

Perspektiven der Hirnforschung



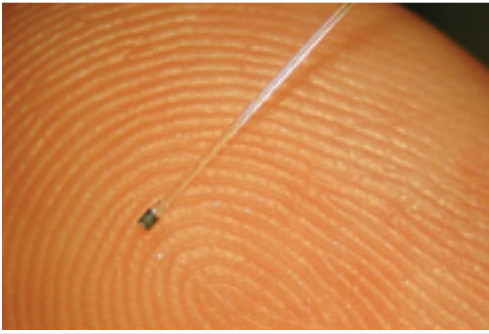
Neuro forum

Organ der Neurowissenschaftlichen Gesellschaft



*Multivariate Dekodierung von fMRT-Daten:
Auf dem Weg zu einer inhaltsbasierten kognitiven Neurowissenschaft*

*Experimentelle Modelle für räumlichen Neglect
(Studien in humanen und nicht-humanen Primaten)*



HUGO SACHS ELEKTRONIK
HARVARD APPARATUS



ICP-Messung nach Trauma

... mit Samba Preclin Drucksensor System:

Kein Problem!

Nicht größer als ein Salzkorn auf einem Haar messen diese ultra-feinen auf Faseroptik basierenden Sensoren mit einer Sample-Rate von bis zu 40 kHz hochauflösende Druckdaten in Luft und Flüssigkeiten.

Die schnelle Messung und die gute Positionierbarkeit mit Hilfe von Ultraschall oder Röntgen bieten erhebliche Vorteile.

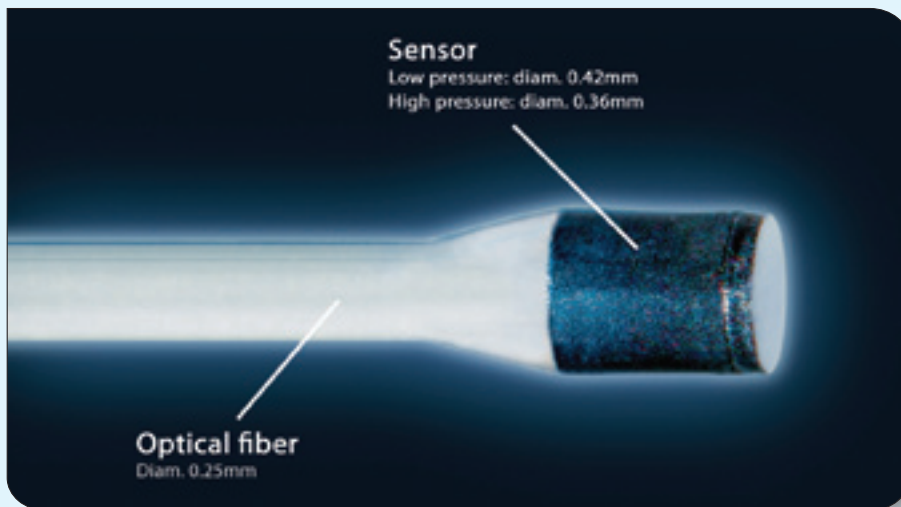
Das Samba Preclin Drucksensor System gewährleistet einfachstes Monitoring und ist unempfindlich gegenüber allen elektromagnetischen Feldern.

Die wichtigsten Features auf einen Blick:

- Komplettes Drucksensor System mit Software

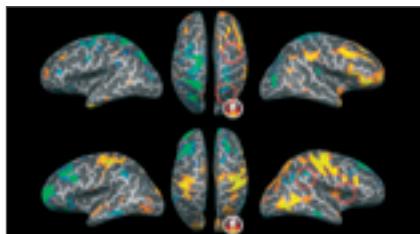


- Ein- oder Zwei-Kanal System ermöglicht die Messung von zwei Drücken gleichzeitig
- Druckdaten können während des Scannens (MRI/CT/PET/SPECT) in Echtzeit abgerufen werden
- Low-Pressure und High-Pressure Versionen
- Triggern von MRI Aufnahmen und Filmen bei bestimmten Druck-Ereignissen
- Geringes Totvolumen für physiologisch signifikantere Messungen
- Vielfältige Einsatzmöglichkeiten z. B. in den Forschungsbereichen Herz/Kreislauf, Neurologie, Lunge und Atmung, Verdauungssystem, Nieren und Harnwege
- Beschichtete Version für Sichtbarkeit im Röntgen oder unbeschichtet
- Analogausgang passend für alle gängigen Datenacquisitionsprogramme



