfeldes und der Bewegungsrichtungspräferenz der elektrisch mikrostimulierten Neuronen. Das Experiment nutzte die säulenartige, interne Struktur des Hirnareals V5/MT, worin Neuronen, die die gleiche Bewegungsrichtung bevorzugen, zusammengefasst sind (De-Angelis und Newsome, 1998).

Seit diesen ersten Experimenten wurden ähnliche Mikrostimulationsparadigmen in einer Reihe von visuellen Arealen der Hirnrinde durchgeführt. Die Wahrnehmung der 3D Tiefe wurde durch Mikrostimulation in den Arealen V5/MT, V4 und IT verändert; Unterscheidungen zwischen Gesichtern und anderen Objekten wurden im Areal IT beeinflusst und visuelle Richtungssignale im Areal MST (siehe Cicmil und Krug, 2015 für eine Übersicht) (siehe auch Abbildung 1). In jüngster Zeit wurde gezeigt, dass die punktuelle, elektrische Mikrostimulation das Wahrnehmungsbild auch von komplexeren visuellen Objekten verändern kann, deren Wahrnehmung von der spezifischen Verbindung von mehr als einem visuellen Parameter abhängt. In diesem Fall waren das die Bewegungsrichtung und 3D Tiefe. Die elektrische Mikrostimulation im Areal V5/MT veränderte die wahrgenommene Drehrichtung eines "structure-from-motion" Zylinders, robust und genau in die Richtung, die von den stimulierten Neuronen bevorzugt wurde (Krug et al., 2013) (Abbildung 3). In diesen Experimenten ist die Wirkung der Mikrostimulation desto größer, je empfindlicher die stimulierten Neuronen für Veränderungen in Bewegungsrichtung und 3D Tiefe waren und je stärker der visuelle Reiz und die psychophysische Aufgabe auf die neuronalen Präferenzen an der Mikrostimulationsstelle abgestimmt waren (Abbildung 3C).

Dies deutet einerseits darauf hin, dass die neuronalen Signale und Selektivität, die wir in diesen Gehirnbereichen charakterisiert haben (siehe Abbildung 2), direkt für die Wahrnehmung relevant sind (selbst oder durch nachgeschaltete Neuronen). Andererseits werden die künstlichen, elektrischen Signale mit den visuell-evozierten neuronalen Signalen ganz natürlich integriert, als hätten wir einfach den visuellen Reiz gezielt verändert. Die Veränderungen in der Wahrnehmung des visuellen Reizes, die das Tier anzeigt, lassen sich direkt mit den Eigenschaften der elektrisch stimulierten Neuronen verbinden. Wenn die Mikrostimulation Neuronen mit geringerer Spezifität aktiviert hätte, könnte der visuelle Reiz gestört erscheinen, und das Tier wäre schlechter in der Lage gewesen, die visuelle Aufgabe unter Mikrostimulation zu erfüllen. Eine solche naturalistische Behandlung von künstlichen elektrischen Signalen, die direkt in den neuronalen Netzwerken induziert werden, wird auch durch die Wechselwirkungen zwischen sensorischen Signalen, elektrischer Mikrostimulation und Signalen zur erwarteten Belohnung, die wir in der extrastrijerten Sehrinde beobachten können, unterstützt (Cicmil et al., 2015) (Abbildung 3D). Das alles deutet darauf hin, dass wir im Prinzip die visuelle Wahrnehmung komplexer Objekte oder Landschaften mit künstlichen, elektrischen Signalen verändern oder ersetzen können – sobald wir die zugrunde liegenden neuronalen Signale und Vernetzungen verstehen.

Neuro-Prothetik: Was braucht man, um den Sehsinn zu ersetzen?

Noch erfordern die oben beschriebenen Paradigmen die gezielte Kombination visueller und künstlicher elektrischer Reize, um komplexere visuelle Perzepte zu formen. Wenn wir allerdings eine Neuroprothese entwickeln wollen, die visuelle Informationen direkt in die Sehrinde



Abb. 3: Elektrische Mikrostimulation verändert das Aussehen eines Zylinders, der von den kombinierten Signalen zur Bewegungsrichtung und 3D-Tiefe definiert wird. A. In diesen Experimenten wurde die Ansicht eines rotierenden "structure-from-motion" Zylinders mit punktueller elektrischen Mikrostimulation im visuellen Areal V5/MT kombiniert. B. Beispiel für die Wirkung der elektrischen Mikrostimulation: Elektrische Mikrostimulation an dieser Hirnstelle erhöht die Wahrscheinlichkeit, dass der Affe anzeigt, der Zylinder drehe sich gegen den Uhrzeigersinn (CCW) (y-Achse). Über verschiedene Stärken der visuellen Information hinweg (x-Achse) wird das künstliche elektrische Signal vollständig integriert und behandelt, als ob sich die visuelle Reizung verändert hätte. C. Je empfindlicher die Neuronen an einer Mikrostimulationsstelle für die Veränderungen des visuellen Stimulus im Zentrum der Wahrnehmungsaufgabe sind (höherer DTI, x-Achse), desto größer ist die Wirkung der elektrischen Mikrostimulation. Je genauer die Präferenz von elektrisch stimulierten Neuronen und die Sehaufgabe definiert und aneinander angepasst sind (zum Beispiel für Bewegungsrichtung "motion" und 3D Signale "disparity"), desto größer ist die Wirkung des künstlichen elektrischen Signals auf die Wahrnehmung (y-Achse). Hier wurde dieser Effekt als die laterale Verschiebung ("shift") zwischen der roten und schwarzen Kurve in Fig. 2B gemessen. D. Zusammenfassung der Versuche über die Wirkung der elektrischen Mikrostimulation (rot) für einen Affen in Erwartung hoher oder niedriger Belohnung ("large rew", "small rew"). Künstliche elektrische Signale, visuell evozierte Signale und Signale, die sich mit der erwarteten Belohnung für eine richtige Entscheidung zusammenhängen, wurden in diesem visuellen Areal V5/MT integriert und alle diese Signale beeinflussten das Verhalten. Hier setzten wir diese Signale in Opposition zueinander, um ihre Effekte zu untersuchen. Aber durch die Bereitstellung geeigneter Anreize sollten wir auch in der Lage sein, das künstliche elektrische Stimulationssignal zu verstärken. (Mit freundlicher Erlaubnis reproduziert von Krug et al., 2013; Cicmil et al., 2015).

einliest, müssen wir auch den visuellen Reiz in den oben beschriebenen Experimenten mit einem künstlichen, elektrischen Signal ersetzen können (Abbildung 4). Wie

bereits erwähnt, erfordert die Verarbeitung visueller Reize und ihre Wahrnehmung wahrscheinlich die Aktivierung von vielen Neuronen, die räumlich verteilt sind und in einer bestimmten zeitlichen Sequenz stimuliert werden müssen. Diese Aufgabe mag anfänglich sehr schwierig erscheinen, aber die punktuellen Mikrostimulationsexperimente haben bereits gezeigt, dass eine sehr spezifische Wahrnehmungsmodifikation erreicht werden kann, indem nur eine einzige Stelle in der Hirnrinde stimuliert wird – solange die Stimulationsstelle gut charakterisiert und direkt aufgabenrelevant ist. In den vorigen Fällen (Abschnitt 2) reichte es nicht aus, einfach generell einen Teil der Hirnrinde zu aktivieren. Die Experimente zeigen eine direkte und spezifische Beziehung zwischen den Eigenschaften der elektrisch stimulierten Neuronen und dem Effekt auf die Entscheidungen des Affen.



Abb. 4: Schema der verschiedenen Interventionsstrategien zur Veränderung der visuellen Wahrnehmung. A. Die meisten Paradigmen kombinieren derzeit elektrische Mikrostimulation mit visueller Reizung und bewirken dadurch gezielte Veränderungen in der visuellen Wahrnehmung. B. Eine Option für "Vision Replacement" wäre, die räumlich-zeitliche Auflösung der elektrischen Stimulation zu erhöhen und auf diese Weise die Notwendigkeit einer gleichzeitigen visuellen Stimulation zu vermeiden. C. Eine weitere Strategie könnte darin bestehen, Optogenetics zu nutzen, um beispielsweise spezifische neuronale Zelltypen gezielt über einen weiteren Raum zu aktivieren.

Daher könnte eine Strategie sein, gleichzeitig die neuronale Aktivität mehrerer aufgabenrelevanter Neuronen, verteilt über ein größeres Gebiet der Hirnrinde, in Raum und Zeit zu analysieren, während ein Affe Entscheidungen über das Erscheinungsbild eines visuellen Reizes trifft. Durch solche Experimente entwickeln wir ein räumlich-zeitliches Verständnis der neuronalen Kodierung für visuelle Verarbeitung und Wahrnehmung. Darauf aufbauend könnten Versuche unternommen werden, mit mehreren Elektroden, die eine Vielzahl von elektrischen Stimulations- und Ableitungspunkten besitzen, das aufgezeichnete elektrische Muster mit spezifisch platzierten und zeitgesteuerten elektrischen Ströme zu replizieren (Abbildung 4B). Das elektrische Mikrostimulationsmuster wird verändert, bis ein ähnliches Muster der neuronalen Aktivierung wie bei der visuellen Reizung erreicht ist. Eine wichtige methodische Frage, die es auszuloten gilt, ist die Interaktionen zwischen elektrischen Strömen, die an verschiedenen Orten, gleichzeitig erzeugt werden; die Auswirkung kann zum Beispiel von der räumlichen Entfernung und der exakten Position abhängen (Ghose und Maunsell, 2012). Eine andere Frage ist die der zeitlichen Sequenz der elektrischen Ströme, welche die Wirksamkeit, Aktionspotenziale auszulösen, beeinflussen kann (Doron und Brecht, 2015). Während verschiedene elektrische Stimulationsmuster erzeugt werden, würde der Affe durch eine Unterscheidungsaufgabe, die erzeugten visuellen Perzepte bestimmen.

Bis vor Kurzem wurden Fortschritte bei der Verwendung von Prothesen für sensorische Substitution vor allem mit dem Ziel der Nachbildung der sensorischen Oberfläche an ihrem Eingang (Retina oder Cochlea) vorangetrieben (Jeschke und Moser, 2015; Stingl et al., 2013). Die Verwendung von Neuro-Prothesen in der Sehrinde ist diesem Beispiel gefolgt: Es wurde versucht, die visuelle Stimulation der Netzhaut des Auges mit einer räumlich organisierten Anordnung von Stimulationselektroden auf der primären Sehrinde (V1) Punkt-für-Punkt nachzubilden. Aber aufgrund unserer Kenntnisse über die Organisation der Hirnrinde in funktionell spezialisierte Domänen, wie Säulen und andere Elemente der funktionellen Architektur, ist es wichtig, über die Verwendung gezielter Mikrostimulation in solchen Strukturen nachzudenken, die spezialisierte Aspekte des Sehens verarbeiten, wie zum Beispiel Bewegung und 3D Tiefe in unseren Studien. Dies ist ein weit entferntes Ziel, aber neuere experimentelle Studien liefern Hinweise, dass dies ein Teil unseres Denkens über die strategische Verwendung von elektrischen Stimulationsgeräten als Neuro-Prothesen werden sollte. Wenn zum Beispiel ein solches Gerät gezielt viele Stellen im Areal V5/ MT differenziert stimulierte, könnte dies potenziell Bewegungs- und Tiefeninformationen über die visuelle Welt einlesen, um dem Träger eines solchen Gerätes zu helfen,

sich zu bewegen und zu navigieren. Um jedoch die Wahrnehmung verschiedener statischer visueller Gegenstände durch eine solche Neuro-Prothese zu erzeugen, benötigen wir allerdings die Möglichkeit, verschiedene Gruppen von Neuronen zu unterschiedlichen Zeiten zu aktivieren, vielleicht in einem anderen Areal der Sehrinde, wie V4. Eine andere Möglichkeit könnte darin bestehen, dieselbe Gruppe von Neuronen mit unterschiedlichen Aktivitätsmustern zu stimulieren.

Für die Entwicklung der Neuroprothetik wird wahrscheinlich wichtig sein, dass Primaten lernen können, künstliche elektrische Mikrostimulationsmuster zu erkennen (Ni und Maunsell, 2010), und dass wir dabei die Wechselwirkungen zwischen Belohnung und künstlich eingefügten elektrischen Signalen ausnutzen können (Cicmil et al., 2015). Die Fähigkeit von Primaten, visuelle Aufmerksamkeit zu lenken und dadurch die visuelle Verarbeitung in der Sehrinde zu verändern (Treue und Maunsell, 1996; Xue et al., 2017), könnte auch das "Lesen" und Lernen elektrischer Signale, die von einer Neuro-Prothese erzeugt werden, unterstützen. Die ersten künstlichen Signale müssen dabei "gut genug" sein, damit sie mit Aspekten der Außenwelt in Verbindung gebracht werden können. Wie beim "natürlichem" Sehen wird es dann die beständige Exposition und Ausnutzung dieser eingehenden Aktivitätsmuster für die Anleitung von Verhalten sein, die die neuronalen Netzwerke formen und trainieren und mit ihnen die perzeptuelle Verarbeitung. Dies wirft einen wichtigen Unterschied zu Versuchen auf, die elektrische Stimulation verwenden, um das räumliche Muster von visueller Reizung im Auge nachzubilden. Wenn von Patienten mit einem neuroprothetischen Gerät erwartet wird, die vom Gerät ausgehenden Signale zu interpretieren, indem sie die im erwachsenen Gehirn noch vorhandene Lernfähigkeit und Plastizität ausnutzen, dann sollten solche Geräte in höheren Arealen der Sehrinde implantiert werden, die im Erwachsenenalter noch über größere Plastizität zu verfügen scheinen. Forschung über die Nutzung von Echolokalisierung von Blinden legt nahe, dass relevante visuelle Informationen, z. B. über Entfernung und Raum, grundsätzlich auch dann verarbeitet werden können, wenn sie von anderer Natur sind und auf unterschiedlichem Weg ins Gehirn gelangen (Thaler et al., 2011).

Zu diesem Zeitpunkt könnten andere Ansätze, wie opto- oder chemogenetische Methoden, potenziell dazu beitragen, dass wir räumlich verteilte Neuronen bestimmter Kategorien oder mit spezifischen Verbindungen gezielt aktivieren können (Abbildung 4C). Sie bieten jedoch derzeit nicht die räumliche und zeitliche Spezifität der elektrischen Mikrostimulation in der Sehrinde von Primaten und scheinen daher für eine sensorische Substitution hier weniger geeignet zu sein (siehe aber Arbeiten zur Entwicklung neuer Cochlea-Implantate (Jeschke und Moser, 2015)). Die Anwendung für diese Technologien ist derzeit eher auf Fälle von neurodegenerativem Verlust oder verminderte Funktionalität bestimmter Klassen von Neuronen zu richten. Eine potenziell wichtige Linie, die verfolgt werden sollte, ist, durch optogenetische Aktivierungen die Wirkung von Belohnungssignalen nachzuahmen, die innerhalb eines spezifischen Volumens von neuronalem Gewebe ankommen (Stauffer et al., 2016). Solche Signale könnte dazu verwendet werden, um Lernmechanismen gezielt zu öffnen, zum Beispiel während einer Lernphase, in der es darum geht, eine neu implantierte Prothese effektiv zu nutzen.

Schlussfolgerung

Wir können neuronale Ereignisse, die bestimmten visuellen Perzepten in Primaten zugrunde liegen, auf der Ebene von Einzelneuronen und von Netzwerken identifizieren und charakterisieren. Durch künstliche elektrische Signale, die direkt im Primatengehirn induziert werden, können wir dieses Wissen nutzen, um die Wahrnehmung von visuellen Objekten zu verändern. Ein möglicher Weg, den Sehsinn durch eine Prothese in der Hirnrinde zu ersetzen, ist, diese Interventionsmethode zu skalieren und Netzwerkaktivität durch zeitlich definierte, künstliche elektrische Signale, die an mehreren Punkten in der Sehrinde gleichzeitig induziert werden, in einer koordinierten Weise zu verändern.

Literatur

- Bair, W., Zohary, E. and Newsome, W. T. (2001). Correlated firing in macaque visual area MT: Time scales and relationship to behavior. J. Neurosci. 21, 1676–1697.
- Barlow, H. B. (1972). Single units and sensation: a neuron doctrine for perceptual psychology? Perception, 1, 371–394.
- Barlow, H. B. (1995). The neuron doctrine in perception. In: Gazzaniga, M. (ed.) The Cognitive Neurosciences. (Cambridge, Massachusetts: Bradford Book, MIT Press).
- Bartlett, J. R. and Doty, R. W. (1980). An exploration of the ability of macaques to detect microstimulation of striate cortex. Acta Neurobiol. Exp. (Wars). 40, 713–27.
- Brindley, G. S. and Lewin, W. S. (1968). The sensations produced by electrical stimulation of the visual cortex. J. Physiol. 196, 479–493.
- Britten, K. H., Newsome, W. T., Shadlen, M. N., Celebrini, S. and Movshon, J. A. (1996). A relationship between behavioral

choice and the visual responses of neurons in macaque MT. Vis. Neurosci. 13, 87–100.

Britten, K. H., Shadlen, M. N., Newsome, W. T. and Movshon, J. A. (1992). The Analysis of Visual-Motion – a Comparison of Neuronal and Psychophysical Performance. J. Neurosci. 12, 4745–4765.

Celebrini, S. and Newsome, W. T. (1994). Neuronal and Psychophysical Sensitivity to Motion Signals in Extrastriate Area MST of the Macaque Monkey. J. Neurosci. 14, 4109–4124.

Cicmil, N., Cumming, B. G., Parker, A. J. and Krug, K. (2015). Reward modulates the effect of visual cortical microstimulation on perceptual decisions. eLife, 4.

Cicmil, N. and Krug, K. (2015). Playing the electric light orchestra – how electrical stimulation of visual cortex elucidates the neural basis of perception. Philos. Trans. R. Soc. Lond. B Biol. Sci. 370, 20140206.

Clery, S., Cumming, B. G. and Nienborg, H. (2017). Decision-Related Activity in Macaque V2 for Fine Disparity Discrimination Is Not Compatible with Optimal Linear Readout. J. Neurosci. 37, 715–725.

Cohen, M. R. and Newsome, W. T. (2009). Estimates of the Contribution of Single Neurons to Perception Depend on Timescale and Noise Correlation. J. Neurosci. 29, 6635–6648.

Deangelis, G. C. and Newsome, W. T. (1999). Organization of disparity-selective neurons in macaque area MT. J. Neurosci. 19, 1398–1415.

Dodd, J. V., Krug, K., Cumming, B. G. and Parker, A. J. (2001). Perceptually bistable three-dimensional figures evoke high choice probabilities in cortical area. J. Neurosci. 21, 4809–4821.

Doron, G. and Brecht, M. (2015). What single-cell stimulation has told us about neural coding. Philos. Trans. R. Soc. Lond. B Biol. Sci. 370, 20140204.

Fries, P., Reynolds, J. H., Rorie, A. E. and Desimone, R. (2001). Modulation of oscillatory neuronal synchronization by selective visual attention. Science 291, 1560–1563.

Fries, P., Womelsdorf, T., Oostenveld, R. and Desimone, R. (2008). The effects of visual stimulation and selective visual attention on rhythmic neuronal synchronization in macaque area V4. J. Neurosci. 28, 4823–4835.

Fritsch, G. und Hitzig, E. (1870). Ueber die elektrische Erregbarkeit des Grosshirns. Arch. Anat. Physiol. wiss. Med. 15, 300–332.

Ghose, K. and Maunsell, J. H. (2012). A strong constraint to the joint processing of pairs of cortical signals. J. Neurosci. 32, 15922–15933.

Haefner, R., Gerwinn, S., Macke, J. and Bethge, M. (2013). Inferring decoding strategy from choice probabilities in the presence of noise correlations. Nat. Neurosci. 16, 235–242.

Hecht, S., Shlaer, S. and Pirenne, M. H. (1941). Energy at the Treshold of vision. Science 93, 585.

Histed, M. H., Ni, A. M. and Maunsell, J. H. (2013). Insights into cortical mechanisms of behavior from microstimulation experiments. Prog. Neurobiol. 103, 115–130.

Jeschke, M. and Moser, T. (2015). Considering optogenetic stimulation for cochlear implants. Hear. Res. 322, 224–234.

Kreiter, A. K. and Singer, W. (1996). Stimulus-dependent synchronization of neuronal responses in the visual cortex of the awake macaque monkey. J. Neurosci. 16, 2381–2396.

Krug, K. (2004). A common neuronal code for perceptual visual cortex? Comparing choice and processes in attentional

correlates in V5/MT. Philos. Trans. R. Soc. Lond. B Biol. Sci. 359, 929–941.

Krug, K., Cicmil, N., Parker, A. J. and Cumming, B. G. (2013). A Causal Role for V5/MT Neurons Coding Motion-Disparity Conjunctions in Resolving Perceptual Ambiguity. Current Biology: CB. 23, 1454–1459.

Krug, K., Cumming, B. G. and Parker, A. J. (2004). Comparing perceptual signals of single V5/MT neurons in two binocular depth tasks. J. Neurophysiol. 92, 1586–1596.

Krug, K., Curnow, T. L. and Parker, A. J. (2016). Defining the V5/ MT neuronal pool for perceptual decisions in a visual stereomotion task. Philos. Trans. R. Soc. Lond. B Biol. Sci. 371.

Kupfer, C., McManus, E. and Berlage, N. (2009). History of the National Eye Institute: 1968–2000. (Bethesda, MD, National Eye Institute).

Lippert, M. T., Steudel, T., Ohl, F., Logothetis, N. K. and Kayser, C. (2010). Coupling of neural activity and fMRI-BOLD in the motion area MT. Magn. Reson. Imaging 28, 1087–1094.

Moreno-Bote, R., Beck, J., Kanitscheider, I., Pitkow, X., Latham, P. and Pouget, A. (2014). Information-limiting correlations. Nat. Neurosci. 17, 1410–1417.

Murphey, D. K. and Maunsell, J. H. (2007). Behavioral detection of electrical microstimulation in different cortical visual areas. Curr. Biol. 17, 862–867.

Murphey, D. K., Maunsell, J. H., Beauchamp, M. S. and Yoshor, D. (2009). Perceiving electrical stimulation of identified human visual areas. Proc. Natl. Acad. Sci. U.S.A. 106, 5389–5393.

Ni, A. M. and Maunsell, J. H. R. (2010). Microstimulation Reveals Limits in Detecting Different Signals from a Local Cortical Region. Curr. Biol. 20, 824–828.

Parker, A. J. (2013). A micro-pool model for decision-related signals in visual cortical areas. Front. Comput. Neurosci. 7.

Parker, A. J., Krug, K. and Cumming, B. G. (2002). Neuronal activity and its links with the perception of multi-stable figures. Phil. Trans. R. Soc. Lond. B Biol. Sci. 357, 1053–1062.

Parker, A. J. and Newsome, W. T. (1998). Sense and the single neuron: Probing the physiology of perception. Annu. Rev. Neurosci. 21, 227–277.

Penfield, W. (1958). Some Mechanisms of Consciousness Discovered during Electrical Stimulation of the Brain. Proc. Natl. Acad. Sci. U.S.A. 44, 51–66.

Pitkow, X., Liu, S., Angelaki, D. E., Deangelis, G. C. and Pouget, A. (2015). How Can Single Sensory Neurons Predict Behavior? Neuron 87, 411–423.

Prince, S. J. D., Pointon, A. D., Cumming, B. G. and Parker, A. J. (2000). The precision of single neuron responses in cortical area V1 during stereoscopic depth judgments. J. Neurosci. 20, 3387–3400.

Salzman, C. D., Britten, K. H. and Newsome, W. T. (1990). Cortical Microstimulation Influences Perceptual Judgments of Motion Direction. Nature 346, 174–177.

Schiller, P. H., Slocum, W. M., Kwak, M. C., Kendall, G. L. and Tehovnik, E. J. (2011). New methods devised specify the size and color of the spots monkeys see when striate cortex (area V1) is electrically stimulated. Proc. Natl. Acad. Sci. U.S.A. 108, 17809–17814.

Singer, W. and Gray, C. M. (1995). Visual Feature Integration and the Temporal Correlation Hypothesis. Annu. Rev. Neurosci. 18, 555–586.

- Stauffer, W. R., Lak, A., Yang, A., Borel, M., Paulsen, O., Boyden, E. S. and Sschultz, W. (2016). Dopamine Neuron-Specific Optogenetic Stimulation in Rhesus Macaques. Cell 166, 1564–1571 e6.
- Stingl, K., Bartz-Schmidt, K. U., Besch, D., Braun, A., Bruckmann, A., Gekeler, F., Greppmaier, U., Hipp, S., Hortdorfer, G., Kernstock, C., Koitschev, A., Kusnyerik, A., Sachs, H., Sschatz, A., Stingl, K. T., Peters, T., Wilhelm, B. and Zrenner, E. (2013). Artificial vision with wirelessly powered subretinal electronic implant alpha-IMS. Proc. Biol. Sci. 280, 20130077.
- Thaler, L., Arnott, S. R. and Gooddale, M. A. (2011). Neural correlates of natural human echolocation in early and late blind echolocation experts. PLoS One 6, e20162.
- Tinsley, J. N., Molodtsov, M. I., Prevedel, R., Wartmann, D., Espigulé-Pons, J., Lauwers, M. and Vazari, A. (2016). Direct detection of a single photon by humans. Nat. Comm. 7, 12172.
- Treue, S. and Maunsell, J. H. R. (1996). Attentional modulation of visual motion processing in cortical areas MT and MST. Nature 382, 539–541.
- Womelsdorf, T., Schoffelen, J. M., Oostenveld, R., Singer, W., Desimone, R., Eengel, A. K. and Fries, P. (2007). Modulation of neuronal interactions through neuronal synchronization. Science 316, 1609–1612.
- Xue, C., Kaping, D., Ray, S. B., Krishna, B. S. and Treue, S. (2017). Spatial Attention Reduces Burstiness in Macaque Visual Cortical Area MST. Cereb. Cortex 27, 83–91.
- Zohary, E., Shadlen, M. N. and Newsome, W. T. (1994). Correlated neuronal discharge rate and its implications for psychophysical performance. Nature 370, 140–143.

Anmerkung: Übersetzung der englischen Version des Artikels online verfügbar unter https://doi.org/10.1515/nf-2017-A036

Autoreninformationen



Prof. Dr. Kristine Krug

Department of Physiology, Anatomy & Genetics, University of Oxford, Oxford OX1 3PT, UK

E-Mail: kristine.krug@dpag.ox.ac.uk Web: www.dpag.ox.ac.uk/team/kristinekrug

Kristine Krug ist Associate Professor für Neurowissenschaften und Fellow von Oriel College an der University of Oxford. Sie studierte Physiological Sciences in Oxford, wo sie auch über die Entwicklung von topografischen Verbindungen im Sehkortex promovierte. Sie hielt ein Dorothy Hodgkin Fellowship der Royal Society, um die neuronale Basis der 3D-Tiefenwahrnehmung bei Primaten zu untersuchen und ein Royal Society University Research Fellowship, um die Struktur und Funktion von neuronalen Schaltkreisen zu erforschen, die Wahrnehmungsentscheidungen bei Primaten zugrunde liegen. Ihre Forschungsgruppe untersucht, wie wir neuronale Aktivität im Primatengehirn kontrollieren und so visuelle Wahrnehmung und Entscheidungsfindung verändern können. Im Jahr 2015 hat sie eine Ausgabe der Royal Society Philosophical Transactions über dieses Thema zusammengestellt und editiert.



