



2008

...ging der SFB an den Start.



Mit ca.
15 Mio. €

... wurde der SFB bisher von
der DFG gefördert.

106

... Wissenschaftler sind
Mitglieder im SFB779

13

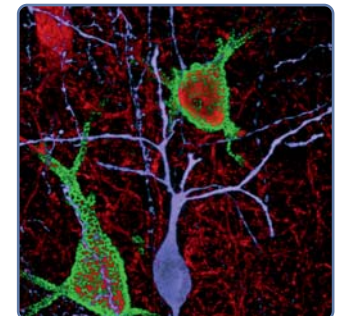
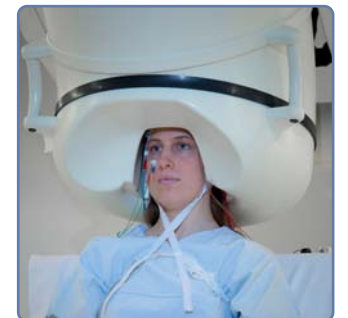
... Länder, aus denen die
Wissenschaftler kommen

15

... Institute der OVGU, LIN
und DZNE sind am SFB 779
beteiligt.

SFB 779 – NEUROBIOLOGIE MOTIVIERTEN VERHALTENS

Neurobiologie motivierten Verhaltens





**Streiflichter aus dem Magdeburger
Sonderforschungsbereich**

„Neurobiologie motivierten Verhaltens“

Inhaltsverzeichnis

Vorwort	4
Wissenswertes zum SFB779	5
Der SFB-Nachwuchs	8
Konferenzen und Meetings	10
Fachbegriffe und Abkürzungen	12
Aufgepasst! Hängen Aufmerksamkeit und Belohnung zusammen?	14
Wie gelähmt – Hilfe für Parkinson-Patienten	16
ADHS: Wann geht Lernen leichter?	18
Lernen ohne Verstehen?	20
Himmelhoch jauchzend, zu Tode betrübt - bipolare Störungen im Fokus	22
Können wir Parkinson früher erkennen? - ein neuer Ansatz mit Ultrahochfeld-MRT	24
Gibt es Lern-Gene?	26
Lernen mit Aha-Effekt	28
Draht im Kopf – auf der Suche nach neuen Parkinson-Therapien	30
Die Habenula: eine kleine Struktur „zügelt“ motiviertes Verhalten	32
Wie Sinne und Werte im Gehirn zusammenwirken	34
Vom Hören zum Handeln	36
Interneurone als zelluläre Schalter für das Gedächtnis	38
Wie entsteht Furcht?	40
Auf dem Jacobsweg	42
Plastische Synapsen: Lernen mit und ohne „Fagott“	44
Kleine Tiere mit großem Gedächtnis: Wie sich Fliegen Düfte merken	46
Von Furcht, Sicherheit und Erleichterung	48
Umlernen durch Umbauen: Befreiung aus der Matrix	50
Impressum	52
Bildnachweis	52



Motivation – ein Wort in unser aller Munde, handelt es sich doch um jene rätselhafte Kraft, die unser bewusstes Handeln antreibt, uns zwischen Alternativen wählen lässt und ganz allgemein eine „Führungsrolle“ bei unserer Lebensplanung einnimmt.

Aber wie genau funktioniert das eigentlich? Wo kommen Motivationen her, durch welche Faktoren werden sie erzeugt, erhöht oder verringert? Diese und viele weitere Fragen stehen im Zentrum der Forschungsarbeiten des von der Deutschen Forschungsgemeinschaft (DFG) geförderten Magdeburger Sonderforschungsbereiches (SFB 779) „Neurobiologie motivierten Verhaltens“.

Während psychologische Theorien zum Thema Motivation eine Jahrhunderte lange Geschichte haben, ist die Erforschung der Hirnmechanismen, die Motivation zu Grunde liegen, noch relativ jung. Der SFB 779 erforscht die neuronalen Grundlagen motivationsabhängiger und motivationssteuernder Prozesse mit einem interdisziplinären Ansatz. Hierbei werden die zueinander komplementären Vorteile der Forschung an Menschen und Tieren genutzt, um ein vertieftes Verständnis der Hirnfunktionen zu erhalten, die Motivationsprozessen zu Grunde liegen. Der SFB 779 zielt dabei auf ein klassische Fachdisziplinen übergreifendes Verständnis der Neurobiologie motivierten Verhaltens, das die molekularen, zellulären, systemphysiologischen und verhaltensphy-

siologischen Ebenen genauso umfasst wie die klinischen Aspekte der Motivationssteuerung. Die für diese Breite notwendige Interdisziplinarität gewinnt der SFB 779 durch die Mitarbeit von Forschern aus der Fakultät für Naturwissenschaften und der Fakultät für Medizin der Otto-von-Guericke-Universität sowie aus dem Leibniz-Institut für Neurobiologie (LIN, Zentrum für Lern- und Gedächtnisforschung) und dem Deutschen Zentrum für neurodegenerative Erkrankungen (DZNE, Standort Magdeburg).

Diese kleine Broschüre soll Ihnen einen kurzen Überblick über die im SFB 779 vertretenen Forschungsprojekte geben. Alle Forscher und Mitarbeiter des SFB 779 danken Ihnen für Ihr Interesse und wünschen Ihnen viel Freude und motiviertes Erleben bei der Lektüre.



Prof. Frank W. Ohl
Sprecher des SFB 779
(www.sfb779.de)

Was ist ein Sonderforschungsbereich?

Die Deutsche Forschungsgemeinschaft (DFG) unterstützt exzellente Forschung an den Universitäten und Hochschulen, aber auch an außeruniversitären Forschungseinrichtungen.

Sonderforschungsbereiche sind von der DFG geförderte Forschungseinrichtungen der Hochschulen auf Zeit. Sie werden von nationalen und internationalen Fachkollegen begutachtet und können bis zu 12 Jahre

gefördert werden. Darin arbeiten Wissenschaftler und Wissenschaftlerinnen über die Grenzen ihrer jeweiligen Fächer, Institute, Fachbereiche und Fakultäten hinweg an einem übergreifenden und wissenschaftlich exzellenten Forschungsprogramm zusammen.

In Sonderforschungsbereichen können besonders innovative, anspruchsvolle, aufwendige und langfristig konzipierte For-

schungsvorhaben bearbeitet werden, indem die Mittel besonders konzentriert und koordiniert eingesetzt werden.

Der Magdeburger SFB „Neurobiologie motivierten Verhaltens“ wurde im Jahr 2008 als 779. in der Geschichte der SFBs bewilligt.

Mehr Infos:

www.dfg.de/foerderung/programme/koordinierte_programme/sfb/

Seit wann gibt es neurowissenschaftliche Forschung in Magdeburg?

Die Wurzeln der Neurowissenschaften in Magdeburg reichen zurück in die 1960er Jahre, als unter Professor Hansjürgen Matthies, dem Nestor der Neurowissenschaft in der DDR, ein neurobiologischer Schwerpunkt entstand, der zunächst am Institut für Pharmakologie und Toxikologie und später auch am Biologischen Institut der damaligen Medizinischen Akademie angesiedelt war und seit den 1980er Jahren im ehemali-

gen Institut für Neurobiologie und Hirnforschung, dem Vorläufer des heutigen Leibniz-Institutes für Neurobiologie (LIN) beheimatet war.

Nach der deutschen Wiedervereinigung entstand durch Fokussierung der Forschung am LIN und an der Otto-von-Guericke-Universität sowie durch die Gründung des Magdeburger Standortes des Deutschen

Zentrums für Neurodegenerative Erkrankungen (DZNE) ein leistungsstarker Neuroforschungsschwerpunkt. Das Center for Behavioral Brain Sciences (CBBS) fungiert als Dachorganisation der Magdeburger Neurowissenschaftler und vereint gegenwärtig 85 Mitglieder.

Mehr Infos:

www.cbbs.eu



LIN
LEIBNIZ-INSTITUT
FÜR NEUROBIOLOGIE
MAGDEBURG



Wie untersucht man motiviertes Verhalten?

Wer etwas tun will, muss dazu motiviert sein. Aber Motivation ist nicht immer gleich – sie kann von der Tagesform abhängen, durch Schwarzseher zunichte gemacht werden oder uns plötzlich dazu treiben, verrückte Dinge zu tun. Wie kann man so eine komplexe Sache wissenschaftlich untersuchen?

Dafür werden Spezialisten ganz unterschiedlicher Fachdisziplinen gebraucht: Psychologen und kognitive Neurowissen-

schaftler testen die Motivation von Probanden bei neuropsychologischen Aufgaben und registrieren dabei die Hirnaktivierungsmuster, Neurologen und Psychiater arbeiten mit Patienten, die unter Störungen in ihrem Motivationssystem leiden, Genetiker suchen nach vererbaren Unterschieden, Verhaltensbiologen studieren die Motivation bei tierischen Versuchsteilnehmern, Neurophysiologen messen die elektrische Aktivität von einzelnen Nervenzellen oder ganzen Hirnregionen, Pharmakologen testen die

Wirkung von Aktivatoren und Hemmstoffen der hirneigenen Belohnungssysteme, Biochemiker analysieren Änderungen in der Proteinzusammensetzung des Gehirns bei motiviertem Lernen und Molekularbiologen entschlüsseln die Funktion einzelner Moleküle in den Nervenzellen des Gehirns. All diese Spezialisten forschen gemeinsam unter dem Dach des SFB779.

Mehr Infos:
www.sfb779.de



Hoch motiviert: die Mitglieder des Magdeburger SFB779.

Wofür ist diese Forschung gut?

Wir leben in einer wissensbasierten Gesellschaft. Lernen hört nicht mit dem Schulabschluss auf, sondern begleitet uns durch Berufsausbildung oder Studium, Qualifizierungsmaßnahmen, Umschulungen und Weiterbildungen. Auch vor dem Alter macht es nicht halt: Seniorenkurse an den Volkshochschulen, Studieren ab 50 an den Universitäten oder Internet- und Smartphone-Workshops für Ältere sind so gefragt wie nie zuvor, weil aktive Teilhabe am gesellschaftlichen Leben eben ständiges Lernen voraus-

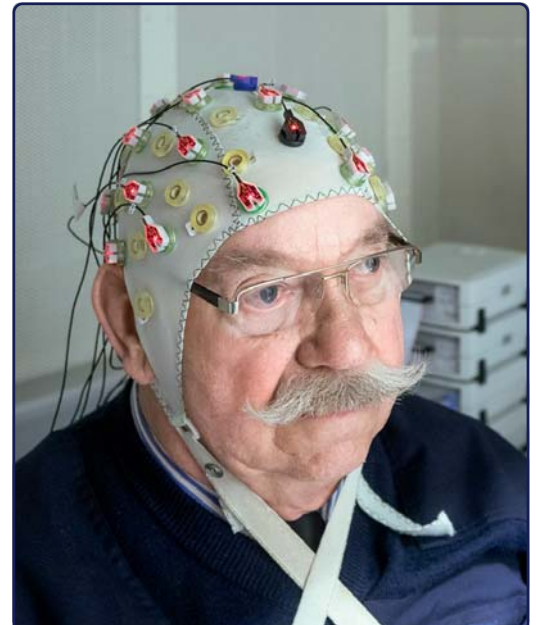
setzt. Gleichzeitig diskutiert unsere Gesellschaft intensiv über Bildungsmodelle: Wie muss Lernen organisiert werden, um maximale Erfolge zu ermöglichen? Sind Blockkurse besser als Einzelstunden, bringen Projektarbeiten mehr als Frontalunterricht, und wie ändern sich unser Lernvermögen und unsere Motivierbarkeit im Alter? Unsere Forschung trägt dazu bei, von einer neurobiologischen Perspektive aus ideale Lernbedingungen zu finden, in denen die Motivation der Lernenden berücksichtigt

wird und lebenslanges Lernen besser gelingen kann.

Auch Patienten, die unter Störungen der Motivation leiden, wie z.B. Depressive, aber auch Kinder und Jugendliche mit ADHS oder Parkinson-Patienten können langfristig gesehen von der wissenschaftlichen Arbeit im SFB profitieren, weil jede neue Erkenntnis über die neurobiologischen Ursachen dieser Störungen ein Puzzelstein auf dem Weg zu besseren Behandlungsmöglichkeiten ist.



Angeborene Neugier: jüngste Besucherinnen des SFB zur „Langen Nacht der Wissenschaft“



Wie lernt der Mensch im Alter?

Wissenschaftliche Heimat auf Zeit: der Nachwuchs im SFB

In den wissenschaftlichen Teilprojekten des Sonderforschungsbereiches sind über 50 Doktoranden beschäftigt. Sie kommen aus über zehn Ländern der Erde und haben in Magdeburg ihre wissenschaftliche Heimat auf Zeit gefunden – gute Arbeitsbedingungen, ausgezeichnete Infrastruktur und ein kreatives und interdisziplinäres Umfeld von den Neurowissenschaften, der Psychologie und

Biologie bis hin zur Medizin. Zusätzlich werden die Promovierenden auch in einem Graduiertenkolleg gezielt gefördert, um alle für die spätere wissenschaftliche Unabhängigkeit nötigen Kenntnisse zu bekommen und Perspektiven für die Zukunft kennenzulernen. Dazu gehören Schulungen von Schlüsselqualifikationen: Wie werbe ich Drittmittel für meine Forschung ein? Wie funktioniert

gute Wissenschafts-PR? Was bedeutet Forschung im gesellschaftlichen und europäischen Kontext? Wie manage ich ein wissenschaftliches Projekt und wie bekomme ich meinen „inneren Schweinehund“ in den Griff? Zum wissenschaftlichen Austausch treffen sich die jungen Wissenschaftler in Kolloquien, Seminaren und Vorlesungen und veranstalten Klausurtagungen.





Ab jetzt Doktor:
Jeffrey Lopez aus Kuba.



Spürte molekularen Effekten von genetischer Vielfalt nach: *Xenia Gorny*



Konferenz bei Eis und Schnee: *in Klausur in Wernigerode*



Doktorhut und Baby: *Anton Ilango mit Doktorvätern Scheich, Wetzl und Ohl und mit seiner Familie.*

Internationale Lern- und Gedächtnisforscher treffen sich in Magdeburg

Wissenschaftliche Forschung lebt vom Austausch mit Fachkollegen. Die Magdeburger Lern- und Gedächtnisforscher können mit ihrer Konferenzreihe „Learning and Memory“ auf eine lange Tradition zurückblicken:

Bereits 1967 fand das erste Symposium dieser Art mit internationalem Publikum in Magdeburg statt. Für das Fachgebiet der Neurowissenschaften war das somit eine der weltweit ersten Konferenzen, die bis in die heutige Zeit große Attraktivität für die wissenschaftliche Gemeinschaft besitzt. Sie findet nur alle fünf Jahre statt und gibt den Magdeburger Wissenschaftlern und

Studenten die Möglichkeit, die Fortschritte der Forschung mit den internationalen Kollegen zu diskutieren und neue Zusammen-

arbeiten anzubahnen. Bereits zum 13. Mal tagten im Februar 2015 im Magdeburger Herrenkrug-Hotel Lern- und Gedächtnisforscher aus nah und fern. Thematisch umfasste das Symposium mit über 150 Teilnehmern alle Aspekte moderner Lernforschung von molekularen und zellulären Grundlagen bis hin zu Verhaltensforschung, Psychologie und krankhaften Veränderungen im Gehirn, die zum Beispiel zu Alzheimer oder anderen Demenzerkrankungen führen. Auch der Einfluss von Motivation und Aufmerksamkeit auf Lernprozesse sowie verschiedene Formen der lernrelevanten Hirnplastizität wurden in die-



György Buzsáki hält die Matthies-Ehrenvorlesung.



Teilnehmer des XIII. Learning&Memory-Meetings im Magdeburger Herrenkrug im Februar 2015

Konferenzen und Meetings

sem Rahmen diskutiert. Die Matthies-Vorlesung zu Ehren des Nestors der Lernforschung in Magdeburg, Prof. Hansjürgen Matthies, hielt der international renommierte ungarische Neurowissenschaftler György Buzsáki aus New York, der sich in seiner

Rede noch gut an seinen ersten Besuch auf der Magdeburger Konferenz im Jahr 1980 erinnerte.

Den Auftakt der Konferenz bildete ein Vortrag für die Magdeburger Bürger: unter dem

Titel „Wie lernt der Mensch heute?“ berichtete der bekannte Neurobiologe und Buchautor Martin Korte aus Braunschweig, wie Lernen Spaß machen kann und was sich beim Altern im Gehirn abspielt.



Gespannte Aufmerksamkeit: Unter dem Titel „Wie lernt der Mensch heute? Anmerkungen eines Hirnforschers“ spricht Martin Korte über den Spaß beim Lernen.

Fachbegriffe und Abkürzungen

Motivation:

Triebkraft des Handelns, die durch Abwägung von erwartetem Gewinn oder Verlust, Belohnung oder Bestrafung, zielgerichtetes Handeln möglich macht

Kognitive Prozesse:

Denkprozesse im Gehirn, die eine höhere Ebene der Verarbeitung benötigen. Dazu zählen Lernen, Erinnern, Problemlösung, Kreativität u.v.m.

Episodisches Gedächtnis:

Gedächtnis über persönliche Erlebnisse; autobiografische Erinnerungen, die eine „mentale Zeitreise“ erlauben

Semantisches Gedächtnis:

Gedächtnis über Fakten, sogenanntes „Weltwissen“

Nichtinvasive Bildgebung:

Mittels Kernspintechnik, Röntgenstrahlung oder Ultraschall werden Bilder vom Innern des Körpers erfasst, ohne dabei in den Körper einzudringen

Magnetresonanztomographie (MRT):

Bildgebendes Verfahren, das auf der Verteilung von Wasserstoffkernen im Körper beruht und sowohl strukturelle als auch funktionelle Aktivitätskarten (fMRT) des Gehirns liefert.

Vorteil: hohe räumliche Auflösung; Nachteil: geringe zeitliche Auflösung

MR-Spektroskopie:

Verfahren zur Ermittlung von biochemischen Substanzen wie z.B. Botenstoffen in einzelnen Gehirnarealen von Patienten und Probanden

Elektrophysiologie:

Verfahren zur Messung der elektrischen Aktivität von einzelnen Nervenzellen oder ganzen Neuronennetzwerken mittels Elektroden oder Sensoren

Elektroenzephalographie (EEG):

Messung der Hirnströme über Elektroden auf der Schädeloberfläche; Vorteil: hohe zeitliche Auflösung; Nachteil: geringe räumliche Auflösung

Magnetoenzephalographie (MEG):

Messung der Veränderung kleinster magnetischer Felder in der Hirnrinde mit hoher zeitlicher und guter räumlicher Auflösung

Langzeitpotenzierung:

lang anhaltende Verstärkung der elektrischen Kommunikation von Nervenzellen durch elektrophysiologische Stimulation

Tiefenhirnstimulation:

Schrittmacher-gesteuerte elektrophysiologi-

sche Stimulation von Hirngebieten bei neurologischen Patienten, insbesondere beim Morbus Parkinson, mit Tiefenhirnelektroden

Morbus Parkinson:

Neurodegenerative Erkrankung, bei der dopaminerge Nervenzellen im Mittelhirn absterben. Dies führt zu Störungen der Motorik, was die typischen Symptome wie verlangsamte Bewegungen, Muskelstarre und Muskelzittern hervorruft.

Aufmerksamkeitsdefizit-Hyperaktivitätssyndrom (ADHS):

Verhaltensstörung bei Kindern und Jugendlichen, bei der besonders die Aufmerksamkeit und Impulsivität betroffen sind.