Fordern Sie unsere Informationsbroschüre an oder besuchen Sie uns im Internet:

www.hugo-sachs.de



Gesteigerte (gelb) und reduzierte funktionelle Konnektivität (grün) in Aufmerksamkeitsnetzwerken gesunder Probanden nach transkranieller Gleichstromstimulation über dem rechten intraparietalen Sulcus. (s. Artikel von Melanie Wilke et al., S. 178).



**Vorstand der
Amtsperiode 2011/2013**

Präsident:
Prof. Dr. Herta Flor, Mannheim

Vizepräsident:
Prof. Dr. Helmut Kettenmann, Berlin

Generalsekretär:
Prof. Dr. Ulrich Dirnagl, Berlin

Schatzmeister:
Prof. Dr. Andreas Draguhn, Heidelberg

*Sektionssprecher
Computational Neuroscience:*
Prof. Dr. Fred Wolf, Göttingen

Entwicklungsneurobiologie/Neurogenetik:
Prof. Dr. Michael Frotscher, Freiburg

Klinische Neurowissenschaften:
Prof. Dr. Mathias Bähr, Göttingen

Kognitive Neurowissenschaften:
Prof. Dr. Andreas Engel, Hamburg

Molekulare Neurobiologie:
Prof. Dr. Sigrun Korsching, Köln

Neuropharmakologie und -toxikologie:
Prof. Dr. Rainer Schwarting, Marburg

Systemneurobiologie:
Prof. Dr. Stefan Treue, Göttingen

Verhaltensneurowissenschaften
Prof. Dr. Monika Stengl, Kassel

Zelluläre Neurobiologie:
Prof. Dr. Nils Brose, Göttingen

INHALT 159

HAUPTARTIKEL

Jakob Heinze, Silke Anders, Stefan Bode, Carsten Bogler, Yi Chen, Radoslaw M. Cichy, Kerstin Hackmack, Thorsten Kahnt, Christian Kalberlah, Carlo Reverberi, Chun Siong Soon, Anita Tusche, Martin Weygandt und John-Dylan Haynes 160
Multivariate Dekodierung von fMRT-Daten: Auf dem Weg zu einer inhaltsbasierten kognitiven Neurowissenschaft

Melanie Wilke, Peter Dechent und Carsten Schmidt-Samoa 178
Experimentelle Modelle für räumlichen Neglect (Studien in humanen und nicht-humanen Primaten)

NACHRICHTEN AUS DER NEUROWISSENSCHAFTLICHEN GESELLSCHAFT
Methodenkurse 2012 der Neurowissenschaftlichen Graduiertenkollegs in Verbindung mit der Neurowissenschaftlichen Gesellschaft e.V. 190
NWG-Mitglied Eberhart Zrenner an thailändischer Universität mit Ehrendoktorwürde ausgezeichnet 192

NACHRICHTEN AUS DER DFG
Endgültiges Ergebnis der Fachkollegienwahl 2011 191
Terminänderung für Anträge auf Einrichtung eines Schwerpunktprogramms – Vorverlegung auf den 15. Oktober jedes Jahres 193

BÜCHER
Hirnforschung 4 – Erkrankungen des Gehirns 193

AUSBLICK 194

IMPRESSUM 194



Multivariate Dekodierung von fMRT-Daten: Auf dem Weg zu einer inhaltsbasierten kognitiven Neurowissenschaft

Jakob Heinze, Silke Anders, Stefan Bode, Carsten Bogler, Yi Chen, Radoslaw M. Cichy, Kerstin Hackmack, Thorsten Kahnt, Christian Kalberlah, Carlo Reverberi, Chun Siong Soon, Anita Tusche, Martin Weygandt und John-Dylan Haynes