Prof. Dr. Andrew J. Parker

Department of Physiology, Anatomy & Genetics, University of Oxford, Oxford OX1 3PT, UK

E-Mail: andrew.parker@dpag.ox.ac.uk Web: www.dpag.ox.ac.uk/team/andrewparker

Andrew J. Parker ist derzeit Professor für Neurowissenschaften und Fellow des St. John's College an der University of Oxford. Er studierte Natural Sciences an der Universität von Cambridge, wo er auch seine Promotion absolvierte. Er zog an die Universität Oxford mit einem Beit Memorial Fellowship und wurde 1985 an die Fakultät berufen. Seine Forschung umfasst mehrere Aspekte des räumlichen Sehens und die neuronalen Mechanismen der Wahrnehmungsentscheidungen. Seine gegenwärtige Arbeit konzentriert sich auf die Neurophysiologie und das Neuro-Imaging des stereoskopischen Sehens. Ihm wurde ein Leverhulme Senior Research Fellowship und einen Wolfson Merit Award von der Royal Society verliehen und er erhielt vor kurzem ein Presidential International Fellowship von der Chinesischen Akademie der Wissenschaften. Er wurde von der britischen Physiologischen Gesellschaft ausgewählt, um die GL Brown Lecture für 2017/18 zu halten.

Kristine Krug* and Andrew J. Parker The neural events that change perception

https://doi.org/10.1515/nf-2017-A036

Abstract: Neuroscientific research has made tremendous progress towards unravelling the neuronal codes that underlie our rich sensory perception and experience. From single neurons in primates' visual brain that predict perceptual choices to activity patterns in defined neuronal circuits, electrical activity across different levels correlates with perception. The key to how neuronal signals give rise to our visual experience lies in causal interventions directly applied to neurons and circuits, interventions that alter perception naturalistically and in predictable ways. The most powerful and reliable intervention method in primates remains invasive electrical micro-stimulation, which can change selectively the appearance of visual objects defined by more than one visual cue. Such artificial signals are integrated with visually evoked stimuli and with contextual factors like reward. Scaling up these methodologies presents opportunities for vision replacement through cortical neuro-prosthetics.

Keywords: Electrophysiology; electrical stimulation; primate; visual cortex; visual perception of visual stimuli, we can relate signals of single neurons in real-time to percept formation. Using causal intervention methods, like electrical microstimulation, we can link brain structures and signals causally to specific percepts (Histed et al., 2013, Cicmil and Krug, 2015). The advent of non-invasive imaging methods, like fMRI, has allowed us to relate the study of neurons in non-human primates to the activation of brain areas in humans and postulate functional homologues (Lippert et al., 2010). The next major challenges lie in deciphering the spatially distributed neuronal signals and interactions that shape complex visual percepts and in exploiting this knowledge for advancement in the design of neuro-prosthetic devices.



Introduction

The visual system of primates (Figure 1) is one of the key models to study the neural signals and codes that underlie perception (Parker and Newsome, 1998). Over the past half century, in particular the visual system of the Rhesus macaque monkey has been mapped structurally and functionally in unrivalled detail. An important juncture was the decision of the National Eye Institute (NEI/NIH) in the early 70s to work on the visual system of the non-human primate as the closest model to humans (Kupfer et al., 2009). Since the macaque monkey can be trained to detect, discriminate and report the perceptual appearance **Fig. 1: Visual areas in the primate.** Brains and eyes are reconstructed from magnetic resonance images; on the left: rhesus macaque, on the right: human. Generally, the back third of the primate brain processes visual information. In total, there are probably around 30 distinct visual areas in the cortex. Primary visual cortex (V1) receives most of the input from the eyes. Beyond V1, one speaks of extrastriate visual cortical areas. Together areas V1, V2 and V3 are usually considered 'early' visual areas. As signals move forward in the brain, what aspects of vision are processed becomes more and more complex. For example, visual motion is processed in areas V5/MT and MST, which in the macaque monkey are burrowed deep in a cortical fold. Aspects of shape are represented in area V4 and objects and faces in IT. For many visual areas, humans and monkeys have directly functional homologues.

Neural codes for visual perception: from single cells to networks

Vision depends fundamentally on the arrival of light at a detecting surface. This is equally true of the mammalian eye as it is for physical detectors of light. Ever since the

^{*}Corresponding author: Kristine Krug, Department of Physiology, Anatomy & Genetics, University of Oxford, Oxford OX1 3PT, UK, Mail: kristine.krug@dpag.ox.ac.uk, URL: https://www.dpag.ox.ac.uk/ team/kristine-krug

Andrew J. Parker, Department of Physiology, Anatomy & Genetics, University of Oxford, Oxford OX1 3PT, UK, Mail: andrew.parker@dpag.ox.ac.uk, URL: https://www.dpag.ox.ac.uk/ team/andrew-parker

beginnings of neurophysiology, scientific investigators have sought to probe the relationship between the physical event of light arriving at the detector with the psychological event of reporting a conscious percept (Hecht et al., 1941). At very low light levels, even the arrival of single quantum may be an event that is consciously perceived (Tinsley et al., 2016).

At higher light levels, the vision of humans and other mammals is not limited by the arrival of individual quanta. There is nonetheless a boundary between perceptible and imperceptible differences in sensory stimuli, which was classically referred to as a threshold by Fechner (Elemente der Psychophysik, 1860). A critical conceptual step for understanding the role of central nervous system (CNS) was the formulation of the single neuron doctrine by Horace Barlow (Barlow, 1972, Barlow, 1995). In essence, this proposed that the units of perception (psychological events) should be directly identified within the nervous system at the level of single nerve cells.

Single nerve cells signal to one another with a temporal sequence of action potentials. Formulation of the single neuron hypothesis was a great stimulus to neurophysiologists, who set out to measure the performance of single nerve cells on a number of perceptual tasks. They found that analysis of the stream of action potentials, initially by counting the number of action potentials within a window of fixed duration, revealed that these individual neurons could be as sensitive as the entire observer in detecting or discriminating small changes in a visual stimulus (see Figure 2A for a recent example).

Ultimately, this work progressed to the stage where single neurons could be recorded in awake, behaving animals as these animals simultaneously performed a psychophysical task for which they had been previously trained (Britten et al., 1992, Prince et al., 2000). Recording of single neurons simultaneously with the performance of a psychophysical task revealed another perceptually related component of neuronal activity. Some neurons increase or decrease their firing rate with the perceptual choice that the animal makes. This change is in addition to the change in firing that is induced by the external visual stimulus. Figure 2B shows an example of a visual neuron's response, correlating presentation-by-presentation with the perceptual choice of a monkey, even though each time an ambiguous visual stimulus was shown. In the initial research on this phenomenon in the visual cortex, the animal was performing a discrimination task to distinguish the direction in which a set of moving dots travelled. The neurons typically had a strong activation for dots moving in one direction and a much weaker activation to dots moving in the opposite direction. Added to this visually driven acti-



Fig. 2: Example of linking single neuron activity to the reported perceptual appearance of a rotating visual object. A. A rhesus monkey makes decisions about the perceptual appearance of a structure-from-motion cylinder with two transparent surfaces with dots placed on them. Depending on the specific combination of motion and depth signals, the cylinder is perceived as either rotating clockwise (CW) or counter-clockwise (CCW) (shown on the left). Monkeys can discriminate between the different directions of rotations well (right top) and so can single brain cells in visual motion area V5/MT through their pattern of spiking activity (right middle). This neuron responds more strongly to counter-clockwise rotation (CCW). B. The spiking activity of individual V5/MT neurons to the presentation of the same stimulus varies from trial-to-trial. This variability in firing rate can predict the monkeys' perceptual choice in a statistically reliable way, based on the preference of the neuron for different stimuli. In this case, the stimulus is a perceptually ambiguous structure-from-motion cylinder that has the same depth signals on both surfaces. The firing rates are color-coded according to the perceptual choice made by the animal. The neuron responds more strongly when the animal chooses the CCW direction, even though the stimulus does not change. The plot at the extreme right shows the frequency histograms and smoothed probability density estimates for the individual neuron's responses shown to the left. The peak of the probability density estimate for CCW judgments lies above the peak for CW judgments. (Figure based on Dodd et al., 2001, Krug et al., 2004).

vation, when the animal judged the set of dots to be moving in the preferred direction for the neuron, there was an enhancement in the activation of the neuron, regardless of actual direction in which the dots were moving (Celebrini and Newsome, 1994, Britten et al., 1996).

These choice-related activations have been seen in a variety of different areas of the visual cortex and for a variety of visual stimuli and tasks (Krug, 2004). One interpretation of the choice-related activity is that it might signify that this particular neuron is directly involved in forming the perceptual decision, just like the simplest version of the single neuron doctrine. What is striking about the phenomenon is the frequency with which it is observed in experimental studies. This relative ease of finding neurons with choice-related signals is made less puzzling by the finding that, within a restricted portion of sensory cortex, the activities of neurons are correlated with one another (Bair et al., 2001, Cohen and Newsome, 2009, Zohary et al., 1994). The choice-related signals also appear to be shared through the local network, for a recent review see (Parker, 2013). Here we use the term network to mean the set of functionally connected neurons in a spatially limited domain of sensory cortex, on the scale of a few millimeters in the macaque visual cortex. So, on this definition, this would comprise the set of neurons with similar functional specificity that are activated at the same time by external stimuli.

Experimental measurements show that the stronger the choice signal, the more sensitive the neuron tends to be in the task (Parker et al., 2002, Britten et al., 1996, Krug et al., 2016). At first sight, this seems to offer a simple explanation: the animal exploits the signal from the more sensitive neurons during the performance of the task, therefore these neurons show stronger choice-related activity. Recent theoretical modelling and experimental findings reject this simple explanation. Consideration of the correlations across the network is key to these recent advances (Haefner et al., 2013, Moreno-Bote et al., 2014).

Notably, it is not just the correlations in firing across the network that are important. What matters is how the distribution of correlated activity will influence the readout mechanism, which is generally conceived as the weighted sum of neural activities across the population. When that readout mechanism is a linearly weighted sum, there are direct predictions about the link between size of choice-related signal and the sensitivity of the neuron in the task, relative to the psychophysical performance of the animal. These predictions have been tested in two recent experimental studies. The outcomes are rather different, since in one case (Pitkow et al., 2015) the predicted relationship was observed, whereas in the other (Clery et al., 2017) the prediction based on linear weighting was conclusively rejected.

The general conclusion from this recent theoretical analysis and renewed wave of experimental studies is that the choice-related signalling arises through interactions in a network of task-sensitive visual neurons. However, not all members of the network contribute equally. Some primary members of the network must receive directly the choice-related neural signal, whereas others acquire this signal by connectivity with the primary members. At the current stage of development, there is no reliable means for distinguishing primary from secondary members of the network simply by recording their activity. Intervention within the network by stimulation of specific members of the network may offer a route into this question and we discuss this further below.

It is also the case that we have to assume that the functional connectivity within network of activated visual neurons is not completely static. The underlying connectivity will be continuously updated by visual experience both within the experimental setting and outside of it. The experimenter has limited control over the latter, but that experience may be critical in adjusting the functional connectivity within the network of visual neurons that are probed during the experimental measurements (Parker, 2013). Changes in connectivity driven by experience-dependent mechanisms that are active outside the experimental setting will lead to measurable correlations between neuronal activations. Many of these connections will have been established before the animal is introduced to the lab and trained for the experimental paradigm. So, there may well be correlations that can be recorded within the experimental setting but are difficult to interpret solely within the framework of the experimental paradigm.

There is a potentially interesting convergence between different streams of thinking about the neural signals that specifically govern perceptual events. In one line of work, it has been suggested that co-ordinated signalling in the form of oscillatory activity is associated with perceptual and cognitive events, such as the allocation of attentional resources to visual stimuli (Fries et al., 2001, Fries et al., 2008). In another, it is proposed that temporal synchrony between the firing of individual neurons (Singer and Gray, 1995, Kreiter and Singer, 1996, Womelsdorf et al., 2007) is a mechanism that could lead to perceptual binding, that is to say the recognition that two or more visible contours belong to one another in the Gestalt principle of common fate.

It is perfectly clear that the timing of spiking activity must affect the transmission of correlated activity from one neuron to another. This is because neurons are devices with specific temporal integration windows. As a result, spiking activity from other neurons that arrives within a tight temporal window has a much greater chance of exciting the target neuron than activity that arrives with more widely spread timing. Therefore, to explain better the choice-related signalling, greater attention needs to be given not just to the distribution of correlated activity across the network but also to the detailed temporal structure of those correlations.

This consideration is important when we turn to methods of intervention within the nervous system. We can present the issue in the form of a specific experimental test. Which mode of stimulation is required for effective modulation of perceptual decisions? Is it sufficient to arrange for the activation of certain sets of neurons within the network? Or must the applied stimulation contain a specific spatio-temporal pattern of activation events in order to be fully effective? In the next section, we evaluate the prospects for making such tests, given the present development of stimulation studies in the mammalian brain.

Electrical micro-stimulation inserts a naturalistic signal into the brain circuitry to change visual perception

A range of methods that have been employed to alter brain activity in order to change perception and behavior, starting with Fritsch and Hitzig's experiments in 1870 identifying the motor representations of fore- and hind-limbs in the dog (Fritsch and Hitzig, 1870). These methods include electrical, pharmacological, magnetic and most recently ultrasound and opto-, chemo- and thermogenetic interventions. Looking at the range of experimental evidence, it is clear that focal electrical microstimulation, directly inserted into the brain, is still the most powerful and reliable method to change visual perception in a constructive and predictable way (Cicmil and Krug, 2015).

Focal electrical stimulation in early areas of visual cortex in awake humans induces a phosphene, a flash of light in a specific part of the visual field dependent on the location of stimulation on the cortical surface (Brindley and Lewin, 1968, Penfield, 1958). Experiments in monkeys confirm this (Bartlett and Doty, 1980), although it has been suggested that the 'phosphene' can be darker than the background and coloured (Schiller et al., 2011). Two striking aspects of the human microstimulation maps are, on the one hand, the apparent absence of evoked visual percepts through microstimulation in higher extrastriate visual areas (Murphey et al., 2009) and on the other hand, that focal electrical microstimulation did not reliably evoke more complex percepts than phosphenes in any parts of visual cortex. Experiments where monkeys were trained to detect electrical micro-stimulation with very small currents across a range of extrastriate visual areas demonstrate that this is not simply due to a lack of an evoked neuronal response (Murphey and Maunsell, 2007).

A paradigm shift was achieved through the combination of electrical microstimulation with contemporaneous visual stimulation in macaque monkeys. The seminal experiments by Salzman, Newsome and colleagues showed that a small artificial electrical signal directly inserted, focally into extrastriate visual area V5/MT could change the perceived motion direction in a set of random dots presented on a visual display (Salzman et al., 1990). For this intervention to work, the visual stimulus was closely matched to the receptive field properties, including size and motion preference, of the microstimulated neurons. This experiment exploited the columnar structure in area V5/MT, where neurons that are selective for the same motion direction are grouped together (DeAngelis and Newsome, 1999).

Since these experiments, similar microstimulation paradigms have been carried out in a number of visual cortical areas. Perceptual appearance of 3D depth was changed through stimulation in V5/MT, V4 and IT, face vs object discriminations were affected in area IT, and in area MST heading direction (see Cicmil and Krug, 2015 for review) (see Figure 1). More recently, it has been shown that focal electrical microstimulation can alter the perceptual appearance for more complex visual objects that depend on the specific conjunction of more than one visual parameter, in this case motion direction and depth. Electrical microstimulation in area V5/MT alters the perceived direction of rotation of a structure-from-motion cylinder robustly and in a direction predicted again from the multi-unit visual field properties at the microstimulation site (Krug et al., 2013) (Figure 3). In these experiments, the stronger the multi-unit tuning to relevant visual parameters (like binocular depth) at the stimulation site and the more closely visual stimulus and task were matched to the preferences at the stimulation site, the stronger was the micro-stimulation effect (Figure 3C).

This indicates on the one hand that the neuronal signals and selectivity we have characterized in these brain areas (see Figure 2) are directly relevant to perception (by themselves or through their downstream targets). On the other hand, the artificial electrical signals, which we introduce, are integrated with the visually-evoked neuronal signals as if we had added simply more visual information. The changes in perceptual report are specific to the properties of the electrically stimulated neurons. If microstimulation had activated neurons with less specificity, the visual stimulus might appear more noisy and the ani-



Fig. 3: Electrical micro-stimulation changes the appearance of a visual object dependent on the conjoint coding of 3D depth and motion (with permission from Krug et al., 2013; Cicmil et al., 2015). A. In these experiments, visual presentation of a rotating structure-from-motion stimulus was combined with focal electrical stimulation in visual area V5/MT. **B.** Example of the effect of electrical microstimulation at a single brain site. Electrical microstimulation at this brain site increases the likelihood of the monkey to choose counterclockwise rotation (y-axis). Across different strengths of visual signals (x-axis), the artificial electrical signal is fully integrated and treated as if the visual input has changed. **C.** If a stimulation site is more selective to the stimulus at the centre of the perceptual task (higher Disparity Tuning Index, DTI, x-axis), the larger is the effect of electrical microstimulation. Also, the more precisely the selectivity of electrically stimulated neurons and the visual task are defined and matched (for example in both direction of motion and depth signals), the bigger is potentially the effect of the artificial signal on perception. Here, this effect is described as the lateral shift of the red function relative to the black function fitted in B. **D.** Summary data of the effect of electrical microstimulation for one monkey. Artificial electrical signals, visually evoked signals and signals related to expected reward were integrated in visual cortex and affect behaviour. Here, we set these signals in opposition to each other to probe their effects, but by providing appropriate incentives, we should be able to boost the read-out of artificial signal by subjects.

mal would have been less able to do the visual task under microstimulation. The naturalistic treatment of artificial electrical signals directly inserted into the neuronal circuitry is also supported by the interactions of sensory signals, electrical stimulation and signals related to expected reward we can see in extrastriate visual cortex (Cicmil et al., 2015) (Figure 3D). This suggests that we can, in principle, alter or replace visual perception of complex objects and scenes with artificial electrical stimulation – as long as we can unravel the underlying cortical circuits and signals.

Neuro-prosthetics: what does it take to replace vision?

Of course, the paradigms described in the previous section still required the combination of visual and artificial electrical input in order to shape more complex visual percepts. If we want to move towards a neuroprosthetic device that directly reads visual information into visual cortex, we need to be able to replace also the visual stimulus with an artificial signal (Figure 4). As laid out before, visual processing and perception likely requires the activation of many neurons at disparate sites and with a specific timing. This might seem initially a daunting task, but focal microstimulation experiments in primates have already shown that very specific percept modification can be achieved by stimulating just one cortical site - as long as the stimulation site is well characterized and directly task relevant. In the earlier cases (section 2), it is not sufficient simply to activate a portion of cortex. The experiments reveal a direct and specific relationship between the properties of the neurons in the stimulated location and the behavioural effect on the monkey's choices.

Therefore, one strategy could be to analyse the neuronal spiking activity over a wider area of cortical tissue in space and time as a monkey views and makes a decision about the appearance of visual stimuli. Thus, we drive forward our spatio-temporal understanding of neuronal coding for visual processing and perception. Then, using multiple stimulation and recording sites over a number of electrodes, attempts could be made to replicate ('read in') the recorded electrical pattern through specifically timed and placed electrical currents (Figure 4B). The electrical microstimulation pattern would be adjusted until a similar pattern of neuronal activation is achieved as with visual stimulation. One important methodological question to explore are the interactions between currents delivered across multiple sites; effects can for example differ depending on spatial separation as well as location (Ghose and Maunsell, 2012). Another is the timing of stimulation currents, which can alter the efficacy of eliciting spiking activity in neurons (Doron and Brecht, 2015). As the different stimulation patterns are applied, a monkey would be instructed to carry out a discrimination task on the resultant percepts.

Until recently, progress in the use of prosthetics for sensory substitution has been driven by the goal of replicating the sensory surface at its input (retina or cochlea) (Jeschke and Moser, 2015, Stingl et al., 2013). Use of prosthetics in visual cortical areas has followed this



Fig. 4: Illustration of different intervention strategies to alter visual perception. A. Current paradigms combine electrical microstimulation and visual stimulation and thus effect changes in complex percepts. **B.** One option for vision replacement would be to increase the spatio-temporal resolution of electrical stimulation and, in this way, replace the need for concomitant visual stimulation. **C.** Another vision replacement strategy could be to utilize optogenetics to activate, for example, specific neuronal cell types.

lead, thinking in terms of replicating the visual array of retinal inputs with a spatially organized array of stimulating electrodes on the cortex. But, given our knowledge about the organization of cortex into functionally specialized compartments, such as columns and other elements of functional architecture, it is relevant to think about the use of specific stimulation at cortical sites that encode specialized aspects of visual processing, such as motion and depth in our studies. This is a difficult target to aim for, but recent experimental studies indicate it should become part of our thinking about the strategic use of electrical stimulation devices as prosthetics. For example, if such a device were to be targeted to stimulate many sites across area V5/MT, this might potentially have the facility to encode motion and depth information about the visual world to aid the bearer of such a device to navigate and move around. But in order to generate different static visual objects through such a neuroprosthetic device, we

would require the capacity to activate different groups of neurons at different times, perhaps in another visual area, like V4. Another possibility might be to activate the same group of neurons with different activation patterns.

For neuroprosthetics, it is also likely to be critical to exploit the known capacity of primates to learn to detect artificial electrical microstimulation (Ni and Maunsell, 2010) and to exploit interactions between reward and artificially inserted electrical signals (Cicmil et al., 2015) for perceptual learning of the stimulation patterns inserted into cortex. Primates' ability to direct visual attention and thus alter visual cortical processing (Treue and Maunsell, 1996, Xue et al., 2017) could also aid read-out and learning of electrical signals generated by a prosthetic. The initial signals must be 'good enough' to be related to aspects of the outside world. As with 'natural' vision, it would be the continuous exposure to and utilisation of these incoming patterns of activity for instructing behaviour that shape and train brain circuits and with it perceptual processing. This raises an important contrast with attempts to use electrical stimulation to replicate the spatial pattern of inputs at the primary sensory surface. If the individual receiving a neuroprosthetic device is expected to learn how to interpret the signals coming from the device by exploiting capacity for learning and plasticity still present in the adult brain, then this suggests that such devices should be implanted in later stages of the visual hierarchy, where there appears to be greater plasticity throughout adult life. Research on human echolocation in the blind suggests that relevant visual information, for example about distance and space, can in principle be processed even when it is very different in nature and arrives in the brain by a different route (Thaler et al., 2011).

At this stage, other methods, like opto- or chemogenetic approaches might contribute by enabling us to activate spatially-distributed neurons of specific cellular types or with specific connections (Figure 4C). However, they do not currently offer the spatial and temporal specificity of electrical stimulation in visual cortex of primates and therefore do not seem suitable for sensory substitution here (but see also work on developing new cochlear implants (Jeschke and Moser, 2015)). The direction for these technologies is more likely to be directed towards cases of neurodegenerative loss or incapacity of specific classes of neurons. One potentially important line to pursue is that optogenetic activations could be employed to mimic the effect of reward signals arriving within a specific volume of neuronal tissue (Stauffer et al., 2016). This could be used to open up learning mechanisms during a phase of learning about how to make effective use of a newly-implanted prosthetic device.

Conclusion

We can identify neural events that drive or change specific visual percepts in primates at the level of single neurons and circuits. Artificial electrical signals directly inserted into the primate brain can exploit this in order to alter the appearance of visual objects. One avenue for vision replacement at the level of the cortex is to scale up these methods to provide spatio-temporally defined, multi-site artificial electrical signals that alter network activity in a coordinated way.

References

- Bair, W., Zohary, E. and Newsome, W. T. (2001). Correlated firing in macaque visual area MT: Time scales and relationship to behavior. J. Neurosci. 21, 1676–1697.
- Barlow, H. B. (1972). Single units and sensation: a neuron doctrine for perceptual psychology? Perception, 1, 371–394.

Barlow, H. B. (1995). The neuron doctrine in perception. In: Gazzaniga, M. (ed.) The Cognitive Neurosciences. (Cambridge, Massachusetts: Bradford Book, MIT Press).

Bartlett, J. R. and Doty, R. W. (1980). An exploration of the ability of macaques to detect microstimulation of striate cortex. Acta Neurobiol. Exp. (Wars). 40, 713–27.

Brindley, G. S. and Lewin, W. S. (1968). The sensations produced by electrical stimulation of the visual cortex. J. Physiol. 196, 479–493.

Britten, K. H., Newsome, W. T., Shadlen, M. N., Celebrini, S. and Movshon, J. A. (1996). A relationship between behavioral choice and the visual responses of neurons in macaque MT. Vis. Neurosci. 13, 87–100.

- Britten, K. H., Shadlen, M. N., Newsome, W. T. and Movshon, J. A. (1992). The Analysis of Visual-Motion – a Comparison of Neuronal and Psychophysical Performance. J. Neurosci. 12, 4745–4765.
- Celebrini, S. and Newsome, W. T. (1994). Neuronal and Psychophysical Sensitivity to Motion Signals in Extrastriate Area MST of the Macaque Monkey. J. Neurosci. 14, 4109–4124.
- Cicmil, N., Cumming, B. G., Parker, A. J. and Krug, K. (2015). Reward modulates the effect of visual cortical microstimulation on perceptual decisions. eLife, 4.
- Cicmil, N. and Krug, K. (2015). Playing the electric light orchestra how electrical stimulation of visual cortex elucidates the neural basis of perception. Philos. Trans. R. Soc. Lond. B Biol. Sci. 370, 20140206.
- Clery, S., Cumming, B. G. and Nienborg, H. (2017). Decision-Related Activity in Macaque V2 for Fine Disparity Discrimination Is Not Compatible with Optimal Linear Readout. J. Neurosci. 37, 715–725.
- Cohen, M. R. and Newsome, W. T. (2009). Estimates of the Contribution of Single Neurons to Perception Depend on Timescale and Noise Correlation. J. Neurosci. 29, 6635–6648.

Deangelis, G. C. and Newsome, W. T. (1999). Organization of disparity-selective neurons in macaque area MT. J. Neurosci. 19, 1398–1415.

Dodd, J. V., Krug, K., Cumming, B. G. and Parker, A. J. (2001). Perceptually bistable three-dimensional figures evoke high choice probabilities in cortical area. J. Neurosci. 21, 4809–4821.

Doron, G. and Brecht, M. (2015). What single-cell stimulation has told us about neural coding. Philos. Trans. R. Soc. Lond. B Biol. Sci. 370, 20140204.

Fries, P., Reynolds, J. H., Rorie, A. E. and Desimone, R. (2001). Modulation of oscillatory neuronal synchronization by selective visual attention. Science 291, 1560–1563.

Fries, P., Womelsdorf, T., Oostenveld, R. and Desimone, R. (2008). The effects of visual stimulation and selective visual attention on rhythmic neuronal synchronization in macaque area V4. J. Neurosci. 28, 4823–4835.

Fritsch, G. und Hitzig, E. (1870). Ueber die elektrische Erregbarkeit des Grosshirns. Arch. Anat. Physiol. wiss. Med. 15, 300–332.

Ghose, K. and Maunsell, J. H. (2012). A strong constraint to the joint processing of pairs of cortical signals. J. Neurosci. 32, 15922–15933.

Haefner, R., Gerwinn, S., Macke, J. and Bethge, M. (2013). Inferring decoding strategy from choice probabilities in the presence of noise correlations. Nat. Neurosci. 16, 235–242.

Hecht, S., Shlaer, S. and Pirenne, M. H. (1941). Energy at the Treshold of vision. Science 93, 585.

Histed, M. H., Ni, A. M. and Maunsell, J. H. (2013). Insights into cortical mechanisms of behavior from microstimulation experiments. Prog. Neurobiol. 103, 115–130.

Jeschke, M. and Moser, T. (2015). Considering optogenetic stimulation for cochlear implants. Hear. Res. 322, 224–234.