Bipolare Erkrankung:

Psychische Störung, bei der die Patienten zwischen manischen und depressiven Episoden hin- und herpendeln

Prodromalmarker:

frühe Symptome, die den Ausbruch einer Krankheit anzeigen können

Synapsen:

kommunikative Verbindungen zwischen Nervenzellen, an denen Signale durch Botenstoffe übertragen werden. Sie bestehen aus

Fachbegriffe und Abkürzungen

Präsynapse (Sender), synaptischem Spalt und Postsynapse (Empfänger)

BDNF:

engl.: Brain-derived neurotrophic factor, ein Protein, was die Entwicklung des Nervensystems sowie Lern- und Gedächtnisprozesse an den Synapsen beeinflusst

GABA:

Gamma-Aminobuttersäure, der wichtigste inhibitorische Botenstoff im Gehirn

Interneurone:

wichtige Schalter-Zellen, die die Aktivität von ganzen Gruppen von Neuronen dämpfen können und somit zum Gleichgewicht von Erregung und Hemmung im Gehirn beitragen

Dopamin:

ein modulierend wirkender Botenstoff im Gehirn, der an der Verarbeitung von Motivation, Belohnung, Neuheit und Bewegung beteiligt ist

Bassoon:

(engl. für Fagott); ein Protein, was in den Präsynapsen der Nervenzellen an der Freisetzung der Botenstoffe beteiligt ist. Es wurde in Magdeburg entdeckt.

Jacob:

ein ebenfalls in Magdeburg identifiziertes Protein, was in den Neuronen des Gehirns

als Bote zwischen Synapsen und Zellkern fungiert

Gliazellen:

zahlenmäßig größte Gruppe von Zellen im Gehirn; Gliazellen feuern zwar keine Aktionspotenziale, sie sind aber dennoch entscheidend an der Informationsübertragung und –verarbeitung zwischen Neuronen beteiligt

Extrazelluläre Matrix:

Geflecht aus Kohlehydrat- und Eiweißmolekülen, was Nervenzellen von außen umgibt und ihren Aktivitätszustand mit regulieren kann

Habenula:

(lat.: Zügel), eine kleine Struktur im Zwischenhirn, die beim Menschen als komplexe Schaltstation für vielfältige Handlungen und Verhaltensweisen wie Belohnungsverarbeitung, Lernen, Stress oder Ernährung fungiert

Hippocampus:

(lat.: Seepferdchen) eine Hirnstruktur, in der vielfältige Informationen aus anderen Hirnregionen zusammenfließen und die von zentraler Bedeutung für die Bildung des Langzeitgedächtnisses ist

Amygdala:

(lat.: Mandelkern), emotionales Kontrollzentrum des Gehirns

Substantia nigra:

(lat.: schwarze Substanz) Kerngebiet des Mittelhirns, das viel Eisen und Melanin enthält und dadurch dunkel erscheint. Wichtiger Syntheseort für Dopamin im Gehirn

Subthalamischer Nucleus (STN):

Kerngebiet im Gehirn, liegt unterhalb des Thalamus und spielt eine Rolle bei der Impulskontrolle; klassischer Implantationsort für Stimulationselektroden bei Parkinsonpatienten

Pedunculopontiner Nucleus (PPN):

kleines Kerngebiet, was mit der Substantia nigra, dem STN und weiteren Hirngebieten verbunden ist und eine Vielzahl physiologischer Funktionen wie Schlaf, Schmerz, Schreck, Motorik et c. beeinflusst

Pilzkörper:

Pilz-ähnlich aussehende Struktur im Gehirn von Fliegen, die wichtig für das Gedächtnis der Insekten ist

in vitro:

außerhalb des Körpers, z.B. isolierte Nervenzellen in einer Kulturschale

in vivo:

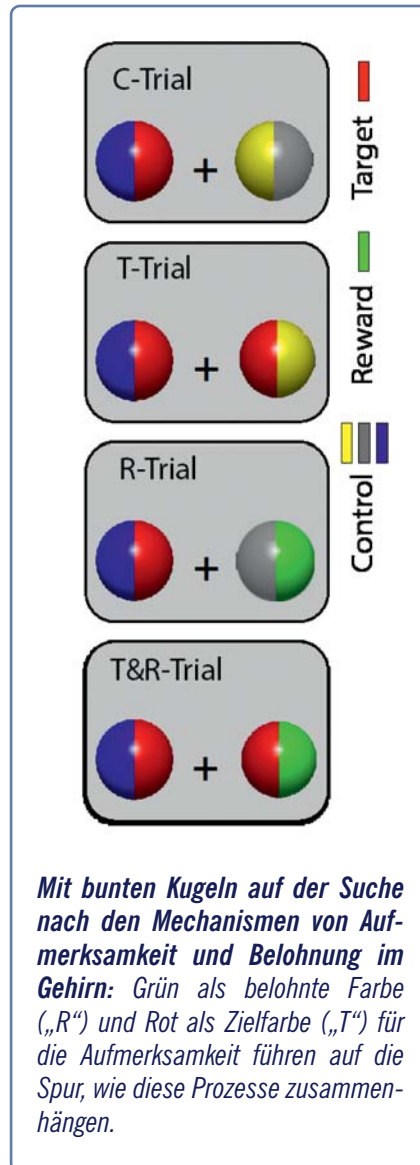
im lebenden Organismus

Aufgepasst! Hängen Aufmerksamkeit und Belohnung zusammen?

Ganz still sitzt Laura auf dem Stuhl. Sie trägt eine Haube mit vielen kleinen Löchern, in die die Elektroden gesteckt werden. Laura nimmt als Probandin an einem Experiment zum Thema Aufmerksamkeit und Belohnung teil. Während der Testung messen die Elektroden ihre Hirnströme mittels EEG. Gleichzeitig wird das MEG gemessen, das die Veränderung magnetischer Felder in der Hirnrinde erfasst.

Im Rahmen des Forschungsprojektes wird der Zusammenhang von Aufmerksamkeit und Belohnung untersucht. „Die Grundfrage ist, ob es eine Belohnungs-Kodierung in den sensorischen Arealen des Cortex gibt, die nichts mit der reinen visuellen Aufmerksamkeit zu tun hat“, erklärt Jens-Max Hopf. Vereinfacht gesagt geht es darum herauszufinden, ob Belohnung unabhängig von der visuellen Aufmerksamkeit wirken kann oder ob sich beide gegenseitig beeinflussen.

Laura sitzt mittlerweile alleine in dem Raum, wo die Testung durchgeführt wird. Vor sich hat sie einen schwarzen Computerbildschirm, auf dem zwei Kugeln abgebildet sind. Die Kugeln sind zweifarbig, eine ist rot-gelb, die andere grün-blau. Die Farben wechseln ständig, es gibt auch noch eine weitere Farbe: grau. In jedem Durchlauf ist eine Farbe die Ziel-Farbe (Target) und eine die Belohnungs-Farbe (Reward). Die anderen Farben sind Kontroll-Farben (Control).



Die Ziel-Farbe taucht in der linken Kugel jedes Mal auf, sie wechselt aber zufällig immer wieder die Seiten. Lauras Aufgabe ist es nun, mit ihrem Zeigefinger zu klicken, wenn die Zielfarbe auf der linken Seite erscheint und mit ihrem Mittelfinger zu klicken, wenn es rechts sichtbar ist. Manchmal taucht die Belohnungsfarbe zusammen mit der Zielfarbe auf, reagiert Laura dann richtig, bekommt sie als Belohnung 5 Cent.

Aus den abgeleiteten Signalkurven lässt sich nun herausfinden, wie lange das Gehirn gebraucht hat, um auf den Impuls zu reagieren. Außerdem kann aus den Daten der Ort der zugrundeliegenden Stromquellen ermittelt werden, was Hinweise auf die die Signale verursachenden Hirnareale gibt.

„Wenn ich weiß, dass etwas belohnt wird, strenge ich mich mehr an“, erklärt Hopf. „Belohnung ist dann einfach Motivation, mehr Aufmerksamkeit zuzuwenden, was die Effekte von Belohnung und Aufmerksamkeit vermischen würde.“ Um den Effekt von Belohnung unabhängig von der Aufmerksamkeit zu untersuchen, wird die Belohnungsanzeigende Farbe ab und zu auch in der rechten unbeachteten Kugel gezeigt.

In der Auswertung liegt der Fokus ganz auf der Hirnantwort gegenüber der rechten Kugel, dem sogenannten Distraktor. Hier wird geschaut, wie das Gehirn auf die Belohnungs-Farbe im Vergleich zu den Kontroll-



Volle Konzentration: eine Probandin beim Aufmerksamkeitsexperiment im MEG-Labor.

Attention - Wenn wir rot sehen

Der Begriff Attention kommt aus dem Lateinischen und bedeutet Aufmerksamkeit. Damit ist der Prozess gemeint, bei dem selektiv Eindrücke aus unserer Umgebung für eine vertiefte Verarbeitung ausgewählt werden. Eine Selektion von visuellen Merkmalen findet zum Beispiel bei der Wahrnehmung von Farben statt. Wir kommen an eine mehrspurige Kreuzung mit mehreren Ampeln. Unsere Ampel ist rot, wir kommen zum Stehen. Springt jetzt eine Ampel von rot auf grün, so entsteht in uns der Drang loszufahren, ganz egal ob es unsere Ampel ist oder nicht. Innerhalb von 300 Millisekunden selektiert unser Gehirn die Farben so, dass wir uns nur auf unsere rote Ampel konzentrieren und wir fahren erst dann los, wenn sie auf Grün gesprungen ist. Mit anderen Worten: Ohne visuelle Selektion würde die auf uns ständig einströmende Flut von Eindrücken uns schier überwältigen.

i

Projekt

„Belohnungsabhängige und attentionale Prozesse bei der visuellen Selektion“

Projektleitung

Prof. Dr. med. Jens-Max Hopf

Prof. Dr. med. Mircea Ariel Schoenfeld

Farben reagiert hat, wenn sie nicht im Mittelpunkt der Aufmerksamkeit lag.

„Bisher haben wir herausgefunden, dass Belohnung und Aufmerksamkeit vom Prinzip her dasselbe machen“, erklärt Hopf. „Die Angriffsorte im Sehcortex sind identisch, aber die Kontroll-Kommandos sind unabhängig, und dort setzen wir jetzt weiter an.“

Um die Unterschiede zwischen Belohnung und Aufmerksamkeit weiter aufzuklären, führen sie ähnliche Testungen durch wie die, an der Laura teilgenommen hat, aber es werden Details, wie zum Beispiel die Höhe der Belohnung variiert.

Bei ihrem Experiment hat Laura 13 Euro gewonnen – drei Euro unter dem maximal möglichen Wert.

Wie gelähmt – Hilfe für Parkinson-Patienten

In der Bundesrepublik leiden gegenwärtig mehr als 300.000 Menschen an der Parkinsonschen Krankheit, die mit vielfältigen körperlichen Symptomen für den Patienten einhergeht. Besonders charakteristisch sind der sogenannte Tremor, das Zittern der Hand, oder die Muskelstarre. Um die Symptome zu lindern, werden zunächst Medikamente eingesetzt, die das im Gehirn der Patienten fehlende Dopamin ersetzen, aber diese Behandlung hat oft Nebenwirkungen, die nach gewisser Zeit sehr schwerwiegend sein können. Deshalb hat die neurologische Forschung ein anderes Verfahren entwickelt: die direkte elektrische Stimulation des Gehirns.

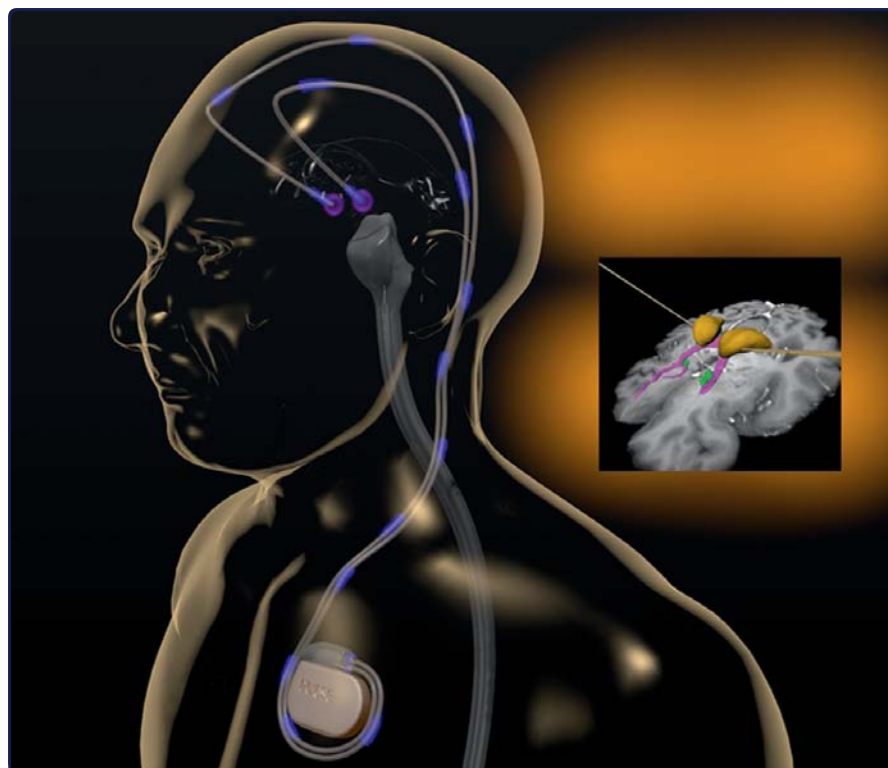
Die Tiefenhirnstimulation ist eine Methode, die in den 1990er Jahren weltweit entwickelt wurde. „Der Vorteil an der Tiefenhirnstimulation ist, dass hier funktionell eingegriffen wird, nicht strukturell. Wenn sie den Strom ausschalten, ist alles wie vorher“, erklärt Klinikdirektor Heinze. Mit Hilfe dieser Methode behandeln die Mediziner inzwischen Patienten mit unterschiedlichen neurodegenerativen Erkrankungen: Suchtkranke, Drogenabhängige, Alkoholabhängige, Depressive und Heroinkranke zählen dazu. Bei Parkinson-Patienten finden die Stimulation zumeist in einem nur circa 1 cm großen Kerngebiet des Gehirns statt – dem Nucleus subthalamicus (STN).

Tino Zähle, Emrah Düzel und Hans-Jochen Heinze wollen herausfinden, welche Rolle

dieses Kerngebiet für unsere motorischen Fähigkeiten, aber vor allem auch für unsere kognitiven Leistungen, wie beispielsweise die richtige Auswahl von adäquaten Handlungen, spielt.

Die Parkinson-Erkrankung äußert sich typischerweise dadurch, dass Betroffene ihre

Handlungen nur schwer kontrollieren und ausführen können. In bestimmten Situationen, besonders unter Stress, erscheinen sie wie gelähmt. „Der STN spielt eine zentrale Rolle in der Parkinsonschen Erkrankung“, so Tino Zähle. Parkinson entsteht durch das Absterben der Nervenzellen im



Ein Schrittmacher fürs Gehirn: Der Stimulator sendet über Kabel, die unter der Haut verlaufen, ständig Signale an die Nervenzellen, um ihre Aktivität zu regulieren.

Gehirn, die bei gesunden Menschen den Neurotransmitter Dopamin ausschütten. Dopamin wirkt, sobald wir eine Handlung unmittelbar mit einem Ergebnis verbinden. Wir lernen. Unterdrücken wir eine Handlung, ist das ebenso neurobiologisch begründet. „Wird das Dopamin in Folge der Krankheit nicht mehr ausgeschüttet, kommt es zu einer Überaktivität des STN“, so Zähle.

Mit Hilfe der Tiefenhirnstimulation des STN ist es möglich die motorischen Symptome der Parkinson Erkrankung zu verbessern. Gleichzeitig, so zeigt die Forschung, scheinen sich aber auch Lernvorgänge zu verändern, besonders unter den Bedingungen, in denen die Forscher mit Belohnungs- und Bestrafungseffekten arbeiten.

Bei der Tiefenhirnstimulation senden Elektroden direkt im Gehirn der Patienten ständig elektrische Impulse und unterdrücken damit die Überaktivität des STN. „Das Implantat kann man sich wie eine Batterie vorstellen, die mit einer bestimmten Frequenz, in dem Fall 120 Hz, ständig Strom impliziert. Das führt dazu, dass die Neurone nicht in ihrer normalen Form weiter arbeiten können.“ Diese Methode ist allerdings reversibel, sodass auch die Symptome wieder kehren, wenn die Impulse ausbleiben.

Während des Projekts werden Patienten untersucht, welche alle am Uniklinikum

Magdeburg in Behandlung sind. „Die Patienten werden aufgrund ihrer schweren Parkinson-Erkrankung operiert, wenn die medikamentöse Behandlung nicht mehr ausreicht. Ihnen wird ein Implantat eingesetzt, mit dem die Patienten oft über Jahre leben. Dann laden wir die Patienten ein und führen mit ihnen Aufgaben am Computer durch. Voraussetzung hierfür ist, dass sie mindestens sechs Monate stimuliert worden sind, freiwillig mitmachen wollen und noch nicht zu schwer von der Krankheit betroffen sind, um die Aufgaben auszuführen.“

Um den Einfluss der neuronalen Aktivität in dem kleinen Kerngebiet STN zu untersuchen, führen die Wissenschaftler die Untersuchungen zum einen unter der Bedingung, dass die Stimulation des STN eingeschaltet ist, und zum anderen bei ausgeschalteter Stimulation durch. In einer Aufgabe werden den Patienten dabei beispielsweise vier verschiedene Bilder gezeigt, bei denen sie einen Knopf drücken müssen und danach für bestimmte Handlungen mit kleinen Geldgewinnen belohnt werden, für andere jedoch durch Geldverluste bestraft. Sie lernen so den Zusammenhang zwischen Aktion und Belohnung für diese Handlungen, da die Handlungsauswahl und die darauf folgende Belohnung eng miteinander gekoppelt sind. Während gesunde Menschen diese Aufgabe zumeist schnell

erfolgreich bewältigen, zeigen Parkinson-Patienten mit überaktivem STN oft Probleme darin.

Ziel der Forschung ist zu klären, warum dies so ist und welchen Einfluss die Tiefenhirnstimulation des STN auf diese kognitiven Prozesse hat. Erste Ergebnisse deuten bereits darauf hin, dass neben den Verbesserungen der motorischen Fähigkeiten auch die kognitiven Leistungen wieder verbessert werden können – ein hoffnungsvoller Ansatz für die weitere Optimierung der Therapie.

i

Projekt

„Bewerten, Explorieren und Handeln: Rolle des STN“

Projektleitung

Dr. phil. Tino Zähle

Prof. Dr. med. Emrah Düzel

Prof. Dr. med. Hans-Jochen Heinze

ADHS: Wann geht Lernen leichter?

„Simon, wir fangen jetzt mit der Messung an und machen als erstes eine Aufnahme von deinem Gehirn“, ertönt die Stimme von Doktorandin Jana Tegelbeckers über die Kopfhörer, die der 13-jährige Simon trägt, während er im MRT liegt. „Du schaust einfach den Film weiter und hältst bitte ganz still.“ Ein paar Minuten später beginnt die funktionelle Messung, die Durchblutungsveränderungen im Gehirn beim Wahrnehmen und Denken sichtbar macht. „Jetzt fangen wir mit deiner Aufgabe an. Du weißt noch: mit dem rechten Zeigefinger klicken, wenn dein Zielbild, die kleine Kirche, erscheint und mit dem linken Zeigefinger klicken, wenn ein anderes Bild kommt.“ Und schon geht es los. Vor sich auf dem Bildschirm sieht Simon nacheinander Bilder von Landschaften. Das Zielbild kennt er schon aus den Übungsdurchgängen. Simon muss gut aufpassen, denn das Zielbild wird nur selten gezeigt.