Zusammenfassung

Seit dem Aufkommen der funktionellen Magnetresonanztomografie (fMRT) vor 20 Jahren steht eine neue Methode zur nicht-invasiven Messung von Gehirnfunktionen zur Verfügung, welche in den kognitiven Neurowissenschaften inzwischen weit verbreitet ist. Traditionell wurden fMRT-Daten vor allem verwendet, um globale Änderungen der Aktivität in bestimmten Gehirnregionen zu messen, wie sie etwa während einer kognitiven Verarbeitung auftreten. Die Entwicklung neuer Methoden ermöglicht nun einen verfeinerten, inhaltsbasierten Ansatz. Das „multivariate Decoding“ erlaubt es, die kognitive Information zu untersuchen, die in feinkörnigen fMRT-Aktivitätsmustern enthalten ist. Damit lässt sich die Kodierung spezifischer kognitiver Inhalte und Repräsentationen im Gehirn näher bestimmen. Hier wird ein Überblick über verschiedene Entwicklungen des multivariaten Decoding gegeben von der Anwendung in den kognitiven Neurowissenschaften (Wahrnehmung, Aufmerksamkeit, Belohnung, Entscheidungsfindung, emotionale Kommunikation) über neuere methodische Entwicklungen (Informationsfluss, oberflächenbasiertes Searchlight-Decoding) bis hin zur medizinischen Diagnostik gegeben.

Abstract

The advent of functional magnetic resonance imaging (fMRI) of brain function 20 years ago has provided a new methodology for non-invasive measurement of brain function that is now widely used in cognitive neuroscience. Traditionally, fMRI data has been analyzed looking for overall activity changes in brain regions in response to a stimulus or a cognitive task. Now, recent developments have introduced more elaborate, content-based analysis techniques. When multivariate decoding is applied to the detailed patterning of regionally-specific fMRI signals, it can be used to assess the amount of information these encode about specific task-variables. Here we provide an overview over several developments, spanning from applications in cognitive neuroscience (perception, attention, reward, decision making, emotional communication) to methodology (information flow, surface-based searchlight decoding) and medical diagnostics.

Keywords: functional neuroimaging; multivariate decoding; information flow; perceptual learning; decision making

Einführung

Während der letzten zwei Jahrzehnte hat sich die funktionelle Magnetresonanztomografie (fMRT) zu einem der am häufigsten angewendeten Werkzeuge in den kognitiven Neurowissenschaften entwickelt (Überblick z. B. in Huettel et al. 2004). fMRT misst die neuronale Aktivität des Gehirns in einem 3-dimensionalen Gitter mit einer un-

gefährten räumlichen Auflösung von 1 bis 3 mm. In kognitiv neurowissenschaftlichen Studien wird meist das sogenannte BOLD (*blood oxygen level dependent*) Signal gemessen, das den Blutsauerstoffgehalt widerspiegelt, und so indirekt die Verarbeitungsprozesse im entsprechenden Gewebe erfasst (Logothetis und Wandell 2004). Eine der wichtigsten Stärken (aber auch eine der größten Herausforderungen) des Neuroimaging ist, dass es sehr kom-

plexe, hochdimensionale Messungen mit bis zu mehreren hunderttausend simultanen Voxeln ermöglicht. Ursprünglich wurden fMRT-Daten mit einem univariaten Ansatz ausgewertet (Friston et al. 1995) ausgewertet. Damit ist gemeint, dass statistische Tests für jede Stelle im Gehirn (also jedes Voxel) einzeln durchgeführt wurden. Dabei wird jedoch nicht die Information berücksichtigt, die in verteilten Antwortmustern gleichzeitig aktiver Voxel kodiert ist. Des Weiteren werden die Daten in der Regel räumlich geglättet, wodurch die Information in den feinkörnigen Aktivitätsmustern verloren geht.