Kreiter, A. K. and Singer, W. (1996). Stimulus-dependent synchronization of neuronal responses in the visual cortex of the awake macaque monkey. J. Neurosci. 16, 2381–2396.

Krug, K. (2004). A common neuronal code for perceptual visual cortex? Comparing choice and processes in attentional correlates in V5/MT. Philos. Trans. R. Soc. Lond. B Biol. Sci. 359, 929–941.

Krug, K., Cicmil, N., Parker, A. J. and Cumming, B. G. (2013). A Causal Role for V5/MT Neurons Coding Motion-Disparity Conjunctions in Resolving Perceptual Ambiguity. Current Biology: CB. 23, 1454–1459.

Krug, K., Cumming, B. G. and Parker, A. J. (2004). Comparing perceptual signals of single V5/MT neurons in two binocular depth tasks. J. Neurophysiol. 92, 1586–1596.

 Krug, K., Curnow, T. L. and Parker, A. J. (2016). Defining the V5/ MT neuronal pool for perceptual decisions in a visual stereo-motion task. Philos. Trans. R. Soc. Lond. B Biol. Sci. 371.

Kupfer, C., McManus, E. and Berlage, N. (2009). History of the National Eye Institute: 1968–2000. (Bethesda, MD, National Eye Institute).

Lippert, M. T., Steudel, T., Ohl, F., Logothetis, N. K. and Kayser, C. (2010). Coupling of neural activity and fMRI-BOLD in the motion area MT. Magn. Reson. Imaging 28, 1087–1094.

Moreno-Bote, R., Beck, J., Kanitscheider, I., Pitkow, X., Latham, P. and Pouget, A. (2014). Information-limiting correlations. Nat. Neurosci. 17, 1410–1417. Murphey, D. K. and Maunsell, J. H. (2007). Behavioral detection of electrical microstimulation in different cortical visual areas. Curr. Biol. 17, 862–867.

Murphey, D. K., Maunsell, J. H., Beauchamp, M. S. and Yoshor, D. (2009). Perceiving electrical stimulation of identified human visual areas. Proc. Natl. Acad. Sci. U.S.A. 106, 5389–5393.

Ni, A. M. and Maunsell, J. H. R. (2010). Microstimulation Reveals Limits in Detecting Different Signals from a Local Cortical Region. Curr. Biol. 20, 824–828.

Parker, A. J. (2013). A micro-pool model for decision-related signals in visual cortical areas. Front. Comput. Neurosci. 7.

Parker, A. J., Krug, K. and Cumming, B. G. (2002). Neuronal activity and its links with the perception of multi-stable figures. Phil. Trans. R. Soc. Lond. B Biol. Sci. 357, 1053–1062.

Parker, A. J. and Newsome, W. T. (1998). Sense and the single neuron: Probing the physiology of perception. Annu. Rev. Neurosci. 21, 227–277.

Penfield, W. (1958). Some Mechanisms of Consciousness Discovered during Electrical Stimulation of the Brain. Proc. Natl. Acad. Sci. U.S.A. 44, 51–66.

Pitkow, X., Liu, S., Angelaki, D. E., Deangelis, G. C. and Pouget, A. (2015). How Can Single Sensory Neurons Predict Behavior? Neuron 87, 411–423.

Prince, S. J. D., Pointon, A. D., Cumming, B. G. and Parker, A. J. (2000). The precision of single neuron responses in cortical area V1 during stereoscopic depth judgments. J. Neurosci. 20, 3387–3400.

Salzman, C. D., Britten, K. H. and Newsome, W. T. (1990). Cortical Microstimulation Influences Perceptual Judgments of Motion Direction. Nature 346, 174–177.

Schiller, P. H., Slocum, W. M., Kwak, M. C., Kendall, G. L. and Tehovnik, E. J. (2011). New methods devised specify the size and color of the spots monkeys see when striate cortex (area V1) is electrically stimulated. Proc. Natl. Acad. Sci. U.S.A. 108, 17809–17814.

Singer, W. and Gray, C. M. (1995). Visual Feature Integration and the Temporal Correlation Hypothesis. Annu. Rev. Neurosci. 18, 555–586.

Stauffer, W. R., Lak, A., Yang, A., Borel, M., Paulsen, O., Boyden, E. S. and Sschultz, W. (2016). Dopamine Neuron-Specific Optogenetic Stimulation in Rhesus Macaques. Cell 166, 1564–1571 e6.

Stingl, K., Bartz-Schmidt, K. U., Besch, D., Braun, A., Bruckmann, A., Gekeler, F., Greppmaier, U., Hipp, S., Hortdorfer, G., Kernstock, C., Koitschev, A., Kusnyerik, A., Sachs, H., Sschatz, A., Stingl, K. T., Peters, T., Wilhelm, B. and Zrenner, E. (2013). Artificial vision with wirelessly powered subretinal electronic implant alpha-IMS. Proc. Biol. Sci. 280, 20130077.

Thaler, L., Arnott, S. R. and Gooddale, M. A. (2011). Neural correlates of natural human echolocation in early and late blind echolocation experts. PLoS One 6, e20162.

Tinsley, J. N., Molodtsov, M. I., Prevedel, R., Wartmann, D., Espigulé-Pons, J., Lauwers, M. and Vazari, A. (2016). Direct detection of a single photon by humans. Nat. Comm. 7, 12172.

Treue, S. and Maunsell, J. H. R. (1996). Attentional modulation of visual motion processing in cortical areas MT and MST. Nature 382, 539–541.

Womelsdorf, T., Schoffelen, J. M., Oostenveld, R., Singer, W., Desimone, R., Eengel, A. K. and Fries, P. (2007). Modulation of neuronal interactions through neuronal synchronization. Science 316, 1609–1612.

- Xue, C., Kaping, D., Ray, S. B., Krishna, B. S. and Treue, S. (2017). Spatial Attention Reduces Burstiness in Macaque Visual Cortical Area MST. Cereb. Cortex 27, 83–91.
- Zohary, E., Shadlen, M. N. and Newsome, W. T. (1994). Correlated neuronal discharge rate and its implications for psychophysical performance. Nature 370, 140–143.

Article note: German version available at https://doi.org/10.1515/nf-2017-0036



Prof Andrew J. Parker

Department of Physiology, Anatomy & Genetics, University of Oxford, Oxford OX1 3PT, UK

Mail: andrew.parker@dpag.ox.ac.uk URL: https://www.dpag.ox.ac.uk/team/ andrew-parker

Andrew J. Parker is currently Professor of Neuroscience and Fellow of St John's College at the University of Oxford. He studied Natural Sciences at the University of Cambridge, where he remained to complete his PhD. He moved to the University of Oxford with a Beit Memorial Fellowship and was appointed to the faculty in 1985. His research covers several aspects of spatial vision and the neuronal mechanisms of perceptual decisions. His present work concentrates on the neurophysiology and neuro-imaging of stereoscopic vision. He has held a Leverhulme Senior Research Fellowship and a Wolfson Merit Award from the Royal Society and recently held a Presidential International Fellowship from the Chinese Academy of Sciences. He has been selected by the UK Physiological Society to deliver the GL Brown Lecture for 2017/18.

Bionotes



Prof Kristine Krug

Department of Physiology, Anatomy & Genetics, University of Oxford, Oxford OX1 3PT. UK

Mail: **kristine.krug@dpag.ox.ac.uk** URL: https://www.dpag.ox.ac.uk/team/ kristine-krug

Kristine Krug is Associate Professor of Neuroscience and Fellow of Oriel College at the University of Oxford. She studied Physiological Sciences at Oxford, where she also completed her DPhil in Developmental Neuroscience. She has held a Dorothy Hodgkin Fellowship of the Royal Society to investigate the neural basis of depth perception in primates and a Royal Society University Research Fellowship to elucidate the structure and function of neuronal circuits that underlie perceptual decisions in primates. Her research group investigates how we can alter neuronal activity in the primate brain in order to control visual perception and decision-making. In 2015, she edited a Royal Society Phil Trans B volume on neural interventions.

Übersichtsartikel

Laura Busse*

Der Einfluss von Fortbewegung auf die sensorische Informationsverarbeitung und die zugrunde liegenden neuronalen Schaltkreise

https://doi.org/10.1515/nf-2017-0046

Zusammenfassung: Die Verarbeitung sensorischer Information kann sowohl im Kortex als auch im Thalamus durch den Verhaltenskontext, z. B. durch aktive Fortbewegung, moduliert werden. Solch aktives Verhalten verbessert die Kodierung sensorischer Reize und die Wahrnehmung, besonders während Aktivitäten von moderater Intensität. Der Modulation sensorischer Verarbeitung durch Fortbewegung scheint eine Kombination von Mechanismen zugrunde zu liegen, unter anderem neuromodulatorische Einflüsse, die Aktivität spezifischer, inhibitorischer Interneurone, sowie top-down- oder motorische Rückprojektionen. Neue experimentelle Ansätze, die es Mäusen erlauben, sich trotz Kopffixation auf Laufbällen oder -bändern fortzubewegen, ermöglichte es in den letzten Jahren, die neuronalen Schaltkreise und zellulären Elemente, die der Modulation durch Verhaltenskontext zugrunde liegen, eingehend zu untersuchen. Dieser Übersichtsartikel fasst den momentanen Stand dieser Studien zusammen und beleuchtet wichtige offenen Fragen.

Schlüsselwörter: Neuromodulation; kontext-abhängige Verarbeitung; sensorischer Kortex; Thalamus; inhibitorische Interneurone

Einleitung

Die Untersuchung der neuronalen Grundlagen sensorischer Wahrnehmung beruht auf einer lange Tradition von wichtigen experimentellen Ansätzen, in denen anästhesierten oder wachen, kopffixierten Tiere hochkontrollierte sensorische Reize dargeboten werden. Es war genau diese außerordentliche experimentelle Kontrolle, die es ermöglichte, rezeptive Felder (RFs) in visuellen, auditorischen, somatosensorischen und anderen sensorischen Systemen im Detail zu charakterisieren. Die Entwicklung von solch hochkontrollierten Verhaltensaufgaben für kopffixierte, nicht-humane Primaten (Roelfsema et al., 1998; Spitzer et al., 1988; Treue und Maunsell, 1996), Frettchen (Atiani et al., 2009; David et al., 2012) oder Nager (Histed et al., 2012; Schwarz et al., 2011) erlaubte es, in sensorischen Arealen nicht-sensorische, kontextabhängige Modulationen der neuronalen Antworten zu isolieren, indem identische sensorische Stimulation unter verschiedenen kognitiven Bedingungen dargeboten wurde. Zur Isolierung dieser Modulationen durch kognitiven Kontext, z.B. der Effekte von Aufmerksamkeit, Erwartung von Belohnung, oder Entscheidungsfindung, was es entscheidend, diese Experimente in unbeweglichen Tieren durchzuführen, da dies die Stabilität sowohl der sensorischen Stimulation als auch der neuronalen Messungen gewährleistete.

Ganz generell ist es plausibel, dass die Untersuchung von Wahrnehmungsprozessen in stationärem Zustand besonders gut Prozesse in Primaten abbildet, wo ein beachtlicher Anteil der sensorischen Eindrücke mit fokussierter Informationsverarbeitung einhergeht, z.B. während der Kommunikation, Lesen (im Falle von Menschen), und anderen Formen von Informationsaufnahme unter gerichteter Aufmerksamkeit. Für viele Lebewesen jedoch findet wichtige sensorische Informationsverarbeitung hauptsächlich während körperlicher Aktivität statt. Die Sinnesverarbeitung dient hier der Navigation, trägt dazu bei, Futter und Paarungspartner zu finden, und hilft, Fressfeinden zu entkommen; Ruheperioden werden hingegen oft mit Erholung und Regeneration in Verbindung gebracht. Bemerkenswerterweise scheinen sich einige Aspekte von neuronaler Verarbeitung während aktiven Verhaltens und gerichteter Aufmerksamkeit zu ähneln (Harris und Thiele, 2011; Maimon, 2011), was die Möglichkeit offen lässt, dass zumindest einige der zugrunde liegenden neuronalen Schaltkreise im Verlauf der Evolution konserviert sein könnten.

^{*}Korrespondenzautor: Laura Busse, Abteilung Neurobiologie, Department Biology II LMU München; Bernstein Center for Computational Neuroscience Munich, Großhaderner Str. 2, 82152 Planegg-Martinsried, E-Mail: busse@bio.lmu.de



Abb. 1: Fortbewegung während der Kopffixation auf Laufball- oder -bandsystemen. a) Eines der ersten "luftgepolsterten Ball-Setups", das für die Fliege Drosophila entwickelt wurde, die hier auf dem Ball über einen Mikromanipulator fixiert ist. Ein System basierend auf Lichtleitfasern nimmt die Bewegung des Tieres auf, die über die Verschiebung der Muster auf dem Ball gemessen wird – mit freundlicher Genehmigung modifiziert aus Buchner (1976). b) Ein ähnliches System für Mäuse – mit freundlicher Genehmigung modifiziert aus Carandini und Churchland (2013). c) In Kombination mit einem großflächigen, lebensechtem Stimulationssystem kann der visuelle Stimulus mit geschlossener Rückkopplung (closed loop, entsprechend der Bewegung des Tieres) oder mit offener Rückkopplung (open loop, nicht in Übereinstimmung mit der Bewegung des Tieres) präsentiert werden – mit freundlicher Genehmigung modifiziert aus Fiser et al. (2016).

Die Idee, sensorische Verarbeitung während der Fortbewegung zu untersuchen, ist nicht neu. Im Bereich der Sensomotorik wird seit vielen Jahren mit einem experimentellen Ansatz gearbeitet, der die oben erwähnten Vorteile der Kopffixation mit der Möglichkeit verbindet, sich relativ frei zu bewegen. Der Weg für diesen Ansatz wurde im Max-Plank-Institut für Biologische Kybernetik in Tübingen bereitet, wo er zunächst für bahnbrechende Arbeiten am visuellen System der Fliege benutzt wurde (Buchner, 1976) (Abbildung 1a). Das experimentelle Setup bestand hier aus einem luftgepolsterten Ball, auf dem die Fliege sitzen oder laufen kann, umgeben von einer kuppelförmigen Leinwand, auf der visuelle Reize in Abhängigkeit vom Fortbewegungsverhalten (closed loop) oder unabhängig vom Fortbewegungsverhalten des Tieres (open loop) präsentiert werden. Als Mallot und Kollegen an der Universität Tübingen die experimentellen Möglichkeiten erkannten, die dieser Laufball ermöglichte, passten sie dieses System vor über zehn Jahren an die Arbeit mit Ratten an (Holscher et al., 2005) und konnten zeigen, dass Ratten erfolgreich in einer virtuellen Umgebung innerhalb dieses Systems navigieren können. Die spätere Kombination des Systems mit Zwei-Photonen Ca²⁺ Imaging von neuronalen Populationen mit Einzelzellauflösung (Dombeck et al., 2007), intrazellulären Messungen (Harvey et al., 2009) oder extrazellulären Ableitungen mit Multi-Kanal-Elektroden (Niell und Stryker, 2010) in Mäusen, die sich aktiv in dem Setup verhielten, führte letztlich zum Durchbruch des Paradigmas (Abbildung 1b-c). Bemerkenswerterweise hat diese Forschungsrichtung zu der Frage, wie aktives Verhalten die neuronale Verarbeitung in Fliegen und Mäusen moduliert, neue Untersuchungen im Bereich der kognitiven Psychologie inspiriert, wo nun Setups entwickelt werden, die es erlauben, Leistungen in Wahrnehmungsaufgaben und Gehirnaktivität während kontrollierter körperlicher Aktivität zu messen, z. B. EEG-Messungen während des Radfahrens auf einem stationären Trainingsrad (Bullock et al., 2016).

Modulation sensorischer Informationsverarbeitung

Mehrere Forschungsgruppen haben beobachtet, als sie kopffixierte Mäuse während der Fortbewegung mit einer Kamera zur Bestimmung von Augenbewegungen überwacht haben, dass Fortbewegung in Mäusen mit einer deutlichen Modulation der Pupillengröße einhergeht: Während die Pupille tendenziell kleiner ist, wenn das Tier stationär ist, kann die Pupille während der Fortbewegung dramatisch vergrößert sein (Erisken et al., 2014; Vinck et al., 2015; McGinley et al., 2015; Reimer et al., 2014). Die Pupillengröße ist seit Langem aus der kognitiven Psychologie als ein hervorragendes Maß für Erregung (engl. "arousal") bekannt (Bradshaw, 1967); daher wird seit einiger Zeit die Erweiterung der Pupille bei konstanter Beleuchtung in Mäusen dazu benutzt, die Effekte von Arousal zu isolieren (Vinck et al., 2015; McGinley et al., 2015; Reimer et al., 2014), die normalerweise mit spezifischeren, fortbewegungsbezogenen Signalen während des Laufens vermischt sind (Keller et al., 2012).

Die ökologische Relevanz der Pupillenerweiterung mit Arousal, oder mit anspruchsvollen kognitiven Prozessen im Generellen, ist eine offene Frage: einerseits führt die Pupillenerweiterung zu einer Erhöhung der Lichtmenge, die in das Auge einfällt. Dies kann, z. B. bei Mäusen, zu einer mehr als 20-fachen Steigerung der retinalen Helligkeit führen (Pennesi et al., 1998). Zu welchem Grad eine solche Erhöhung der retinalen Helligkeit zu einer Erhöhung der visuellen Sensitivität führt, ist jedoch unklar, da es bereits auf der Verarbeitungsebene der Netzhaut neuronale Schaltkreise gibt, die für die Kontrolle der Signalverstärkung (engl. "gain") und Normalisierung der Aktivität anhand der Gesamt-Luminanz zuständig sind (Carandini und Heeger, 2012). Andererseits ist die Pupillengröße für unterschiedliche Beleuchtungsintensitäten bereits dafür optimiert, die größtmögliche Sehschärfe zu gewährleisten (Laughlin, 1992); eine zusätzliche Erweiterung der Pupille im Kontext von Arousal könnte daher sogar die Bildqualität aufgrund von optischen Aberrationen verschlechtern. Zusammenfassend lässt sich sagen, dass die funktionelle Relevanz der Pupillenerweiterung mit Arousal für die visuelle Wahrnehmung noch unklar ist, da direkte Evidenz für einen Beitrag der Pupillengröße auf die visuelle Sensitivität noch aussteht.

Visueller Kortex

Niell und Stryker (2010) haben als erste den Laufball benutzt, um - aufbauend auf einer langen Tradition von Arbeiten über zustandsabhängige, neuronale Verarbeitung in sensorischen Systemen (Harris und Thiele, 2011; Gilbert und Sigman, 2007; Alonso und Swadlow, 2017; Zagha und McCormick, 2014) - in extrazellulären Ableitungen zu zeigen, dass neuronale Aktivität im primären visuellen Kortex (V1) der Maus stark davon abhängt, ob das Tier sitzt oder rennt. Während der Fortbewegung können Nervenzellen in Schicht 2/3 des primären visuellen Kortex ihre Antwortempfindlichkeit mehr als verdoppeln. Diese Steigerung besteht typischerweise aus einer additiven und multiplikativen Komponente (Abbildung 2a, b): Tuningkurven für Orientierung in V1 werden beispielsweise während der Fortbewegung hochskaliert, ohne dass sich die Tuningbreite, zumindest im Populationsdurchschnitt, ändert. Spätere Untersuchungen konnten zeigen, dass der Mechanismus auf Ebene des Membranpotenzials, der diesen aktivitätsabhängigen Unterschieden in der V1 - Verarbeitung zugrunde liegt, eine Depolarisation der Pyramidenzellen ist (Bennett et al., 2013; Polack et al., 2013). Diese Depolarisation des Membranpotenzials wird von

einer bemerkenswerten Reduktion der Trial-zu-Trial Variabilität begleitet (Bennett et al., 2013), die dazu beiträgt, die Zuverlässigkeit der visuell evozierten Antwort zu verbessern.

Neben der Erhöhung des Orientierungstunings (Niell und Stryker, 2010; Polack et al., 2013) und der kontrastabhängigen Antworten (Erisken et al., 2014; Lee et al., 2014) kann Fortbewegung auch verschiedene Aspekte der Reizselektivität in V1 verändern. Erstens, in Experimenten, in denen die Antworten von V1 - Nervenzellen mit unterschiedlich großen Gittermustern charakterisiert werden, erhöht die Fortbewegung die bevorzugte Stimulusgröße und reduziert merklich die suppressiven Einflüsse der Stimulusumgebung ("surround suppression"); Fortbewegung steuert daher die räumliche Integration und Modulation durch Stimuluskontext (Abbildung 2c) (Erisken et al., 2014; Ayaz et al., 2013). Zweitens scheinen die fortbewegungsinduzierten Erhöhungen der Antwortstärke für die Nervenzellen am größten zu sein, die hohe Raumfrequenzen präferieren, was zu einer relativen Steigerung der räumlichen Auflösung während der Fortbewegung führt (Mineault et al., 2016). Drittens, verschiebt sich während der Fortbewegung das zeitliche Tuning von Nervenzellen in V1 und dem extrastriatären Areal AL (anterolateral) zu höheren zeitlichen Frequenzen (Andermann et al., 2011). Viertens führt ein hohes "Arousal" (gemessen als Pupillenerweiterung) in Abwesenheit von Fortbewegung zu einer Verschärfung des Orientierungstunings (Reimer et al., 2014). Diese Veränderungen in der V1 – Stimulus-Selektivität machen einfache Erklärungen für die beobachteten Effekte von Fortbewegung unwahrscheinlich, wie z.B. Erklärungen basierend auf einer Erhöhung der Gehirntemperatur (Moser et al., 1993). Da die Schwankungen der kortikalen Temperatur mit willentlicher Fortbewegung darüber hinaus gering zu sein scheinen (0.1 °C), haben einige Autoren geschlossen, dass der Beitrag von Temperaturveränderungen während der Fortbewegung auf neuronale Erregbarkeit minimal sind (Shirey et al., 2015).

Über die Verstärkung der Antworten hinaus verbessert Fortbewegung die Kodierung von Reizen, indem die gegenseitige Information (engl. "mutual information") zwischen visuellen Reizen und Einzelzellantworten verbessert wird (Dadarlat und Stryker, 2017). Die bewegungsabhängige Verschiebung der V1 – Population hin zu informativeren Verarbeitungsregimes ergibt sich nicht nur aus der Erhöhung der Antwortstärke (Dadarlat und Stryker, 2017), sondern auch durch Veränderungen der Antwortmuster in der Population, wo vom visuellen Reiz unabhängige, gemeinsame Fluktuationen der Antworten



Abb. 2: Einflüsse von Fortbewegung auf einige V1 – Antworteigenschaften. a) Fortbewegung erhöht Orientierungstuningkurven. b) Fortbewegung erhöht den Response-Gain von kontrastabhängigen Antworten. c) Fortbewegung verändert die räumliche Integration: Die bevorzugte Größe der rezeptiven Felder wird erhöht und die Einflüsse von Surround Suppression reduziert (a-c) – mit freundlicher Genehmigung modifiziert aus Erisken et al. (2014). d) Fortbewegung unterdrückt die Amplitude der niedrigen LFP – Frequenzen und erhöht die Amplitude der höheren Frequenzen, unter anderem eines schmalen Frequenzbandes im Gamma – Bereich (Fiorini und Busse, unpublished). e) Beispiel Nervenzellen in V1 mit Tuning für Laufgeschwindigkeit (Erisken und Busse, unpublished; Saleem et al., 2013). f) Vollfeld und lokale Mismatch-Antworten von einer Population von V1 – Nervenzellen – mit freundlicher Genehmigung modifiziert aus Zmarz und Keller (2016).

(engl. "noise correlations") verringert werden (Erisken et al., 2014; Dadarlat und Stryker, 2017).

Zumindest im visuellen System der Maus scheinen die Effekte von Fortbewegung schichtabhängig zu sein. Es konnte gezeigt werden, dass die bewegungs-abhängige Erhöhung von gegenseitiger Information (Dadarlat und Stryker, 2017) und der Feuerraten (Erisken et al., 2014; Dadarlat und Stryker, 2017) am größten und konsistentesten in den supragranulären kortikalen Schichten ist. Veränderungen der Feuerrate mit Fortbewegung in infragranulären Schichten hingegen, sind diverser und haben oftmals sogar unterschiedliche Vorzeichen, was zu einer geringeren Gesamtmodulation führt (Erisken et al., 2014). Die Mechanismen und die der Diversität zugrunde liegenden Schaltkreise für bewegungsabhängige Modulation in tiefen kortikalen Schichten sind derzeit nicht gut verstanden. Zwei Erklärungsansätze wurden gemacht: Eine 2-Photonen-Kalzium-Imaging-Studie mit zellulärer

Auflösung, in der mithilfe eines implantierten Mikroprismas auch die tiefen Schichten von V1 für das Imaging zugänglich gemacht wurden, konnte eine interessante Population von Nervenzellen zeigen, deren Aktivität stark durch Fortbewegung unterdrückt wurde (Andermann et al., 2013). Diese Zellen wurden aufgrund ihrer Lage in der Imaging-Ebene der Schicht 6 zugeschrieben (Andermann et al., 2013). Interessanterweise hatten frühere Studien gezeigt, dass eine bestimmte Klasse von L6 – Nervenzellen (die Ntsr1-positiven L6 – Nervenzellen) den Gain innerhalb der V1 - Kolumne (Olsen et al., 2012) durch reduziertes Antreiben eines vermutlich transkolumnaren inhibitorischen Interneurons regulieren können (Bortone et al., 2014). Eine Unterdrückung dieser L6 - Zellen durch Fortbewegung könnte somit zu einer Erhöhung der Aktivität in den oberen V1 - Schichten führen. Andere Befunde deuten darauf hin, dass die Nervenzellen in den tiefen kortikalen Schichten, deren Aktivität durch Bewegung unterdrückt wird, in Schicht 5 (L5) liegen (Erisken et al., 2014); falls es sich bei diesen Nervenzellen um Somatostatin-positive (SOM+) inhibitorische Interneurone handeln würde, könnte ihre Unterdrückung zu Erhöhung von Nervenzellaktivität in den anderen Schichten via Disinhibition von Pyramidenzellenaktivität führen. Zukünftige Experimente werden benötigt, um zwischen diesen und weiteren Alternativen zu unterscheiden, und die Nervenzellen in den tiefen Schichten, deren Aktivität durch Bewegung unterdrückt wird, eindeutig zu identifizieren.

Übereinstimmend mit einer Erhöhung des generellen Aktivierungszustand des Gehirns gehen Zeitabschnitte mit Fortbewegung mit einer deutlichen Veränderung in der Leistungsspektraldichte des lokalen Feldpotenzials (LFP) einher (Abbildung 2d). Insbesondere verringert die Fortbewegung die Leistungsspektraldichte des LFPs in niedrigen Frequenzen (< 20 Hz) und erhöht die Leistungsspektraldichte im Gammabandbereich (>40 Hz) (Niell und Stryker, 2010; Vinck et al., 2015). Dadurch verändert sich das LFP von einem Signal, das von Fluktuationen mit niedrigen Frequenzen und hohen Amplituden während stationärer Perioden bestimmt wird, zu einem Signal während der Bewegung, das mehr desynchronisierte Aktivitätsmuster aufweist. Interessanterweise tritt im primären visuellen Kortex der Maus auch eine auffällig schmale Gammaband-Oszillation mit einer Bandbreite von 2-5 Hz auf, die nahe bei 60 Hz liegt und deren Amplitude durch Fortbewegung erhöht wird (Niell und Stryker, 2010; Lee et al., 2014; Saleem et al., 2017). Diese schmalbandige Gamma-Oszillation ist in Schicht 4 (L4) des primären visuellen Kortex am höchsten und kann auch in den Ausgangsimpulsen der Nervenzellen des Corpus geniculatum laterale des Thalamus (dLGN) gemessen werden, selbst wenn direkte Feedback-Verbindungen aus dem Kortex ausgeschaltet werden (Saleem et al., 2017). Dies deutet darauf hin, dass die schmalbandige Gamma-Oszillation vorgelagert vor dem Kortex generiert wird, also im Thalamus oder möglicherweise bereits in der Netzhaut (Storchi et al., 2017). Während die genaue Funktion der schmalbandigen Gamma-Oszillation noch unbekannt ist, könnte sie möglicherweise einen spezifischen Kanal für die retinogenikulo-kortikale Kommunikation darstellen (Saleem et al., 2017).