Es gibt außerdem weitere Bilder, die selten erscheinen und eines, was häufig gezeigt wird. Simon fällt besonders auf, dass neben den wiederkehrenden Bildern auch einige neue Landschaftsbilder vorkommen. Geschafft!

Endlich kann er sich wieder bewegen. Zu Hause zeigt Simon seiner Mutter dann stolz die Kernspin-Aufnahmen von seinem Gehirn.

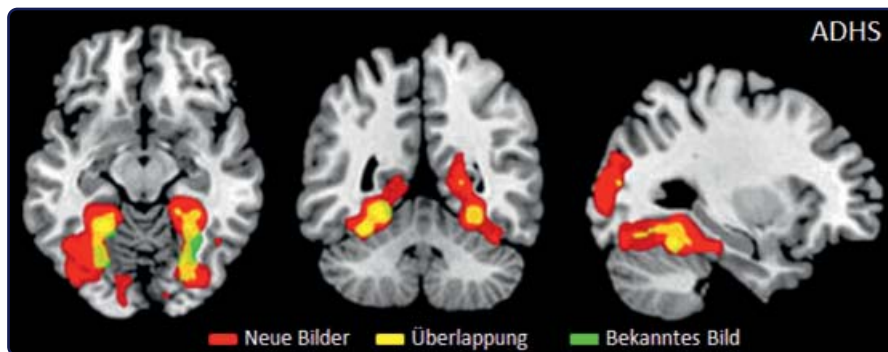
Simons Experiment ist Teil des Projekts A03, in dem Kinder und Jugendliche mit Aufmerksamkeitsdefizit-/Hyperaktivitätsstörung, kurz

ADHS, untersucht werden. Kinder mit ADHS fallen häufig schon in der ersten Klasse auf. Sie scheinen nie ganz bei der Sache zu sein, können sich nur selten „am Stück“ auf etwas konzentrieren und werden leicht durch äußere Reize und Mitschüler abgelenkt. Im Vergleich zu Gleichaltrigen fällt es ihnen deutlich schwerer, ihr Verhalten zu steuern und an unterschiedliche Situationen anzupassen. Aufmerksamkeit und Verhaltenskontrolle können sich allerdings verbessern, wenn Kinder und Jugendliche mit ADHS positive Rückmeldung (Lob/Belohnung) erhalten oder sich mit neuen, interessanten Inhalten befassen.

Bei Simons Testung ging es darum, wie neue und bekannte Reize verarbeitet werden: „Wir haben herausgefunden, dass Kinder und Jugendliche mit ADHS neue Bilder intensiver verarbeiten. Sie aktivieren in stärkerem Maße Teile des Gehirns, die für die Neuorientierung von Aufmerksamkeit verantwortlich sind“, erklärt Jana Tegelbeckers. „Ich möchte in meiner Doktorarbeit in weiteren Experimenten untersuchen, ob wir die Konzentrationsleistung der Kinder mit ADHS verbessern



Kurz vor der MRT-Messung: Carolin Breitling bereitet den Probanden auf die Messung vor.



können, wenn wir vor eher langweiligen Aufgaben neue Reize präsentieren.“

In einem weiteren Teil des Projekts geht es darum, auf welche Weise Rückmeldung bei Kindern und Jugendlichen mit ADHS gegeben werden muss, um wirksam zu sein. Eine der Forschungsfragen ist zum Beispiel, ob Kinder und Jugendliche mit ADHS auch von der Aussicht auf Belohnung profitieren, wenn die Möglichkeit, die Belohnung tatsächlich zu erhalten, sehr unsicher ist. Weiterhin soll herausgefunden werden, ob die Aussicht auf eine negative Konsequenz wie eine Bestrafung das Verhalten beeinflusst. „Interessanterweise hat die Bedeutung von Belohnung und Bestrafung beim Lernen viel mit Handlung zu tun“, erklärt Dr. Kerstin Krauel. Dies zeigt sich im Go/NoGo-Experiment:

Lea ist neun Jahre alt, hat ADHS und nimmt an diesem Experiment teil. Während der Testung wird sie vier verschiedene Bilder sehen. Nach jedem Bild erscheint ein Kreis

entweder auf der linken oder auf der rechten Seite des Computerbildschirms. Lea muss durch Ausprobieren herausfinden, bei welchen Bildern sie eine Taste drücken muss („Go“), um anzuzeigen, ob der Kreis links oder rechts ist und bei welchen Bildern sie nicht drücken darf („NoGo“). Aus Experimenten bei Erwachsenen weiß man, dass man die Bedeutung der Bilder besser lernt, wenn einer Handlung („Go“) eine Belohnung folgt. Eine Handlung zu unterdrücken wird leichter erlernt, wenn so ein Schaden bzw. eine Bestrafung vermieden werden kann. Diese automatische Neigung („Bias“), belohnende Reize/Situationen aktiv aufzusuchen und bedrohliche oder unangenehme Reize/Situationen zu meiden, ist für den Menschen eine erste Orientierungshilfe in neuen Situationen. „Die ersten Ergebnisse in unserer ADHS-Gruppe zeigen, dass Kinder und Jugendliche mit ADHS nicht den beschriebenen „Bias“ beim Lernen der Bilder zeigen. Im Vergleich zu Gleichaltrigen fällt es ihnen insbesondere schwer die

Bilder zu lernen, bei denen sie eine Handlung unterdrücken müssen, um Strafe (hier Geldverlust) zu vermeiden“, berichtet Krauel. Im SFB779 wird das Go/NoGo-Experiment auch mit Kindern und Jugendlichen ohne ADHS im Alter von sieben bis 16 Jahren so wie mit jungen und älteren Erwachsenen durchgeführt. „Wir arbeiten mit den Teilprojekten A07 und A08, die Erwachsene untersuchen, zusammen. So können wir vergleichen, ob es Unterschiede in der Bedeutung von Belohnung und Bestrafung im Lernverhalten während der Entwicklung gibt“, ergänzt Krauel.

Die Erkenntnisse des Projekts A03 sollen dazu beitragen, konkrete Empfehlungen zur Verbesserung von Lernprozessen bei Kindern und Jugendlichen mit ADHS zu entwickeln und einen Beitrag zum besseren Verständnis von Belohnungsverarbeitung bei ADHS zu leisten.

i

Projekt

„Charakterisierung veränderter Belohnungspräsentation und -verarbeitung bei Kindern und Jugendlichen mit ADHS“

Projektleitung

Dr. phil. Kerstin Krauel
Prof. Dr. med. Hans-Jochen Heinze
Prof. Dr. rer. nat. John-Dylan Haynes

Lernen ohne Verstehen?

Fahrradfahren, das ist etwas, was jedes Kind lernt. Zuerst noch mit Stützrädern und der Hilfe der Eltern, doch irgendwann ganz ohne Unterstützung. Zuerst ist alles noch etwas wacklig, doch irgendwann ist das Halten des Gleichgewichts kein Problem mehr. Mit ein wenig Übung klappt es wie von allein, ganz ohne darüber nachdenken zu müssen.

Ein ähnlicher Vorgang wird hier erforscht. Unter der Leitung von Stefan Pollmann wird

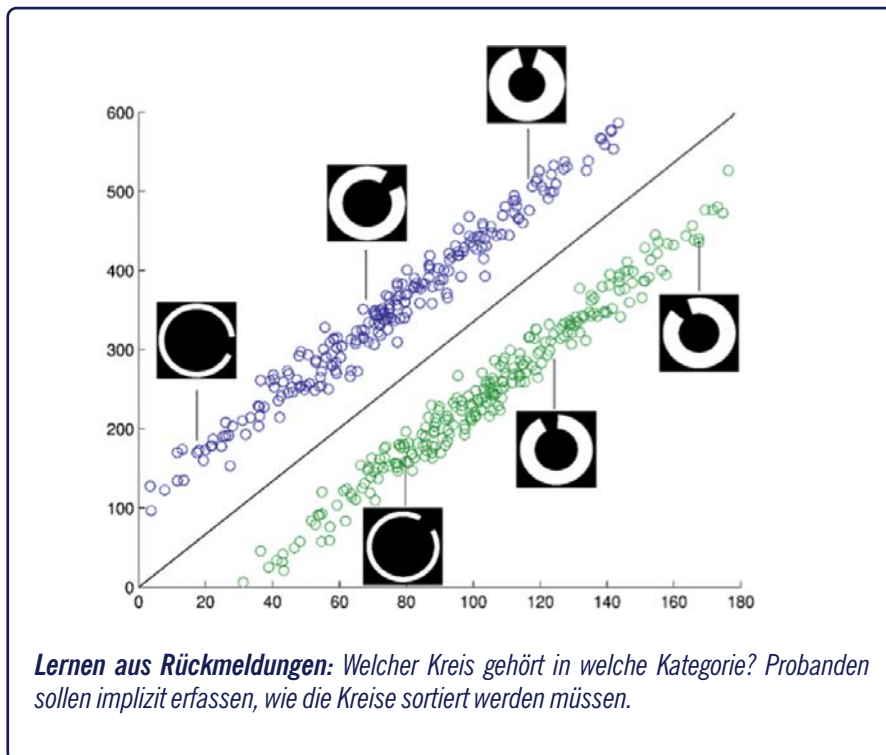
die Beteiligung des dopaminergen Systems – unseres inneren Belohnungssystems – bei verschiedenen Arten des Lernens, wie zum Beispiel dem Lernen in Kategorien, untersucht.

Doch was hat das mit Fahrradfahren zu tun? Was verbindet Radeln mit Neurobiologie? „Fahrradfahren ist kein bewusstes kognitives Regellernen, man denkt dabei nicht über ein bestimmtes Schema nach“, erklärt

Pollmann. „In unseren Experimenten ist es ähnlich.“

In den Versuchen müssen Ringe in zwei Kategorien eingeteilt werden. Die Ringe sind von verschiedenen Dicken und in unterschiedliche Richtungen geöffnet. Was es für Kategorien gibt, wird den Probanden nicht verraten. „Die Grenze zwischen den zwei Kategorien geht diagonal zwischen Ring-Dicke und Öffnungs-Ausrichtung entlang“, erzählt Pollmann. Die Kategorien sind zum Beispiel nicht dick und dünn oder nach unten und nach oben geöffnet. Dadurch ist nicht sofort offensichtlich, welcher Kreis in welche Kategorie gehört. Nach jeder Zuordnung bekommt der Proband eine Rückmeldung: einen roten Kreis bei falschen Antworten und einen grünen Kreis oder eine 20 Cent Münze, wenn es richtig war.

Beim Einteilen können zwei verschiedene Strategien angewendet werden: die regelbasierte Strategie, bei der nach klaren Regeln sortiert wird, zum Beispiel dick und dünn, oder die Informationsintegrationsstrategie, bei der nicht nach Regeln vorgegangen wird, sondern aus den vorhandenen Informationen durch die Rückmeldungen in Kategorien eingeteilt wird. „In unserem Versuch macht es keinen Sinn nach Regeln zu suchen, weil es keine offensichtlichen Regeln gibt“, meint Pollmann. „Stattdessen müssen sich die Probanden auf die Informationen verlassen, die sie durch die Rück-



meldungen erhalten und daraus zwei Kategorien bilden.“ Bei dieser Strategie passiert die Einteilung eher unterbewusst – wie das Fahrradfahren. Versucht man zu sehr darüber nachzudenken, funktioniert es nicht. Doch sobald man sich nicht mehr bewusst damit beschäftigt, gelingt es auf einmal.

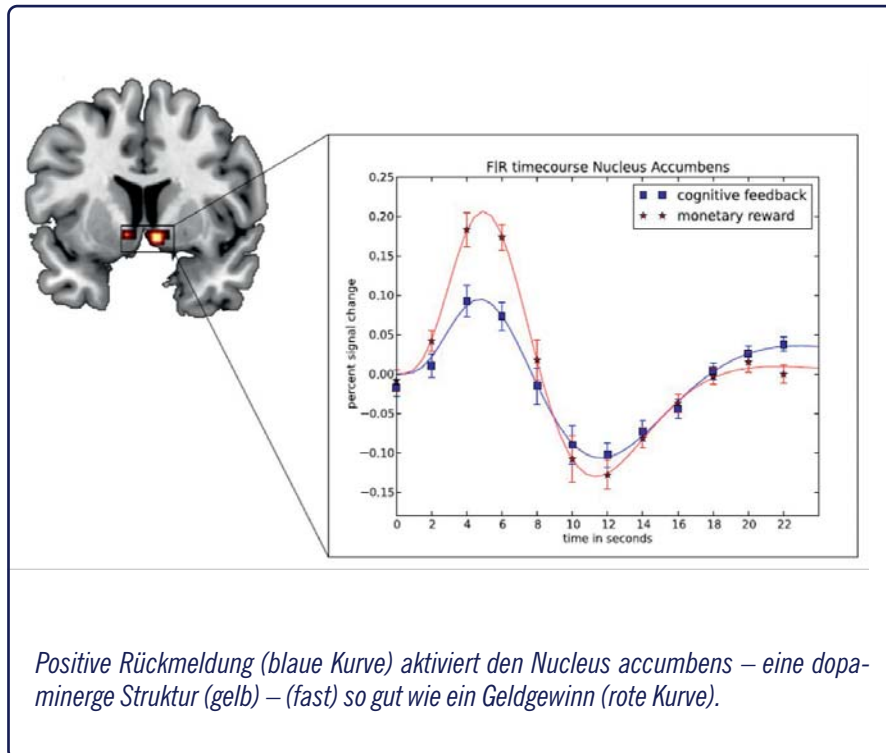
In Versuchen, die belohnt wurden, konnten die Probanden besser lernen und die Kreise

schneller in die zwei Kategorien einteilen. „Dadurch sieht man, dass das dopaminerge System zu einer Verbesserung des Lernens bei belohnten Vorgängen führt“, erzählt Pollmann. „Als nächstes wollten wir herausfinden, ob dies nur auf belohnte Versuche beschränkt ist oder ob das dopaminerge System auch ohne richtige Belohnung aktiviert wird“, fügt er hinzu.

Um das zu überprüfen, wurde der Versuch etwas abgewandelt. Die Probanden beka-

men zuerst alle Bilder aus Kategorie A gezeigt. Anschließend mussten alle Bilder wie vorher in die zwei Kategorien geordnet werden. Doch dieses Mal gab es keine Rückmeldung, die Probanden sollten nur auf einer Skala von eins bis fünf angeben, wie sicher sie sich mit ihren Zuordnungen waren. „Am Anfang sind die Fehlerraten ziemlich hoch, etwa bei 25 Prozent“, berichtet Pollmann. „Doch im Laufe der Zeit werden sie geringer und die Probanden machen nicht mehr so viele Fehler.“

Obwohl es in diesem Versuch keine direkte Belohnung in Form von Geld gab, wurden die dopaminergen Strukturen im Gehirn aktiviert. „Durch diese Aktivierung sieht man, dass das dopaminerge System nicht nur im Belohnungslernen involviert ist“, erklärt Pollmann. „Es ist ein globaler Mechanismus, der in verschiedenen Situationen eintritt.“ Ob das auch auf die Kategorisierung von räumlichen Mustern zutrifft, wollen die Forscher nun untersuchen.



i

Projekt

„Neuronale Repräsentation von motivationalem Wert und Kontext beim expliziten und impliziten Lernen“

Projektleitung

Prof. Dr. phil. Stefan Pollmann

Himmelhoch jauchzend, zu Tode betrübt: bipolare Störungen im Fokus

Menschen mit manisch-depressiver Erkrankung erleben starke Stimmungsschwankungen: Es gibt Tage, an denen könnten sie Bäume ausreißen, ihre Euphorie ist nicht zu bremsen. Dann folgen Phasen tiefer Niedergeschlagenheit und Antriebslosigkeit. Unter dieser auch als Bipolare Störung bezeichneten Krankheit leiden schätzungsweise 1,5 bis 5 Prozent der Bevölkerung. Ursachen und Auslöser können sehr vielfältig sein. Um den Patienten in Zukunft besser und schneller helfen zu können, ist es wichtig die Veränderungen im Gehirn, die mit der Erkrankung einhergehen, genau zu kennen. Dabei geht es vor allem um das interne Belohnungssystem, was die Wissenschaftler der Universitätsklinik für Psychiatrie und des LIN in diesem Projekt bei den Patienten untersuchen.

Eingangs stellten sich die Forscher die Fragen: Gibt es bei den Patienten Unterschiede in den Hirnregionen, die für die Motivation und Belohnungsverarbeitung zuständig sind? Sind bei Störungen der Affekte einzelne Zellen im zentralen Nervensystem krankhaft verändert?

Um das herauszufinden, nutzen sie bildgebende und neurohistologische Verfahren. Mit Bildgebung sind Magnetresonanztomografie (MRT) und MR-Spektroskopie ge-

meint. Insbesondere das Ultrahochfeld-7-Tesla-MRT, welches seit 2005 in Magdeburg in Betrieb ist, ist für die hochauflösende

nen bei dem Experiment im Kernspintomografen alle Hirnregionen gleichzeitig erfassen und neben strukturellen Besonderheiten und Aktivierungsmustern auch ermitteln, welche Botenstoffe unterschiedlich verteilt sind. Die Erkenntnisse aus den bildgebenden Verfahren legen nahe, dass der Bipolaren Störung ein Ungleichgewicht von neuronalen Botenstoffen zu Grunde liegen könnte. Sie können unmittelbar in der Klinik genutzt werden, um Therapiemöglichkeiten zu optimieren. „Es geht uns um die Relevanz von molekularbiologischen Veränderungen im Kontext von klinischen Symptomen“, verdeutlicht Martin Walter.

„Was kann man unter dem Mikroskop in Hirnregionen feststellen, die sich im bildgebenden Verfahren als verändert erwiesen haben?“, fragen sich Prof. Bernhard Bogerts und sein Team. Die Forscher untersuchten dazu Hirnzellen von verstorbenen depressiven Patienten. In Ganzhirnschnittserien wird das Gehirn des Verstorbenen in 20 Mikrometer dünne Scheiben geschnitten und in Paraplast konserviert. Dadurch kann es über Jahrzehnte haltbar gemacht werden. „Die beste Methode, die Feinstruktur des Hirns bewerten zu können, ist nach wie vor die Mikroskopie“, ist Bogerts überzeugt.



Bildgebung sehr gut geeignet. An der Studie nehmen depressive Patienten und Kontrollprobanden teil. Die Wissenschaftler kön-

Mittels immunhistochemischer Verfahren können Zellen gezielt angefärbt und sichtbar gemacht werden, um ausgewählte Hirnregionen zu vergleichen. „Denn unsere Theorie ist, dass bei einer psychischen Störung nicht das ganze Gehirn erkrankt, sondern nur einzelne neuronale Schaltzentren in Abhängigkeit von der psychischen Störung“, so Bogerts. Im Fokus sind Zellen, die Hinweise auf Entzündungen geben und den Botenstoff

Serotonin im Gehirn beeinflussen, dessen Wirkung bei den Stimmungsschwankungen der Betroffenen eine Rolle spielt.

Die jetzigen Therapieansätze, so Bogerts, behandeln nur oberflächlich die Symptome, ohne die Ursache richtig zu ermitteln und gezielt anzugehen. Die Erfolgsraten seien durchwachsen. „Wir versuchen momentan, zielsicherer zu diagnostizieren und damit

zielsicherer therapieren zu können.“ Auf diese Weise entstehen wissenschaftliche Ergebnisse, die depressiven Menschen direkt zu Gute kommen und ihnen eine erfolgreichere Behandlung ermöglichen werden.