In den letzten Jahren wurden Methoden der multivariaten Mustererkennung (engl. Multivariate pattern analysis: MVPA, auch Multivariate Decoding, Abbildung 1) in das Feld der fMRT eingeführt (Haxby et al. 2001; Haynes und Rees 2006; Norman et al. 2006; Kriegeskorte et al. 2011; Naserlari et al. 2011; Pereira et al. 2009). Dabei misst man die Information, die in Aktivitätsmustern verteilter Voxelpopulationen enthalten ist, und verwendet die ungeglätteten Daten, so dass auch Information in der Feinstruktur des fMRT-Signals berücksichtigt werden kann. Es kommen unterschiedlichste Klassifikationsalgorithmen zum Einsatz, z. B. k-Nearest Neighbor-Klassifikation, naive Bayes-Klassifikation, lineare Diskriminanzanalyse, lineare und nicht-lineare Support-Vektor-Klassifikation und -Regression sowie Ridge-Regression (zur Diskussion der verschiedenen Klassifikationsverfahren siehe z. B. Pereira et al. 2009). Bei der Dekodierung wird zunächst ein Teil der Daten genutzt, um einen Klassifikator zu trainieren, der möglichst optimal vorhersagen soll, in welchem von mehreren verschiedenen kognitiven Zuständen sich eine Versuchsperson befindet (z. B., ob sie eine Bewegung mit der rechten oder der linken Hand durchführen wird). Dann wird der Klassifikator am verbleibenden, *unabhängigen* Testdatensatz getestet, um die Genauigkeit der Vorhersage dieser Daten durch den Klassifikator zu überprüfen. Dadurch kann beurteilt werden, wie gut der Klassifikator einen kognitiven Zustand allein aufgrund der menschlichen Gehirnaktivität vorhersagen kann (Abbildung 1B). Klassifikatoren können auf die Daten des gesamten Gehirns angewendet werden, oder sie können benutzt werden, um Vorhersagen basierend auf einer Auswahl an Voxeln, z. B. einer Region, die von speziellem Interesse ist (engl.: Region-of-Interest: ROI), treffen zu können. Eine Möglichkeit, die Information in lokalen räumlichen Mustern über das gesamte Gehirn zu bestimmen, ist die

sogenannte Searchlight-Methode (Chen et al. 2011; Kriegeskorte et al. 2006). Hierbei wird um jeden einzelnen Voxel im Gehirn eine kleine kugelförmige Region festgelegt und danach die Klassifikation auf Basis der multivariaten Daten in dieser kleinen Region durchgeführt. Schließlich wird jedem Voxel die Güte der Klassifikation in seiner lokalen Umgebung zugewiesen, was zu einer Karte führt, welche die dekodierbare Information über das gesamte Gehirn darstellt.

Dieser Artikel enthält einen ausgewählten Überblick kognitiv neurowissenschaftlicher Studien, die unsere Forschungsgruppe in den letzten Jahren mithilfe von fMRT und MVPA durchgeführt hat. Im ersten Teil werden verschiedene Studien vorgestellt, welche multivariates Decoding in den kognitiven Neurowissenschaften anwenden. Diese Studien benutzen MVPA-Techniken, um Fragen zum *Inhalt* der Gehirnaktivität zu beantworten, z. B. welchen bestimmten visuellen Reiz eine Person sich gerade bildlich vorstellt. Im zweiten Teil wird eine Reihe von methodischen Entwicklungen gezeigt, die über eine einfache Klassifikation hinausgehen und die gängigen Methoden erweitern. Wir zeigen, wie mit multivariatem Decoding der Informationsfluss zwischen Regionen und sogar zwischen Gehirnen untersucht werden kann, wie 3D-Searchlight-Decodingmethoden an die kortikale Oberfläche (2-D) angepasst werden können, um die kortikale Anatomie präziser zu erfassen und wie Klassifikatoren in der medizinischen Diagnostik Anwendung finden können. Die Studien, die in diesem Review zusammengefasst werden, wurden alle im gleichen Forschungslabor am Bernstein Center for Computational Neuroscience der Charité in Berlin durchgeführt. Das Ziel ist also kein umfassender Überblick über MVPA-Methoden bei fMRT. Vielmehr wurde hier eine selektive Auswahl von Studien getroffen, bei denen MVPA wichtige Antworten auf Fragen der kognitiven Neurowissenschaften ermöglichte, die oft nicht mit Standardmethoden erzielt werden konnten.