Zusätzlich zu globalen Veränderungen im Erregungszustand des Gehirns kann die Fortbewegung auch sehr spezifische Einflüsse im primären visuellen Kortex ausüben. Erstens scheint ein beträchtlicher Teil der V1 – Nervenzellen in der Maus ein Tuning für die Laufgeschwindigkeit zu haben, selbst wenn die Tiere in völliger Dunkelheit laufen (Erisken et al., 2014; Saleem et al., 2017): Die Laufgeschwindigkeit kann die Feuerrate von V1 – Nervenzellen regulieren, wobei das Tuning für Laufgeschwindigkeit monoton ansteigend oder monoton abfallend sein kann, oder bei mittleren Laufgeschwindigkeiten gipfeln kann (Abbildung 2e). Eine solche Selektivität für Laufgeschwindigkeit ist konsistent mit der Hypothese, dass V1 zur Navigation beitragen kann, sogar in Abwesenheit von optischem Fluss. Zweitens können 5-10% der Nervenzellen im primären visuellen Kortex der Maus Diskrepanzen zwischen der Eigenbewegung und dem optischen Fluss signalisieren (Keller et al., 2012; Zmarz und Keller, 2016): Sie antworten stark auf eine plötzliche Entkopplung des optischen Flussmusters von der Selbstbewegung (Abbildung 2f). Im Rahmen von Theorien der prädiktiven Kodierung (engl. "predictive coding") (Friston, 2005; Rao und Ballard, 1999) können solche "mismatch" Antworten dahingehend interpretiert werden, dass sie Abweichungen von einer Vorhersage signalisieren, die auf einer gelernten Beziehung zwischen motorischem Output und sensorischem Feedback beruht (Attinger et al., 2017). Interessanterweise können solche "mismatch" Antworten auch von lokalen Veränderungen im optischen Fluss ausgelöst werden (Abbildung 2f), wodurch diese Antworten einen interessanten Mechanismus darstellen könnten, Abweichungen von der Selbstbewegung festzustellen, die z.B. durch sich bewegende Objekte während der Eigenbewegung entstehen (Zmarz und Keller, 2016).

Andere sensorische Kortizes

Modulationen von kortikalen Antworten durch Fortbewegung wurden bislang am intensivsten im visuellen System untersucht, aber sie treten auch im somatosensorischen und auditorischen System auf. Im primären somatosensorischen Kortex (S1) scheinen die Effekte von Fortbewegung im Allgemeinen mit denen vergleichbar zu sein, die im primären visuellen Kortex beobachtet werden können (Fu et al., 2014; Sofroniew et al., 2015; Pluta et al., 2015). Außerdem ähneln sie den Effekten, die typischerweise während der aktiven Bewegung der Vibrissen bei Nagern beobachtet werden, ein Maß, das in Untersuchungen des Tastsinns häufig als Index für aktive Verhaltenszustände benutzt wurde (Crochet und Petersen, 2006; Gentet et al., 2010; Poulet und Petersen, 2008). Im primären Hörkortex (A1) scheinen die beobachteten Effekte hingegen deutlich unterschiedlich zu sein. Anstatt die Antworten zu verstärken, scheint die Fortbewegung Antworten in A1 zu verringern (McGinley et al., 2015; Zhou et al., 2014; Schneider et al., 2014), und zwar sowohl während der Spontanaktivität als auch während der reizgetriebenen Aktivität. Diese Unterdrückung der A1 Feuerrate scheint durch eine Herunterregelung sowohl der erregenden als auch der hemmenden Einflüsse auf das Membranpotential vermittelt zu werden (McGinley et al., 2015; Zhou et al., 2014). Da die relative Unterdrückung während der spontanen Hintergrundaktivität stärker als während der sensorisch evozierten Antworten ist, ist das Signal-Rausch-Verhältnis während der auditorischen Verarbeitung im aktiven Zustand verbessert (McGinley et al., 2015; Zhou et al., 2014), insbesondere in Regimen von moderater Erregung (McGinley et al., 2015). Interessanterweise scheint nicht nur die Fortbewegung, sondern auch aktive Einbindung in eine auditorische Aufgabe den primären auditorischen Kortex im Allgemeinen zu hyperpolarisieren (Otazu et al., 2009; Kuchibhotla et al., 2017).

Effekte von Fortbewegung im Thalamus

Effekte von Fortbewegung, genau wie die Effekte von Arousal im Generellen (Cano et al., 2006; Bezdudnaya et al., 2006), sind nicht auf den Kortex beschränkt, sondern treten bereits auf der Ebene der sensorischen thalamischen Kerngebiete auf (Erisken et al., 2014, McGinley et al., 2015; Williamson et al., 2015). Im visuellen System verschiebt die Fortbewegung den Feuermodus der Nervenzellen im Corpus geniculatum laterale (dLGN) des Thalamus von einem "Burst"-Modus zum "Tonic"-Modus (Niell und Stryker, 2010; Erisken et al., 2014), erhöht die Feuerraten (Erisken et al., 2014; Williamson et al., 2015) und steuert die räumliche Integration (Erisken et al., 2014). Ähnlich wie Nervenzellen in V1 können thalamische Nervenzellen geschwindigkeitsbezogene Informationen signalisieren (Erisken et al., 2014, Roth et al., 2016): dLGN Neurone signalisieren mit ihrer Feuerrate die Laufgeschwindigkeit des Tieres (Erisken et al., 2014), während Nervenzellen in dem höheren visuellen Thalamuskern Nucleus lateralis posterior, ein Nager-Homolog des Pulvinars, Diskrepanzen zwischen Selbstbewegung und optischem Fluss repräsentieren können (Roth et al., 2016). Im auditorischen System verringert Fortbewegung die neuronalen Antworten bereits im Corpus geniculatum mediale des Thalamus (McGinley et al., 2015; Williamson et al., 2015).

Angesichts der Tatsache, dass Fortbewegung die sensorische Verarbeitung über mehrere Verarbeitungsstufen hinweg moduliert, ist es eine wichtige offene Frage, inwieweit diese Modulationen über Verarbeitungsstufen hinweg durch glutamaterge Verbindungen übertragen oder *de novo* erzeugt werden. Im auditorischen System

haben Schneider et al. (2014) den kortikalen Beitrag zu fortbewegungsbezogener Antwortmodulation mithilfe eines leistungsstarken optogenetischen Stimulationsansatzes geschätzt: Sie stellten fest, dass die Modulation durch Fortbewegung während der optogenetischen Stimulation von afferenten thalamo-kortikalen Verbindungen aus dem thalamischen Korpus geniculatum mediale in A1 nur etwa 60% der Gesamtmodulation der Antworten auf Töne ausmachte. Dies ist starke Evidenz dafür, dass sowohl hintereinandergeschaltete Kaskadeneffekte zwischen Verarbeitungsstufen als auch kortikalen Beiträge eine bedeutsame Rolle für bewegungsabhängige Modulationen in A1 spielen. Ähnliche Ergebnisse wurden in Studien des somatosensorischen Systems gefunden, die sich allgemeiner mit erregungsabhängiger Verarbeitung beschäftigt haben, und in denen die Stimulation des Nucleus ventroposteriomedialis thalami (VPM) neuronale Aktivitätsmuster in S1 hervorrufen konnte, die normalerweise mit aktiver Bewegung der Vibrissen gekoppelt sind (Hirata und Castro-Alamancos, 2010; Poulet et al., 2012; siehe jedoch Constantinople und Bruno, 2011).

Effekte von Fortbewegung auf Verhaltensleistungen

Welche Auswirkungen haben die fortbewegungsbezogenen Verbesserungen der sensorischen Repräsentationen auf das Verhalten? Im visuellen System führt die verbesserte neuronale Kodierung während der Fortbewegung zu einer verbesserten Verhaltenssensitivität für Reizdetektion, insbesondere bei anspruchsvollen Bedingungen mit niedrigem visuellen Kontrast (Bennett et al., 2013). Bisher wurde die Aktivität des Tieres für Wahrnehmungsstudien im visuellen System weitgehend als eine binäre Variable betrachtet, bei der die Verhaltensleistung entweder im stationären Zustand oder im Fortbewegungszustand gemessen wurde. Arbeiten zur auditiven Wahrnehmung haben die Verhaltensleistungen auf viel feinkörnigere Weise quantifiziert und sind zum Schluss gekommen, dass die auditorische Detektionsleistungen der klassisch beschriebenen, umgekehrt-U-förmigen Abhängigkeit von der Erregung folgen (McGinley et al., 2015): Die Verhaltensleistung ist optimal für mittlere Erregungsstufen, definiert durch einen mittleren Pupillendurchmesser, die während eines Subzustands von ruhiger Wachheit (engl. "quiet wakefulness") auftreten; im Gegensatz dazu ist die Hörleistung während des Rennens, also einem Zustand mit hoher Erregung, oder während der Schläfrigkeit, verschlechtert. Interessanterweise wurde kürzlich im menschlichen Sehsystem eine ähnliche, umgekehrt U-förmige Beziehung zwischen der Orientierungskodierung und der Bewegungsintensität beobachtet (Bullock et al., 2016).

Neuronale Schaltkreise für Modulationen von sensorischer Verarbeitung durch Fortbewegung

Zwei Mechanismen haben in jüngster Zeit besondere Aufmerksamkeit bei der Untersuchung der neuronalen Schaltkreise erhalten, die für die Fortbewegungseffekte auf die sensorische Verarbeitung zuständig sind: Neuromodulation und inhibitorische Interneurone. Diese Mechanismen sind wahrscheinlich verwandt, da inhibitorische Interneurone besonders sensitiv für Einflüsse von Neuromodulation zu sein scheinen (Fanselow et al., 2008; Chen et al., 2015; Kruglikov und Rudy, 2008).

Es gibt eine Vielzahl von zusammenlaufenden Arbeiten, welche die Rolle von Acetylcholin bei der Expression von zustandsabhängiger, neuronaler Verarbeitung demonstrieren (Thiele, 2013). Die Stimulation des basalen Vorderhirns kann in V1 einige der Haupteffekte von Fortbewegung imitieren, inklusive der Verbesserung der Sehleistung (Pinto et al., 2013). Für die Verbesserungen der V1 – Antworten, die typischerweise mit der Fortbewegung assoziiert sind, ist es tatsächlich ausreichend, die Axone zu aktivieren, die von der mesencephalischen lokomotorischen Region im Hirnstamm ausgehend (engl. "mesencephalic locomotor region", MLR) im basalen Vorderhirn terminieren (Lee et al., 2014). Entscheidend ist, dass diese Rekapitulation von V1-Fortbewegungseffekten auch bei subtiler Stimulation möglich ist, bei der die absteigenden, lokomotorischen Ausgänge der mesencephalen Bewegungsregion nicht rekrutiert werden (Lee et al., 2014). In Übereinstimmung mit der Beobachtung, dass die Effekte von Fortbewegung sehr große Ähnlichkeit zu denen der basalen Vorderhirnstimulation aufweisen, korreliert die Aktivität der an der Oberfläche von V1 und A1 gemessenen cholinergen Axone mit dem Fortbewegungsmuster (Reimer et al., 2016). Andere Arbeiten konnten jedoch zeigen, dass die Anwendung von cholinergen Antagonisten in Schicht 2/3 die tonische Depolarisation, die in Zusammenhang mit der Fortbewegung auftritt, nicht aufheben konnte (Polack et al., 2013), was auf die Beteiligung zusätzlicher neuromodulatorischer Signalwege hindeutet. Angesichts der deutlichen Auswirkungen von Fortbewegung auf die Pupillengröße ist Norepinephrin ein weiterer, möglicherweise beteiligter Neuromodulator, der bekannt dafür ist, über tonische Aktivität im Locus coeruleus zur Kontrolle der Pupillengröße beizutragen (Aston-Jones und Cohen, 2005; Samuels und Szabadi, 2008). In der Tat scheint eine pharmakologische Blockade von noradrenergen Eingängen in oberflächlichen Schichten von V1 die fortbewegungsabhängige Depolarisation um etwa 50% zu reduzieren (Polack et al., 2013), und die Aktivität von noradrenergen Axonen an der Oberfläche von V1 scheint gut mit schnellen Veränderungen der Pupillengröße korreliert zu sein (Reimer et al., 2016). Während manchmal implizit davon ausgegangen wird, dass die Verbindungen zwischen neuromodulatorischen Zentren und Kortex direkt sind, hat die Neuromodulation auch erhebliche Auswirkungen auf den Thalamus und die thalamokortikale Reizübertragung: Erstens enden cholinerge Projektionen aus der parabrachialen Hirnstammregion, die auch den MLR umfasst, sowie noradrenerge Projektionen aus dem Locus coeruleus im dLGN [zusammengefasst in (Lee und Dan, 2012)]. Zweitens enden GABAerge basale Vorderhirnprojektionen im Nucleus reticularis thalami (TRN), wo sie hyperpolarisierende Einflüsse ausüben (Blickford et al., 1994), und dadurch möglicherweise sensorische Thalamuskerne disinhibiert werden. Zusammenfassend lässt sich feststellen, dass zwar in den letzten Jahren klar geworden ist, dass verschiedene Schaltkreise an der Modulation von sensorischer Informationsverarbeitung beteiligt sind, dass es aber eine bislang ungelöste Frage bleibt, wie die Einflüsse dieser Schaltkreise während der Fortbewegung koordiniert werden (Abbildung 3a).

Bemerkenswerterweise verändert Neuromodulation über das noradrenerge System während der Fortbewegung nicht nur neuronale Antworten, sondern führt auch zu langsameren und länger anhaltenden Ca^{2+} – Antworten im V1 – Astroglia-Netzwerk (Paukert et al., 2014; Ding et al., 2013). Erhöhte Kalziumsignale in Astrozyten während gleichzeitiger synaptischer Aktivität und Arousal könnte die Aufnahmefähigkeit der Astrozyten für K+ und Glutamat aus dem extrazellulären Raum erhöhen. Dies wiederum könnte zur Kontrolle der Erregbarkeit neuronalen Schaltkreise und der Koordination der breitgestreuten Einflüsse der Neuromodulatoren auf neuronale Aktivität beitragen (Paukert et al., 2014; Ding et al., 2013; Kjaerby et al., 2017).

Welches könnten mögliche Ziele dieser neuromodulatorischen Einflüsse sein? Im primären visuellen Kortex könnte Acetylcholin bevorzugt auf inhibitorische Interneurone wirken (Fanselow et al., 2008; Chen et al., 2015; Kruglikov und Rudy, 2008) und dadurch die Rekrutierung der GABAergen Hemmung und die Funktion des kortikalen Schaltkreises verändern. Ein besonders relevantes Verschaltungsmotiv scheint die cholinerge Aktivierung



Abb. 3: Neuronale Schaltkreise, die zur Modulation visueller Aktivität durch Bewegung beitragen können. a) Es ist wahrscheinlich, dass eine Vielzahl verschiedener neuronaler Schaltkreise zur Modulation der sensorischen Informationsverarbeitung durch Fortbewegung beitragen. ACh: Acetylcholin, NA: Norepinephrine, Glu: Glutamat, MLR: mesencephalic locomotor region, ACC: anteriorer cingulärer Kortex – mit freundlicher Genehmigung modifiziert aus Erisken et al. (2014). b) Ein vorgeschlagener disinhibitorischer Verarbeitungspfad: Acetylcholin, das während der Fortbewegung ausgeschüttet wird, aktiviert VIP+ inhibitorische Interneurone, die wiederum SOM+ inhibitorische Interneurone hemmen. Dies führt zu einer Disinhibition von Pyramidenzellaktivität. c) Experimentelle Beobachtungen während der Fortbewegung in Dunkelheit (links) und während der visuellen Stimulation (rechts), die mit dem vorgeschlagenen disinhibitorischen Schaltkreis nur bedingt übereinstimmen – mit freundlicher Genehmigung modifiziert aus Pakan et al. (2016).

von VIP-positiven inhibitorischen Interneuronen sein, was über eine Hemmung von SOM-positiven inhibitorischen Interneuronen letztlich zu einer Disinhibierung der Pyramidenzellaktivität führt (Abbildung 3b). Dieses Verschaltungsmotiv wurde detailliert untersucht (Pfeffer et al., 2013) und mit unterschiedlichen Aspekten neuronaler Verarbeitung in Verbindung gebracht: von der Kontrolle der neuronalen Antwortstärke bis zur sensomotorischen Integration und erfahrungsabhängigen visuellen Plastizität (Fu et al., 2014; Pi et al., 2013; Lee et al., 2013; Fu et al., 2015).

In relativ guter Übereinstimmung mit der angenommenen Verschaltung werden VIP+ Interneurone im Areal V1 während der Dunkelheit angeregt, während SOM+ Interneurone inhibiert werden (Reimer et al., 2014; Fu et al., 2014; Pakan et al., 2016) (Abbildung 3c, links). Obwohl der disinhibitorische Signalweg VIP->SOM->Pyramidenzelle die durchschnittlichen Effekte von Fortbewegung in V1 erklären kann, gilt es jedoch zu beachten, dass die Verteilung der Fortbewegungseffekte bei beiden Interneurontypen breit ist (Fu et al., 2014; Pakan et al., 2016). Darüber hinaus wird das disinhibitorische Schaltungsmodell durch neuere Befunde in Frage gestellt, die zeigen, dass während der visuellen Stimulation die Aktivität von sowohl VIP+ als auch SOM+ Interneuronen erhöht ist (Pakan et al., 2016) (Abbildung 3c, rechts). Eine detaillierte Untersuchung des disinhibitorischen VIP->SOM->Pyramidenzellen-Signalwegs und eine Erklärung für die beobachtete Variabilität innerhalb von Interneurontypen wurde kürzlich im somatosensorischen System geliefert (Muñoz et al., 2017). Hier konnten Muñoz und Kollegen zeigen, dass ein spezifischer Subtyp von SOM+ Interneuronen mit axonalen Verzweigungen in Schicht 1 und Schicht 5a während der Bewegung der Vibrissen unterdrückt wird, während andere SOM+ Interneuron-Subtypen entgegengesetzte Effekte zeigen. Interessanterweise ist S1 – Schicht 5a eines der Hauptzielgebiete von Schicht 2/3 VIP+ Interneuronen (Prönneke et al., 2015), und SOM+ Interneurone, die durch Bewegung der Vibrissen unterdrückt werden, erhalten eine besonders starke Hemmung über VIP+ Interneurone (Muñoz et al., 2017).

Neuromodulatorische Einflüsse während der Fortbewegung können von spezifischeren Top-down-Feedback-Modulationen (Zhang et al., 2016; Zhang et al., 2014) und Einflüssen von motorischen Efferenzkopien begleitet werden (Schneider et al., 2014; Leinweber et al., 2017). Tatsächlich erhält der primäre visuelle Kortex einen starken Eingang von einer speziellen Region des anterioren Cingulums (ACC), genannt A24b, und dem sekundären motorischen Kortex (M2). Beide Strukturen senden motorbezogene Signale an V1, die von der spezifischen visuellen Erfahrung abhängen (Ding et al., 2013) und dahingehend interpretiert werden können, dass sie Vorhersagen repräsentieren, die auf dem erwarteten visuellen Fluss basieren.

Perspektiven für die Zukunft

Die Berücksichtigung der Fortbewegung in Studien zur sensorischen Informationsverarbeitung hat die Entdeckung von Signalen ermöglicht, die nicht nur die neuronalen Antworten modulieren können, sondern auch aktivem Verhalten, wie der Navigation, dienen. Dennoch unterliegt die Fortbewegung unter Kopffixierung im Vergleich zur Fortbewegung unter realen Bedingungen einem relativ reduzierten Einfluss von anderen Variablen. Zum Beispiel fehlen beim Laufen unter Kopffixierung vestibuläre Einflüsse, von denen bekannt ist, dass sie weitverbreitete Einflüsse im gesamten Nagetierkortex (Rancz et al., 2015) haben. Die Kombination technischer Fortschritte, unter anderem die Miniaturisierung der neurophysiologischen Messinstrumente (Kerr und Nimmerjahn, 2012), Eye Tracking, das direkt auf dem Kopf angebracht werden kann (Wallace et al., 2013), realistische virtuelle Realitätssysteme mit geringer Antwortlatenz (Grosso et al., 2017; Stowers et al., 2017) und Methoden des maschinellen Lernens zum automatischen Tracking von Tieren und detaillierter und genauer Segmentierung von Verhalten (Valetta et al., 2017) verspricht, in Zukunft kontrollierte sensorische Stimulation während komplexen, natürlichen und im Hinblick auf die Evolution wichtigen Verhaltens zu ermöglichen.

Literatur

- Alonso, J. M. and Swadlow, H. A. (2017). Thalamocortical Interactions for Sensory Processing, doi: 10.1093/ acrefore/9780190264086.013.112.
- Andermann, M. L., Gilfoy, N. B., Goldey, G. J. et al. (2013). Chronic cellular imaging of entire cortical columns in awake mice using microprisms. Neuron 80, 900–913, doi: 10.1016/j. neuron.2013.07.052
- Andermann, M. L., Kerlin, A. M., Roumis, D. K. et al. (2011). Functional Specialization of Mouse Higher Visual Cortical Areas. Neuron 72, 1025–1039.
- Aston-Jones, G. and Cohen, J. D. (2005). AN INTEGRATIVE THEORY OF LOCUS COERULEUS-NOREPINEPHRINE FUNCTION: Adaptive Gain and Optimal Performance. Annu. Rev. Neurosci. 28, 403–450, doi: 10.1146/annurev.neuro.28.061604.135709.
- Atiani, S., Elhilali, M., David, S. V. et al. (2009). Task Difficulty and Performance Induce Diverse Adaptive Patterns in Gain and Shape of Primary Auditory Cortical Receptive Fields. Neuron 61, 467–480.
- Attinger, A., Wang, B. and Keller, G. B. (2017). Visuomotor Coupling Shapes the Functional Development of Mouse Visual Cortex. Cell 169, 1291–1302. e14, doi: 10.1016/j.cell.2017.05.023.
- Ayaz, A., Saleem, A. B., Schölvinck, M. L. and Carandini, M. (2013). Locomotion Controls Spatial Integration in Mouse Visual Cortex. Curr. Biol. 23, 890–894, doi: 10.1016/j. cub.2013.04.012.
- Bennett, C., Arroyo, S. and Hestrin, S. (2013). Subthreshold Mechanisms Underlying State-Dependent Modulation of Visual Responses. Neuron 80, 350–357.
- Bezdudnaya, T., Cano, M., Bereshpolova, Y. et al. (2006). Thalamic Burst Mode and Inattention in the Awake LGNd. Neuron 49, 421–432, doi: 10.1016/j.neuron.2006.01.010.
- Bickford, M. E., Günlük, A. E., Van Horn, S. C. and Sherman, S. M. (1994). GABAergic projection from the basal forebrain to the visual sector of the thalamic reticular nucleus in the cat. J. Comp. Neurol. 348, 481–510, doi: 10.1002/cne.903480402.
- Bortone, D. S., Olsen, S. R. and Scanziani, M. (2014). Translaminar inhibitory cells recruited by layer 6 corticothalamic neurons suppress visual cortex. Neuron 82, 474–485, doi: 10.1016/j. neuron.2014.02.021.
- Bradshaw, J. (1967). Pupil Size as a Measure of Arousal during Information Processing. Nature 216, 515–516, doi: 10.1038/216515a0.
- Buchner, E. (1976). Elementary movement detectors in an insect visual system. Biol. Cybern. 24, 85–101, doi: 10.1007/ BF00360648.
- Bullock, T., Elliott, J. C., Serences, J. T. and Giesbrecht, B. (2016). Acute Exercise Modulates Feature-selective Responses

in Human Cortex. J. Cogn. Neurosci. 1–14, doi: 10.1162/ jocn_a_01082.

Cano, M., Bezdudnaya, T., Swadlow, H. A. and Alonso, J.-M. (2006). Brain state and contrast sensitivity in the awake visual thalamus. Nat. Neurosci. 9, 1240–1242.

Carandini, M. and Churchland, A. K. (2013). Probing perceptual decisions in rodents. Nat. Neurosci. 16, 824–831, doi: 10.1038/ nn.3410.

Carandini, M. and Heeger, D. J. (2012). Normalization as a canonical neural computation. Nat. Rev. Neurosci. 13, 51–62.

Chen, N., Sugihara, H. and Sur, M. (2015). An acetylcholine-activated microcircuit drives temporal dynamics of cortical activity. Nat. Neurosci. 18, 892–902, doi: 10.1038/nn.4002.

Constantinople, C. M. and Bruno, R. M. (2011). Effects and mechanisms of wakefulness on local cortical networks. Neuron 69, 1061–1068, doi: 10.1016/j.neuron.2011.02.040.

Crochet, S. and Petersen, C. C. H. (2006). Correlating whisker behavior with membrane potential in barrel cortex of awake mice. Nat. Neurosci. 9, 608–610, doi: 10.1038/nn1690.

Dadarlat, M. C. and Stryker, M. P. (2017). Locomotion Enhances Neural Encoding of Visual Stimuli in Mouse V1. J. Neurosci. 37, 3764–3775, doi: 10.1523/JNEUROSCI.2728-16.2017.

David, S. V., Fritz, J. B. and Shamma, S. A. (2012). Task reward structure shapes rapid receptive field plasticity in auditory cortex. Proc. Natl. Acad. Sci. U.S.A. 109, 2144–2149.

Ding, F., O'Donnell, J., Thrane, A. S. et al. (2013). α1-Adrenergic receptors mediate coordinated Ca2+ signaling of cortical astrocytes in awake, behaving mice. Cell Calcium 54, 387–394, doi: 10.1016/j.ceca.2013.09.001.

Dombeck, D. A., Khabbaz, A. N., Collman, F. et al. (2007). Imaging Large-Scale Neural Activity with Cellular Resolution in Awake, Mobile Mice. Neuron 56, 43–57.

Erisken, S., Vaiceliunaite, A., Jurjut, O. et al. (2014). Effects of Locomotion Extend throughout the Mouse Early Visual System. Curr. Biol. 24, 2899–2907, doi: 10.1016/j.cub.2014.10.045.

Fanselow, E. E., Richardson, K. A. and Connors, B. W. (2008). Selective, State-Dependent Activation of Somatostatin-Expressing Inhibitory Interneurons in Mouse Neocortex. J. Neurophysiol. 100, 2640–2652, doi: 10.1152/jn.90691.2008.

Fiser, A., Mahringer, D., Oyibo, H. K. et al. (2016). Experiencedependent spatial expectations in mouse visual cortex. Nat. Neurosci. 19, 1658–1664, doi: 10.1038/nn.4385.

Friston, K. (2005). A theory of cortical responses. Philos. Trans. R. Soc. B Biol. Sci. 360, 815–836.

Fu, Y., Kaneko, M., Tang, Y. et al. (2015). A cortical disinhibitory circuit for enhancing adult plasticity. eLife 4, e05558, doi: 10.7554/eLife.05558.

Fu, Y., Tucciarone, J. M., Espinosa, J. S. et al. (2014). A cortical circuit for gain control by behavioral state. Cell 156, 1139–1152, doi:10.1016/j.cell.2014.01.050.