In Schnitten aus den Gehirnen Verstorbener analysieren die Wissenschaftler Veränderungen in den Botenstoffen und Zellstrukturen.

i

Projekt

„Untersuchung motivationsrelevanter Hirnsysteme mittels multimodaler Bildgebung und neurohistologische Verfahren bei unipolarer Depression und bipolaren Störungen“

Projektleitung

PD Dr. med. Martin Walter
Prof. Dr. med. Bernhard Bogerts

In Kooperation mit

PD Dr. med. Birgit Abler

Können wir Parkinson früher erkennen? - Ein neuer Ansatz mit Ultrahochfeld-MRT

Frau K. liegt ganz still auf der Liege des MRT-Geräts, die Augen hat sie geschlossen. Um sie herum fängt es an leicht zu vibrieren, während auf dem Bildschirm über ihr zwei Fraktal-Bilder erscheinen. Mit dem Drücker in ihrer rechten Hand soll Frau K. eins der Bilder auswählen. Bei einem Bild bekommt sie eine Belohnung von 10 Cent, bei dem anderen bekommt sie nichts. Durch Ausprobieren muss sie herausfinden, bei welchem Bild sie die Belohnung erhält. Frau K. wählt das Linke aus und ein gelber Balken erscheint – das war wohl das falsche Bild. Beim nächsten Versuch wählt sie das andere Bild aus und siehe da, es erscheint ein grüner Balken. Doch damit es nicht zu einfach wird, gibt es bei der Aufgabe noch einen Haken: zwischendurch wechselt die Bedeutung der Bilder. So muss Frau K. immer wieder das richtige Bild neu erlernen.

Der Versuch, an dem Frau K. teilgenommen hat, ist Teil eines Projekts, bei dem es um die Hirnprozesse bei der Verarbeitung von neuen Erlebnissen geht. „Wir untersuchen die Beeinträchtigungen des dopaminergen Systems bei altersabhängigen Degenerationen“, erklärt Matthew Betts, der die Studien durchführt. „Dies geschieht

besonders im Hinblick auf kognitive Prozesse, bei denen die Übertragung neuer Informationen ins Langzeitgedächtnis betroffen ist.“



Hirn im Ultrahochfeld: Proband im 7-Tesla-Tomografen

Neue Erlebnisse führen oft zu einer Aktivierung der dopaminergen Nervenzellen, wodurch Informationen besser ins Langzeitgedächtnis

eingespeichert werden können. Wie diese Konsolidierung im Alter beeinträchtigt ist und wie es dadurch zu Gedächtnisproblemen kommt, das wird hier erforscht. Außerdem geht es auch darum, inwieweit diese Prozesse auch bei Parkinson-Patienten betroffen sind. Diese Patienten haben durch einen Dopamin-Mangel im Gehirn starke Bewegungseinschränkungen, aber auch kognitive Prozesse können davon betroffen sein.

„Wir wollen bestimmte kognitive Prozesse verstehen, die bei Parkinson-Patienten und im Alter gestört sind“, sagt Betts. „Unser Fokus liegt dabei auf dem instrumentellen Lernen, der belohnungs-basierten Entscheidungsfindung und der Gedächtniskonsolidierung.“ Dazu werden Studien mit vier verschiedenen Gruppen durchgeführt: junge gesunde Erwachsene im Alter von 18 bis 25 Jahren, ältere gesunde Erwachsene im Alter von 60 bis 75 Jahren, Parkinson-Patienten und gesunde Erwachsene mit erhöhtem Parkinson-Risiko. Es geht darum, sogenannte Prodromalmarker zu finden, also kognitive Veränderungen, die eine frühere Diagnose der Krankheit möglichst zuverlässig ermöglichen. Bekannte Prodromalmarker für Par-

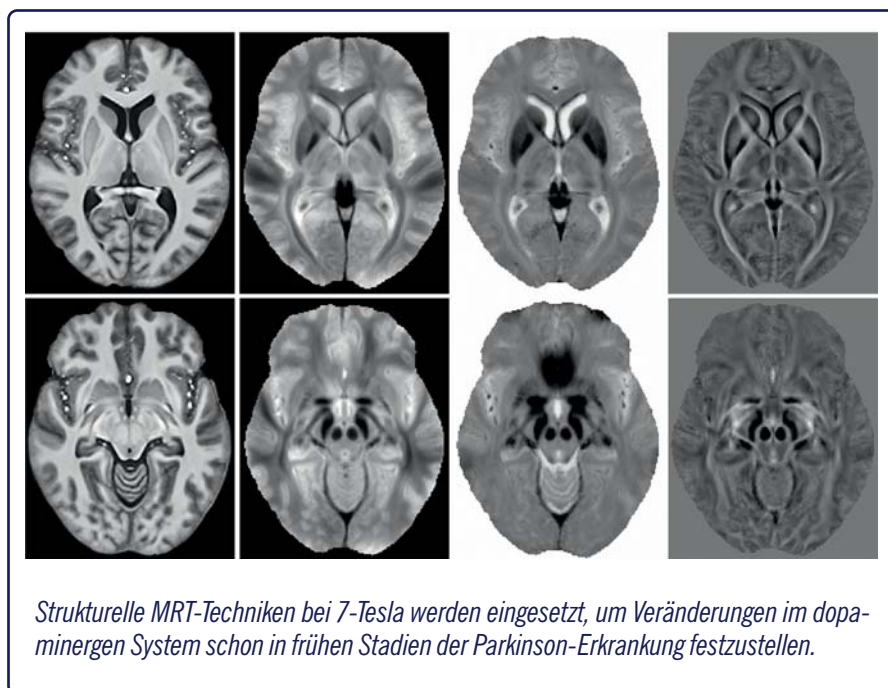
kinson sind beispielsweise ein verringerter Geruchssinn, Neigung zu Depressionen sowie eine minimale Ausprägung der motorischen Symptome der Erkrankung. Dies soll nun auch auf kognitive Marker ausgeweitet werden.

Neben der Studie zur belohnungsbasierten Entscheidungsfindung hat Frau K. noch an einer weiteren Studie teilgenommen, bei der es um die Gedächtniskonsolidierung, also die Übertragung von Informationen ins Langzeitgedächtnis, ging. Dabei wurden ihr zweierlei verschiedene Arten von Bildern gezeigt,

einige mit Indoor- und andere mit Outdoor-Motiven. Diese Bilder sollte sie nun in die beiden Kategorien einordnen. „Die Bilder sind teilweise emotional negativ und teilweise neutral geprägt“, erzählt Betts. „Wir haben herausgefunden, dass junge Erwachsene im Erinnern der emotional negativen Bilder besser sind als die älteren Erwachsenen.“ Bei den neutralen Bildern gab es keine Unterschiede.

Durch den Vergleich der unterschiedlichen Gruppen wollen die Forscher herausfinden,

wie die Verarbeitung von neuen Informationen bei Parkinson-Patienten und im Alter gestört ist, besonders auch im Hinblick auf das dopaminerge System. Sie nutzen dafür die Vorteile der Hochfeld-Kernspintomographie, die das Magdeburger 7-Tesla-Gerät bietet, um die Aktivierungsmuster mit möglichst hoher Auflösung aufzuzeichnen. „Unser Ziel ist es kognitive Parkinson-Symptome in früheren Phasen zu identifizieren, damit sie besser behandelt werden können“, berichtet Betts. Und er fügt hinzu: „Denn oft sind schon etwa 60 Prozent der dopaminergen Nervenzellen abgestorben, bevor die motorischen Symptome auftreten und die Krankheit diagnostiziert wird.“ Eine frühere Diagnose der Krankheit würde für die Behandlung neue Chancen eröffnen.



i

Projekt
„Handlungsmotivation in Erwartung von Neuheit“

Projektleitung
Prof. Dr. med. Emrah Düzel
Prof. Dr. rer. nat. habil. Oliver Speck

Gibt es Lern-Gene?

Ein Selbstversuch: 40 Seiten Fragebögen

Ich komme in den abgedunkelten Raum herein, die Tische an den Längsseiten sind mit Computern bestückt. Freundlich werde ich von Timo und Julian begrüßt. Die beiden führen heute die Tests mit mir durch. Julian beginnt und nimmt mich mit zum Blutabnehmen. Es ist nur ein kleiner Pieks und 30 Milliliter Blut sind schnell

abgezapft. Später wird das Blut auf bestimmte Genvarianten hin untersucht.

Zurück im Testraum beginne ich damit, psychometrische Fragebögen auszufüllen. Es geht darum, etwas über die Persönlichkeit des Probanden herauszufinden. Dann beginnen wir mit den Computertests. Nacheinander werden mehrere Wörter auf dem Bildschirm erscheinen, die ich mir merke.

Anschließend schreibe ich alle Wörter, die mir noch einfallen, auf ein Blatt Papier. Hier geht es also um meine Gedächtnisleistung.

Die Übung ist vorbei und schnell schreibe ich alle Wörter auf, die mir noch im Gedächtnis geblieben sind. Es sind weniger, als ich erwartet hätte. Die Übung wird wiederholt. Von der ersten Wortreihe werde ich bestimmt noch Nächte lang träumen, so tief habe ich sie mir eingepägt.

Von Fragebögen zu Fraktal-Bildern

Auf dem Computerbildschirm werden gleich nacheinander vier verschiedene Bilder erscheinen. Nach jedem Bild kommt ein Kreis und ich muss entscheiden, ob er auf der linken oder der rechten Seite ist. Soweit so gut, das klingt bisher noch nicht allzu kompliziert. Doch die Hauptaufgabe kommt erst noch. Ich muss immer entscheiden, ob ich drücke, wenn der Kreis erscheint, oder nicht drücke. Denn zu jedem Bild gehört eine Bedingung, die ich über Ausprobieren herausfinden soll. Ich muss also herausfinden, welche Bedingung zu welchem Bild gehört, damit ich den größtmöglichen Gewinn erzielen kann.



Vor dem Versuch: Anni Richter erklärt der Probandin, worauf es im Experiment ankommt.

lernen
Fragebogen
merken
Wortreihe **Gedächtnis**
Proband **Test**
Verhalten

Nach vier Durchgängen à acht Minuten habe ich es geschafft. Insgesamt habe ich 13,50 Euro gewonnen.

Die Auflösung

Während der zwei Tage habe ich viele verschiedene Testungen gemacht, doch worum geht es eigentlich in den Experimenten?

Durch meine Teilnahme als Probandin bin ich Teil der Neurogen-Kohorte geworden. Dabei wurden etwa 740 junge, gesunde Erwachsene im Alter von 18 bis 35 Jahren getestet. Das Projekt beschäftigt sich mit dem Einfluss, den Belohnung und Bestrafung auf kognitive Funktionen haben und inwiefern dies in unseren Genen verankert ist. Besonderes Augenmerk wird dabei auf Gene gelegt, die für die neuronale Kommu-

nikation, zum Beispiel mit dem Neuromodulator Dopamin, zuständig sind, und von denen es unterschiedliche Varianten in der Bevölkerung gibt. Doch über 700 Leute, das ist ganz schön viel. Warum also mussten so viele Probanden getestet werden?

„Das liegt eben daran, dass wir die Probanden auch hinsichtlich genetischer Einflüsse auf diese Funktionen untersuchen“, erklärt Anni Richter, Doktorandin in dem Projekt. „Und bei solchen komplexen Merkmalen, wie beispielsweise bestimmten kognitiven Eigenschaften, muss man davon ausgehen, dass es zwar erhebliche genetische Faktoren geben kann, der Effekt jedes einzelnen beeinflussenden genetischen Markers aber vermutlich gering ist. Um ein aussagekräftiges Ergebnis zu bekommen, brauchen wir daher eine große Anzahl an Personen.“

Durch diese Testungen können Verhaltensauffälligkeiten und kognitive Fähigkeiten erforscht werden. Bei den psychometrischen Fragebögen gibt es zwei Kategorien: belohnungsassoziierte und persönlichkeitsassoziierte Fragebögen. „Dabei geht es beispielsweise darum, wie sehr jemand von Belohnung abhängig ist, wie extrovertiert oder introvertiert oder wie offen für neue Erfahrungen“, erklärt Richter.

Interessanterweise gelten einige der hier identifizierten verhaltensrelevanten Gene als Risikofaktoren für das Auftreten von psychiatrischen Erkrankungen wie Autismus, bipolare Störung oder Schizophrenie. Doch die Genvariante allein entscheidet nicht über Gesundheit oder Krankheit, denn diese entstehen durch komplexe Wechselwirkung der Gene mit der Umwelt.

Der Computertest hat Aufmerksamkeit, Gedächtnis und Exekutivfunktionen untersucht. Zu den Exekutivfunktionen gehören zum Beispiel das Planen, Initiieren und Kontrollieren von Handlungen oder das logische Denken. Werden diese drei Elemente der Studie zusammengebracht, kann ein Zusammenhang zwischen unserem Verhalten und unseren Genen hergestellt werden.

i

Projekt

„Genetische Einflüsse auf die Modulation von Aufmerksamkeit und Gedächtnis durch Belohnung und Bestrafung“

Projektleitung

Dr. med. Dr. rer. nat. Björn Hendrik Schott
PD Dr. rer. nat. Constanze Seidenbecher
Prof. Dr. med. Martin Zenker

Lernen mit Aha-Effekt

Jeder kennt dieses Gefühl eines plötzlichen Geistesblitzes. Zuerst war alles ganz unverständlich, doch plötzlich wurde es klar: ein Aha-Erlebnis. Ganz unmittelbar ist die Einsicht da. Haben Aha-Erlebnisse etwas mit Motivation zu tun und bringen sie Gedächtnisvorteile? Darum geht es in dem Projekt von Prof. Alan Richardson-Klavehn und Björn Schott. Fallen Aha-Erlebnisse leichter, wenn man Informationen in bekannte Schemata einsortieren kann, und woher kommt der Belohnungseffekt, den der Aha-Moment mit sich bringt? „Informationen, die in zuvor existierende Schemata passen, werden schneller konsolidiert, also ins Langzeitgedächtnis übernommen“, erklärt Björn Schott. „Diese Informationen werden später auch besser erinnert.“

Zur Untersuchung der Aha-Erlebnisse werden Versuche mit gesunden Probanden durchgeführt. „Wir vermuten, dass Aha-Erlebnisse eine intrinsische Belohnung sind“, berichtet Schott. Das bedeutet, dass bei einer plötzlichen Erkenntnis der Neuromodulator Dopamin ausgeschüttet wird und

somit die Information, die zu dem Aha-Erlebnis geführt hat, später besser erinnert werden kann.

Einer der Versuche besteht aus einer Aufgabe, bei der Wörter in ein Schema gebracht werden müssen. Drei Wörter sind

„Manchmal wird das gemeinsame Wort direkt angezeigt, manchmal hatten die Probanden Zeit, selber auf die Lösung zu kommen“, berichtet Jasmin Kizilirmak, die die Studien durchführt. Am darauffolgenden Tag wird die Erinnerungsleistung überprüft, indem die Aufgaben noch einmal gelöst werden sollen.

Anna sitzt vor dem Computerbildschirm. Sie nimmt an diesem Experiment als Probandin teil. In ein paar Sekunden werden die ersten drei Wörter vor ihr auftauchen, zu denen sie ein gemeinsames ergänzendes Wort finden muss. Manieren, Tennis, Decke. Angestrengt denkt Anna nach. Was für ein Wort könnte es sein? 30 Sekunden lang hat sie Zeit auf die Lösung zu kommen. Auf einmal fällt es ihr ein: Tisch. Es passt zu jedem der Wörter. Tischmanieren, Tischtennis, Tisch-

decke. Die Frage, ob es für sie ein Aha-Erlebnis war oder nicht, ist für Anna einfach zu beantworten: eindeutig. Das Gefühl der Freude verschwindet auch erst wieder, als sie vor den nächsten drei Wörtern sitzt und nicht auf die Lösung kommt. Essig, Silber, Kreide. Anna überlegt, doch

Rätsel

Tennis Manieren Decke <hr/> ?	Lösung Tennis Manieren Decke <hr/> Tisch
--	---

Worträtsel mit Aha: Welches Wort ergänzt Tennis, Manieren und Decke?

sie kommt einfach nicht auf ein gemeinsames Wort. Zu schnell sind die 30 Sekunden um und die Lösung erscheint auf ihrem Bildschirm: Tafel. Jetzt wird es Anna klar: Tafelessig, Tafelsilber, Tafelkreide. Kopfschüttelnd fragt sie sich, warum sie da nicht selbst drauf gekommen ist.

Bei einem weiteren Experiment geht es nicht um Wörter, sondern um Bilder, doch das Prinzip ist ähnlich. Die Probanden bekommen Schwarz-Weiß-Bilder zu sehen, die allerdings so verändert wurden,

dass schwierig zu erkennen ist, was auf ihnen abgebildet ist. Nun müssen sie versuchen, herauszufinden, was auf den Bildern zu sehen ist. Lösen sie die Aufgabe in einer bestimmten Zeit nicht, wird das Ergebnis angezeigt. „Bei diesem Experiment konnten wir eine Verbesserung der Erinnerungsleistung feststellen, wenn Probanden beim Lösen oder Zeigen der Lösung ein Aha-Erlebnis berichteten“, erklärt Kizilirmak.

Eine spannende Frage für die Forscher ist, ob die Erinnerungsleistung besser

wird, wenn man selber auf das Ergebnis kommt oder wenn das Ergebnis schon vorgegeben wurde – das Aha-Erlebnis also „aus zweiter Hand“ stammt.

Anna ist mittlerweile in der letzten Runde des Experiments angekommen. Ein letztes Trio an Wörtern erscheint, dieses Mal direkt mit der Lösung. Hälfte, Erschütterung, Wäsche – Gehirn! Morgen beim Erinnerungstest wird sich herausstellen, an wie viele der Aufgaben sie sich erinnern wird und die Rätsel wieder lösen kann.

Erlernete > vergessene Erkenntnis-Lösung



Wo sitzt die Erkenntnis im Gehirn?



Projekt

„Hippokampale funktionelle Konnektivität während episodischer Gedächtnisbildung beim Menschen: Einfluss von belohnungs- und salienzassozierten dopaminergen Hirnarealen, Neuheit und Schema-abhängiger episodischer Distinktheit“

Projektleitung

Prof. Dr. Alan Richardson-Klavehn
Dr. med. Dr. rer. nat. Björn Hendrik Schott

Draht im Kopf – auf der Suche nach neuen Parkinson-Therapien

Dopamin ist ein wichtiger Modulator vielfältiger Hirnaktivitätsprozesse. Der Botenstoff wird in spezialisierten Nervenzellen der Basalganglien produziert. Wegen ihrer dunklen Färbung wird diese Region als Substantia nigra bezeichnet. Wenn diese Nervenzellen absterben, herrscht im Gehirn ein chronischer Mangel an Dopamin, der für die schwerwiegenden Symptome der Parkinson-Erkrankung verantwortlich ist. Das typische klinische Bild sind Patienten mit nach vorn gebeugter Haltung, die sich nur in Trippelschritten bewegen und die Bewegung der Hände und Finger schwer oder gar nicht koordinieren können. Während viele Patienten durch eine medikamentöse Behandlung mit Levodopa, einer Vorstufe von Dopamin, oder eine Tiefenhirnstimulation im subthalamischen Kerngebiet (STN, siehe auch S. 16/17) symptomfrei sind, gibt es auch Parkinson-Patienten, die von diesen etablierten Verfahren wenig oder gar nicht profitieren. Die Muskeln dieser Patienten können so stark verkrampfen, dass es zu Schwierigkeiten beim Gehen und Sprechen kommen kann. Das kann sogar soweit führen, dass der Patient erstarrt und umfällt, sobald man ihn berührt. Viele Patienten leiden sehr stark unter dem sogenannten „Freezing“, das heißt, sie können nicht starten, wenn sie loslaufen wollen. Einige von ihnen haben auch kognitive Symptome, die von Konzentrationsproblemen bis zu Demenz reichen können. Um diesen Patienten zu helfen, entwickeln und testen die Neuro-

logen und Wissenschaftler um Hans-Jochen Heinze neue Stimulationsverfahren, die an anderen Hirnregionen ansetzen.