Dekodierung kognitiver Inhalte aus multivariaten fMRT-Daten

Bildliche Vorstellung und visuelle Wahrnehmung nutzen dieselben neuronalen Substrate im Gehirn

Eine der wichtigen Anwendungen von Decoding ist die Untersuchung der Kodierung perceptueller Inhalte in visuellen Gehirnregionen. Während klassische Ansätze der

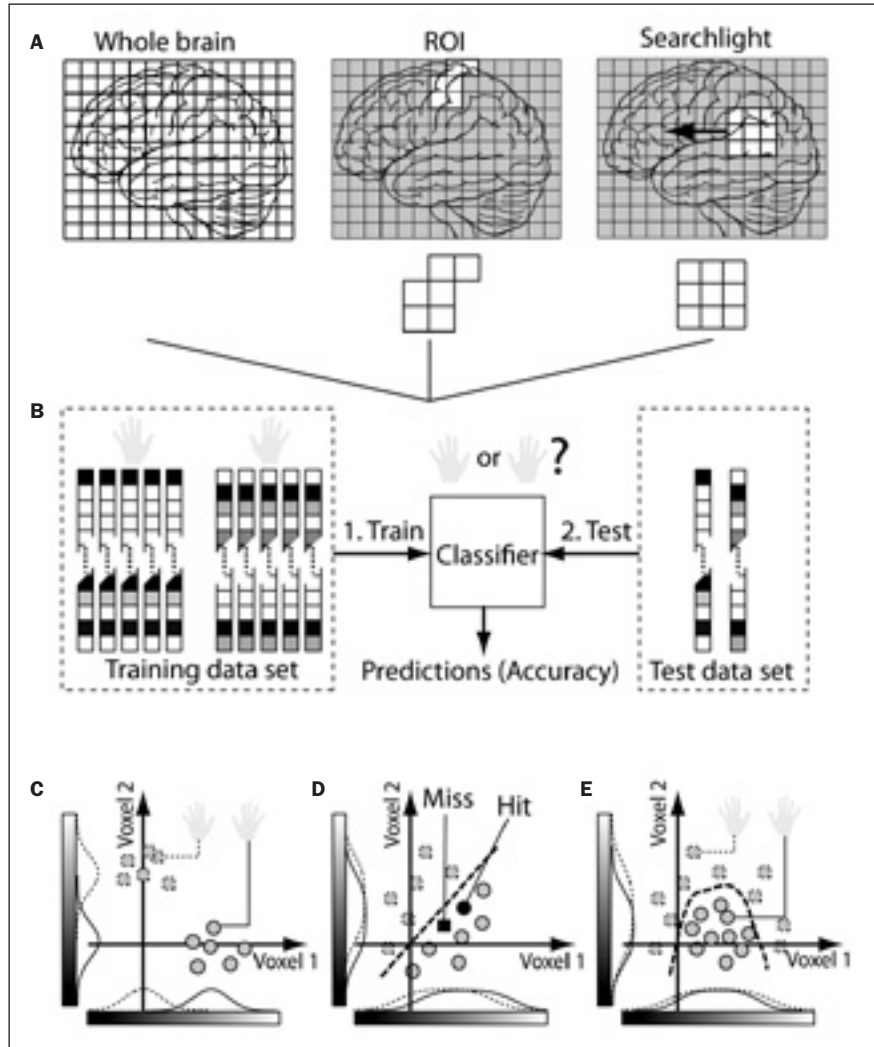


Abb. 1: Multivariates Decoding von fMRT-Signalen. fMRT misst die Gehirnaktivität in einem dreidimensionalen Raster aus Voxeln. Der Einfachheit halber sind hier nur zwei Dimensionen gezeigt. **A)** Die Muster bzw. Vektoren für die multivariate Analyse können vom gesamten Gehirn, Regions-of-Interest (ROI) oder mit der Searchlight-Methode bestimmt werden. **B)** Wiederholte Messungen der Hirnaktivität unter zwei Aufgabenbedingungen (z. B. Bewegung mit der rechten oder der linken Hand) werden in einen Trainings- und einen Testdatensatz unterteilt. Ein Klassifikator wird zunächst auf dem Trainingsdatensatz trainiert. Dann wird er zur Vorhersage der Aufgabenbedingung aufgrund der Muster des unabhängigen Testdatensatzes verwendet. Die verschiedenen Dimensionen des Vektors können als Achsen eines n-dimensionalen Koordinatensystems angesehen werden, wobei N der Anzahl der Voxel entspricht. **C-E:** Veranschaulichung eines Klassifikators in einem zweidimensionalen Raum (verändert aus Haynes et al. 2006). Die Randverteilungen sind auf den entsprechenden Achsen dargestellt. **C)** Im einfachsten Fall können die wiederholten Messungen beider Reizklassen (Kreise und Quadrate) auf beiden Achsen unterschieden werden. Die Randverteilungen überlappen nicht. **D)** In diesem Fall überlappen die Randverteilungen stark, was eine Klassifizierung anhand der Aktivität eines einzelnen Voxel ausschließt. Wird jedoch die Aktivität beider Voxel berücksichtigt, können die multivariaten Antworten der beiden Reize durch eine lineare Entscheidungsgrenze getrennt werden. Nach der Ermittlung der Entscheidungsgrenze anhand eines Trainingsdatensatzes, kann mit einer erneuten Messung die Fähigkeit des Klassifikators getestet werden, eine unabhängige Messung vorherzusagen. Wenn die multivariate Antwort auf die richtige Seite der Entscheidungsgrenze fällt, zählt dies als Treffer („correct“), wenn sie auf die falsche Seite fällt, als Fehler („error“). **E)** In manchen Fällen reicht die lineare Entscheidungsgrenze nicht aus, und es wird eine nichtlineare Entscheidungsgrenze benötigt.