Gentet, L. J., Avermann, M., Matyas, F. et al. (2010). Membrane Potential Dynamics of GABAergic Neurons in the Barrel Cortex of Behaving Mice. Neuron 65, 422–435.

Gilbert, C. D. and Sigman, M. (2007). Brain States: Top-Down Influences in Sensory Processing. Neuron 54, 677–696.

Grosso, N. A. D., Graboski, J. J., Chen, W. et al. (2017). Virtual Reality system for freely-moving rodents. BioRxiv 161232, doi: 10.1101/161232.

Harris, K. D. and Thiele, A. (2011). Cortical state and attention. Nat. Rev. Neurosci. 12, 509–512, doi: 10.1038/nrn3084. Harvey, C. D., Collman, F., Dombeck, D. A. and Tank, D. W. (2009). Intracellular dynamics of hippocampal place cells during virtual navigation. Nature 461, 941–946.

Hirata, A. and Castro-Alamancos, M. A. (2010). Neocortex Network Activation and Deactivation States Controlled by the Thalamus. J. Neurophysiol. 103, 1147–1157, doi: 10.1152/jn.00955.2009.

Histed, M. H., Carvalho, L. A. and Maunsell, J. H. R. (2012).
Psychophysical measurement of contrast sensitivity in the behaving mouse. J. Neurophysiol. 107, 758–765, doi: 10.1152/jn.00609.2011.

Holscher, C., Schnee, A., Dahmen, H. et al. (2005). Rats are able to navigate in virtual environments. J. Exp. Biol. 208, 561–569.

Keller, G. B., Bonhoeffer, T. and Hübener, M. (2012). Sensorimotor mismatch signals in primary visual cortex of the behaving mouse. Neuron 74, 809–815, doi: 10.1016/j. neuron.2012.03.040.

Kerr, J. N. and Nimmerjahn, A. (2012). Functional imaging in freely moving animals. Curr. Opin. Neurobiol. 22, 45–53, doi: 10.1016/j.conb.2011.12.002.

Kjaerby, C., Rasmussen, R., Andersen, M. and Nedergaard, M.
(2017). Does Global Astrocytic Calcium Signaling Participate in Awake Brain State Transitions and Neuronal Circuit Function? Neurochem. Res. 42, 1810–1822, doi: 10.1007/s11064-017-2195-y.

Kruglikov, I. and Rudy, B. (2008). Perisomatic GABA Release and Thalamocortical Integration onto Neocortical Excitatory Cells Are Regulated by Neuromodulators. Neuron 58, 911–924, doi: 10.1016/j.neuron.2008.04.024.

Kuchibhotla, K. V., Gill, J. V., Lindsay, G. W. et al. (2017). Parallel processing by cortical inhibition enables context-dependent behavior. Nat. Neurosci. 20, 62–71.

Laughlin, S. B. (1992). Retinal information capacity and the function of the pupil. Ophthalmic Physiol. Opt. 12, 161–164, doi: 10.1111/j.1475-1313.1992.tb00281.x.

Lee, A. M., Hoy, J. L., Bonci, A. et al. (2014). Identification of a Brainstem Circuit Regulating Visual Cortical State in Parallel with Locomotion. Neuron 83, 455–466, doi: 10.1016/j. neuron.2014.06.031.

Lee, S.-H. and Dan, Y. (2012). Neuromodulation of Brain States. Neuron 76, 209–222, doi: 10.1016/j.neuron.2012.09.012.

Lee, S., Kruglikov, I., Huang, Z. J. et al. (2013). A disinhibitory circuit mediates motor integration in the somatosensory cortex. Nat. Neurosci. 16, 1662–1670, doi: 10.1038/nn.3544.

Leinweber, M., Ward, D. R., Sobczak, J. M. et al. (2017). A Sensorimotor Circuit in Mouse Cortex for Visual Flow Predictions. Neuron 95, 1420–1432. e5, doi: 10.1016/j. neuron.2017.08.036.

Maimon, G. (2011). Modulation of visual physiology by behavioral state in monkeys, mice, and flies. Curr. Opin. Neurobiol. 21, 559–564, doi: 10.1016/j.conb.2011.05.001.

McGinley, M. J., David, S. V. and McCormick, D. A. (2015). Cortical Membrane Potential Signature of Optimal States for Sensory Signal Detection. Neuron 87, 179–192, doi: 10.1016/j. neuron.2015.05.038.

Mineault, P. J., Tring, E., Trachtenberg, J. T. and Ringach, D. L. (2016). Enhanced Spatial Resolution During Locomotion and Heightened Attention in Mouse Primary Visual Cortex.
J. Neurosci. 36, 6382–6392, doi: 10.1523/JNEUROSCI.0430-16.2016. Moser, E., Mathiesen, I. and Andersen, P. (1993). Association between brain temperature and dentate field potentials in exploring and swimming rats. Science 259, 1324–1326, doi: 10.1126/science.8446900.

Muñoz, W., Tremblay, R., Levenstein, D. and Rudy, B. (2017). Layerspecific modulation of neocortical dendritic inhibition during active wakefulness. Science 355, 954–959, doi: 10.1126/ science.aag2599.

Niell, C. M. and Stryker, M. P. (2010). Modulation of Visual Responses by Behavioral State in Mouse Visual Cortex. Neuron 65, 472–479.

Olsen, S. R., Bortone, D. S., Adesnik, H. and Scanziani, M. (2012). Gain control by layer six in cortical circuits of vision. Nature 483, 47–52, doi: 10.1038/nature10835.

Otazu, G. H., Tai, L.-H., Yang, Y. and Zador, A. M. (2009). Engaging in an auditory task suppresses responses in auditory cortex. Nat. Neurosci. 12, 646–654.

Pakan, J. M., Lowe, S. C., Dylda, E. et al. (2016). Behavioral-state modulation of inhibition is context-dependent and cell type specific in mouse visual cortex. eLife 5, e14985, doi: 10.7554/ eLife.14985

Paukert, M., Agarwal, A., Cha, J. et al. (2014). Norepinephrine Controls Astroglial Responsiveness to Local Circuit Activity. Neuron 82, 1263–1270, doi: 10.1016/j.neuron.2014.04.038.

Pennesi, M. E., Lyubarsky, A. L. and Pugh, E. N. (1998). Extreme responsiveness of the pupil of the dark-adapted mouse to steady retinal illumination. Invest. Ophthalmol. Vis. Sci. 39, 2148–2156.

Pfeffer, C. K., Xue, M., He, M. et al. (2013). Inhibition of inhibition in visual cortex: the logic of connections between molecularly distinct interneurons. Nat. Neurosci. 16, 1068–1076, doi: 10.1038/nn.3446.

Pi, H.-J., Hangya, B., Kvitsiani, D. et al. (2013). Cortical interneurons that specialize in disinhibitory control. Nature 503, 521–524, doi: 10.1038/nature12676.

Pinto, L., Goard, M. J., Estandian, D. et al. (2013). Fast modulation of visual perception by basal forebrain cholinergic neurons. Nat. Neurosci. 16, 1857–1863, doi: 10.1038/nn.3552.

Pluta, S., Naka, A., Veit, J. et al. (2015). A direct translaminar inhibitory circuit tunes cortical output. Nat. Neurosci. 18, 1631–1640, doi: 10.1038/nn.4123.

Polack, P.-O., Friedman, J. and Golshani, P. (2013). Cellular mechanisms of brain state-dependent gain modulation in visual cortex. Nat. Neurosci. 16, 1331–1339, doi: 10.1038/ nn.3464.

Poulet, J. F. A. and Petersen, C. C. H. (2008). Internal brain state regulates membrane potential synchrony in barrel cortex of behaving mice. Nature 454, 881–885.

Poulet, J. F. A., Fernandez, L. M. J., Crochet, S. and Petersen, C. C. H. (2012). Thalamic control of cortical states. Nat. Neurosci. 15, 370–372.

Prönneke, A., Scheuer, B., Wagener, R. J. et al. (2015). Characterizing VIP Neurons in the Barrel Cortex of VIPcre/tdTomato Mice Reveals Layer-Specific Differences. Cereb. Cortex 25, 4854–4868, doi: 10.1093/cercor/bhv202.

Rancz, E. A., Moya, J., Drawitsch, F. et al. (2015). Widespread Vestibular Activation of the Rodent Cortex. J. Neurosci. 35, 5926–5934, doi: 10.1523/JNEUROSCI.1869-14.2015.

Rao, R. P. N. and Ballard, D. H. (1999). Predictive coding in the visual cortex: a functional interpretation of some extra-

classical receptive-field effects. Nat. Neurosci. 2, 79–87, doi: 10.1038/4580.

Reimer, J., Froudarakis, E., Cadwell, C. R. et al. (2014). Pupil Fluctuations Track Fast Switching of Cortical States during Quiet Wakefulness. Neuron 84, 355–362, doi: 10.1016/j. neuron.2014.09.033.

Reimer, J., McGinley, M. J., Liu, Y. et al. (2016). Pupil fluctuations track rapid changes in adrenergic and cholinergic activity in cortex. Nat. Commun. 7, 13289, doi: 10.1038/ncomms13289.

Roelfsema, P. R., Lamme, V. A. and Spekreijse, H. (1998). Object-based attention in the primary visual cortex of the macaque monkey. Nature 395, 376–381.

Roth, M. M., Dahmen, J. C., Muir, D. R. et al. (2016). Thalamic nuclei convey diverse contextual information to layer 1 of visual cortex. Nat. Neurosci. 19, 299–307, doi: 10.1038/nn.4197.

Saleem, A. B., Ayaz, A., Jeffery, K. J. et al. (2013). Integration of visual motion and locomotion in mouse visual cortex. Nat. Neurosci. 16, 1864–1869, doi: 10.1038/nn.3567.

Saleem, A. B., Lien, A. D., Krumin, M. et al. (2017). Subcortical Source and Modulation of the Narrowband Gamma Oscillation in Mouse Visual Cortex. Neuron 93, 315–322, doi: 10.1016/j. neuron.2016.12.028.

Samuels, E. R. and Szabadi, E. (2008). Functional neuroanatomy of the noradrenergic locus coeruleus: its roles in the regulation of arousal and autonomic function part II: physiological and pharmacological manipulations and pathological alterations of locus coeruleus activity in humans. Curr. Neuropharmacol. 6, 254–285, doi: 10.2174/157015908785777193.

Schneider, D. M., Nelson, A. and Mooney, R. (2014). A synaptic and circuit basis for corollary discharge in the auditory cortex. Nature 513, 189–194, doi: 10.1038/nature13724.

Schwarz C., Hentschke H., Butovas S. et al. (2011). The head-fixed behaving rat – Procedures and pitfalls. Somatosensory & Motor Research 27, 131–148, doi: 10.3109/08990220.2010.513111

Shirey, M. J., Smith, J. B., Kudlik, D. E. et al, (2015). Brief anesthesia, but not voluntary locomotion, significantly alters cortical temperature. J. Neurophysiol. 114, 309–322, doi: 10.1152/ jn.00046.2015.

Sofroniew, N. J., Vlasov, Y. A., Hires, S. A. et al. (2015). Neural coding in barrel cortex during whisker-guided locomotion. eLife 4, e12559, doi: 10.7554/eLife.12559.

Spitzer, H., Desimone, R. and Moran, J. (1988). Increased attention enhances both behavioral and neuronal performance. Science 240, 338–340.

Storchi, R., Bedford, R. A., Martial, F. P. et al. (2017). Modulation of Fast Narrowband Oscillations in the Mouse Retina and dLGN According to Background Light Intensity. Neuron 93, 299–307, doi: 10.1016/j.neuron.2016.12.027.

Stowers, J. R., Hofbauer, M., Bastien, R. et al. (2017). Virtual reality for freely moving animals. Nat. Methods advance online publication, doi: 10.1038/nmeth.4399.

Thiele, A. (2013). Muscarinic Signaling in the Brain. Annu. Rev. Neurosci. 36, 271–294, doi: 10.1146/annurevneuro-062012-170433.

Treue, S. and Maunsell, J. H. R. (1996). Attentional modulation of visual motion processing in cortical areas MT and MST. Nature 382, 539–541.

Valletta, J. J., Torney, C., Kings, M. et al. (2017). Applications of machine learning in animal behaviour studies. Anim. Behav. 124, 203–220, doi: 10.1016/j.anbehav.2016.12.005.

- Vinck, M., Batista-Brito, R., Knoblich, U. and Cardin, J. A. (2015). Arousal and Locomotion Make Distinct Contributions to Cortical Activity Patterns and Visual Encoding. Neuron 86, 740–754, doi: 10.1016/j.neuron.2015.03.028.
- Wallace, D. J., Greenberg, D. S., Sawinski, J. et al. (2013). Rats maintain an overhead binocular field at the expense of constant fusion. Nature 498, 65–69, doi: 10.1038/nature12153.
- Williamson, R. S., Hancock, K. E., Shinn-Cunningham, B. G. and Polley, D. B. (2015). Locomotion and Task Demands
 Differentially Modulate Thalamic Audiovisual Processing during Active Search. Curr. Biol. 25, 1885–1891, doi: 10.1016/j. cub.2015.05.045.
- Zagha, E. and McCormick, D. A. (2014). Neural control of brain state. Curr. Opin. Neurobiol. 29, 178–186, doi: 10.1016/j. conb.2014.09.010.
- Zhang, S., Xu, M., Chang, W.-C. et al. (2016). Organization of long-range inputs and outputs of frontal cortex for top-down control. Nat. Neurosci. 19, 1733–1742, doi: 10.1038/nn.4417
- Zhang, S., Xu, M., Kamigaki, T. et al. (2014). Selective attention. Long-range and local circuits for top-down modulation of visual cortex processing. Science 345, 660–665, doi: 10.1126/ science.1254126.
- Zhou, M., Liang, F., Xiong, X. R. et al. (2014). Scaling down of balanced excitation and inhibition by active behavioral states in auditory cortex. Nat. Neurosci. 17, 841–850, doi: 10.1038/ nn.3701.
- Zmarz, P. and Keller, G. B. (2016). Mismatch Receptive Fields in Mouse Visual Cortex. Neuron 92, 766–772, doi: 10.1016/j. neuron.2016.09.057.

Autoreninformationen



Laura Busse

Abteilung Neurobiologie, Department Biology II, LMU München; Bernstein Center for Computational Neuroscience Munich, Großhaderner Str. 2, 82152 Planegg-Martinsried Tel.: +49 89 218074305 E-Mail: busse@bio.lmu.de

Laura Busse ist seit 2016 Professorin für "Organismische Neurobiologie" in der Abteilung Neurobiologie des Departments für Biologie II an der LMU München und ist mit dem Bernstein Zentrum für Computational Neuroscience affiliert. Sie promovierte an der Universität Göttingen im Rahmen ihrer Arbeit am Deutschen Primatenzentrum, war Postdoktorandin am Smith Kettlewell Eye Research Institute in San Francisco, USA, und am UCL Institute of Ophthalmology in London. Zwischen 2010 and 2015 leitete Laura Busse eine Juniorgruppe am Zentrum für Integrative Neurowissenschaften (CIN) der Universität Tübingen.

Anmerkung: Übersetzung der englischen Version des Artikels online verfügbar unter https://doi.org/10.1515/nf-2017-A046

Laura Busse* The influence of locomotion on sensory processing and its underlying neuronal circuits

https://doi.org/10.1515/nf-2017-A046

Abstract: Processing of sensory information can be modulated in both cortex and thalamus by behavioral context, such as locomotion. During active behaviors, coding of sensory stimuli and perception are improved, in particular during physical activity of moderate intensity. These locomotion-related modulations seem to arise from a combination of mechanisms, including neuromodulation, the recruitment of inhibitory interneurons, and specific top-down or motor-related inputs. The application of new experimental methods in mice during walking under head-fixation on treadmills made it possible to study the circuit and cellular basis underlying modulations by behavioral context with unprecedented detail. This article reviews the current state of these studies and highlights some important open questions.

Keywords: neuromodulation; arousal; context-dependent processing; sensory cortex; thalamus; inhibitory interneurons

Introduction

The study of the neural basis of sensation has a long tradition of powerful experimental approaches, where anesthetized or awake, head-fixed animals are presented with highly controlled sensory stimuli. It was this exquisite experimental control that allowed detailed characterization of receptive fields (RFs) in the visual, auditory, somatosensory and other sensory systems. In addition, training head-fixed non-human primates (Roelfsema et al., 1998; Spitzer et al., 1988; Treue and Maunsell, 1996), ferrets (Atiani et al., 2009; David et al., 2012) or rodents (Histed et al., 2012; Schwarz et al., 2011) in carefully designed behavioral tasks, which ensure a constant sensory drive under different cognitive demands, enabled in sensory areas the isolation of non-sensory, contextual modulations of neuronal responses, such as effects of attention, reward expectancies, or decision making. Performing these experiments in stationary animals was crucial, as it allowed stability of both sensory stimulation and neural recordings.

In general, studying perception under stationary conditions might particularly well capture sensory processes in primates, where a substantial portion of sensory experience involves focused information processing in quiet wakeful states, such as during communication, reading (in case of humans), and other forms of attentive information gathering. For many animals, however, important sensory processing happens mainly during physical activity, where sensation serves for navigation, finding food and mates, and avoiding predation, whereas periods of quietness are often associated with rest. Remarkably, some of the hallmarks of neural processing during active behaviors and focused attention seem shared, opening the possibility that some of the underlying circuits might be evolutionarily conserved (Harris and Thiele, 2011; Maimon, 2011).

The idea to investigate sensory processing during active behaviors is not new: For many years, research on visuo-motor integration has relied on an experimental approach, which combines the advantages of head-fixation with the ability of animals to move freely. This approach has been pioneered at the Max-Planck Institute for Biological Cybernetics (Tübingen), where it was first applied to the fly visual system (Buchner, 1976) (Figure 1a). It consists of an air-cushioned, floating ball, on which the fly can rest or move, and the surrounding stimulation system, where visual stimuli can be displayed dependently (closed loop) or independently (open loop) from the animal's locomotion behavior. Recognizing the power of this spherical treadmill approach, Mallot and colleagues (University of Tübingen) (Holscher et al., 2005) more than 10 years ago have adapted the floating-ball-system for rats, and could demonstrate that rats are able to navigate in virtual environments displayed in the system. The application of two photon, single-cell-resolution population Ca²⁺ imaging (Dombeck et al., 2007), intracellular recordings (Harvey et al., 2009) and high-density extracellular recordings (Niell and Stryker, 2010), in mice actively behaving in this system, lead to the final break-through of the paradigm (Figure 1b-c). Remarkably, research on effects of active

^{*}Corresponding author: Laura Busse, Division of Neurobiology, Department Biology II, LMU Munich, Germany; Bernstein Center for Computational Neuroscience Munich, Großhaderner Str. 2, 82152 Planegg-Martinsried, Germany, Mail: busse@bio.lmu.de



Fig. 1: Locomotion during head fixation on treadmill systems. a) One of the first "floating ball setups" developed for the fly Drosophila, suspended on the ball via a micromanipulator. A fiber optics based system registers the movement of the animal by measuring the displacement of the patterns on the ball. *Modified with permission from Buchner (1976)*. b) A similar system applied to mice. *Modified with permission from Carandini and Churchland (2013)*. c) When combined with a large-scale immersive stimulation system, display of visual stimuli can occur in closed loop (matching the animal's locomotion) or open loop configuration (mismatching the animal's locomotion). *Modified with permission from Fiser et al. (2016)*.

behaviors on neural processing in flies and rodents has also inspired human cognitive psychology, where new setups have now been developed, which allow measurement of task performance and brain activity during controlled physical activity, such as cycling on a stationary exercise bike (Bullock et al., 2016).

Modulations of sensory information processing

When observing head-fixed mice during locomotion with a close-up camera for tracking of eye movements, several groups have realized that locomotion goes along with prominent modulations of pupil size: while pupil size tends to be smaller during stationary periods, pupil size can be dramatically enlarged during locomotion (Erisken et al., 2014; Vinck et al., 2015; McGinley et al., 2015; Reimer et al., 2014). Pupil size has long been known from cognitive psychology as an excellent proxy of arousal (Bradshaw, 1967); hence, pupil dilation under constant illumination in mice during stationary periods has been explored as a marker to isolate effects of arousal (Vinck et al., 2015; McGinley et al., 2015; Reimer et al., 2014), which are likely mixed with more specific locomotion-related signals during running (Keller et al., 2012; Saleem et al., 2013).

The ecological relevance of pupil dilation with arousal or, more generally, demanding cognitive processes, is still an open question: on the one hand, pupil dilation increases the amount of light entering the eye, which can, e.g. in mice, amount to a more than 20-fold increase in retinal brightness (Pennesi et al., 1998). To which degree such increase in retinal brightness translates into increases in sensitivity is unclear, however, because there are neural circuits as early as in the retina, which exert gain control and normalization for overall luminance (Carandini and Heeger, 2012). On the other hand, pupil size under different illumination conditions is optimized for providing highest visual acuity (Laughlin, 1992), so further dilating the pupil in the context of arousal might hurt the quality of the image due to optical aberrations. In summary, the functional relevance of pupil dilation under constant illumination is still unclear, as direct evidence for a contribution of pupil size to enhanced visual sensitivity is still missing.

Visual cortex

Building on a long tradition of work on state-dependent neuronal processing in sensory systems (Harris and Thiele, 2011; Gilbert and Sigman, 2007; Alonso and Swadlow, 2017; Zagha and McCormick, 2014), Niell & Stryker (Niell and Stryker, 2010) used the spherical treadmill paradigm to demonstrate in extracellular recordings that neural responses in mouse primary visual cortex (V1) dramatically depend on whether the animal is sitting or running. More specifically, during locomotion broad-spiking neurons in V1 layer 2/3 can show a more than 2-fold increase in responsivity. This increase is typically an additive and multiplicative enhancement of gain (Figure 2a, b): V1 orientation tuning curves, for instance, are up-


Fig. 2: Effects of locomotion on several V1 response properties. a) Locomotion increases orientation tuning curves. b) Locomotion exerts response gain control on contrast response functions. c) Locomotion alters spatial integration by increasing preferred RF center size and decreasing surround suppression. (a-c) *Modified with permission from Erisken et al. (2014)*. d) Locomotion suppresses LFP power at low frequencies and enhances power at higher frequencies, including a narrow-band gamma oscillation. *Fiorini & Busse, unpublished*. e) Example V1 neurons with tuning to running speed. *Erisken & Busse, unpublished* (see also Saleem et al., 2013). f) Full-field and local mismatch responses of a population of V1 neurons. *Modified with permission from Zmarz and Keller (2016)*.

scaled during locomotion without exhibiting concomitant changes in tuning width, at least on the overall population level. Later studies revealed that the subthreshold mechanism underlying these state-dependent differences in V1 processing is a depolarization of the membrane potential of pyramidal cells (Niell and Stryker, 2010; Polack et al., 2013). This depolarization of membrane potential is accompanied by a remarkable reduction of trial-to-trial variability (Bennett et al., 2013), improving the reliability of visual evoked responses.

Besides increasing the gain of orientation tuning (Niell and Stryker, 2010; Polack et al., 2013) and contrast response functions (Erisken et al., 2014; Lee et al., 2014), locomotion can also change several aspects of V1 stimulus selectivity. First, in experiments probing V1 neurons with gratings of varying diameter, locomotion increases preferred stimulus size and markedly reduces surround suppression, thus controlling spatial integration and contextual modulation (Figure 2c) (Erisken et al., 2014; Ayaz et

al., 2013). Second, locomotion-related gain changes seem largest in neurons tuned for high spatial frequencies, resulting in a relative enhancement of spatial resolution during locomotion (Mineault et al., 2016). Third, during locomotion, temporal frequency tuning of neurons in V1 and extrastriate area AL (anterolateral) shifts towards higher frequencies (Andermann et al., 2011). Forth, high arousal in the absence of locomotion indexed by pupil dilation leads to a sharpening of orientation tuning (Reimer et al., 2014). These changes in neuronal tuning properties make simple explanations for the observed effects of locomotion unlikely, such as those based on increases in brain temperature (Moser et al., 1993). In addition, since cortical temperature fluctuations with voluntary locomotion have been found to be small (0.1 °C), some authors conclude that the contribution of temperature changes during locomotion on neural excitability are minimal (Shirey et al., 2015).

Beyond strengthening of responses, locomotion improves stimulus encoding by enhancing the mutual information between visual stimuli and single neuron responses (Dadarlat and Stryker, 2017). The locomotion-dependent shift of the V1 population into more informative processing regimes does not only result from the increased amount of activity (Dadarlat and Stryker, 2017), but also from changes in the population response pattern, where noise correlations decrease (Erisken et al., 2014; Dadarlat and Stryker, 2017).

At least in the mouse visual system, the effects of locomotion seem to be layer-dependent. Locomotion-dependent increases of mutual information (Dadarlat and Stryker, 2017) and firing rates (Erisken et al., 2014; Dadarlat and Stryker, 2017) have been found largest and most consistent in supragranular cortical layers, while changes in firing rate with locomotion in infragranular layers seem more diverse and often of opposite sign, thus resulting in a smaller overall modulation (Erisken et al., 2014). The mechanisms and underlying neural circuits for the diversity of locomotion-related response modulations in lower layers are currently not well understood, but at least two proposals have been made: A cellular resolution, two-photon calcium imaging study using a microprism approach to reach all V1 layers revealed an intriguing population of neurons whose activity was strongly suppressed by locomotion (Andermann et al., 2013). Based on their location in the imaging plane, these locomotion-suppressed were attributed to L6 (Andermann et al., 2013). Interestingly, previous studies have shown that a particular class of L6 neurons (the Ntsr1-positive L6 neurons) can regulate the gain across the V1 column (Olsen et al., 2012) via reduced driving of a transcolumnar inhibitory interneuron (Bortone et al., 2014). Hence, a locomotion-related reduction of activity of the L6 Ntsr1+ neurons might be a potential mechanism for increased gain in the superficial layers. Other results point towards the fact that locomotion-suppressed neurons in deep layers might instead be located in L5 (Erisken et al., 2014); if these locomotion-suppressed neurons were somatostatin-positive (SOM+) inhibitory interneurons, they could provide gain modulations of the cortical column via disinhibition of pyramidal cell activity. Future experiments are needed to distinguish between these and other alternatives, and identify the deep-layer, locomotion-suppressed neurons.

Consistent with a change in overall brain state, periods of locomotion are accompanied by a marked change in the power distribution of the local field potential (LFP) (Figure 2d). Specifically, locomotion decreases the power of low frequencies (< 20 Hz) and increases power in the LFP gamma band range (> 40 Hz) (Niell and Stryker,

2010; Vinck et al., 2015), changing the LFP from exhibiting synchronized low frequency, high amplitude fluctuations during stationary periods to more desynchronized patterns of activity with high frequency, low amplitude fluctuations during locomotion. Interestingly, there is in mouse primary visual cortex, a remarkably narrow gamma band oscillation with a 2-5 Hz bandwidth peaking close to 60 Hz, whose amplitude increases with locomotion (Niell and Stryker, 2010; Lee et al., 2014; Saleem et al., 2017). This narrowband gamma oscillation is highest in L4 of primary visual cortex and is present in the spiking output of neurons in the dorsolateral geniculate nucleus (dLGN) of the thalamus, even in the absence of cortical feedback (Saleem et al, 2017), suggesting that the narrowband gamma oscillation is generated upstream from cortex, i.e in the thalamus or potentially in the retina (Storchi et al., 2017). While the exact function of this narrow-band gamma oscillation remains unknown, it might represent a specific channel for feedforward retino-geniculo-cortico communication (Saleem et al, 2017).