Ein solcher neuer Ansatz ist die Stimulation des Pedunculopontinen Nucleus, kurz PPN. Das ist ein sehr kleines Kerngebiet im Mittelhirn, was in der Nähe der Substantia nigra liegt und über Dopamin in seiner Aktivität gesteuert wird. Es kann über einen externen Hirnschrittmacher mit niedriger

Frequenz stimuliert werden, wodurch die Hirnfunktion der Patienten normalisiert werden soll. Der PPN ist unter anderem mit dafür verantwortlich, dass wir uns fortbewegen können. Während frühere Studien vor allem die motorischen Funktionen dieses Kerngebietes untersucht haben, zeigen neue Erkenntnisse, dass der PPN auch an höheren Hirnfunktionen mit beteiligt ist, wie z.B. dass wir denken und uns motivieren können. In diesem Projekt widmen sich die Ärz-



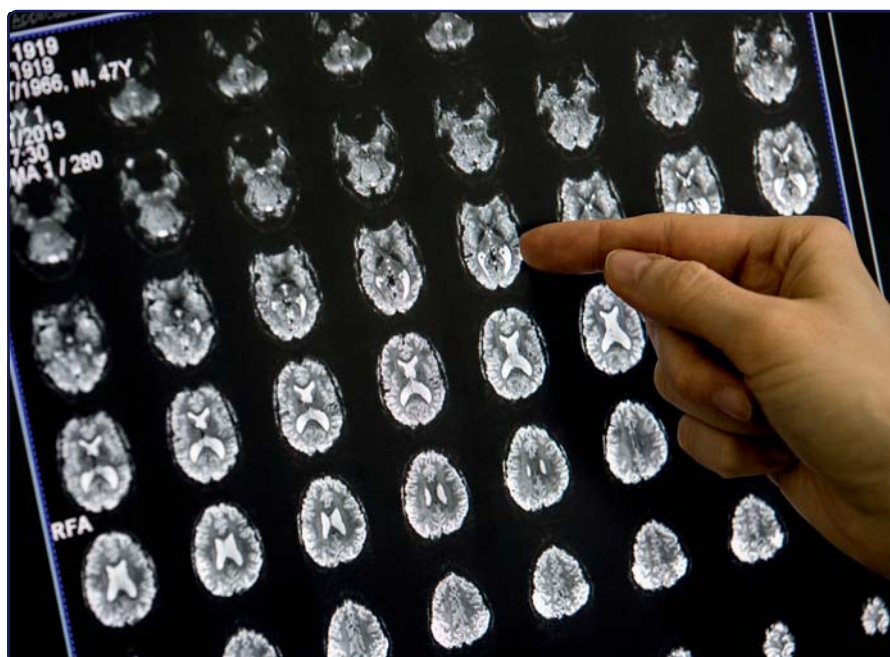
Im OP - Chris Kluge (2.v.l.) mit Mitarbeitern und Kollegen aus der Neurologie und dem LIN.

te und Wissenschaftler der kognitiven Seite und gehen der Frage nach, ob der PPN auch an der Kodierung motivierten Verhaltens und an der Aufmerksamkeitssteuerung beteiligt ist. Zu den kognitiven Funktionen des PPN gehört zum Beispiel, dass wir akustische und visuelle Reize miteinander verbinden und auf ein Ereignis beziehen können, die so genannte multisensorische Integration. Ein typisches Beispiel dafür ist der Bauchrednereffekt: Wir assoziieren eine Stim-

me zu einer Puppe, obwohl die Stimme möglicherweise von woanders her kommt.

Die Implantation der Elektroden geschieht in der stereotaktischen Neurochirurgie. Nach der Operation haben die Patienten an Messungen mittels modernster bildgebender und elektrophysiologischer Verfahren teilgenommen, um die Wirkungsmechanismen der Stimulation zu erforschen. Erschwerend ist jedoch, dass das Zielgebiet im Gehirn sehr

klein ist und dass nur ganz ausgewählte Patienten stimuliert werden können. Die PPN-Stimulationstherapie führte bei ihnen zu kürzeren Reaktionszeiten in einfachen Aufgaben und zu Veränderungen in der Aufmerksamkeit. Hans-Jochen Heinze resümiert: „Wir haben bei den Patienten gesehen, dass der PPN für bestimmte Aspekte der Aufmerksamkeit zuständig ist, und dass gesteigerte Aufmerksamkeit ein möglicher Mechanismus zur Verbesserung von Bewegung und Gang bei Parkinsonpatienten sein kann. Da einige der Patienten während der Stimulation aber auch deutliche Nebenwirkungen hatten, werden wir das Projekt so nicht fortführen sondern nach alternativen Verfahren suchen“.



Rätsel Gehirn - Schnittbilder eines Patienten aus dem 7 Tesla-Tomographen.

i

Projekt

„Bewerten, Explorieren und Handeln:
Die Rolle des PPN“

Projektleitung

Prof. Dr. med. Hans-Jochen Heinze
Prof. Dr. med. Jürgen Voges
Dr. med. Christian Kluge

Die Habenula: eine kleine Struktur "zügelt" motiviertes Verhalten

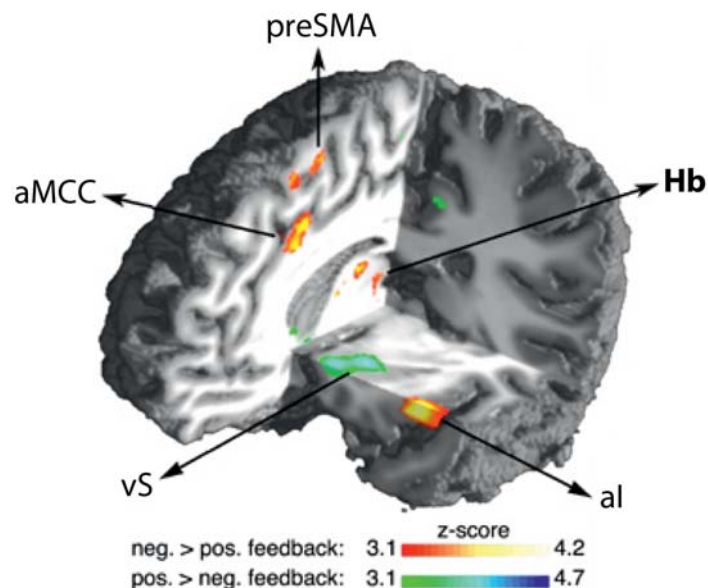
Das menschliche Gehirn sorgt dafür, dass wir unser Verhalten flexibel anpassen können. Wie präzise lässt sich im Hirn lokalisieren, welche Strukturen daran beteiligt sind?

Ein kleiner Teil des Gehirns – er ist nur wenige Millimeter groß – hat es Markus Ullsperger besonders angetan: die Habenula. Im Lateinischen bedeutet das Wort Zügel, weil sie von der Seite betrachtet einem Zügel ähnelt. Warum ist gerade dieser Teil so interessant? Die Habenula kontrolliert das Ausschütten der Botenstoffe Serotonin und Dopamin, die unser Verhalten maßgeblich beeinflussen. „Mich interessiert das flexible adaptive Verhalten von Menschen, wie sie auf bestimmte Probleme beim Erreichen ihrer Ziele reagieren. Wenn wir ein bestimmtes Ziel verfolgen, kann es sein, dass wir Fehler machen und daraufhin negative Rückmeldungen bekommen“, so Ullsperger. Er vermutet, dass die Habenula an der Verarbeitung von negativen Handlungsergebnissen beteiligt ist.

„Als wir angefangen haben, hat mich interessiert, welches Netzwerk dort involviert ist: Wie bewertet das Gehirn es, wenn wir Fehler machen und wo sendet es diese Information hin? Die Habenula war in diesem Zusammenhang noch nicht berücksichtigt.“ Bei der Untersuchung

der Habenula wird das Gehirn stimuliert, indem der Proband eine Aufgabe lösen muss. „Damals bei unserem ersten Experiment haben wir versucht, Unsicherheit bei dem Probanden zu verursachen, sodass er eine Rückmeldung von uns braucht.“ Die Probanden sahen zwei Bälle auf dem Computerbildschirm, die

unterschiedlich schnell zur gegenüberliegenden Seite flogen. Nach der Hälfte des Bildschirms verschwanden die Bälle. Die Personen sollten sagen, welcher Ball zuerst auf der anderen Seite angekommen ist. Den Schwierigkeitsgrad kann man bei dem Experiment beliebig steigern und verursacht damit immer mehr Unsicher-



Ein Netzwerk aktivierter Hirnregionen bei der Handlungsüberwachung. **Hb**: Habenula, **al**: anteriore Insel, **vS**: ventrales Striatum, **aMCC**: anterior midcingulate cortex, **preSMA**: präsupplementärmotorisches Areal (modifiziert nach Ullsperger & von Cramon, *J Neurosci*, 2003).

heit beim Schätzen, sodass die Probanden auf eine Rückmeldung wie „richtig geschätzt“ oder „falsch geschätzt“ angewiesen sind, die ihnen auf dem Bildschirm eingeblendet wird. So konnte das Team erste Ergebnisse veröffentlichen.

Bei dem Projekt, an dem Ullsperger seit Herbst 2013 forscht, arbeiten die Wissenschaftler mit Schmerzreizen, um negative Konsequenzen des Handelns im Experiment zu simulieren. Die Habenula hilft dem Menschen, diese Schmerzreize zu vermeiden. Um sich ein Bild von den beteiligten Hirnregionen zu machen, wird der Patient in ein Hochfeld-MRT mit 7-Tesla Feldstärke geschoben. Am Fuß haben die Forscher kleine Elektroden befestigt, die einen elektrischen Impuls an den Patienten senden. „Am Fuß deshalb, damit die Elektrizität so weit wie möglich vom Magnetfeld des MRT entfernt ist“, berichtet Oliver Speck. Damit vermeidet man Störungen während der Messung. Um sich vorher darüber im Klaren zu sein, welcher Patient wie empfindlich ist, testen die Forscher die Schmerzschwelle. Anhand dieser bestimmen sie den maximalen Stromwert, der dem Patienten zugeführt werden darf.

Aktuell versuchen Ullsperger und sein Team, sogenannte Lokaliser zu entwickeln. Darunter versteht man Versuchsprotokolle, die diese Gehirnregionen noch

genauer lokalisieren können. Denn das MRT bildet immer die Aktivitäten des gesamten Gehirns ab, sodass die Forscher filtern müssen, welche Aktivität auf dem Bild für sie wichtig ist. Das Team um die zwei Doktoranden und eine wissenschaftliche Mitarbeiterin beabsichtigt, die Aktivität der Habenula damit einzeln darstellen zu können. Sie wurden dafür von zwei Experimenten inspiriert, welche an Ratten und an Mäusen durchgeführt wurden: Im Ersten greifen sie den Tag- und Nachtrhythmus der Habenula auf. Im Zweiten trainieren sie die aversive Konditionierung von Menschen, also das Lernen durch negative Reize. Die Interaktion zwischen den Neuronen, die dabei entsteht, bildet ein Netzwerk im Gehirn.

Doch damit geben sich die Forscher noch nicht zufrieden. Ein weiterer Ansatz: Über diffusionsgewichtete Bildgebung der Nervenbahnen wollen sie die einzelnen Faserverbindungen nachweisen, die sich im Gehirn bilden.

In der nächsten Projektphase soll es dann um die Rückkopplung bei den Patienten gehen. Was passiert in meinem Gehirn, wenn ich eine negative Rückmeldung bekomme? Da der Stand der Wissenschaft bei depressiven Patienten schon weit fortgeschritten ist, kann an ihnen am besten gezeigt werden, was genau geschieht. „Bei der Habenula geht es

wahrscheinlich um viel mehr, als nur um die Funktionen, die wir bereits kennen“, so Ullsperger. Insgesamt bildet sie offenbar eine Schlüsselstruktur für motiviertes Verhalten.

i

Projekt

„Die Habenula und motiviertes Verhalten des Menschen“

Projektleitung

Prof. Dr. rer. nat. habil. Oliver Speck
Prof. Dr. med. Markus Ullsperger

Wie Sinne und Werte im Gehirn zusammenwirken

Wir brauchen sie, bevor wir beschließen, eine Sprache zu lernen. Wenn wir uns ehrenamtlich engagieren, ist sie eine Voraussetzung. Wir könnten all die alltäglichen Aufgaben nicht eigenständig erledigen, wenn sie nicht wäre: unsere Motivation. Doch wie entsteht diese eigentlich und warum ist sie bei dem einen mehr, beim anderen weniger ausgeprägt? Mit diesen Fragen beschäftigt sich der Neurobiologe Frank Ohl.

„Die Motivationsforschung ist traditionell eher ein Gebiet der Psychologie und Verhaltensforschung. Das Besondere in unserem Sonderforschungsbereich ist, dass wir die verschiedenen Fachdisziplinen, die sich mit der Erforschung der Motivation im Gehirn beschäftigen, zusammenführen.“ Mediziner, Neurobiologen, Psychologen, Biologen und Biochemiker arbeiten hier, um interdisziplinär zu erforschen, wie Gehirne funktionieren.

In seinem Projekt widmet sich Frank Ohl dem Zusammenspiel von zwei unterschiedlichen Systemen im Gehirn. Zum einen wird unsere Wahrnehmung über die sensorischen Systeme gesteuert. Zum anderen bestimmen die sogenannten Verstärker-evaluierenden Systeme, wie wir aus positiven oder negativen Rückmeldungen unser Verhalten optimieren. Frank Ohl veranschaulicht: „Wir können unser Verhalten verändern. Bestimmte Verhaltensweisen führen zu Effekten, die auf uns zurückwirken. Wenn wir erfolgreich

waren, erleben wir positive Emotionen. Das ist die positive Verstärkung. Bei Misserfolg erleben wir Enttäuschung. Das ist eine negative Verstärkung.“

Wie interagieren beide Systeme nun miteinander bei unterschiedlich motiviertem Verhalten und was passiert während des Erlernens dieses Verhaltens? Ändern sich die funktionellen Verbindungen zwischen Hirnregionen mit dem Grad der Motivation? Um diese Fragen zu beantworten, erkunden die Forscher die Verarbeitung der Sinneseindrücke und erforschen, wie sich Belohnung und Bestrafung auf diese Verarbeitungspro-

zesse auswirken. Die Wüstenrennmaus eignet sich besonders gut für dieses Projekt, denn sie kann komplexe akustische Signale unterscheiden und auch schwierige Aufgaben bewältigen. Die Forscher erhoffen sich Aufschluss darüber, wie die Maus das Gehörte verarbeitet und in eine Verhaltensstrategie übersetzt.

Während des Versuchs sitzt die Maus in einer Shuttlebox, bestehend aus zwei Kammern, die durch eine kleine Hürde voneinander getrennt sind. Hört die Maus einen Ton, soll sie über die Hürde in die andere Kammer springen. Läuft sie nicht los, be-





Eine Maus lernt, nur auf bestimmte Töne über eine Hürde zu springen (oben). Im SPECT-Scanner (Single-Photon Emission Computer Tomograph) können durch Lernen verursachte Veränderungen in der Durchblutung des Mäusegehirns sichtbar gemacht werden (unten).

merkt sie einen leichten elektrischen Reiz an ihren Füßen. Gleichzeitig werden die elektrischen Signale des Gehirns und Veränderungen in seiner Durchblutung gemessen. „Wir versetzen die Tiere in ganz bestimmte Situationen, in denen sie etwas lernen können und eine Motivation ausbilden“, erläutert Prof. Ohl.

Die Wissenschaftler untersuchen auch, welche Gene und Proteine an der Ausprägung des Verhaltens beteiligt sind. Hierzu arbeiten sie zudem mit Hausmäusen. Aber warum gerade die Hausmaus? „Das kommt daher, dass sie einen sogenannten Modellorganismus in der Biologie darstellt. Mittels rekombinanter DNA-Technik können wir das Genom der Mäuse verändern und zum Beispiel Mäuse züchten, die ein bestimmtes zusätzliches Gen haben oder bei denen eines abgeschaltet wird“, so Ohl.

Die Wissenschaftler untersuchen mit diesen Ansätzen, wie Wahrnehmung, Reizbewertung und Handlungen miteinander interagieren. Diese Wechselwirkung ist eine zentrale Funktion, welche dem Lernen zu Grunde liegt. Ein spannendes Forschungsfeld, bei dem man staunt, dass selbst kleine Nagetiere motiviert werden können, Neues zu lernen.

i

Projekt

„Interaktion sensorischer und Verstärker-evaluierender Systeme beim auditorischen Lernen“

Projektleitung

Prof. Dr. rer. nat. Frank W. Ohl

Vom Hören zum Handeln

Im Alltag strömen ständig Geräusche auf uns ein. Klingelnde Telefone, klackernde Schuhe, hupende Autos, schlagende Türen, plaudernde Kollegen – manche davon, wie das Telefonklingeln, können eine wichtige Bedeutung für uns haben und erfordern unmittelbar eine Entscheidung, nämlich das Gespräch anzunehmen oder abzulehnen, während andere Geräusche getrost ausgeblendet werden können. Das Hören ist ein besonders wichtiger Sinn für unser Handeln. Die Hörrinde im Gehirn verarbeitet deshalb nicht nur isoliert die Töne, sondern ebenso auch neuronale Motivationszustände, prozedurale und kognitive Aspekte des Handelns, die im Zusammenhang mit dem Hören stehen.

Michael Brosch und Henning Scheich beschäftigen sich in ihrem Projekt mit der Frage, wie so unterschiedliche Aspekte einer Aufgabe – etwas hören, eine Entscheidung treffen, eine Handlung durchführen, dabei motiviert sein und am Ende eventuell eine Belohnung für die richtige Reaktion erhalten – in den neuronalen Aktivierungsmustern in der Hörrinde kodiert werden können.

Um diese Zusammenhänge zwischen Hören, Handeln und Motivation und der Einspeicherung ins Gedächtnis besser zu ver-

stehen und mit den komplizierten Verschaltungen der Nervenzellen in Verbindung zu bringen, wird ein Tiermodell benötigt, das dem Menschen so ähnlich wie



Löst gern knifflige Aufgaben: Langschwanzmakake

möglich ist. Langschwanz-Makaken sind dafür gut geeignet, weil sie die komplizierten Aufgaben gut erlernen können und uns

Menschen näher sind als zum Beispiel Ratten oder Mäuse.

Was geschieht nun im Versuch? Der Makake hört einen Ton, woraufhin er einen Schalter anfassen soll. Wenn er richtig reagiert hat, bekommt er eine Belohnung. „Wir wollen herausfinden, was im Gehirn passiert, wenn die Töne gehört werden und dann die Aufgabe dazu durchgeführt wird“, erzählt Brosch. Durch sehr feine Elektroden, die ins Gehirn eingeführt werden, können die Signale bestimmter Nervenzellen in der Hörrinde gemessen werden. So kann überprüft werden, wie diese Zellen während der Aufgaben reagieren.