In addition to global changes in brain state, locomotion can also exert more specific influences in primary visual cortex. First, a sizeable fraction of the neurons in mouse V1 seem to be tuned for running speed, even when the animals are running in complete darkness (Erisken et al., 2014; Saleem et al., 2013): Running speed can control smoothly the firing rate of V1 neurons, with run speed tuning being monotonically increasing, monotonically decreasing or peaking at intermediate running speeds (Figure 2e). Such run speed tuning is consistent with the idea that V1 can inform navigation, as run speed is represented in V1, even in the absence of visual flow. Second, 5-10% of neurons in mouse primary visual cortex signal mismatches between self-motion and optic flow (Keller et al., 2012; Zmarz and Keller, 2016), by strongly responding to the sudden uncoupling of optic flow patterns from self motion (Figure 2f). In the context of theories of predictive coding (Friston, 2005; Rao and Ballard, 1999), mismatch responses can be interpreted to signal deviations from a prediction based on a learned relationship between motor output and sensory feedback (Attinger t al., 2017). Interestingly, mismatch responses can also be triggered from local changes in optic flow (Figure 2f), making these responses a candidate mechanism for detecting deviations from self-motion, such as generated by moving objects during locomotion (Zmarz and Keller, 2016).

Other sensory cortices

Modulations of cortical responses by locomotion have been most extensively investigated in the visual system, but they also occur in the somatosensory and auditory system. In the primary somatosensory cortex (S1), locomotion's effects seem to be generally similar to those observed in primary visual cortex (Fu et al., 2014; Sofroniew et al., 2015; Pluta et al., 2015), and also resemble those typically found during whisking, which has been used extensively in the context of somatosensation to index active behavioral states (Crochet and Petersen, 2006: Gentet et al., 2010; Poulet and Petersen, 2008). In the primary auditory cortex (A1), however, the observed effects seem to be markedly different. Instead of enhancing responses, locomotion seems to decrease A1 responses (McGinley et al., 2015; Zhou et al., 2014; Schneider et al., 2014), both during spontaneous as well as stimulus-driven activity. This suppression of A1 spiking activity is mediated by a scaling down of both excitation and inhibition of subthreshold membrane potentials (McGinley et al., 2015; Schneider et al., 2014). Since this suppression is relatively stronger during spontaneous background activity than during sensory evoked responses, signal-to-noise ratio during auditory processing in the active state seems improved (McGinley et al., 2015; Zhou et al., 2014), in particular in regimes of moderate arousal (McGinley et al., 2015). Interestingly, not only locomotion, but also active task engagement seems to generally hyperpolarize primary auditory cortex (Otazu et al., 2009; Kuchibhotla et al., 2017).

Locomotion effects in thalamus

Effects of locomotion, similar to more general effects of arousal (Cano et al., 2006; Bezdudnaya et al., 2006), are not restricted to cortex, but already occur at the level of the sensory thalamic nuclei (Erisken et al., 2014; McGinley et al., 2015; Williamson et al., 2015). In the visual system, locomotion shifts the firing mode of neurons in the dorsolateral geniculate nucleus (dLGN) of the thalamus from burst to tonic mode (Niell and Stryker, 2010; Erisken et al., 2014), enhances firing rates (Erisken et al., 2014; Roth et al., 2016) and controls spatial integration (Erisken et al., 2014). Similar to neurons in area V1, thalamic neurons can signal speed-related information (Erisken et al., 2014; Roth et al., 2016): dLGN neurons show tuning for running speed (Erisken et al., 2014), while neurons in the higher-order visual thalamic lateral posterior (LP) nucleus, a rodent homologue of the pulvinar, can represent

discrepancies between self motion and optic flow (Hirata and Castro-Alamancos, 2010). Accordingly, in the auditory system, locomotion decreases responses already in the medial geniculate body (McGinley et al., 2015; Williamson et al., 2015).

Given that locomotion modulates sensory processing across multiple stages, an important open question is to which degree these modulations are carried over across processing stages via glutamatergic connections or generated de novo. In the auditory system, Schneider et al. (Hirata and Castro-Alamancos, 2010) estimated the cortical contribution to locomotion-related response modulation by using a powerful optogenetic stimulation approach: they found that locomotion effects on responses to optogenetic stimulation of afferent thalamo-cortical connections from the medial geniculate body over A1 were around 60% of the locomotion effects on responses to tones, pointing towards the importance of both cascading effects between processing stages and cortical contributions. Focused on more general state-dependent processing, similar results have been found in the somatosensory system, where stimulation of ventral posterior medial (VPM) thalamus can drive neuronal activity in barrel cortex typically associated with active whisking (Hirata and Castro-Alamancos, 2010; Poulet et al., 2012; but see, Constantinople and Bruno, 2011).

Effects of locomotion on behavioral performance

What are the effects of the locomotion-related improvements in sensory representations on behavior? In the visual system, the enhanced encoding during locomotion translates into improved behavioral sensitivity for stimulus detection, in particular during challenging low-contrast conditions (Bennett et al., 2013). For perceptual studies in the visual system, so far, the animal's activity has largely been considered a binary variable, where performance has been measured during either stationary or locomotion conditions. Work in the auditory system, to date, has quantified behavioral performance as a function of behavioral state in a much more fine-grained way, and concluded that auditory detection performance follows the classically described, inverted U-shaped dependence on arousal (McGinley et al., 2015): performance is optimal for intermediate levels of arousal as indexed by pupil diameter, which occur in a sub-state of quiet wakefulness; in contrast, auditory performance during locomotion, i.e. a high-arousal state, or during drowsiness, is degraded.

Intriguingly, a similar, inverted U-shaped relationship between visual feature-selective coding and exercise-level has recently been observed in the human visual system (Bullock et al., 2016).

Neural circuits mediating locomotion effects on sensory processing

Two mechanisms have recently received particular attention in the study of the neural circuits mediating locomotion effects on sensory processing: neuromodulation and inhibitory interneurons. These mechanisms are likely related, as inhibitory interneurons seem to be particularly prone to the influences of neuromodulation (Fanselow et al., 2008; Chen et al., 2015; Kruglikov and Rudy, 2008).

There is a substantial body of converging work demonstrating the role of acetylcholine in the expression of state-dependent neural processing (Thiele, 2013). Stimulation of basal forebrain can mimic in V1 some of the key effects of locomotion, alongside improving visual performance (Pinto et al., 2013). In fact, to evoke the V1 response enhancements typically associated with locomotion, it is sufficient to activate the axons terminating in basal forebrain from the mesencephalic locomotor region (MLR) (Lee et al., 2014), a brain stem region involved in the execution of locomotor patterns. Importantly, this recapitulation of V1 locomotion effects is possible even in subtle stimulations, where the descending locomotor outputs are not recruited (Lee et al., 2014). Consistent with the similarity of effects of locomotion with those of basal forebrain stimulation, activity of cholinergic axons imaged over V1 and A1 is correlated to locomotion (Reimer et al., 2016). Other work, however, has found that application of cholinergic antagonists could not abolish in L2/3 the tonic depolarization associated with locomotion (Polack et al., 2013), suggesting the involvement of additional neuromodulatory pathways. Given the prominent effects of locomotion on pupil size, another candidate neuromodulator is norepinephrine, which is well known to contribute to controlling pupil size via tonic activity in the locus coeruleus (Aston-Jones and Cohen, 2005; Samuels and Szabadi, 2008). Indeed, pharmacological blockade of noradrenergic inputs in V1 superficial layers seems to reduce locomotion-related depolarization by around 50% (Polack et al., 2013), and activity of noradrenergic axons over V1 seems well correlated to the fast changes of pupil size (Reimer et al., 2016). While it is sometimes implicitly assumed that the links between neuromodulatory brain stem centers and cortex is direct, neuromodulation also has substantial impact on thalamus and thalamocortical transmission: First, cholinergic projections from the parabrachial brainstem region, which also encompasses the MLR, terminate in dLGN, as well as noradrenergic projections from the locus coeruleus (reviewed in Lee and Dan, 2012). Second, GABAergic basal forebrain projections terminate in the TRN, where they exert hyperpolarizing influences (Bickford et al., 1994), potentially releasing sensory thalamic nuclei from inhibition. In summary, while it has become clear that several different circuits are involved in the modulation of sensory processing, it remains an open question how these circuits concert their actions during locomotion (Figure 3a).

Remarkably, neuromodulation via the noradrenergic system during locomotion combined with local synaptic activity, e.g. during visual stimulation, do not only affect neuronal responses, but also promote slower and long-lasting Ca²⁺ responses in the V1 astroglia network via the alpha-adrenergic receptor (Paukert et al., 2014; Ding et al., 2013). Increased Ca²⁺ signaling in astrocytes during coincident synaptic activity and arousal might enhance the ability of astrocytes to uptake K+ and glutamate from the extracellular space, thereby contributing to the control of excitability of neural circuits and the coordination of the broad effects of neuromodulators on neuronal activity (Paukert et al., 2014; Ding et al., 2013; Kjaerby et al., 2017).

What could be the possible routes of neuromodulatory action? In primary visual cortex, acetylcholine might have preferential impact on inhibitory interneurons (Fanselow, 2008; Chen et al., 2015; Kruglikov and Rudy, 2008), and could thereby change the recruitment of GABAergic inhibition and the function of the cortical circuit. According to a well-established circuit motif (Pfeffer et al., 2013), which seems to be conserved across different cortical areas and recruited in different behavioral contexts from gain control to sensorimotor integration and plasticity (Fu et al., 2014; Pi et al., 2013; Lee et al., 2013; Fu et al., 2015), cholinergic activation of vasoactive intestinal peptide positive (VIP+) inhibitory interneurons leads to inhibition of somatostatin positive (SOM+) inhibitory interneurons, which ultimately results in a disinhibition of pyramidal cell activity (Figure 3b). In relatively close accordance with the hypothesized circuit, during running in darkness, VIP+ interneurons in area V1 are generally excited, while SOM+ interneurons can be inhibited (Reimer et al., 2014; Fu et al., 2014; Pakan et al., 2016) (Figure 3c, left). Note, however, that while the VIP->SOM->pyramidal cell disinhibitory circuit can account during running in darkness for some of the average V1 locomotion effects, the distribution of locomotion effects in both interneuron types are broad (Fu et al., 2014; Pakan et al., 2016). Furthermore, the disinhib-



Fig. 3: Disinhibitory circuit proposed to account for locomotion effects. a) It is likely that multiple neural circuits contribute to the modulation of sensory information processing by locomotion. ACh: Acetylcholine, NA: norepinephrine, Glu: glutamate, MLR: mesencephalic locomotor region, ACC: anterior cinguiate cortex. *Modified with permission from Erisken et al. (2014)* b) A proposed disinhibitory pathway: ACh released during locomotion activates VIP+ inhibitory interneurons, which in turn inhibit SOM+ inhibitory interneurons. This leads to disinhibition of pyramidal cell activity. c) Experimental observations during running in darkness (left) and during visual stimulation (right) conflicting with the proposed disinhibitory circuit. *Modified with permission from Pakan et al. (2016)*.

itory circuit model is challenged by novel findings that while running during visual stimulation, activity of both VIP+ and SOM+ interneurons is enhanced (Pakan et al., 2016) (Figure 3c, right).

A detailed assessment of the action of the VIP->SOM->pyramidal neuron disinhibitory circuit and an account of the observed variability within interneuron types has been recently provided in the somatosensory system (Muñoz et al., 2017). Here, Munoz et al. (Muñoz et al., 2017) could show that a particular subtype of SOM+ interneurons, with axonal arborizations in L1 and L5a, is specifically inhibited during whisking, while other SOM+ interneuron subtypes show opposite effects. Intriguingly, L5a of S1 is one of the major targets of L2/3 VIP+ interneurons (Zhang et al., 2016), and whisking-suppressed SOM+ interneurons receive specifically strong inhibition via VIP+ interneurons (Muñoz et al., 2017).

Neuromodulatory influences during locomotion might be accompanied by more specific top-down feedback modulations (Zhang et al., 2016; Zhang et al., 2014) and influences from motor efference copies (Schneider et al., 2014; Leinweber et al., 2017). Indeed, primary visual cortex receives strong input from a subdivision of the anterior cingulate (ACC) called A24b, and secondary motor cortex (M2), which provide motor-related signals dependent on visual experience (Ding et al., 2013) and can be interpreted as representing a prediction signal based on expected visual flow.

Future perspectives

The consideration of locomotion in studies of sensory processing has allowed the discovery of signals that can not only modulate neural responses but also serve active behaviors, like navigation. Yet, locomotion under head fixation still is a relatively reduced preparation compared to locomotion under real-life conditions. For instance, vestibular influences, which are known to have widespread influences throughout the rodent cortex (Rancz et al., 2015) are missing under head fixation. A combination of technological advances, including miniaturization of recording equipment (Kerr and Nimmerjahn., 2012), head-mounted eye tracking (Wallace et al., 2013), low-latency immersive virtual reality systems (Grosso et al., 2017; Stowers et al., 2017), and methods from machine learning for automatic animal tracking and detailed and accurate segmentation of behavior (Valletta et al., 2017), promises to allow in the future the combination of controlled sensory stimulation under complex, natural, and evolutionary relevant behaviors.

References

- Alonso, J. M., Swadlow, H. A. (2017). Thalamocortical Interactions for Sensory Processing. doi: 10.1093/ acrefore/9780190264086.013.112
- Andermann, M. L., Gilfoy, N. B., Goldey, G. J., et al. (2013). Chronic cellular imaging of entire cortical columns in awake mice using microprisms. Neuron 80, 900–13, doi: 10.1016/j. neuron.2013.07.052
- Andermann, M. L., Kerlin, A. M., Roumis, D. K., et al. (2011). Functional Specialization of Mouse Higher Visual Cortical Areas. Neuron 72, 1025–1039
- Aston-Jones, G., Cohen, J. D. (2005). AN INTEGRATIVE THEORY OF LOCUS COERULEUS-NOREPINEPHRINE FUNCTION: Adaptive Gain and Optimal Performance. Annu. Rev. Neurosci. 28, 403–450, doi: 10.1146/annurev.neuro.28.061604.135709
- Atiani, S., Elhilali, M., David, S. V., et al. (2009). Task Difficulty and Performance Induce Diverse Adaptive Patterns in Gain and Shape of Primary Auditory Cortical Receptive Fields. Neuron 61, 467–480
- Attinger, A., Wang, B., Keller, G. B. (2017). Visuomotor Coupling Shapes the Functional Development of Mouse Visual Cortex. Cell 169, 1291–1302.e14, doi: 10.1016/j.cell.2017.05.023
- Ayaz, A., Saleem, A. B., Schölvinck, M. L., Carandini, M. (2013). Locomotion Controls Spatial Integration in Mouse Visual Cortex. Curr Biol 23, 890–894, doi: 10.1016/j.cub.2013.04.012
- Bennett, C., Arroyo, S., Hestrin, S. (2013). Subthreshold Mechanisms Underlying State-Dependent Modulation of Visual Responses. Neuron 80, 350–357
- Bezdudnaya, T., Cano, M., Bereshpolova, Y., et al. (2006). Thalamic Burst Mode and Inattention in the Awake LGNd. Neuron 49, 421–432, doi: 10.1016/j.neuron.2006.01.010

- Bickford, M. E., Günlük, A. E., Van Horn, S. C., Sherman, S. M. (1994). GABAergic projection from the basal forebrain to the visual sector of the thalamic reticular nucleus in the cat. J. Comp. Neurol. 348, 481–510, doi: 10.1002/cne.903480402
- Bortone, D. S., Olsen, S. R., Scanziani, M. (2014). Translaminar inhibitory cells recruited by layer 6 corticothalamic neurons suppress visual cortex. Neuron 82, 474–85, doi: 10.1016/j. neuron.2014.02.021
- Bradshaw, J. (1967). Pupil Size as a Measure of Arousal during Information Processing. Nature 216, 515–516, doi: 10.1038/216515a0
- Buchner, E. (1976). Elementary movement detectors in an insect visual system. Biol Cybern 24, 85–101, doi: 10.1007/ BF00360648
- Bullock, T., Elliott, J. C., Serences, J. T., Giesbrecht, B. (2016). Acute Exercise Modulates Feature-selective Responses in Human Cortex. J. Cogn. Neurosci. 1–14, doi: 10.1162/jocn_a_01082
- Cano, M., Bezdudnaya, T., Swadlow, H. A., Alonso, J.-M. (2006). Brain state and contrast sensitivity in the awake visual thalamus. Nat. Neurosci. 9, 1240–1242
- Carandini, M., Churchland, A. K. (2013). Probing perceptual decisions in rodents. Nat. Neurosci. 16, 824–31, doi: 10.1038/ nn.3410
- Carandini, M., Heeger, D. J. (2012). Normalization as a canonical neural computation. Nat. Rev. Neurosci. 13, 51–62
- Chen, N., Sugihara, H., Sur, M. (2015). An acetylcholine-activated microcircuit drives temporal dynamics of cortical activity. Nat. Neurosci. 18, 892–902, doi: 10.1038/nn.4002
- Constantinople, C. M., Bruno, R. M. (2011). Effects and mechanisms of wakefulness on local cortical networks. Neuron 69, 1061–8, doi: 10.1016/j.neuron.2011.02.040
- Crochet, S., Petersen, C. C. H. (2006). Correlating whisker behavior with membrane potential in barrel cortex of awake mice. Nat. Neurosci. 9, 608–610, doi: 10.1038/nn1690
- Dadarlat, M. C., Stryker, M. P. (2017). Locomotion Enhances Neural Encoding of Visual Stimuli in Mouse V1. J. Neurosci. 37, 3764–3775, doi: 10.1523/JNEUROSCI.2728-16.2017
- David, S. V., Fritz, J. B., Shamma, S. A. (2012). Task reward structure shapes rapid receptive field plasticity in auditory cortex. Proc. Natl. Acad. Sci. 109, 2144–2149
- Ding, F., O'Donnell, J., Thrane, A. S., et al. (2013). α1-Adrenergic receptors mediate coordinated Ca2+ signaling of cortical astrocytes in awake, behaving mice. Cell Calcium 54, 387–394, doi: 10.1016/j.ceca.2013.09.001
- Dombeck, D. A., Khabbaz, A. N., Collman, F., et al. (2007). Imaging Large-Scale Neural Activity with Cellular Resolution in Awake, Mobile Mice. Neuron 56, 43–57
- Erisken, S., Vaiceliunaite, A., Jurjut, O., et al. (2014). Effects of Locomotion Extend throughout the Mouse Early Visual System. Curr Biol 24, 2899–2907, doi: 10.1016/j.cub.2014.10.045
- Fanselow, E. E., Richardson, K. A., Connors, B. W. (2008). Selective, State-Dependent Activation of Somatostatin-Expressing Inhibitory Interneurons in Mouse Neocortex. J. Neurophysiol. 100, 2640–2652, doi: 10.1152/jn.90691.2008
- Fiser, A., Mahringer, D., Oyibo, H. K., et al. (2016). Experience-dependent spatial expectations in mouse visual cortex. Nat. Neurosci. 19, 1658–1664, doi: 10.1038/nn.4385
- Friston, K. (2005). A theory of cortical responses. Philos Trans R Soc B Biol Sci 360, 815–836

Fu, Y., Kaneko, M., Tang, Y., et al. (2015). A cortical disinhibitory circuit for enhancing adult plasticity. eLife 4:e05558, doi: 10.7554/eLife.05558

Fu, Y., Tucciarone, J. M., Espinosa, J. S., et al. (2014). A cortical circuit for gain control by behavioral state. Cell 156, 1139–52, doi: 10.1016/j.cell.2014.01.050

Gentet, L. J., Avermann, M., Matyas, F., et al. (2010). Membrane Potential Dynamics of GABAergic Neurons in the Barrel Cortex of Behaving Mice. Neuron 65, 422–435

Gilbert, C. D., Sigman, M. (2007). Brain States: Top-Down Influences in Sensory Processing. Neuron 54, 677–696

Grosso, N. A. D., Graboski, J. J., Chen, W., et al. (2017). Virtual Reality system for freely-moving rodents. bioRxiv 161232, doi: 10.1101/161232

Harris, K. D., Thiele, A. (2011). Cortical state and attention. Nat. Rev. Neurosci. 12, 509–512, doi: 10.1038/nrn3084

Harvey, C. D., Collman, F., Dombeck, D. A., Tank, D. W. (2009). Intracellular dynamics of hippocampal place cells during virtual navigation. Nature 461, 941–946

Hirata, A., Castro-Alamancos, M. A. (2010). Neocortex Network Activation and Deactivation States Controlled by the Thalamus. J. Neurophysiol. 103, 1147–1157, doi: 10.1152/jn.00955.2009

Histed, M. H., Carvalho, L. A., Maunsell, J. H. R. (2012). Psychophysical measurement of contrast sensitivity in the behaving mouse. J. Neurophysiol. 107, 758–65, doi: 10.1152/ jn.00609.2011

Holscher, C., Schnee, A., Dahmen, H., et al. (2005). Rats are able to navigate in virtual environments. J. Exp. Biol. 208, 561–569

Keller, G. B., Bonhoeffer, T., Hübener, M. (2012). Sensorimotor mismatch signals in primary visual cortex of the behaving mouse. Neuron 74, 809–15, doi: 10.1016/j.neuron.2012.03.040

Kerr, J. N., Nimmerjahn, A. (2012). Functional imaging in freely moving animals. Curr Opin Neurobiol 22, 45–53, doi: 10.1016/j. conb.2011.12.002

Kjaerby, C., Rasmussen, R., Andersen, M., Nedergaard, M. (2017). Does Global Astrocytic Calcium Signaling Participate in Awake Brain State Transitions and Neuronal Circuit Function? Neurochem Res 42, 1810–1822, doi: 10.1007/s11064-017-2195-y

Kruglikov, I., Rudy, B. (2008). Perisomatic GABA Release and Thalamocortical Integration onto Neocortical Excitatory Cells Are Regulated by Neuromodulators. Neuron 58, 911–924, doi: 10.1016/j.neuron.2008.04.024

Kuchibhotla, K. V., Gill, J. V., Lindsay, G. W., et al. (2017). Parallel processing by cortical inhibition enables context-dependent behavior. Nat. Neurosci. 20, 62–71

Laughlin, S. B. (1992). Retinal information capacity and the function of the pupil. Ophthalmic Physiol Opt 12, 161–164, doi: 10.1111/ j.1475-1313.1992.tb00281.x

Lee, S.-H., Dan, Y. (2012). Neuromodulation of Brain States. Neuron 76, 209–222, doi: 10.1016/j.neuron.2012.09.012

Lee, A. M., Hoy, J. L., Bonci, A., et al. (2014). Identification of a Brainstem Circuit Regulating Visual Cortical State in Parallel with Locomotion. Neuron 83, 455–466, doi: 10.1016/j. neuron.2014.06.031

Lee, S., Kruglikov, I., Huang, Z. J., et al. (2013). A disinhibitory circuit mediates motor integration in the somatosensory cortex. Nat. Neurosci. 16, 1662–1670, doi: 10.1038/nn.3544

Leinweber, M., Ward, D. R., Sobczak, J. M., et al. (2017). A Sensorimotor Circuit in Mouse Cortex for Visual Flow Predictions. Neuron 95, 1420–1432.e5, doi: 10.1016/j. neuron.2017.08.036

Maimon, G. (2011). Modulation of visual physiology by behavioral state in monkeys, mice, and flies. Curr Opin Neurobiol 21, 559–64, doi: 10.1016/j.conb.2011.05.001

McGinley, M. J., David, S. V., McCormick, D. A. (2015). Cortical Membrane Potential Signature of Optimal States for Sensory Signal Detection. Neuron 87, 179–192, doi: 10.1016/j. neuron.2015.05.038

Mineault, P. J., Tring, E., Trachtenberg, J. T., Ringach, D. L. (2016).
Enhanced Spatial Resolution During Locomotion and
Heightened Attention in Mouse Primary Visual Cortex. J.
Neurosci. 36, 6382–6392, doi: 10.1523/JNEUROSCI.0430-16.2016

Moser, E., Mathiesen, I., Andersen, P. (1993). Association between brain temperature and dentate field potentials in exploring and swimming rats. Science 259, 1324–1326, doi: 10.1126/ science.8446900

Muñoz, W., Tremblay, R., Levenstein, D., Rudy, B. (2017). Layer-specific modulation of neocortical dendritic inhibition during active wakefulness. Science 355, 954–959, doi: 10.1126/ science.aag2599

Niell, C. M., Stryker, M. P. (2010). Modulation of Visual Responses by Behavioral State in Mouse Visual Cortex. Neuron 65, 472–479

Olsen, S. R., Bortone, D. S., Adesnik, H., Scanziani, M. (2012). Gain control by layer six in cortical circuits of vision. Nature 483, 47–52, doi: 10.1038/nature10835

Otazu, G. H., Tai, L.-H., Yang, Y., Zador, A. M. (2009). Engaging in an auditory task suppresses responses in auditory cortex. Nat. Neurosci. 12, 646–654

Pakan, J. M., Lowe, S. C., Dylda, E., et al. (2016). Behavioral-state modulation of inhibition is context-dependent and cell type specific in mouse visual cortex. eLife 5:e14985, doi: 10.7554/ eLife.14985

Paukert, M., Agarwal, A., Cha, J., et al. (2014). Norepinephrine Controls Astroglial Responsiveness to Local Circuit Activity. Neuron 82, 1263–1270, doi: 10.1016/j.neuron.2014.04.038

Pennesi, M. E., Lyubarsky, A. L., Pugh, E. N. (1998). Extreme responsiveness of the pupil of the dark-adapted mouse to steady retinal illumination. Invest Ophthalmol Vis Sci 39, 2148–2156

Pfeffer, C. K., Xue, M., He, M., et al. (2013). Inhibition of inhibition in visual cortex: the logic of connections between molecularly distinct interneurons. Nat. Neurosci. 16, 1068–76, doi: 10.1038/nn.3446

Pi, H.-J., Hangya, B., Kvitsiani, D., et al. (2013). Cortical interneurons that specialize in disinhibitory control. Nature 503, 521–524, doi: 10.1038/nature12676

Pinto, L., Goard, M. J., Estandian, D., et al. (2013). Fast modulation of visual perception by basal forebrain cholinergic neurons. Nat. Neurosci. 16, 1857–1863, doi: 10.1038/nn.3552

Pluta, S., Naka, A., Veit, J., et al. (2015). A direct translaminar inhibitory circuit tunes cortical output. Nat. Neurosci. 18, 1631–1640, doi: 10.1038/nn.4123

Polack, P.-O., Friedman, J., Golshani, P. (2013). Cellular mechanisms of brain state-dependent gain modulation in visual cortex. Nat. Neurosci. 16, 1331–9, doi: 10.1038/nn.3464

Poulet, J. F. A., Fernandez, L. M. J., Crochet, S., Petersen, C. C. H. (2012). Thalamic control of cortical states. Nat. Neurosci. 15, 370–372 Poulet, J. F. A., Petersen, C. C. H. (2008). Internal brain state regulates membrane potential synchrony in barrel cortex of behaving mice. Nature 454, 881–885

Prönneke, A., Scheuer, B., Wagener, R. J., et al. (2015). Characterizing VIP Neurons in the Barrel Cortex of VIPcre/tdTomato Mice Reveals Layer-Specific Differences. Cereb Cortex 25, 4854–4868, doi: 10.1093/cercor/bhv202

Rancz, E. A., Moya, J., Drawitsch, F., et al. (2015). Widespread Vestibular Activation of the Rodent Cortex. J. Neurosci. 35, 5926–5934, doi: 10.1523/JNEUROSCI.1869-14.2015

Rao, R. P. N., Ballard, D. H. (1999). Predictive coding in the visual cortex: a functional interpretation of some extra-classical receptive-field effects. Nat. Neurosci. 2, 79–87, doi: 10.1038/4580

Reimer, J., Froudarakis, E., Cadwell, C. R., et al. (2014). Pupil Fluctuations Track Fast Switching of Cortical States during Quiet Wakefulness. Neuron 84, 355–362, doi: 10.1016/j. neuron.2014.09.033

Reimer, J., McGinley, M. J., Liu, Y., et al. (2016). Pupil fluctuations track rapid changes in adrenergic and cholinergic activity in cortex. Nat Commun 7, 13289, doi: 10.1038/ncomms13289

Roelfsema, P. R., Lamme, V. A., Spekreijse, H. (1998). Object-based attention in the primary visual cortex of the macaque monkey. Nature 395, 376–381

Roth, M. M., Dahmen, J. C., Muir, D. R., et al. (2016). Thalamic nuclei convey diverse contextual information to layer 1 of visual cortex. Nat. Neurosci. 19, 299–307, doi: 10.1038/nn.4197

Saleem, A. B., Ayaz, A., Jeffery, K. J., et al. (2013). Integration of visual motion and locomotion in mouse visual cortex. Nat. Neurosci. 16, 1864–9, doi: 10.1038/nn.3567

Saleem, A. B., Lien, A. D., Krumin, M., et al. (2017). Subcortical Source and Modulation of the Narrowband Gamma Oscillation in Mouse Visual Cortex. Neuron 93, 315–322, doi: 10.1016/j. neuron.2016.12.028

Samuels, E. R., Szabadi, E. (2008). Functional neuroanatomy of the noradrenergic locus coeruleus: its roles in the regulation of arousal and autonomic function part II: physiological and pharmacological manipulations and pathological alterations of locus coeruleus activity in humans. Curr Neuropharmacol 6, 254–285, doi: 10.2174/157015908785777193

Schneider, D. M., Nelson, A., Mooney, R. (2014). A synaptic and circuit basis for corollary discharge in the auditory cortex. Nature 513, 189–194, doi: 10.1038/nature13724

Schwarz, C., Hentschke, H., Butovas, S. et al. (2011). The head-fixed behaving rat – Procedures and pitfalls. Somatosensory & Motor Research 27, 131–148, doi: 10.3109/08990220.2010.513111

Shirey, M. J., Smith, J. B., Kudlik, D. E., et al. (2015). Brief anesthesia, but not voluntary locomotion, significantly alters cortical temperature. J. Neurophysiol. 114, 309–322, doi: 10.1152/ jn.00046.2015

Sofroniew, N. J., Vlasov, Y. A., Hires, S. A., et al. (2015). Neural coding in barrel cortex during whisker-guided locomotion. eLife 4:e12559, doi: 10.7554/eLife.12559

Spitzer, H., Desimone, R., Moran, J. (1988). Increased attention enhances both behavioral and neuronal performance. Science 240, 338–340

Storchi, R., Bedford, R. A., Martial, F. P., et al. (2017). Modulation of Fast Narrowband Oscillations in the Mouse Retina and dLGN According to Background Light Intensity. Neuron 93, 299–307, doi: 10.1016/j.neuron.2016.12.027 Stowers, J. R., Hofbauer, M., Bastien, R., et al. (2017). Virtual reality for freely moving animals. Nat Methods advance online publication:, doi: 10.1038/nmeth.4399

Thiele, A. (2013). Muscarinic Signaling in the Brain. Annu. Rev. Neurosci. 36, 271–294, doi: 10.1146/ annurev-neuro-062012-170433

Treue, S., Maunsell, J. H. R. (1996). Attentional modulation of visual motion processing in cortical areas MT and MST. Nature 382, 539–541

Valletta, J. J., Torney, C., Kings, M., et al. (2017). Applications of machine learning in animal behaviour studies. Anim Behav 124, 203–220, doi: 10.1016/j.anbehav.2016.12.005

Vinck, M., Batista-Brito, R., Knoblich, U., Cardin, J. A. (2015). Arousal and Locomotion Make Distinct Contributions to Cortical Activity Patterns and Visual Encoding. Neuron 86, 740–754, doi: 10.1016/j.neuron.2015.03.028

Wallace, D. J., Greenberg, D. S., Sawinski, J., et al. (2013). Rats maintain an overhead binocular field at the expense of constant fusion. Nature 498, 65–69, doi: 10.1038/nature12153

Williamson, R. S., Hancock, K. E., Shinn-Cunningham, B. G., Polley, D. B. (2015). Locomotion and Task Demands Differentially Modulate Thalamic Audiovisual Processing during Active Search. Curr Biol 25, 1885–1891, doi: 10.1016/j. cub.2015.05.045

Zagha, E., McCormick, D. A. (2014). Neural control of brain state. Curr Opin Neurobiol 29, 178–186, doi: 10.1016/j. conb.2014.09.010

Zhang, S., Xu, M., Chang, W.-C., et al. (2016). Organization of long-range inputs and outputs of frontal cortex for top-down control. Nat. Neurosci. 19, 1733–1742, doi: 10.1038/nn.4417

Zhang, S., Xu, M., Kamigaki, T., et al. (2014). Selective attention. Long-range and local circuits for top-down modulation of visual cortex processing. Science 345, 660–665, doi: 10.1126/ science.1254126

Zhou, M., Liang, F., Xiong, X. R., et al. (2014). Scaling down of balanced excitation and inhibition by active behavioral states in auditory cortex. Nat. Neurosci. 17, 841–850, doi: 10.1038/ nn.3701

Zmarz, P., Keller, G. B. (2016). Mismatch Receptive Fields in Mouse Visual Cortex. Neuron 92, 766–772, doi: 10.1016/j. neuron.2016.09.057

Article note: German version available at https://doi.org/10.1515/nf-2017-0046

Bionotes



Laura Busse

Division of Neurobiology, Department Biology II, LMU Munich, Germany; Bernstein Center for Computational Neuroscience Munich, Großhaderner Str. 2, 82152 Planegg-Martinsried, Germany Phone: 49 (0) 89 218074305 Mail: **busse@bio.lmu.de** Laura Busse has been professor for "Organismic Neurobiology" at the Division of Neurobiology of the Department of Biology II at the LMU Munich since 2016 and is affiliated with the Bernstein Center for Computational Neuroscience. She obtained her PhD from the University of Göttingen for work at the German Primate Center, was a postdoctoral fellow at the Smith Kettlewell Eye Research Institute in San Francisco and at the UCL Institute of Ophthalmology in London. Between 2010 and 2015 Laura Busse was a Junior Research Group Leader at the Centre for Integrative Neuroscience (CIN) at the University of Tübingen.

Forschungsförderung

Marco Prinz*, Lena Geimer-Breitenstein und Josef Priller

Sonderforschungsbereich (SFB/TRR 167) NeuroMac "Entwicklung, Funktion und Potenzial von myeloischen Zellen im zentralen Nervensystem"

https://doi.org/10.1515/nf-2017-0023

Im Januar 2017 etablierte die Deutsche Forschungsgemeinschaft an den Standorten Freiburg, Berlin und Rehovot (Israel) den neuen SFB/TRR 167, kurz "NeuroMac" genannt. Ziel des SFB/TRR 167 ist es, ein verbessertes Verständnis der Entwicklung und Funktion myeloider Zellen im zentralen Nervensystem (ZNS) zu erlangen, was zukünftig klinische Bedeutung für die verbesserte Behandlung von häufigen ZNS-Erkrankungen wie Alzheimer- Krankheit, Schlaganfall, Multiple Sklerose, Schizophrenie, Autismus und Depressionen haben dürfte.

Sprecher des SFB/TRR 167 ist Prof. Dr. Marco Prinz, Direktor des Instituts für Neuropathologie am Universitätsklinikum Freiburg. Er führt zusammen mit Vize-Sprecher Prof. Dr. Josef Priller, Direktor der Neuropsychiatrie an der Charité – Universitätsmedizin Berlin, den Vorsitz des SFB/ TRR 167. Viele weitere Wissenschaftler unterschiedlichster Fachrichtungen von verschiedenen Instituten und Abteilungen der Universität und des Universitätsklinikums Freiburg, sowie der Charité – Universitätsmedizin Berlin, des Max-Planck-Instituts für Immunbiologie und Epigenetik in Freiburg, des Max-Delbrück- Centrums für Molekulare Medizin in Berlin und des Weizmann Institute of Science in Rehovot (Israel) sind an diesem Forschungsverbund beteiligt.

Myeloide Zellen sind spezialisierte Immunzellen, die entweder als Monozyten im Blut und Knochenmark vorkommen oder als Makrophagen in allen Organen des Körpers, wie Mikrogliazellen, perivaskuläre und meningeale Makrophagen im ZNS. Schon vor über 100 Jahren erkannten Paul Ehrlich und Elie Metchnikoff, dass es spezialisierte mobile Zellen im Körper gibt, die Fremdkörper aufnehmen können, und sie nannten sie "Phagozyten" oder "Makrophagen". Unser Wissen über die Bedeutung der Makrophagen im Körper hat seit dieser Zeit dramatisch zugenommen und nicht zu Unrecht stehen diese Zellen jetzt im Fokus der aktuellen Forschung in den Neurowissenschaften und der Immunologie.

Es gibt kaum ein pathologisches Ereignis im ZNS, an welchem myeloide Zellen und damit Teile des angeborenen Immunsystem des Gehirns, nicht beteiligt sind. Das Gehirn enthält verschiedene Typen myeloider Zellen, darunter Mikroglia, perivaskuläre Zellen, Meningealmakrophagen, dendritische Zellen und krankheitsbedingt eingewanderte Monozyten des Blutes (Abbildung 1). Erst in jüngster Zeit ist deutlich geworden, dass den residenten myeloiden Zellen auch im gesunden Gehirn eine zentrale Bedeutung, z.B. bei der Entstehung und Aufrechterhaltung neuronaler Netzwerke im Erwachsenenalter, zukommt. Störungen dieser hoch komplexen Prozesse zwischen Mikrogliazellen und Neuronen werden heutzutage mit vielen neurologischen und psychiatrischen Erkrankungen in Verbindung gebracht und sind bisher nur in Ansätzen verstanden.

Der SFB/TRR 167 hat sich folgende Zielstellungen gesetzt:

- Ein wichtiges Ziel ist es, die Funktion und die Entwicklung myeloider Zellen besser zu verstehen. Dabei sollen sowohl allgemeine als auch zelltypspezifische molekulare Mechanismen der Entwicklung von verschiedenen myeloiden Zelltypen im Gehirn untersucht werden.
- 2. In einem weiteren Schritt wird der Einfluss myeloider Zellen auf Erkrankungen des ZNS erforscht. Hierfür werden die myeloiden Zellen auf zellulärer Ebene und

^{*}Korrespondenzautor: Marco Prinz, Institut für Neuropathologie, BIOSS Centre for Biological Signalling Studies, Universität Freiburg, Breisacher Str. 64, 79106 Freiburg, E-Mail: marco.prinz@uniklinikfreiburg.de

Lena Geimer-Breitenstein, Institut für Neuropathologie, Universität Freiburg, Breisacher Str. 64, 79106 Freiburg

Josef Priller, Abteilung für Neuropsychiatrie und Labor für Molekulare Psychiatrie, Charité – Universitätsmedizin Berlin, Charitéplatz 1, 10117 Berlin

später anhand von Krankheitsmodellen untersucht. Dabei sollen die Mechanismen in myeloiden Zellen identifiziert werden, welche für die Pathogenese und die Regeneration von degenerativen und entzündlichen ZNS-Krankheiten eine Rolle spielen.

3. Im letzten Schritt soll das therapeutische Potenzial myeloider Zellen erforscht werden. Hierfür werden neuen Therapien, basierend auf genetischen Modifikationen myeloider Zellen, für Erkrankungen des ZNS anhand von präklinischen Modellen getestet.

Relevanz des Themas

Im gesunden ZNS gibt es verschiedene nicht-neuronale Zelltypen (Abbildung 1), die den myeloiden Zellen und dem allgemeinen Monozyten-Makrophagen-System des Körpers zugeordnet werden.

Eine Unterscheidung der einzelnen myeloiden Zelltypen erfolgt nach ihrer Lokalisation, ihrer Morphologie, den genetischen Profilen, Oberflächenmarkern und ihrer Funktion. Die innerhalb des neuralen Gewebes lokalisierten Mikrogliazellen machen dabei den größten Anteil der myeloiden Zellen des ZNS aus. Sie sind verzweigte Zellen mit Fortsätzen, die einen Durchmesser von 30 - 50 µm erreichen können. Die perivaskulären Makrophagen dagegen befinden sich in den perivaskulären Räumen außerhalb des Hirngewebes. Sie sind typischerweise schlanke, langgestreckte Zellen mit breiten, kurzen Fortsätzen. Die perivaskulären Makrophagen unterscheiden sich damit in der Lokalisation und dem Aussehen klar von den residenten Mikroglia. Die meningealen Makrophagen hingegen bestehen aus großen abgerundeten Zellen, die integrale Bestandteil der Hirnhäute sind. Damit befinden auch sie sich außerhalb des Hirngewebes.

In den letzten Jahren wurden viele faszinierende Entdeckungen auf dem Gebiet der Hirnmakrophagen im ZNS gemacht. Dabei wurden die vielfältigen Rollen dieser Zellen bei der Gehirnentwicklung, bei Alterungsprozessen und Erkrankungen des Gehirns besser verstanden. Neuere Arbeiten konnten zeigen, dass die hirneigenen myeloiden Zellen, die das Immunsystem des ZNS darstellen, entscheidende Modulatoren von Veränderungen ihrer Umgebung sind und auf diese Veränderungen innerhalb von wenigen Minuten reagieren können (Prinz und Priller, 2014). Zahlreiche genomweite Assoziationsstudien haben kürzlich bei tausenden Patienten mit Morbus Alzheimer, Multipler Sklerose und anderen Krankheiten zahlreiche Genvarianten, sogenannte SNPs, identifiziert, die für Mikrogliazellen und anderen Makrophagenpopulationen im



DE GRUYTER

Abb. 1: Lokalisation von myeloiden Zellen im zentralen Nervensystem (ZNS). Im gesunden ZNS finden sich mehrere Typen myeolider Zellen an strategisch wichtigen Orten der Immunüberwachung. Im Parenchym sind es die Mikrogliazellen (a) die, in unmittelbarer Nachbarschaft zu den Nervenzellen sitzend, ständig mit ihren Fortsätzen ihre Umgebung abtasten. Ihre entwicklungsgeschichtlich eng verbundenen Verwandten sind Makrophagen um die Blutgefäße, sogenannte perivaskuläre Makrophagen (b) und die in den weichen Hirnhäuten liegenden meningealen Makrophagen (c). Die sich dort befindenden Makrophagen können von außen eindringende Infektionen bekämpfen, wohingegen die perivaskulären Makrophagen bei Gefäßwachstum und -schädigungen eine entscheidende Rolle spielen. In den oben dargestellten Blutgefäßen gibt es spezielle Subtypen weißer Blutzellen, sogenannte Monozyten (d), welche bei Erkrankungen in das Gehirn oder Rückenmark gelangen und dort bei der Krankheitsmodulation wichtige Funktionen haben. Deren Vorläufer sind die im Knochenmark lokalisierten myeloischen Stammzellen (e), die sehr langlebig sind.

ZNS eine besondere Rolle spielen. Es liegt die Vermutung nahe, dass diese Genvariationen in myeloiden Zellen entscheidend zur Krankheitsentstehung beitragen. Weitere spannende Einsichten in die Funktionen ortsständiger Hirnmakrophagen hat eine Gruppe autosomal dominanter oder rezessiver neurodegenerativer und entzündlicher ZNS-Erkrankungen erbracht, die alle Mutationen in Genen myeloider Zellen aufweisen, wie z. B. autosomal dominante Mutationen im CSF1-Rezeptorgen (Rademakers et al., 2012) oder in dem Deubiqutitinierungsenzym USP18 (Meuwissen et al., 2016). Diese Erkrankungen können als "Mikrogliopathien" betrachtet werden, da ZNS-Makrophagen mit diesen Genmutationen Krankheiten hervorrufen (Prinz und Priller, 2014). Diese neuen, völlig unerwarteten Erkenntnisse haben zu einem Paradigmenwechsel für das Verständnis zahlreicher neurodegenerativer und psychiatrischer Erkrankungen geführt und lassen auf neue therapeutische Ansätze hoffen.



Abb. 2: Funktionelle und methodische Ansätze zur Bearbeitung der Zielstellungen im SFB/TRR167. Um die Rolle von myeloischen Zellen im sich entwickelnden, gesunden adulten und kranken ZNS besser verstehen zu können, verfolgt der SFB/TRR167 verschiedenste methodische Ansätze, welche von molekularen Analysen auf Einzelzellebene bis hin zu Krankheitsmodellen und Analysen in Patienten gehen.

Außerdem wurde kürzlich herausgefunden, dass die im Gewebe des ZNS residenten Mikroglia eine zentrale Funktion bei der Aufrechthaltung der Gewebehomöostase und bei der Verschaltung und dem Aufbau neuronaler Netze währen der Gehirnentwicklung haben. Es wird daher vermutet, dass Störungen dieser Mikroglia-Neuron-Interaktionen im sich entwickelnden Gehirn eine wichtige Rolle bei der Entstehung neuropsychiatrischer Krankheiten spielen könnten (Prinz und Priller, 2014). Die genauen Mechanismen, welche die sehr diversen Funktionen myeloischer Zellen im gesunden und erkrankten Gehirn erklären, sind allerdings bei Weitem noch nicht verstanden.

Kürzlich konnte weiterhin gezeigt werden, dass im gesunden Zustand auch im Erwachsenengehirn alle ortsansässigen Makrophagenpopulationen, d. h. sowohl die Mikrogliazellen als auch die perivaskulären und meningealen Makrophagen, einen gemeinsamen Ursprung im Dottersack haben, während der embryonalen Entwicklungsphase des Gehirns entstehen und sehr langlebig sind (Goldmann et al., 2016). Bislang hatte man hingegen vermutet, dass alle Makrophagen außer den Mikrogliazellen aus kurzlebigen Blutzellen abstammen. Welche Rolle die einzelnen ortsansässigen Makrophagenpopulationen im gesunden Gehirn im Detail haben und wie ihre genaue Entwicklung verläuft, soll unter anderem zukünftig im SFB/TRR 167 erforscht werden.

Trotz dieser klaren anatomischen Unterscheidung zwischen Mikroglia und anderen ZNS-Makrophagen gibt es Gemeinsamkeiten, die sie von den im Blut zirkulierenden myeloischen Zellen unterscheidet. Im Krankheitsfall und bei Verletzungen des Gehirns kann sich die Blut-Hirn-Schranke öffnen. Dadurch können zirkulierende Monozyten, spezialisierte weiße Blutzellen, Zugang zum Gehirn bekommen (Prinz und Priller, 2017). Diese werden für gewöhnlich im Knochenmark gebildet und stellen auf Grund ihrer zügigen Produktion die schnellen Effektorzellen des Immunsystems dar. Die sich aus den Monozyten entwickelnden Makrophagen sind jedoch recht kurzlebig, unterscheiden sich in ihrer Funktion von Mikrogliazellen und anderen ortsständigen Makrophagen und sterben in der Reparationsphase des ZNS wieder ab.

Die Erforschung der funktionellen Rolle von Gehirnmakrophagen und insbesondere von Mikrogliazellen bei neurodegenerativen Erkrankungen, entzündlichen Erkrankungen, vaskulären Störungen und psychischen Erkrankungen befindet sich erst am Anfang. Auf Grundlage der neuen Erkenntnisse über Hirnmakrophagen im gesunden ZNS soll ein Hauptaugenmerk in der zukünftigen Forschungsarbeit des SFB/TRR 167 auf den myeloischen Zellen bei Erkrankungen des Gehirns liegen.

Bislang war die Forschung im Bereich der myeloiden Zellen durch technische Limitierungen jedoch begrenzt. Innovative und völlig neue Techniken im Bereich der hochauflösenden Mikroskopie, der genetischen Markierungen, der Hochdurchsatzsequenzierungen auf Einzellzellebene und der Epigenetik versprechen daher völlig neue Impulse für die Erforschung myeloider Zellen in den nächsten Jahren. In der von der DFG geförderten Forschergruppe FOR1336 mit den Koordinatoren Prof. Marco Prinz und Prof. Josef Priller, die von 2010-2015 erfolgreich arbeiten konnte, wurde ein Teil dieser neuen Techniken etabliert. Diese neuen Methoden konnten unter anderem dazu verwendet werden, den Ursprung und die Entwicklung myeloider Zellen im zentralen Nervensystem detaillierter zu untersuchen. Im Rahmen dieser Forschergruppe konnten z. B. die Mikrogliavorläuferzellen im Dottersack gefunden und charakterisiert werden (Kierdorf et al., 2013). Weiterhin konnte innerhalb der FOR1336 von der Arbeitsgruppe von Prof. Jung, Rehovot, eine neue Cre-transgene Mauslinie für Mikrogliazellen, die Cx3cr1CreER - Linie, etabliert werden (Yona et al., 2013; Goldmann et al., 2013). Ferner konnten im Rahmen der FOR1336 erstmals Daten zum Transkriptom und Epigenom von Mikrogliazellen im adulten ZNS etabliert werden (Lavin et al., 2014). Es gelang auch, den Ursprung der meningealen und perivaskulären Makrophagen des zentralen Nervensystems neu zu definieren (Goldmann et al., 2016). Diese erfolgreichen Arbeiten in der FOR1336 lieferten äußerst wichtige Grundlagen für die zukünftigen Studien, welche im SFB/TRR167 "NeuroMac" nun im größeren Rahmen fortgesetzt und erweitert werden. Dabei sollen auch neue Felder erschlossen werden, um die Funktion myeloider Zellen im Nervensystem während der Hirnentwicklung, Homöostase und bei Erkrankungen zu untersuchen. Insbesondere sollen im SFB/TRR167 die neuen Erkenntnisse aus den Tiermodellen zukünftig auch auf den Menschen übertragen werden. Deshalb werden im Forschungsverbund "NeuroMac" eine Vielzahl an neurologischen, psychiatrischen und immunologischen Funktionsstörungen untersucht. Dazu gehören insbesondere der Schlaganfall, Multiple Sklerose, Meningitis, Alzheimer-Krankheit, Huntington-Krankheit, Adipositas und Graft-Versus-Host-Reaktion (Transplantationsabstoßungen).

Disziplinen, die im SFB/TRR 167 repräsentiert sind

Die Forschungsgebiete, welche im SFB/TRR 167 vertreten sind, reichen von der Neurologie, Neuropathologie, Psychiatrie bis hin zur Augenheilkunde, der Inneren Medizin und der Kardiologie. Neben den medizinischen Teildisziplinen finden sich Biologen, Immunologen, molekulare Mediziner, Biochemiker, Pharmazeuten und molekulare Biologen unter den verantwortlichen Wissenschaftlern. Der transdisziplinäre Ansatz des SFB/TRR 167 zeigt sich auch in der engen Kooperation zwischen institutioneller Forschung, Vorklinik und Klinik.

Erwartete Erträge und Zukunftsperspektiven

Von den neuen Einblicken in die Welt der myeloiden Zellen im ZNS erhoffen sich die Forscher des SFB/TRR 167 wichtige Impulse für die Behandlung von ZNS-Erkrankungen. Wenn die praktischen Probleme gelöst werden können, könnten myeloide Zellen aus dem Dottersack, Knochenmark oder Blut gezielt als schützende oder therapeutische Maßnahme im ZNS eingesetzt werden. Zahlreiche neue wissenschaftliche Erkenntnisse über die Funktion von Makrophagen im Gehirn haben unser Verständnis der Pathogenese zahlreicher neurodegenerativer und psychiatrischer Erkrankungen grundlegend verändert. Die Rolle von Makrophagen bei Hirnerkrankungen soll im Rahmen des SFB/TRR167 "NeuroMac" besser charakterisiert werden und schließlich therapeutisch genutzt werden.

Literatur

- Prinz, M. and Priller, J. (2014). Microglia and brain macrophages in the molecular age: from origin to neuropsychiatric disease. Nat. Rev. Neurosci. 15, 300–312.
- Rademakers, R. et al. (2012). Mutations in the colony stimulating factor 1 receptor (CSF1R) gene cause hereditary diffuse leukoencephalopathy with spheroids. Nat. Genet. 44, 200–205.
- Meuwissen, M. E. et al. (2016). Human USP18 deficiency underlies type 1 interferonopathy leading to severe pseudo-TORCH syndrome. J. Exp. Med. 213, 1163–1174.
- Goldmann, T. et al. (2016). Origin, fate and dynamics of macrophages at central nervous system interfaces. Nat. Immunol. 17, 797–805.

- Prinz, M. and Priller, J. (2017). The role of peripheral immune cells in the CNS in steady state and disease. Nat. Neurosci. 20, 136–144.
- Kierdorf, K. et al. (2013). Microglia emerge from erythromyeloid precursors via Pu.1- and Irf8-dependent pathways. Nat. Neurosci. 16, 273–280.
- Yona, S. et al. (2013). Fate mapping reveals origins and dynamics of monocytes and tissue macrophages under homeostasis. Immunity. 38, 79–91.
- Goldmann, T. et al. (2013). A new type of microglia gene targeting shows TAK1 to be pivotal in CNS autoimmune inflammation. Nat. Neurosci. 16, 1618–1626.
- Lavin, Y. et al. (2014). Tissue-resident macrophage enhancer landscapes are shaped by the local microenvironment. Cell 159, 1312–1326.

Autoreninformationen



Marco Prinz, M.D.

Institut für Neuropathologie, BIOSS Centre for Biological Signalling Studies, Universität Freiburg, Breisacher Str. 64, 79106 Freiburg

Tel.: +49 761 27051050 Fax: +49 761 27050500 E-Mail: **marco.prinz@uniklinik-freiburg.de**

Marco Prinz ist Professor für Neuropathologie und Ärztlicher Direktor am Institut für Neuropathologie am Universitätsklinikum Freiburg, Deutschland.

Er hat sein Medizinstudium an der Charité, Humboldt-Universität zu Berlin, absolviert und dort auch seinen Doktortitel 1997 erhalten. Er arbeitete danach als Postdoktorand am Max-Delbrück-Zentrum (MDC) für Molekular Medizin Berlin und forschte über die Funktion von Gliazellen im Zentralen Nervensystem (ZNS). Anschließend war er als Assistenzarzt und Postdoktorand am Institut für Neuropathologie am Universitätsspital Zürich, Schweiz, tätig, wo er die Rolle des peripheren und ZNS-spezifischen Immunsystems bei der Pathogenese von neurodegenerativen Erkrankungen untersuchte. 2007 wurde er Facharzt und Privatdozent für Neuropathologie am Universitätsklinikum Göttingen. 2008 erhielt er den Ruf auf eine W3-Professur und wurde Ärztlicher Direktor am Institut für Neuropathologie am Universitätsklinikum Freiburg, welches er seitdem leitet. Das Labor von Prof. Prinz studiert die Entwicklung von myeloischen Zellen im ZNS, wie Mikroglia, perivaskuläre und meningeale Makrophagen und deren Funktion bei entzündlichen und degenerativen ZNS-Erkrankungen. Sein Labor hat in den letzten Jahren mehrere grundlegende Entdeckungen zur Funktion und Ursprung dieser Zellen gemacht. Prof. Prinz leitete gemeinsam mit Prof. Priller von 2010 – 2016 die DFG-Forschergruppe FOR 1336 "Von Monozyten bis zu Hirnmakrophagen - Einflüsse auf die Eigenschaften myeloider Zellen im Gehirn", und fungiert seit 2017 als Sprecher des SFB/TRR 167. Er organisierte in den letzten Jahren mehrere Cell und Keystone Symposien zum Thema "Neuroinflammation". Prof. Prinz weist mehr als 200 Originalmanuskripte und Reviews in hochrangigen Journalen auf. Seine Arbeiten wurden vielfach

mit Preisen ausgezeichnet, so z.B. mit dem Sobek-Preis und dem Reinhard-Kosselleck-Preis.