Während des Versuchs wird die Aufgabenstellung variiert. Bei einer Aufgabe kann der Makake den Ton selbst auslösen, um die Belohnung zu erhalten. Dadurch kann er den Zeitpunkt des Handelns und damit auch den Zeitpunkt der Belohnung selbst bestimmen. „Uns interessiert jetzt, ob sich die Verarbeitung in der Hörrinde verändert, wenn er die Verrichtung der Aufgaben vorhersagen kann“, erzählt Brosch. Bei einer anderen Aufgabe bekommt das Tier direkt nach dem Ton die Belohnung, ohne etwas dafür tun zu müssen. In der Auswertung können die Signale der Elek-

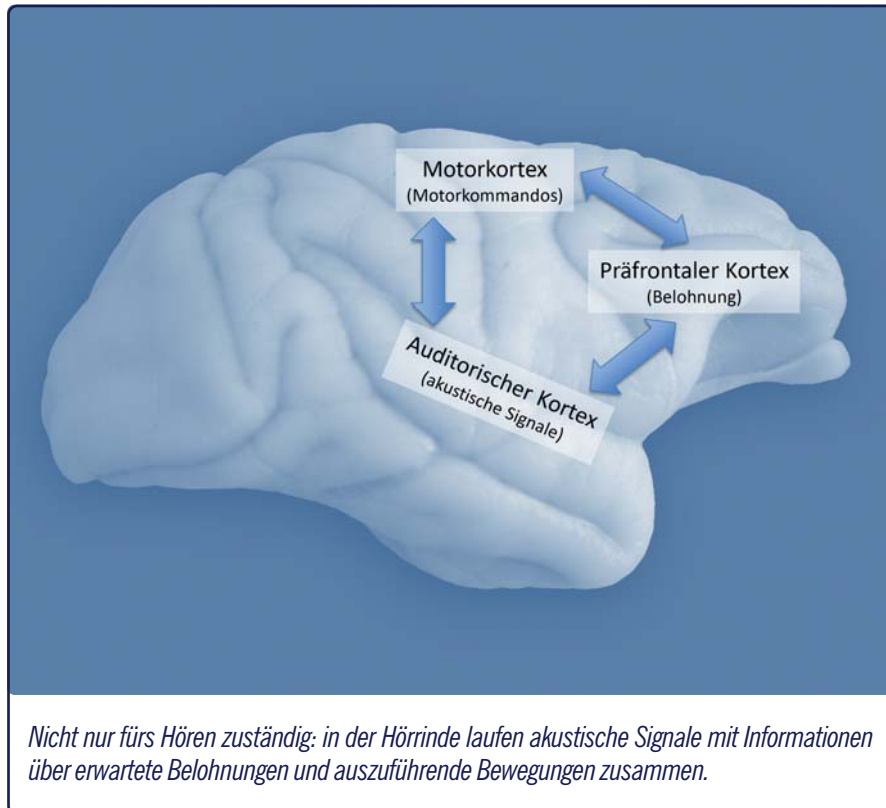
troden miteinander verglichen werden, um zu untersuchen, wie die Kopplung von Hören, Handeln und Belohnung im Erregungsmuster der Nervenzellen repräsentiert wird.

In den Versuchen wird auch untersucht, wie sehr die Belohnung mit in den Lernerfolg hineinspielt. Wenn das Tier die Ak-

tion ausführt, erwartet es eine Belohnung, denn dies hat es im Laufe des Versuches gelernt. „Die Frage ist, ob eigenes Handeln auf den Ton folgt und belohnt wird oder ob der Ton nur die Belohnung anzeigt“, erklärt Brosch. Daher soll nun untersucht werden, ob der Affe erwartet, dass der Ton kommt oder ob der Ton nur ein Mittel zum Zweck ist, um die Belohnung zu erhalten.

Doch dieser Weg, bis die Makaken so weit sind, dass sie die Aufgaben erlernt haben, dauert ein paar Monate. In vielen kleinen Schritten werden die Tiere nach und nach an die Versuchsumgebung gewöhnt und an die Aufgaben herangeführt. „Sie durchlaufen hier eine Art Schule“, erklärt Michael Brosch. „Wir achten sehr genau darauf, dass dies für die Tiere stressfrei abläuft“, fügt er hinzu.

Der Nutzen aus diesen Experimenten liegt neben dem Erkenntnisgewinn, wie so vielfältige Informationen neuronal kodiert werden können, auch darin, aufbauend auf diesem Wissen Hirnstimulationstechniken zu entwickeln, die bei neurologischen Patienten mit Störungen im hirneigenen Belohnungssystem in der Klinik eingesetzt werden können.



Projekt

„Motivationsabhängige Konzeptbildungsprozesse im Hörcortex von Makaken“

Projektleitung

Prof. Dr. rer. nat. Michael Brosch
Prof. Dr. med. Henning Scheich

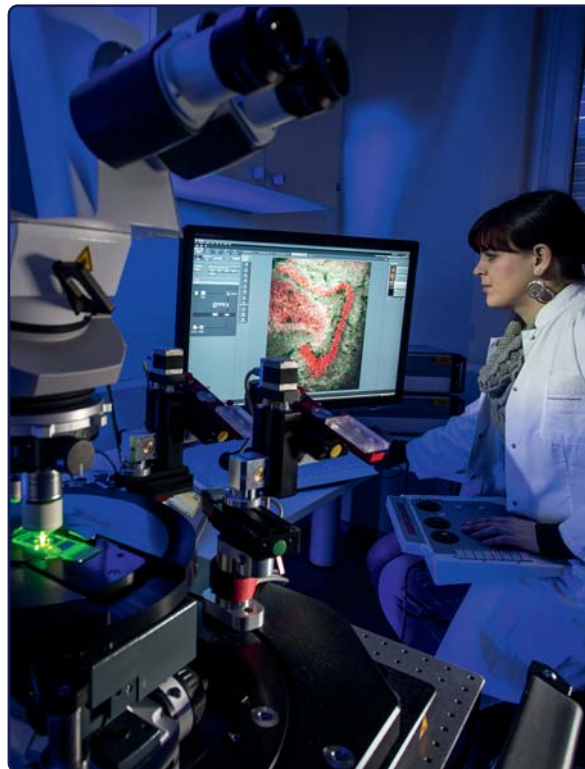
Interneurone als zelluläre Schalter für das Gedächtnis

Das menschliche Gehirn ist das komplexeste Organ, das es gibt. Es erlaubt uns, verschiedenste Umweltreize wie Gerüche, Bilder oder Töne wahrzunehmen und zu bewerten, diese Informationen dauerhaft im Gedächtnis zu speichern und später gezielt abzurufen. Die emotionale Bewertung unserer Wahrnehmungen spielt dabei eine besondere Rolle, denn sie bestimmt ganz wesentlich die Relevanz der zu speichernden Information und damit, wie gut und wie genau eine Erinnerung schlussendlich in unserem Gedächtnis gespeichert wird. Bei allen diesen Vorgängen spielen sogenannte Interneurone eine wichtige Rolle.

Diese Nervenzellen kommen in großer Zahl und Vielfalt im gesamten Gehirn vor und bestimmen die Verschaltungsmuster von Nervenzellen innerhalb einzelner Hirnstrukturen. So legen sie fest, wie Informationen von diesen Strukturen verarbeitet und gespeichert werden.

In dem Projekt wird die Bedeutung von Interneuronen bei der Wechselwirkung zwischen zwei Hirnstrukturen, der Amygdala und dem Hippokampus, erforscht. Die Amygdala (lat. für den „Mandelkern“) und der Hippokampus (lat. für das „Seepferdchen“) tragen ihre Namen aufgrund ihrer jeweiligen Form. Sie sind zudem eng miteinander verbunden. Während aber die Amygdala als das emotionale Kontrollzentrum des Gehirns gilt, integriert

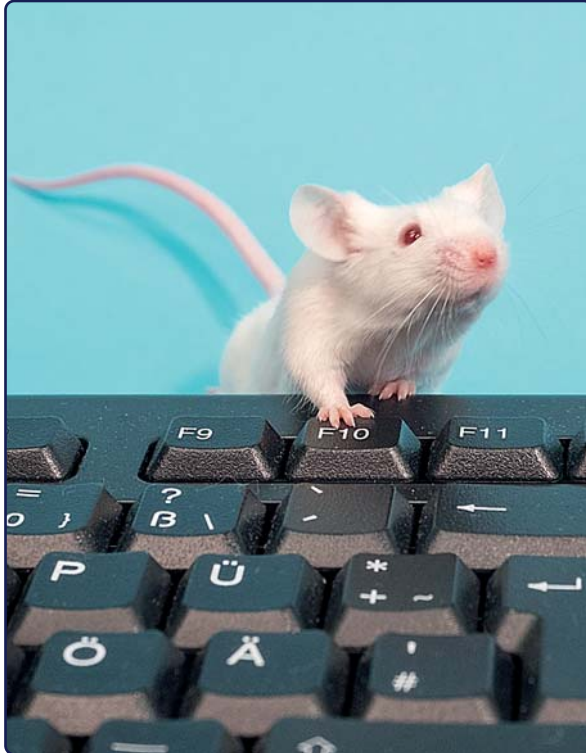
der Hippokampus verschiedene Wahrnehmungen mit bereits vorhandenen Informationen und Erinnerungen. Zusammen nehmen sie die emotionale Bewertung von Wahrnehmungen vor und tragen entscheidend



dazu bei, dass Informationen aus dem Kurzzeitgedächtnis ins Langzeitgedächtnis übertragen werden. Es wird untersucht, welchen Beitrag Interneurone in der Amygdala und im Hippokampus dazu leisten. „Diese Inter-

neurone können wie eine Art Schalter wirken“, erklärt Oliver Stork. „Sie entscheiden, was im Gedächtnis gespeichert wird und was nicht“. Die Wissenschaftler konnten zeigen, dass Interneurone nicht nur innerhalb der beiden Strukturen verschaltet sind, sondern darüber hinaus auch zu der direkten Verbindung zwischen Amygdala und Hippokampus beitragen. Welche Interneurone sind an der emotionalen Bewertung von Informationen und an der Speicherung emotionaler Gedächtnisinhalte beteiligt? Die verschiedenen Untergruppen von Interneuronen werden dazu anhand ihrer Neuropeptide und anderer biochemischer Marker klassifiziert. In speziell für diese Forschung gezüchteten Mäusen können Rezeptoren, Proteine und Signalwege in diesen Zellgruppen gezielt ausgeschaltet werden. „Die von uns untersuchten Interneurone im Hippokampus kontrollieren zum Beispiel wie stark der Kontext – also der weitere Zusammenhang der emotionalen Erfahrung – im Gehirn gespeichert wird“, erklärt Ahsan Syed Raza, der als wissenschaftlicher Mitarbeiter in dem Projekt arbeitet. „Deshalb beobachten wir sehr genau, welche Verhaltensreaktion die trainierten Tiere

zeigen, wenn sie ihre Erinnerungen in einer Umgebung abrufen, die der ursprünglichen Lernsituation gleicht.“ Die Entwicklung neuer molekularbiologischer Technologien erlaubt es Raza, Interneurone mit hoher Präzision zu



beeinflussen und ihre Aktivität genau zu kontrollieren. Der Wissenschaftler verwendet Viren als Vektoren, um kurze Stücke von Erbinformation in diese Zellen einzuschleusen und damit die Expression zelleigener Rezeptoren und Signalmoleküle zu unterdrücken. „So können wir dafür sorgen, dass diese Interneurone von einem bestimmten Neurotransmitter nicht mehr angesteuert werden oder sogar vorübergehend selbst ganz aufhören zu feuern“, erklärt Raza.

„Wenn die Funktion der Interneurone z.B. durch Stress gestört wird, kann es zu Lerndefiziten kommen“, berichtet Stork. „Wir wollen herausfinden, wie genau solche Störungen zustande kommen“. Alle im Projekt untersuchten Interneurone nutzen den Neurotransmitter GABA (Gamma-Aminobuttersäure) um die Aktivität ihrer Zielzellen zu hemmen.

In Mäusen, die aufgrund eines genetischen Defekts weniger GABA produzieren, kann daher ihre Bedeutung für die Gedächtnisbildung bestimmt werden. Es geht z.B. darum, welche Lernstrategien die Tiere anwenden. Dabei sollen sie in einer Umgebung mit verschiedenen Markierungen eine Belohnung finden, die sich

unmittelbar neben einer dieser Markierungen befindet. „Die Maus kann zwei Lösungsstrategien anwenden“, erklärt Iris Müller, die als Doktorandin in diesem Projekt arbeitet. „Sie kann sich entweder an den verschiedenen Markierungen orientieren und so eine Art Raumplan der Umgebung verwenden oder sie orientiert sich grundsätzlich nur an derjenigen Markierung, die der Belohnung am nächsten ist. Wenn wir diese eine Markierung dann verschieben, muss sich die Maus entscheiden, ob

sie lieber ihrem Raumplan folgt oder sich ganz auf die verschobene Markierung konzentriert“, fügt sie hinzu. Sind die Tiere ängstlich, so verwenden sie eher die zweite Strategie; dieses Phänomen ist besonders bei den Mäusen zu beobachten, die genetisch bedingt weniger GABA produzieren und eine aktivere Amygdala aufweisen. Parallel zu ihrer Arbeit mit den Mäusen untersucht Müller nun, ob ähnliche Mechanismen möglicherweise auch die Wahl von Lernstrategien im Menschen beeinflussen können. Die Forscher hoffen mit ihren Untersuchungen an Interneuronen Prozesse aufklären zu können, die ganz grundsätzlich unsere Gedächtnisbildung und unsere Reaktion auf emotionale Reize und Stress bestimmen. Damit wollen sie auch zu einem besseren Verständnis von Erkrankungen wie Depressionen, Angststörungen oder Demenz beitragen, die mit Veränderungen in der GABA-vermittelten Hemmung im Gehirn einhergehen.

i

Projekt

„Funktion GABAerger Interneurone des amygdalo-hippokampalen Systems in der Balance von aversiver Motivation und Verhaltensinhibition“

Projektleitung

Prof. Dr. sc. nat. Oliver Stork

Prof. Dr. rer. nat. Herbert Schwegler

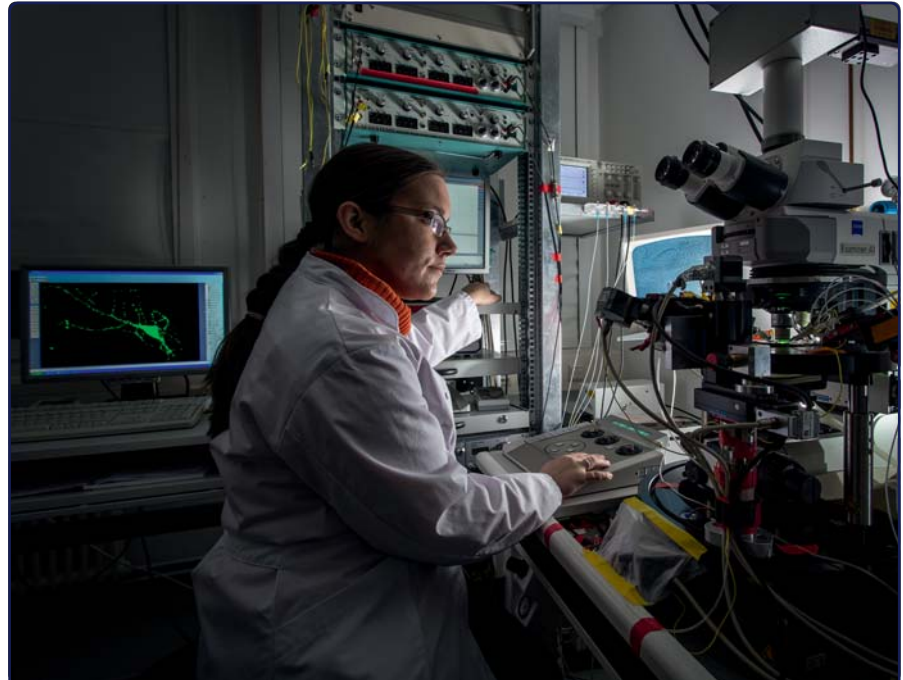
Prof. Dr. rer. nat. Rüdiger Linke

Wie entsteht Furcht?

Depressionen, Angststörungen oder traumatische Erlebnisse – oft haben Menschen ihr Leben lang mit Furchterkrankungen zu kämpfen. Umso wichtiger ist es die Mechanismen, die dahinterstecken, zu erforschen und zu verstehen. In dem Projekt „Die Rolle von BDNF für die Langzeit-Potenzierung in der Amygdala während der Furchtkonditionierung“ wird ein Protein erforscht, das eine wichtige Rolle für das Furchtgedächtnis spielt: der hirneigene Wachstumsfaktor BDNF. Unter der Leitung von Volkmarr Leßmann wird die Funktion dieses Faktors beim Lernen anhand elektro- und verhaltensphysiologischer Experimente untersucht.

BDNF steht für „Brain-derived neurotrophic factor“ (deutsch: „vom Gehirn stammender neurotropher Faktor“) und spielt besonders in der Entwicklung des Nervensystems eine wichtige Rolle – denn ohne BDNF würde sich unser Gehirn nicht richtig bilden. Der Faktor ist aber auch entscheidend an Lernprozessen und speziell an der Gedächtnisbildung beteiligt. „Wir wollen uns die Rolle von BDNF beim Erlernen und Verlernen von Furcht anschauen“, berichtet Thomas Endres, der für die verhaltensphysiologischen Experimente zuständig ist. „Woher BDNF kommt, wo es arbeitet, ob es einen Langzeit- oder Kurzzeiteffekt hat, all dies sind Fragen, denen wir nachgehen.“

Der Ausgangspunkt des Projekts liegt in Verhaltensversuchen mit Mäusen, deren



Die Doktorandin Petra Lichtecker beobachtet die BDNF-Verteilung in einem Hippocampus-Neuron unter dem Mikroskop und leitet dabei elektrische Signale aus dieser Nervenzelle ab.

Furchtgedächtnis untersucht wird. Das Erlernen von Furcht wird durch die Furchtkonditionierung erreicht. Dabei hört die Maus einen Ton, auf den ein leichter elektrischer Reiz folgt. Das natürliche Verhalten der Maus darauf ist, dass sie regungslos verharret – die Forscher nennen das Verhalten „Freezing“. Hört sie später nur den Ton, so tritt dieses Verhaltensmuster auch auf, da sie in Erwartung des elektrischen Reizes

den Ton mit Furcht verbindet. Doch diese Furcht vor dem Ton kann die Maus wieder verlernen. Wird ihr der Ton 20 bis 30 Mal ohne den elektrischen Reiz präsentiert, so wird die Freezing-Reaktion immer geringer bis der Ton keine Furcht mehr auslöst. „Das Furchtgedächtnis ist aber immer noch vorhanden“, erzählt Endres. „Wenn beispielsweise die Umgebung verändert wird, dann löst der Ton wieder Furcht aus.“



Brain-Derived Neurotrophic Factor

BDNF: ein wichtiger Wachstums- und Plastizitätsfaktor für Nervenzellen.

Wie aber kommt es, dass die gleiche Verhaltensreaktion zuerst durch die Kombination von Ton und Reiz und dann auf einmal nur noch durch den Ton ausgelöst wird? Und wie kann dies wieder verlernt werden? Was verändert sich an den Synapsen im Gehirn damit dies passiert? Mit verantwortlich dafür ist vermutlich der Wachstumsfaktor BDNF.