Lena Geimer-Breitenstein Institut für Neuropathologie, Universität Freiburg, Breisacher Str. 64, 79106 Freiburg

Lena Geimer-Breitenstein ist wissenschaftliche Koordinatorin des SFB/TRR 167 am Institut für Neuropathologie am Universitätsklinikum Freiburg, Deutschland.

Sie hat an der Universität Hamburg Physik mit Nebenfach Biophysik studiert und ist nach ihrem Diplom 2008 zur Promotion ans Fraunhofer-Institut für Solare Energiesysteme nach Freiburg gewechselt. Dort hat sie die Oberflächen von hocheffizienten Siliziumsolarzellen erforscht. Durch die Beteiligung an einem öffentlich geförderten Kooperationsprojekt mit der Industrie konnte sie sich bereits während der Promotion intensiv mit wissenschaftlicher Projektarbeit auseinandersetzen. Nach ihrer Promotion im Fach Physik an der Universität Konstanz im Jahr 2015 ist sie in den Bereich der Wissenschaftsadministration und des Wissenschaftsmanagements gewechselt. Hierzu war sie zunächst im Bereich der Kapazitätsrechnung der Universität Freiburg in der zentralen Universitätsverwaltung tätig, bevor sie im Jahr 2017 die wissenschaftliche Koordination des SFB/TRR 167 übernahm.



Josef Priller

Abteilung für Neuropsychiatrie und Labor für Molekulare Psychiatrie, Charité – Universitätsmedizin Berlin, Charitéplatz 1, 10117 Berlin

Josef Priller ist Professor für Neuropsychiatrie und Direktor der Abteilung für Neuropsychiatrie an der Charité – Universitätsmedizin Berlin.

Er studierte Medizin an den Universitäten Bochum, TU München, Université de Lausanne (Schweiz), Georgetown University und Harvard University (USA). Seine Ausbildung zum Facharzt für Neurologie absolvierte er an der Charité in Berlin. Dort habilitierte er sich als Gruppenleiter in der Abteilung für Experimentelle Neurologie im Jahr 2002 zum Thema "Glia und hämatopoetische Zellen im zentralen Nervensystem". 2004 erhielt er den Ruf auf eine C3-Professur für Psychiatrie verbunden mit der Leitung des Labors für Molekulare Psychiatrie an der Charité. Seine Arbeitsgruppe untersucht die Interaktionen des peripheren Immunsystems mit ortsständigen Immunzellen des Gehirns (Mikroglia, perivaskuäre und meningeale Makrophagen) bei neurologischen und psychiatrischen Erkrankungen. Darüber hinaus besteht ein Interesse an regenerativer Medizin, pluripotenten Stammzellen und Narbenbildung im Gehirn. Nach der Ausbildung zum Facharzt für Psychiatrie und Psychotherapie wurde er 2011 zum stellvertretenden Direktor der Klinik für Psychiatrie und Psychotherapie CCM und erhielt 2015 den Ruf auf eine W3-Professur für Neuropsychiatrie an der Charité – Universitätsmedizin Berlin. Er ist zudem am Deutschen Zentrum für Neurodegenerative Erkrankungen (DZNE), am Berlin Institute of Health und an der Universität Edinburgh (UK) tätig.

Rezension

Michael Madeja/Joachim Müller-Jung (Hrsg.):

Hirnforschung – was kann sie wirklich

Besprochen von **Andreas Draguhn**, Direktor des Instituts für Physiologie und Pathophysiologie, Universität Heidelberg, E-Mail: andreas.draguhn@physiologie.uni-heidelberg.de

https://doi.org/10.1515/nf-2017-0022



Einladung zum Dialog

Der Titel des Buchs verspricht wenig Neues - zu oft wurde die Frage nach Geltungsbereich, gesellschaftlichem Anspruch und Verheißungen der Hirnforschung in den letzten Jahren bereits beantwortet. Warum sollten Neurowissenschaftler also ein weiteres populäres Buch zur Hirnforschung lesen? Und warum sollte man es Schülern, Studenten, Fachlehrern oder gar der breiten Öffentlichkeit empfehlen? Eine Antwort findet sich in dem Kapitel zur Neurodidaktik, das der Mitherausgeber Michael Madeja mit einer Beschreibung des dialektischen Dreischritts einleitet, durch den diese junge Disziplin in den letzten drei Jahrzehnten gegangen ist. Am Anfang standen Euphorie und Heilserwartungen einer umfassenden, neurobiologisch begründeten Bildungsreform. Dies führte zu einer massiven Abwehr der befürchteten naturwissenschaftlichen Usurpation durch akademische Pädagogen und didaktische Praktiker. Es kam zu einer Phase der Ernüchterung und - leider! - zu einem weitgehenden Stillstand des Dialogs. Schließlich hat sich die aufgeregte Debatte normalisiert, sodass nun die "Trennung von Wunschdenken und tatsächlichen Optionen" möglich ist. In diesem Spannungsfeld aus wissenschaftlichem Optimismus, realistischer Standortbestimmung und kritischer Reflektion der disziplinären Grenzen bewegt sich das gesamte Buch, das als eine Einladung zum Gespräch mit benachbarten Fächern und mit der ganzen Gesellschaft gelesen werden kann.

Michael Madeja, bis vor kurzem Geschäftsführer der Hertie-Stiftung und Joachim Müller-Jung, Leiter des Ressorts "Natur und Wissenschaft" der Frankfurter Allgemeinen Zeitung haben vor zwei Jahren eine weithin beachtete Vortragsserie zusammengestellt, in der führende Hirnforscher über Funktionen des Gehirns. Implikationen für unser Selbstverständnis, Störungen von Hirnfunktionen und Beiträge der Hirnforschung zu gesellschaftlichen Problemen berichten. Es ging ihnen um einen Überblick "frei von Träumen und unrealistischen Erwartungen, aber auch frei von Ressentiments und plakativen Negativbeispielen". Die nun vorliegende Sammlung der aus den Vorträgen hervorgegangenen Artikel behandelt eine breite (wenn auch zwangsläufig unvollständige) inhaltliche Palette von den neuronalen Mechanismen des räumlichen Gedächtnisses bis zu neuen Disziplinen wie Neurodidaktik und Neuroökonomie. Allen Aufsätzen ist gemein, dass sie bei aller Begeisterung über den wachsenden Erklärungsbereich neurobiologischer Forschung zugleich die Grenzen des eigenen Gebietes in den Blick nehmen. Die Relativierung des eigenen Ansatzes als einem von mehreren möglichen Zugangswegen steht in wohltuendem Kontrast zu dem präpotenten Dominanzgebaren mancher Texte der Vergangenheit, die zu vorhersehbaren Enttäuschungen und berechtigten Abgrenzungen anderer Fachgebiete geführt haben. Gleichzeitig lassen die Autoren aber keinen Zweifel an ihrem Optimismus, dass ihr je eigenes Forschungsgebiet hoch relevante Beiträge weit über den innerfachlichen Diskurs hinaus leisten kann. Zwischen den rapide wachsenden Möglichkeiten der Neurobiologie und den vielen ungelösten Problemen von Grundlagenforschung und Klinik sieht der eine das Glas halbvoll, der andere findet es halbleer - alle lassen aber Raum für einen offenen Dialog mit den anderen Natur- und Humanwissenschaften.

Neurowissenschaftlern erschließen sich die allgemeinverständlich dargestellten biologischen Inhalte natürlich schnell, manchmal sogar beim "Querlesen". Man sollte aber die Sorgfalt der Autoren wie der Herausgeber nicht unterschätzen, die fast durchweg zu flüssig geschriebenen, kohärenten Darstellungen mit klug gewählten Beispielen und ausgewogenen Formulierungen geführt haben. Interessant ist, gerade für den fachnahen Leser, das wiederholte Auftauchen von Leitmotiven, die offenbar feste Topoi in den verschiedensten neurowissenschaftlichen Subdisziplinen darstellen: Die Bedeutung neuronaler Plastizität als Grundlage erfahrungsabhängiger Anpassung, die Herleitung des adulten Zustands aus der Ontogenese, die "teleonomische" Erklärung verhaltenssteuernder Funktionen aus Evolution und Ökologie. Auch auf der Meta-Ebene der Verortung des eigenen Ansatzes bestehen erstaunliche Parallelen - viele Autoren betonen, dass menschliches Denken und Handeln nicht identisch mit den Hirnfunktionen ist. Es sind eben Menschen, nicht Gehirne, die denken und handeln, die unterrichtet und bei Krankheiten behandelt werden. Man gewinnt den Eindruck, dass die kritische Diskussion der letzten Jahre am Selbstverständnis der Hirnforscher nicht spurlos vorbeigegangen ist. Dies gilt auch für die Anwendung der Hirnforschung in Neurotechnik und Therapie die meisten Beiträge betonen neben den Chancen auch die Begrenzungen und Risiken neurobiologischer Eingriffe. Selbst auf die traditionellen Grabenkämpfe zwischen biologischer Psychiatrie und Psychoanalyse wartet man weitgehend vergeblich -mehrfach wird die von Freud vertretene Hoffnung auf eine naturwissenschaftliche Fundierung geistiger Funktionen zitiert, ohne in platten Reduktionismus zu verfallen. Dass Gerhard Roth bereits im Titel seines lesenswerten Textes "Wie das Gehirn die Seele formt" die neurobiologischen Muskeln spielen lässt und auch später einen Primat der Hirnforschung einfordert, tut seinem integrativen Ansatz aus Psychotherapie, allgemeiner Physiologie und Neurobiologie keinen Abbruch.

Am Ende des Bandes stehen drei Außensichten – "Betrachtungen" des Philosophen Gert Scobel, der Psychoanalytikerin Marianne Leuzinger-Bohleber und des Soziologen Armin Nassehi. Mit diesen Ergänzungen haben die Herausgeber den Kontext der vorherigen Aufsätze klug erweitert und Denkanstöße ermöglicht, die Ausgangspunkt fruchtbarer Dialoge werden könnten. Beeindruckend ist die affirmative Haltung der Psychoanalytikerin, die neurobiologische Validierungen therapeutischer Verfahren begrüßt, nützliche Erkenntnisse pragmatisch aufgreift (Bsp. Schlafforschung, Traumaforschung) und gleichzei-

tig Augenhöhe der Psychoanalyse als Zugang zum ganzen Menschen (eben nicht nur zum Hirn) einfordert. Armin Nassehi zieht eine überraschende Parallele zwischen Soziologie und Hirnforschung - beide lassen sich als Emanzipationswissenschaften verstehen, die natürliche oder soziale Randbedingungen des Menschen untersuchen, um auf Basis dieser (an)erkannten Beschränkungen Individualität und Freiheit zu konstituieren. Sie sind damit Aufklärung im eigentlichen Sinne. Der Philosoph Gert Scobel hingegen beginnt mit berechtigten Hinweisen auf die notwendige - und vernachlässigte - methodische Reflektion der Neurowissenschaften, steigert sich aber dann leider in immer schwerwiegendere und anklagendere Monita – beginnend mit der Feststellung einer fehlenden Universaltheorie vom Gehirn über das ungelöste Problem der Subjektivität bis hin zur Theorievergessenheit angeblich rein empirischer Forschungen im Wettbewerb um immer größere Geldmittel. So kommt er schließlich zu einem Zerrbild der Neurobiologie, bei dem Hinweise auf den nationalsozialistischen Missbrauch neuronaler Lokalisationstheorien und die Auslösung von Suiziden und Amokläufen durch die "typische" Behandlung jugendlicher Depressiver mit Psychopharmaka nicht fehlen dürfen. Diese für einen Philosophen erstaunliche Komplexitätsreduktion führt zurück in plakative und entwertende Konfrontationen, die wir dringend überwinden sollten. Herrn Scobel sei darum ganz besonders die Lektüre der nachdenklichen, klugen und im besten Sinne selbstbewussten Aufsätze des vorliegenden Buches empfohlen.

Michael Madeja/Joachim Müller-Jung (Hrsg.): Hirnforschung – was kann sie wirklich? Erfolge, Möglichkeiten, Grenzen

Verlag C. H. Beck München 2016: 240 Seiten, 18 Fotografien ISBN: 978-3-406-68880-5 (Hardcover) 19,95 € ISBN: 978-3-406-68881-2 (eBook) 15,99 €

Nachrichten

https://doi.org/10.1515/nf-2017-0065



Neue NWG-Website

Seit Ende 2017 präsentiert sich die NWG im Netz im neuen Outfit. Die neue Homepage hat aber nicht nur ein neues Erscheinungsbild, sondern auch einige neue Funktionen.

Ein Mitgliederportal, zu dem nur die Mitglieder Zugang haben, ist eine der wesentlichen Neuerungen und bietet folgenden Service an: Mitglieder können dort

- ihre eigene Adresse ändern oder ergänzen und auswählen, welche Details in der Datenbank für andere Mitglieder zu sehen sind,
- andere Mitglieder in der Mitgliederdatenbank suchen,
 z. B. nach Ort, Sektion oder Arbeitsgebiet
- Stellenanzeigen zeitnah und jederzeit lesen,

Na Be

In Co In No

- eigene Stellengesuche aufgeben, die nur f
 ür Mitglieder zu sehen sind,
- ihren online-Zugang zu Neuroforum und zu EJN erhalten.

Um alle Funktionen der neuen Website nutzen und sich dort zukünftig einloggen zu können, müssen sich Mitglie-

der zuerst im Mitgliederportal registrieren. Dazu haben alle Mitglieder Ende November 2017 eine Email bekommen, verbunden mit der Bitte, die Angaben im Mitgliederverzeichnis in ihrem Eintrag zu prüfen und falls notwendig auf den neuesten Stand zu bringen. Eine Änderung der Adressdaten im Mitgliederportal bewirkt allerdings nicht automatisch eine Änderung der Adressdaten bei FENS. Diese muss direkt auf der FENS-Website vorgenommen werden.

Weitere Neuerungen gegenüber der alten Seite sind verschiedenen Datenbanken, in denen Mitglieder und auch registrierte Nutzer selbst Einträge vornehmen und auch ändern können, und zwar zu

- Studienprogrammen,
 - Stipendien,
 - Förder- und Forschungspreisen,
 - Forschungsförderung und
 - Stellenangeboten.

| | HON | 1X | H. | | 1.1 | |
|---|--|---|---|---|---------------------|---|
| | CESSELISCHA | NSCHAFTLICHT PT | | | | |
| | Show | AST | TX. | | | Carl. |
| | ٩ | Wir fördern Neur | owissenscha wisse | ften in Forschung und Lehre nschaftlichen Nachwuchs. | und unterstützen de | n Login |
| | Über uns | Akt | tivitäter | n Karr | iere | Meetings |
| | News | 20.11.2017 | 20.11.2017 - 16:27 Stipendien für Leopoldina-Symposium "From Synapses to Circuits in Health and Disease " De Neuroussenschiltliche Gestlicht weglt Stjendies an Nichwichsissenschiltlichen zur Heinhene an 6. neurowissenschiltlichen her Academ Versionen die Leopoldung of der trad Academ Of Liones | | | FENS Forum 2018 in Be Tiros forum of Hausselens |
| | Stipendien für Leopoldina- Symposium 'From Synapse Circuits in Health and Disea | s to se * Die Neurowiss Nachwuchswi | | | | |
| Tagung 2019 | | Humanities "F Mai 2018 in B | Humanities "From Synapses to Circuits in Health and Disease ", das vom 7. – Mai 2018 in Berlin stattfindet. | | | In SUE |
| | Stipendien für das FENS Fo | waitedar | watadacan | | | The 20 Annual PDN |
| Über uns | Aktivitäten | Karr | riere | Meeting | s | AVETHEDATE |
| eite / Studienprogramme / des Programms n School of Mind and Brai | Ort n Berlin | Möglicher Abschluss Master (MSc/MA) | Dauer 2 years | Nächster Bewerbungs May 1 - 31 | schluss | |
| n School of Mind and Brain | n Berlin | Doctoral Degree (Dr. phil., Dr. rer. nat., Dr. rer. medic., Ph.D.) | 3 years | January 15 (general deadline); , July 15 (I students with secure funding only) | lor d | Göttingen Meeting 201 |
| mational Master Program putational Neuroscience | Berlin | Master (MSc) | 2 | March 15 | | 3 |
| mational PhD Program Co oscience | mputational Berlin | Doctoral Degree (Dr. rer. nat.) | 3 | March 15 | | |
| national Mar osciences Üb | er uns | Aktivitäten | | Karriere | Meeti | ngs |
| Startsete / : Jobbörs Diese Jobbo dafür konzip | Stellenanzeigen / ie rse ist für Stellenanzeigen re ierte Datenbanken zur Verfü | serviert. Für die Auss igung.] | schreibung v | on Stipendien oder Projekt | förderungen stehe | 0.+ |
| Job- Tätigko ID | eit Land Stadt | Institution | Keywords | | Bewerbungsschlus | s Beginn |
| 46 Post- docto positi | Deutschland Göttingen ral on | Universitätsmedizi Göttingen, Klinik für Neurologie | n axonal de axonal tra neurodeg | generation, live imaging, insport, eneration, ageing | 30.11.2017 | 01.01.2018 |
| 48 Post- docto | Deutschland Leipzig | Max Planck Institute for | | and II for the state of the second | | |

Die Datenbanken wurden für die Startphase im Wesentlichen mit Angaben, die die Geschäftsstelle zusammengetragen hat, gefüllt. Es ist aber zu hoffen, dass diese bald durch weitere Einträge seitens der Mitglieder oder auch anderer Nutzer erweitert werden.

Die Jobbörse bietet nun den Vorteil, dass die Anzeigen nicht nur wie bisher einmal pro Monat per Rund-Email versendet werden, sondern jederzeit auf der Website eingesehen werden können. Zudem brauchen Stellenanbieter ihre Gesuche nicht mehr an die Geschäftsstelle zu senden, sondern können sie direkt online eingeben. Der Stellenmarkt in der Rund-Email, den es dennoch weiterhin geben wird, wird nun aus diesen Einträgen generiert. Die neue NWG-Seite ist im Moment nur auf Deutsch verfügbar. Eine englische Version ist in Vorbereitung und wird, wenn eventuelle "Kinderkrankheiten" der deutschen Seite auskuriert sind, veröffentlicht werden.

Inhaltliche Anregungen, Änderungs- und Ergänzungsvorschläge und Korrekturen nimmt die Geschäftsstelle (gibson@mdc-berlin.de) gerne entgegen.

Die neue URL lautet: http://nwg-info.de/

Bundesministerium für Bildung und Forschung fördert Aufbau eines Deutsch-Chinesischen Fachnetzwerkes der Neurowissenschaften

SGN²

Im Rahmen der Initiative DCHAN, Deutsch-Chinesische Alumnifachnetzwerke, werden Fördermaßnahmen zur themen- bzw. fachorientierten Vernetzung deutscher und chinesischer Alumni umgesetzt. Als eines von sieben geförderten Projekten hat sich die bundesweite Initiative "Sino-German Neuroscience Network" (SGN²), unter der Leitung von Prof. Dr. Frank Bremmer (Philipps-Universität Marburg), zum Ziel gesetzt, die neurowissenschaftliche Forschung in Deutschland und China über Institutionengrenzen hinaus effektiver zu vernetzen und Potenziale besser zu nutzen.

In Zusammenarbeit mit Neurowissenschaftlerinnen und Neurowissenschaftlern des Universitätsklinikums Hamburg-Eppendorf, der Universität Hamburg sowie der wirtschaftlichen Expertise der Thomas Recording GmbH werden Verbindungen zu Kolleginnen und Kollegen an chinesischen Universitäten der Doppel-Exzellenz-Initiative als Kontaktbasis genutzt, um ein Netzwerk von Alumni mit Erfahrung in der Zusammenarbeit mit chinesischen, respektive deutschen, Partnern aufzubauen. SGN² soll dabei helfen, den Zugang zu disziplinenübergreifendem Fachwissen in beiden Nationen zu vereinfachen und die Umsetzung innovativer Ansätze fördern.

SGN² bildet und bindet somit langfristig innovatives Potenzial beider Länder für internationale Spitzenforschung auf dem Gebiet der Neurowissenschaften und soll dazu beitragen, Ergebnisse aus der Grundlagenforschung möglichst zeitnah in medizinische und medizin-technische Anwendungen zu überführen. Das DCHAN online Portal zu den Fachnetzwerken steht Interessierten seit Dezember 2017 unter https://dchan. alumniportal.com/ zur Verfügung. Neurowissenschaftlerinnen und Neurowissenschaftler beider Länder mit Alumni Erfahrung im jeweils anderen Land sind eingeladen, SGN² als Plattform zur Kontaktpflege und zum wissenschaftlichen Austausch zu nutzen. Über das Alumniportal Deutschland können Sie sich für die Teilnahme am SGN² registrieren. Neurowissenschaftlerinnen und Neurowissenschaftler, die eine Zusammenarbeit mit dem jeweils anderen Land planen, können auf der Plattform Kontaktadressen von Alumni finden.

Mitglieder der Neurowissenschaftlichen Gesellschaft e. V. sind herzlich eingeladen aktiv am Aufbau des SGN² mitzuwirken und dauerhaft von einer breiten Fach-Kontaktbasis zwischen deutschen und chinesischen Neurowissenschaftlerinnen und -wissenschaftlern zu profitieren.

Kontakt:

Rebecca Schaffeld Koordination SGN² Philipps-Universität Marburg Dezernat VI: Internationale Angelegenheiten und Familienservice Deutschhausstraße 11 + 13 D-35037 Marburg, Germany Tel.: +49 6421 28 26466 E-Mail: rebecca.schaffeld@verwaltung.uni-marburg.de

Neueintritte

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

Agboada, Desmond (Dortmund) Ambrozkiewicz, Dr. Mateusz Cyryl (Berlin) Azevedo, Tiago Manuel Lourenco (Cambridge, UK) Bacon, Dr. Claire (Heidelberg) Beiersdorfer, Antonia (Hamburg) Bender, Franziska (Berlin) Berz, Annuska (Marburg) Eckrich, Dr. Stephanie (Homburg) Färfers, Marcel (Düsseldorf) Gardner, Wilf (Freiburg) Gollin, Arne (Bielefeld) Gorbati, Maria (Berlin) Gualtieri, PhD Fabio (München) Herrmann, Ann-Kathrin (Mainz) Lee, Prof. Dr. Suk Ho (Seoul, South Korea) Leo, Dr. Markus (Essen) Marter, Dr. Kathrin (Magdeburg) Mezger, Eva (München) Nitzan, Noam (Berlin) Oettl, Dr. Lars-Lennart (Mannheim) Redavide, Elisa (Magdeburg) Sangarapillai, Nivethini (Marburg) Scheffler, Nina (Würzburg) Tovote, Prof. Dr. Philip (Würzburg) Tudja, Szabina (Freiburg) Ung, Marie-Claire (Neuherberg) Wieters, Frederique (Köln) Wild, Benedict (Göttingen)

Der Mitgliedsstand zum 1. Dezember 2017 beträgt 2.204 Mitglieder.

Ausblick

Für die nächsten Ausgaben von Neuro*forum* werden folgende Beiträge vorbereitet:

Martin Heine und Arthur Bikbaev Molekulare Dynamik der neuronalen Informationsübertragung

Uta Noppeney, Samuel Jones, Tim Rohe and Ambra Ferrari See what you hear – How the human brain forms representations across the senses David Owald und Johannes Felsenberg Gedächtnismechanismen in Drosophila

Marion Silies Bewegungssehen: Zellen, Schaltkreise und Algorithmen

Alejandro Villarreal, Henriette Franz and Tanja Vogel Histone methylations in the developing central nervous system and in neural tube defects

Preview

| The following contributions are in preparation for the next issues of Neuroforum: | David Owald and Johannes Felsenberg Making Memories. On the fly. |
|---|--|
| Martin Heine and Arthur Bikbaev Molecular dynamics of neuronal information transfer | Silies, Marion Motion detection: cells, circuits and algorithms |
| Uta Noppeney, Samuel Jones, Tim Rohe and Ambra Ferrari See what you hear – How the human brain forms representations across the senses | Alejandro Villarreal, Henriette Franz and Tanja Vogel Histone methylations in the developing central nervous system and in neural tube defects |



Ich optiere für folgende 2 Sektionen:

□ Verhaltensneurowissenschaften

□ Zelluläre Neurobiologie

Kontoinhaber

Anschrift

(bitte ankreuzen)

Neurowissenschaftliche Gesellschaft e.V.

Beitrittserklärung:

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

Eintrag in das Mitgliederverzeichnis

| | Entwicklungsneurobiologie und | | | |
|--|--|--|--|--|
| Name | Neurogenetik Neuropharmakologia und taxikologia | | | |
| | Neuropharmakologie und -toxikologie Systemneuropiologie | | | |
| Vorname | | | | |
| vondite | \square Klinische Neurowisschenschaften | | | |
| | Computational Neuroscience | | | |
| Titel | □ Kognitive Neurowissenschaften | | | |
| Dienstadresse | | | | |
| | Ich bin Student | | | |
| Universität/Institut/Firma | Ich bin 🗆 weiblich 🗆 männlich | | | |
| Straße | | | | |
| | Jahresbeitrag: | | | |
| PLZ, Ort | \Box 70, $- \epsilon$ /Jahr ordentliches Mitglied | | | |
| Tel./E-Mail | □ 30,– €/Jahr Studenten, Mitglieder im Ruhestand, Arbeitslose | | | |
| | Überweisung: | | | |
| Privatadresse | Bankverbindung: Berliner Bank AG, IBAN: DE39 1007 0848 0463 8664 05 | | | |
| Straßo | BIC: DEUTDEBD110 | | | |
| Juane | Einzug über VISA-Kreditkarte: Einzug über EUROcard: | | | |
| PLZ, Ort | Kartennummer | | | |
| Tel. | Exp. Date | | | |
| | Betrag | | | |
| Datum/Unterschrift des neuen Mitglieds | Name | | | |
| | Unterschrift | | | |
| Ich unterstütze den Antrag auf Beitritt zur Neurowissenschaftlichen Gesellschaft e.V.: | Bankeinzugsermächtigung: Ich ermächtige die Neurowissenschaftliche | | | |
| Datum/Unterschrift | Gesellschaft e.V. von meinem Konto | | | |
| | bei der Bank | | | |
| Ich unterstütze den Antrag auf Beitritt zur Neurowissenschaftlichen Gesellschaft e.V.: | IBAN | | | |
| | BIC | | | |
| Datum/Unterschrift | einmal jährlich den Mitgliedsbeitrag in Höhe von € einzuziehen | | | |
| Neurowissenschaftliche Gesellschaft e.V. | Ort Datum | | | |
| Stefanie Korthals | | | | |
| Max-Delbrück-Centrum für Molekulare Medizin | Unterschrift | | | |

Zelluläre Neurowissenschaften Robert-Rössle-Straße 10

13092 Berlin

DE GRUYTER

DE GRUYTER CONVERSATIONS KLUGE PERSPEKTIVEN AUF AKTUELLE THEMEN & DEBATTEN



degruyter.com/conversations

11th FENS Forum of Neuroscience

7-11 July 2018 | Berlin, Germany

Organised by the Federation of European Neuroscience Societies (FENS) Hosted by The German Neuroscience Society

The 20th Anniversary of FENS Where European neuroscience meets the world

56 Symposia
15 Special Lectures
9 Plenary Lectures
8 Introductory Courses
7 half day Poster Sessions
4 Technical Workshops

June 20, 2018: Deadline for online registration





www.fens.org/2018