Um dies zu untersuchen, werden genetisch veränderte Mäuse, bei denen nur noch etwa die Hälfte des BDNFs produziert wird, getestet. Alternativ werden die BDNF-Rezeptoren im Gehirn der Mäuse durch pharmakologische

Substanzen blockiert. Führt man nun dieselben Verhaltensexperimente mit den Mäusen durch, so zeigt sich, dass diese Tiere nicht so gut lernen können. Doch wie geschehen diese Veränderungen an den Synapsen? Um diese Frage zu beantworten, messen die Forscher direkt die elektrischen Eigenschaften der Nervenzellen, und zwar in Schnittpräparaten aus dem Gehirn. „Wir wollen mit den Gehirnschnitten nachahmen, was in vivo, also im lebenden Organismus, passiert“, erklärt Susanne Meis, die diese Versuche in der Amygdala

durchführt. Dazu werden die BDNF-Rezeptoren durch Pharmaka ausgeschaltet und die Zellen durch elektrische Signale stimuliert. Dadurch kann der Einfluss von BDNF auf die Langzeit-Potenzierung der Synapsen untersucht werden. Unter Langzeit-Potenzierung versteht man die langandauernde Verstärkung der synaptischen Übertragung. Das heißt, dass mehr Aktionspotenziale entstehen, wodurch die Übertragung an den Synapsen verstärkt wird. „Bei einem BDNF-Mangel sollte die Langzeit-Potenzierung schneller wieder abklingen“, erklärt Elke Edelmann, die ähnliche LTP-Versuche im Hippocampus durchführt. „Dadurch können

Informationen nicht so gut aus dem Kurzzeitgedächtnis ins Langzeitgedächtnis abgespeichert werden.“

Um genau zu verstehen, wie das Furchtgedächtnis von BDNF abhängig ist, werden die Ergebnisse aus den Verhaltensexperimenten mit den Resultaten der elektrophysiologischen Versuche in Verbindung gebracht. Daraus kann ein Modell für das Furchtlernen und das Furchtgedächtnis entwickelt werden. Da eine Reihe von Angststörungen, wie z.B. Phobien oder posttraumatische Belastungsstörungen auf ein fehlgeleitetes Furchtlernen bzw. eine mangelnde Extinktion der Furcht zurückgeführt werden, ist eine genauere Kenntnis der zugrundeliegenden Mechanismen eine wichtige Voraussetzung für die Entwicklung neuer Therapieansätze für Patienten mit krankhaft verändertem Angstempfinden.

i

Projekt
 „Die Rolle von BDNF für die Langzeit-Potenzierung in der Amygdala während der Furchtkonditionierung“

Projektleitung
 Prof. Dr. rer. nat. Volkmар Leßmann

Auf dem Jacobsweg

Ein Blick durch die Linse des Mikroskops zeigt eine winzig kleine Welt, die mit bloßem Auge nicht zu erkennen ist. Nur wenige Mikrometer groß sind die grün leuchtenden Nervenzellen, die aus dem Gehirn der Maus stammen. Zusammen formen sie eine weit verzweigte Landschaft, die einem komplexen Straßennetz ähnelt. Dieses Netzwerk verzweigt sich deutlich feingliedriger als unser

Verkehrssystem. Eine Nervenzelle kann bis zu 10.000 Kontakte mit anderen Neuronen herstellen. Damit sie dabei nicht den Überblick verliert, sorgt der Zellkern im Inneren des Neurons für Ordnung. Er ist dafür verantwortlich, häufig genutzte „Neuronenautobahnen“ weiter auszubauen. Die wenig genutzten Nebenstraßen werden dagegen vernachlässigt.

Bei dem Projekt der Forschergruppe geht es um genau diese Kommunikation von Synapsen mit dem Zellkern. Michael Kreutz erläutert, dass Proteine aus aktiven Synapsen zum Zellkern transportiert werden. Aber wie wird dieser Transportvorgang ausgelöst und kontrolliert? Was sind das für Signale, die von der Synapse zum Zellkern weitergeleitet werden? Wie wird die Information an den Zellkern übermittelt, aus welcher Synapse die Signal-Proteine stammen? Und was fängt der Zellkern mit dieser Information an?



Gemeinsam auf dem neuronalen „Jacobsweg“ unterwegs: Michael Kreutz (3.v.l.), Anna Karpova (r.), Marina Mikhaylova (2.v.l.), und Sujoy Bera (l.)

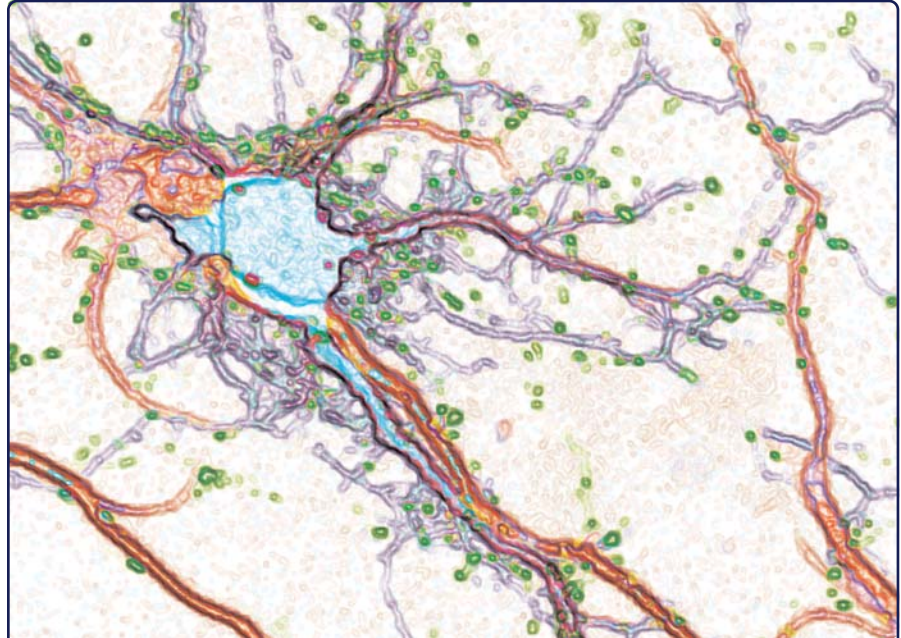
Der Zellkern steuert die Produktion von Proteinen, die für den Ausbau der Synapsen benötigt werden, von denen das ursprüngliche Signal ausging. Die Gruppe um Michael Kreutz vermutet, dass genau solche Prozesse der Bildung eines Langzeitgedächtnisses zugrunde liegen. Eine wichtige Rolle spielt hier der neuronale „Jacobsweg“, auf dem Signale aus der Synapse zum Zellkern transportiert werden. Jacob ist ein Protein, das es dem Zellkern erlaubt, Informationen aus Synapsen zu dekodieren und in genetische Information umzusetzen. Vergleichbar einem Hub, einem Drehkreuz aus der Luftfahrt, bindet Jacob verschiedene Proteine und wird so an die korrekte Stelle im Zellkern transportiert.

Das Signal, was den Transport auslöst, ist der Anstieg der Calcium-Konzentra-

tion direkt in den aktiven Synapsen, die an einem Lernvorgang beteiligt sind. Dieser Signalweg ist sehr selektiv, denn wenn die Kalziummenge in den Zellen nicht durch synaptische Aktivierung, sondern durch pathologische Vorgänge ansteigt, dann löst das Jacob-Protein im Zellkern keine plastizitätsfördernden sondern neurodegenerative Prozesse aus.

Anhand von gentechnisch veränderten Mäusen versuchen die Forscher, ihre Vermutungen über den Jacobsweg zu bestätigen. Hierzu entfernen sie das Jacob-Gen in bestimmten Hirnzellen oder Hirnregionen der Maus. Das Resultat: „In unseren Experimenten finden wir, dass die Mäuse ohne Jacob Probleme mit dem Langzeitgedächtnis haben. Die Mäuse zeigen aber auch Anzeichen von psychiatrischen Störungen und konnten sich beispielsweise nur schwer auf eine Sache konzentrieren“, erläutert Kreutz.

So geht es bei den Experimenten nicht nur darum, einem Mechanismus von Gedächtnisstörungen auf die Spur zu kommen, sondern auch um neue Ansatzpunkte für die Entstehung psychischer und neurologischer Erkrankungen zu finden. Der Jacobsweg weist den Forschern also eine neue Richtung im Verkehrsnetz der Neuronen.



Ein Aquarell neuronaler Verschaltung: Unterm Mikroskop werden aktive Präsynapsen (grün leuchtend) sichtbar gemacht

i

Projekt

„Der NMDA-Rezeptor-aktivierte Kernimport von Jacob: Ein Signalweg zur Regulation von Lern-induzierter Genexpression?“

Projektleitung

Dr. rer. nat. Michael R. Kreutz

Plastische Synapsen: Lernen mit und ohne „Fagott“

Neugierig läuft die Wüstenrennmaus durch die Box, in die sie gerade gesetzt wurde. Sie erkundet die Ecken und schnuppert an der Hürde, die die längliche Box in zwei Teile trennt. In ein paar Minuten wird ihr erstes Lernexperiment beginnen. Eine aufsteigende Tonfolge erklingt. Immer und immer wieder folgen entweder aufsteigende oder absteigende Tonfolgen. Nach einiger Zeit merkt die Maus, dass sie dem leichten elektrischen Reiz in ihrer Hälfte der Box entgehen kann, indem sie bei den aufsteigenden Tonfolgen über die Hürde auf die andere Seite der Box wechselt. Dass sie bei den absteigenden Tonfolgen sitzen bleiben soll, hat sie schnell gelernt.

So ein Lernvorgang vollzieht sich im Gehirn der Wüstenrennmaus in den Nervenzellnetzwerken und an den Synapsen, die die Neuronen verbinden. „Synapsen sind mikroskopisch kleine Kontaktstellen zwischen Nervenzellen. Um sie zu beeinflussen, verwenden wir zwei verschiedene Herangehensweisen“, erklärt Eckart Gundelfinger. „Zum Einen können wir durch Pharmaka die Synapsen akut manipulieren. Ein anderer Weg ist, Gene für Synapsenbausteine gezielt auszuschalten“, fügt er hinzu.

Bei den Verhaltensexperimenten mit den Wüstenrennmäusen werden mit Hilfe pharmakologischer Substanzen die Rezeptorsysteme im Gehirn beeinflusst, die die Lern- und Gedächtnisprozesse modulieren. „Dopamin ist ein wichtiger Botenstoff, der Synapsen in ihrer Effizienz beeinflussen kann“ erklärt Wolfgang



Neugierig: Wüstenrennmaus vor dem Experiment.

Tischmeyer: „Mit der pharmakologischen Methode können wir die Rezeptoren für Dopamin aktivieren oder auch hemmen und so die neuronalen Netzwerke modulieren.“

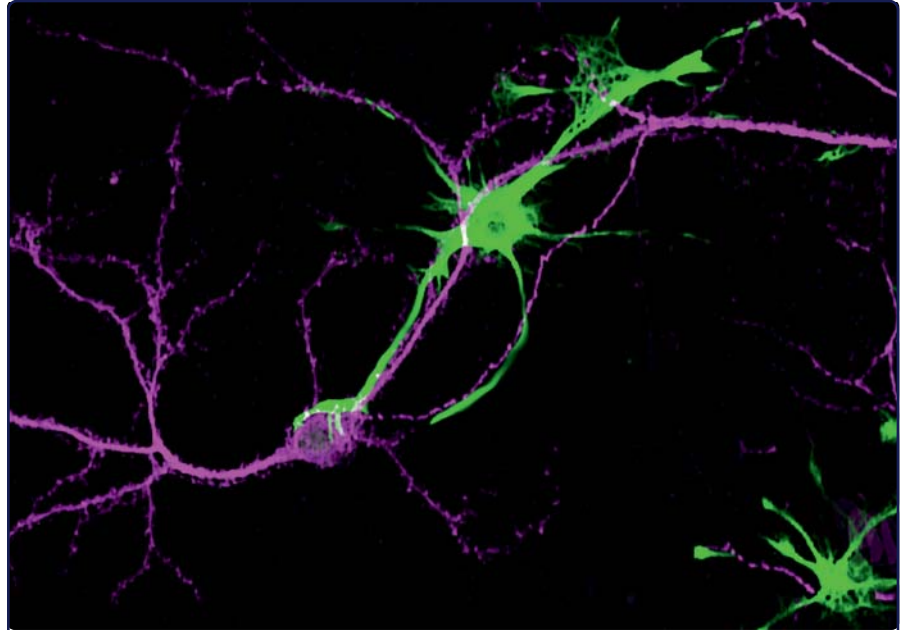
Zweiter Schwerpunkt des Projekts ist die Arbeit mit mutierten Genen, insbesondere mit dem Gen für das Protein Bassoon (deutsch: Fagott). „In den Synapsen sind mehrere Hundert verschiedene Proteine aktiv. Wir gehen davon aus, dass sie wie Solisten in einem Orchester zusammenwirken müssen, damit die Synap-

sen richtig funktionieren“, berichtet Eckart Gundelfinger. „Wir wollen untersuchen, was passiert, wenn Bassoon nicht mehr in den Synapsen vorhanden ist“. Das Protein sitzt in der Präsynapse und ist dort an der Freisetzung chemischer Botenstoffe beteiligt. Über genetische Veränderungen wurden Mäuse gezüchtet, die kein Bassoon mehr in ihren erregenden Synapsen haben. Diese Mäuse werden nun in Lern- und Verhaltensversuchen getestet. „Schritt für Schritt tasten wir uns durch immer spezifischere Verhaltensexperimente heran,

damit wir dann auf molekulare Mechanismen, die für die Gedächtnisbildung wichtig sind, schließen können“, fügt er hinzu.

Was macht das Bassoon-Protein in der Synapse? Um diese Frage zu beantworten, setzen die Forscher auf Experimente *in vitro*, also außerhalb des lebenden Organismus in einer Zellkultur. Es geht darum, Veränderungen in einzelnen Zellen zu beobachten und molekulare Prozesse an individuellen Synapsen zu analysieren. Die Erkenntnisse aus der Zellkultur können dann wieder im Tiermodell überprüft werden.

Zu Lernvorgängen tragen neben den Nervenzellen auch die Gliazellen bei, die im Gehirn in sehr großer Zahl vorkommen. „Gliazellen sind elektrisch fast inaktiv“, erklärt Daniela Dieterich. „Trotzdem sind sie entscheidend an der Informationsübertragung und -verarbeitung beteiligt.“ Sie tragen, ähnlich wie Nervenzellen, Rezeptoren für Transmitter wie beispielsweise Dopamin. Dadurch können sie durch Pharmaka so manipuliert werden, dass sich die Aktivität von Synapsen verändert. „Wir wollen in den Gliazellen dieselben Wirkstoffe verwenden wie in den Neuronen“, berichtet Daniela Dieterich. So kann untersucht werden, welche Proteine nach Dopamin-Stimulation in beiden Zelltypen neu gebildet werden und welche Auswirkungen Glia-beeinflussende Substanzen auf Gedächtnisprozesse haben. Werden nun alle drei Projektschwerpunkte zusammengefügt, so kann eine Verbindung zwischen dem, was auf molekularer und



Lernen ist Teamarbeit: Gliazellen (grün) im engen Kontakt mit Bassoon-haltigen Nervenzellen (magenta)

zellulärer Ebene stattfindet und dem Verhalten hergestellt werden. „Die Auswirkungen auf das Lernen können so gut untersucht werden“, erklärt Daniela Dieterich. Erste Ergebnisse deuten darauf hin, dass Dopamin über verschiedene Signalwege an der Gedächtnisbildung beteiligt ist, dass Bassoon notwendig ist, damit Transmitter bei Lernprozessen korrekt freigesetzt werden, und dass Gliazellen sehr aktiv am synaptischen Geschehen bei Lernvorgängen teilnehmen.

i

Projekt

„Mechanismen synaptischer Plastizität bei Kortex-abhängigen Lernprozessen“

Projektleitung

Prof. Dr. rer. nat. Daniela C. Dieterich
 Prof. Dr. rer. nat. Eckart D. Gundelfinger
 Dr. rer. nat. Wolfgang Tischmeyer

Kleine Tiere mit großem Gedächtnis: Wie sich Fliegen Düfte merken

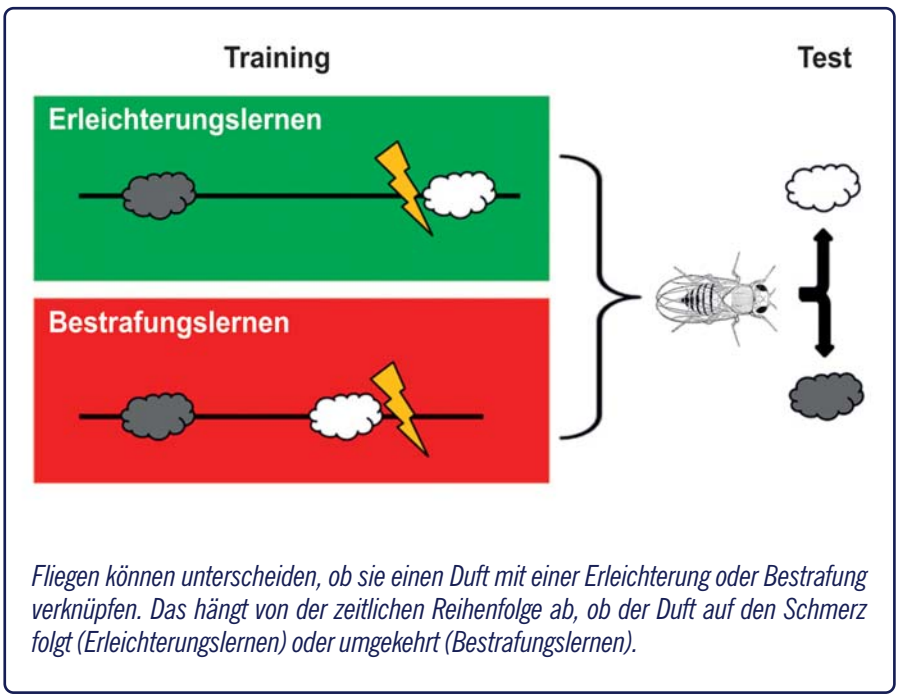
Sie sind nur wenige Millimeter groß, haben erdbeerfarbene Augen und sind im Alltag eher lästig: *Drosophila melanogaster*, besser bekannt als Fruchtfliegen. In der Neurobiologie sind sie jedoch als Modell-Organismen sehr geschätzt, denn sie verfügen über ein simpel aufgebautes Gehirn, was sie dennoch zu erstaunlichen Lernleistungen befähigt. Bertram Gerber untersucht mit seinen Mitarbeitern, wie Taufliegen lernen, einem Ereignis eine Bedeutung beizumessen und welche Rolle positive oder negative Motivation dabei spielen.

Fliegen haben noch einen weiteren Vorteil im Lernlabor: ihre Gene sind bestens charakterisiert und leicht experimentell modifizierbar. „Die molekulare Ebene ist insbesondere wichtig, wenn es um die medizinische Forschung geht“, erzählt Gerber. „Oft kann man die Erkenntnisse von der Fliege nahezu eins zu eins auf den Menschen übertragen, denn die Moleküle und ihre Rolle beim Lernen sind sich durchaus ähnlich“, fährt er fort. Die andere Ebene ist die der Gehirnstrukturen und Schaltkreise. Hier unterscheiden wir Menschen



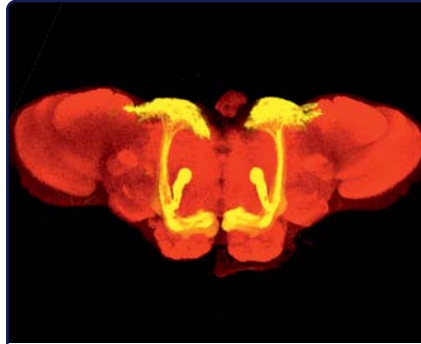
uns viel mehr von den kleinen Insekten. „Wenn es um Gehirnstrukturen und Schaltkreise geht, haben Fliege und Mensch fast keine Übereinstimmungen“, berichtet Gerber. „Außerdem haben Fliegen sehr viel weniger Nervenzellen – und sind trotzdem schwer per Hand zu fangen“. Ein interessanter Aspekt, der die einfachen und effizienten Schaltkreise der Fliegen zum Vorbild für die Robotik macht.

Bertram Gerber untersucht das Verhalten der Fliegen, wenn sie Düfte mit einem Ereignis assoziieren. „Wichtig ist zu wissen, dass jedes einschneidende Erlebnis, egal ob positiv oder negativ, zwei Seiten hat“, erklärt Gerber. „Einen Anfang und ein Ende.“ Daher können solche Erlebnisse auf zwei Arten erinnert werden. Der Anfang von etwas Schlechtem wird als Bestrafung empfunden, während das Ende von etwas Schlechtem wie eine Belohnung wirkt. „Das Bestrafungslernen ist im Hinblick auf seine Mechanismen schon sehr gut erforscht“, meint Gerber. „Wir interessieren uns dafür, was gelernt wird,



wenn der 'Schmerz nachlässt', das Belohnungslernen durch Erleichterung (Relief Learning).“

Dazu führen sie ein Experiment durch, bei dem zwischen 50 und 100 Taufiegen in einer kleinen Röhre sitzen, die mit Duftstoffen geflutet werden kann. Zuerst bekommen die Fliegen einen Duft präsentiert. Einige Zeit später kommt ein zweiter Duft. Doch anders als beim Ersten folgt hierauf ein leichter elektrischer Reiz. Wieder vergeht etwas Zeit. Dann werden die Fliegen vor die Wahl gestellt: nach links geht es zu Duft eins, nach rechts zu Duft zwei. „Wie zu erwarten, vermeiden die Fliegen den Duft, bei dem sie den elektrischen Reiz bekommen haben und flüchten lieber zu dem anderen Duft hin“, erklärt Gerber. Dies ist ganz typisches Bestrafungslernen. Doch dreht man die Reihenfolge von Duft und Reiz um, so kommt man zu einem ganz anderen Ergebnis. Der erste Duft wird so präsentiert, wie im ersten Versuch. Der elektrische Reiz folgt jetzt aber nicht auf den zweiten Duft, sondern er kommt davor. „Die Fliegen bekommen den Duft in dem Moment, in dem der Reiz abklingt“, erklärt Gerber. Werden sie anschließend wieder vor die Wahl gestellt, so fliegen sie nun lieber zu dem zweiten Duft hin. Dies ist bekannt als Relief Learning und bedeutet, dass das Abklingen des elektrischen Reizes als positiv erlebt wird.



Querschnitt durch ein Fliegengehirn (rot). Die Pilzkörper sind gelb dargestellt.

Doch was passiert dabei im Fliegengehirn? Eine wichtige Rolle spielt dabei eine bestimmte Struktur: die Pilzkörper. Pilzkörper heißen sie, weil ihre Form an einen Pilz erinnert. Sie sind besonders am Lernen und Erinnern von Gerüchen beteiligt. Riecht die Fliege einen gewissen Duft, so gibt es eine bestimmte Kombination an Pilzkörperzellen, die diesen Duft verarbeiten, woraufhin ein Aktionspotential ausgelöst wird. Hinzu kommt der elektrische Reiz. Er wird an alle Pilzkörperzellen übertragen, doch nur in den Zellen werden die Synapsen verstärkt, in denen auch die Duftsignale angekommen sind. Dadurch lernt die Fliege, dass sie bei diesem Geruch wegfliegen muss, um den Reiz zu vermeiden. Wie dieser Vorgang in den neuronalen Schaltkreisen und Synapsen abläuft und welche Stoffe daran beteiligt sind, versuchen die Forscher um Bertram Gerber nun herauszufinden. „Bis-

her wissen wir, dass unter anderem das präsynaptische Protein Synapsin dafür wichtig ist“, berichtet Gerber. Synapsin kontrolliert sowohl das Bestrafungslernen als auch das Relief Learning.

„Das Erstaunliche daran ist, dass bei zwei entgegengesetzten Lernformen auf molekularer Ebene der gleiche Mechanismus greift und es in denselben Pilzkörperzellen stattfindet“, fügt er hinzu. Worin sich die beiden Lernformen molekular unterscheiden, ist das nächste Forschungsziel.

i

Projekt

„Molekulare und zelluläre Mechanismen des Relief Learning bei *Drosophila*“

Projektleitung

Prof. Dr. rer. nat. Bertram Gerber

Von Furcht, Sicherheit und Erleichterung

Furcht ist eine wichtige Emotion, die unser Verhalten stark beeinflussen kann. Das ist biologisch sinnvoll, wenn wir dadurch Gefahren oder Bestrafungen aktiv vermeiden können. Empfinden wir keine Furcht, so fühlen wir uns sicher. Haben wir Angst verspürt, die nun vorüber ist, so sind wir erleichtert. Diese Erleichterung kann zu einem Gefühl von Sicherheit führen. Furcht kann aber auch quälend sein, wenn sie sich verselbständigt und zur Krankheit wird, sodass keine vernünftige Verhaltensanpassung mehr möglich ist. Der Neuropharmakologe Markus Fendt sucht nach den neuronalen Mechanismen von Furcht, Erleichterung und Sicherheit, die durch Assoziationen – also gelernte Reize – ausgelöst werden.

Ähnlich wie Taufliegen (siehe TP B11) und alle anderen Tiere können auch Ratten Furcht erlernen. Dazu wird ein Experiment durchgeführt, bei dem die Ratten in einer Röhre in einer dunklen Box sitzen. Zuerst kommt ein Lichtreiz, gefolgt von einem elektrischen Reiz. Wird dies nun mehrmals wiederholt, so verbindet die Ratte den Lichtreiz mit einer Bestrafung und der Lichtreiz löst Furcht aus. Wird die Reihenfolge von elektrischem Reiz und Lichtreiz jedoch umgekehrt, so ist das gleiche Phänomen wie bei den Fliegen zu beobachten: das so-

genannte Relief Learning (Erleichterungslernen). Überprüft werden kann dies mit einer Schreckreaktion. Dabei hört die Ratte ein Geräusch wie ein lautes Schnipsen, vor dem

tiert wird, geht die Reaktion der Ratte um etwa 70 Prozent zurück“, erzählt Fendt. „Die Ratte erschrickt nicht so sehr, weil sie das Licht mit etwas Positivem verbindet.“



Im so genannten Lochbrett-Test kann die Grundängstlichkeit von Ratten gemessen werden.

Ebenso wie Menschen sind Ratten in ihrem Verhalten verschieden – manche sind ängstlicher, manche sind weniger furchtsam. „Durch verschiedene Tests können wir die Grundängstlichkeit der Ratten bestimmen“, berichtet Fendt. Bei einem Test beispielsweise werden die Tiere in eine große Box gesetzt, die die Wissenschaftler „offenes Feld“ nennen, und haben zehn Minuten Zeit, diese zu erkunden. „Ratten mögen es, eine Wand an einer Seite zu haben“, erzählt er. Die Tiere, die sich mehr in der Mitte aufhalten, sind weniger ängstlich als die Tiere, die größtenteils am Rand bleiben. „Bei unseren Versuchen spiegelt sich diese Grundängstlichkeit in den Ergebnissen wider“, fügt Fendt hinzu. Weniger ängstliche Tiere lernen leichter Relief Learning, während ängstlichere Tiere besser Furcht erlernen.

sie erschrickt. Diese Reaktion kann gemessen werden.

„Wenn der Lichtreiz, der mit Erleichterung gepaart wurde, vor dem Schreckreiz präsen-

Um herauszufinden, wie das Lernen der Emotionen im Gehirn vermittelt wird und welche Gehirnstrukturen am Relief Learning beteiligt sind, werden verschiedene pharmakologische Untersuchungen durchgeführt. „Wenn man bei Ratten das Beloh-

Teilprojekt B 13

nungssystem im Gehirn pharmakologisch für ein paar Stunden ausschaltet, dann können sie das Relief Learning nicht mehr erlernen“, erklärt Fendt. „Furchtlernen dagegen ist kein Problem.“ Daran erkennt man, dass beiden Lernvorgängen unterschiedliche neurale Mechanismen zugrunde liegen. Darauf aufbauend suchen Markus Fendt und seine Mitarbeiter nun nach beteiligten Transmittern oder Rezeptoren.

Doch Furcht und Erleichterung sind offenbar nicht die einzigen Angst-relevanten Lernformen. „Was wir neben dem Relief Learning noch beobachtet haben, ist das sogenannte Sicherheitslernen“, berichtet Fendt. Beim Sicherheitslernen lernt die Ratte, dass sie während des Lichtreizes nie einen elektrischen Fußreiz bekommen wird. Er vermittelt sozusagen Sicherheit. Dies kann dadurch erreicht werden, dass elektrischer Reiz und Lichtreiz in unregelmäßigen Abständen präsentiert werden. „Nur ein paar Sekunden vor und nach dem Reiz darf das Licht nicht erscheinen“, erklärt Fendt.

„Dann können die Ratten das Licht mit Sicherheit assoziieren.“ Wie diese Art des Lernens funktioniert, was sie von Relief Learning unterscheidet und in welchen Gehirnarealen sie angesiedelt ist, ist bisher noch unklar und soll jetzt noch weiter untersucht werden. Damit will Markus Fendt dazu beitragen, Angsterkrankungen des Menschen besser zu verstehen und zielgerichtet behandeln zu können.

i

Projekt

„Emotionale Aspekte von Event Learning bei der Ratte: Charakterisierung und neuronale Grundlagen“

Projektleitung

Prof. Dr. rer. nat. habil. Markus Fendt

Umlernen durch Umbauen: Befreiung aus der Matrix

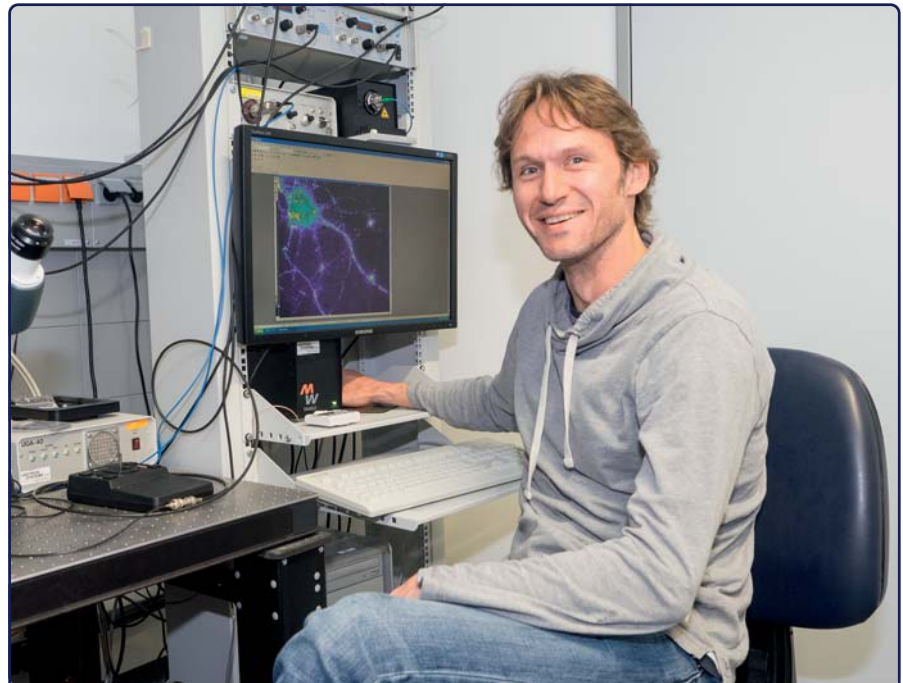
Laufen, sprechen, zeichnen, schreiben, lesen. Es ist erstaunlich, wie viel und wie schnell kleine Kinder lernen können. Wenn ein Erwachsener all dies noch einmal neu lernen müsste, würde er dafür viel länger brauchen und es würde ihm deutlich schwerer fallen. Warum das so ist? Das Gehirn von Erwachsenen ist auf eine andere Art plastisch als das von Kindern. Nervenzellen beim Erwachsenen sind von einer Struktur netzartig umgeben, die bei Kindern erst mit der Zeit aufgebaut wird: die extrazelluläre Matrix (ECM). Alexander Dityatev, Renato Frischknecht und Constanze Seidenbecher beschäftigen sich schon lange mit dieser Struktur. Sie wollen herausfinden, welche Rolle die Matrix beim Lernen spielt und wie sich neuronale Aktivität darauf auswirkt.

Doch was genau ist die extrazelluläre Matrix? Sie besteht aus Proteinen und Zuckerbausteinen, die von den Zellen abgesondert werden, und findet sich im ganzen Körper wieder. Dort bildet sie zum Beispiel Knorpel, sorgt für die Elastizität des Gewebes oder schottet Organe voneinander ab. Im Gehirn isoliert sie einzelne Nervenzellen und stabilisiert die Synapsen. „Gerade beim Lernen kann dies aber eher hinderlich sein“, meint Frischknecht.

Wieso das so ist, zeigt sich in einem Versuch mit Wüstenrennmäusen. Sie sitzen in einer sogenannten Shuttle-Box – einer Box, die in der Mitte durch eine Hürde getrennt ist. Hören die Tiere eine aufsteigende Tonfolge, so sollen sie über die Hürde auf die andere Seite der Box

springen. Wenn sie dies nicht tun, spüren sie einen leichten elektrischen Reiz an den Pfoten. Bei einer absteigenden Tonfolge sollen sie sitzen bleiben und nicht über die Hürde springen. Auch hier kommt der elektrische Reiz, wenn sie es nicht tun. „Die Tiere werden für einige Tage trainiert, bis sie diese Aufgabe gut lösen können“, erklärt Frischknecht. „Dann drehen wir die Bedeutung der Töne plötzlich um und sie müssen die Aufgabe umlernen.“ Dies fällt den Tieren

sehr schwer und einige schaffen es gar nicht, die neue Bedeutung zu erlernen. Behandelt man die Mäuse aber vor dem Umlernen mit einem Enzym, was die Matrix in der Hörinde abbaut, so können sie die Aufgabe neu erlernen. „Durch den Abbau der Matrix wird die Plastizität erhöht“, erklärt Dityatev. „Es wird ein Zeitfenster geöffnet, in dem das System plastischer ist, wodurch auch die erwachsenen Tiere besser umlernen können – also kognitiv flexibler werden.“



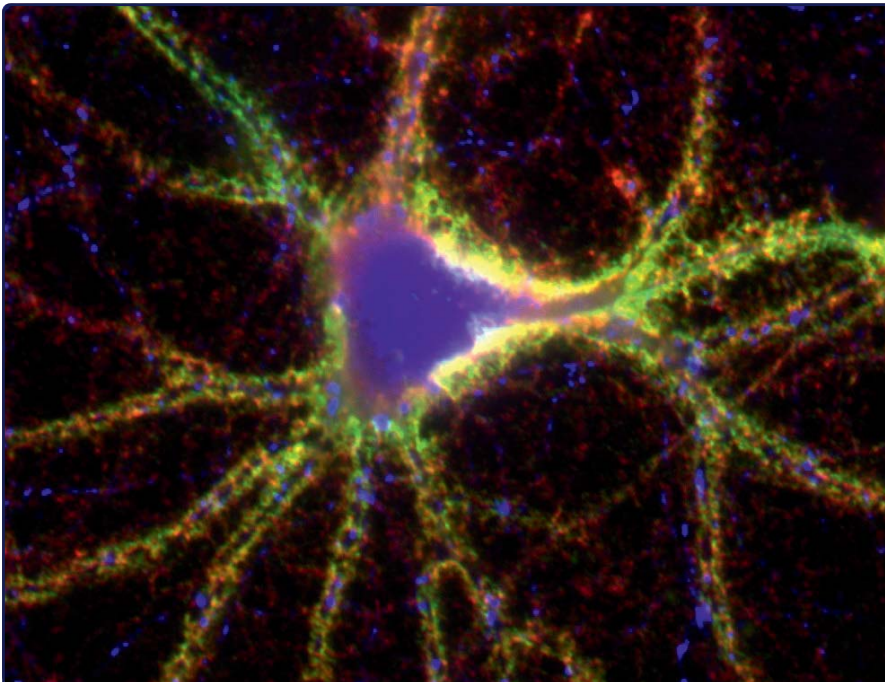
Wie beeinflusst Dopamin die extrazelluläre Matrix von Nervenzellen? Dieser Frage geht Renato Frischknecht am Mikroskop nach.

Doch auch mit der Matrix im Gehirn kann man lernen, denn während des Lernens werden Enzyme – sogenannte Proteasen – von den aktiven Zellen ausgeschüttet, wodurch die Matrix lokal begrenzt zurückgebaut wird. Dadurch entsteht Platz, der das Wachstum neuer Synapsen und somit die Verknüpfung neuer Kontakte ermöglicht. Ist eine stabile Verbindung entstanden, bildet sich die Matrix wieder. „Wir wollen jetzt herausfinden, wann und wieso diese

Enzyme ausgeschüttet werden“, erzählt Frischknecht. „Unsere Vermutung ist, dass Dopamin an diesem Umbau beteiligt ist, indem Wachstumsfaktoren und Enzyme ausgeschüttet werden, wenn Dopamin an seine Rezeptoren bindet“, fügt Constanze Seidenbecher hinzu. Um diese Hypothese zu überprüfen, werden zunächst Nervenzellen in vitro – also außerhalb des lebenden Organismus – kultiviert und mit Dopamin behandelt. Anschließend überprüfen

die Forscher im Reagenzglas und unter dem Mikroskop, ob die Moleküle der Matrix abgebaut wurden. Bei der Beantwortung der Frage helfen auch Mäuse, die auf Grund genetischer Veränderungen viel weniger Dopamin im Gehirn ausschütten.

„Bisher können wir die Matrix nur sehr großflächig abbauen“, erzählt Frischknecht. „Als nächstes versuchen wir herauszufinden, wie wir lokaler und spezifischer in den Abbau eingreifen können.“ Diese Mechanismen aufzuklären ist nicht nur für die Grundlagenforscher spannend, denn der Abbau der extrazellulären Matrix kann vielleicht bei der Therapie von Angststörungen oder posttraumatischen Belastungsstörungen helfen. „Wichtig ist jetzt erst aber einmal herauszufinden, wie der natürliche Auf- und Abbau gesteuert wird“, meinen die Forscher. „Denn es muss immer ein Gleichgewicht zwischen Stabilität und Plastizität im Gehirn vorhanden sein.“



Grazile Schönheit: Die 360-fache Vergrößerung einer Nervenzelle macht die Matrix auf ihrer Oberfläche sichtbar (grün und rot). Die blaue Färbung zeigt an, dass diese Zelle als Interneuron andere Nervenzellen hemmt.

i

Projekt

„Zusammenspiel vom dopaminergen System und der extrazelluläre Matrix beim aversiven Lernen“

Projektleitung

Prof. Dr. Alexander Dityatev, Ph.D.
Dr. sc. nat. Renato Frischknecht
PD Dr. rer. nat. Constanze Seidenbecher

Texte

Katharina Kramer
Sarah Schüler

Redaktion

Sophie Ehrenberg
Sarah Schüler
Constanze Seidenbecher

Kontakt

SFB 779
Sprecher: Prof. Dr. Frank Ohl
SFB-Sekretariat: Bianka Gehe
c/o Leibniz-Institut für Neurobiologie
Brenneckestr. 6
39118 Magdeburg

Tel.: 0391 626391331
E-Mail: Bianka.Gehe@lin-magdeburg.de
Internet: www.sfb779.de

Gestaltung und Produktion

Claudia Lietge
HERTRICH Werbung und Gestaltung
Annastr. 29
39108 Magdeburg

Bildnachweise:

Reinhard Blumenstein: S. 6, 7, 8, 10, 11, 18, 26, 34, 36, 39, 42, 44, 50; Eike Budinger: S. 37; Daniela; Dieterich: S. 45; Emrah Düzel/Matthew Betts: S. 25; Renato Frischknecht: S. 51; Bertram Gerber et al.: S. 46 u., 47; Jens-Max Hopf/Ariel Schoenfeld: S. 14; Anna Karpova: S. 43; André Karwath (Wikipedia): S. 46 o.; Klaus Kopitzki: S. 16; Kerstin Krauel: S. 19; Dirk Mahler/OVGU CBBS: Titelseite (5x), S. 4, 15, 23, 24, 30, 31, 38, 40, 48; Frank Ohl/Jürgen Goldschmidt/Angela Kolodziej: S. 35; Stefan Pollmann: S. 20, 21; privat: alle S. 9; Alan Richardson-Klavehn/Jasmin Kizilirmak: S. 28, 29; Markus Ullsperger: S. 32; Werner Zuschrotter: Titelseite (u. r.)