fMRT (mit Ausnahme der Retinotopie) auf die globale Aktivität der visuellen Gehirnregionen fokussieren, erlauben multivariate Analysen die Untersuchung der Kodierung spezifischer visueller Reize in detaillierten, feinkörnigen Aktivitätsmustern des visuellen Gehirns. In einer Studie (Cichy et al. 2011) untersuchten wir die Kodierung von Objektkategorien in okzipitotempo-

ralen Regionen. Wir interessierten uns dafür in welchem Ausmaß sich kortikale Repräsentationen von Vorstellungen und Wahrnehmungsinhalten gleichen. Die Fähigkeit, sich vor dem „geistigen Auge“ Bilder vorzustellen, ist ein Kennzeichen der menschlichen Wahrnehmung und ermöglicht eine potenziell unendliche Flexibilität des Denkens (Kosslyn et al. 2001). Die Er-

fahrung der bildlichen Vorstellung ist ähnlich der Erfahrung des tatsächlichen Sehens: beide können über 1) den Inhalt beschrieben werden, d. h. darüber, „was“ jemand sieht und 2) über die Position, d. h. darüber, „wo“ etwas im Gesichtsfeld gesehen wird. Dies weist darauf hin, dass bildliche Vorstellung und tatsächliche Wahrnehmung die gleichen neuronalen Substrate im Gehirn benutzen könnten. Wir untersuchten diese Hypothese mit einem fMRT-Experiment (Cichy et al. 2011). Hierzu identifizierten wir die sogenannten kategorieselektiven Regionen des visuellen Kortex, die in besonderem Maße, aber nicht ausschließlich, für die Wahrnehmung von bestimmten Kategorien (Landschaften, Körperteile oder Gesichter) zuständig sind. Anschließend wurde Testpersonen entweder links oder rechts von der Fixation Bilder aus den oben genannten Objektkategorien gezeigt, oder die Testpersonen wurden akustisch angewiesen, sich an der gleichen Position ein Bild vorzustellen (Abbildungen 2A+B). Wir haben dann die Aktivitätsmuster identifiziert, die aufgrund der bildlichen Vorstellung und der tatsächlichen Wahrnehmung auftraten, und mit Decoding untersucht, ob die Muster für bestimmte Inhalte und Positionen ähnlich sind (Abbildung 2C). Tatsächlich gleichen sich die Hirnaktivierungsmuster, die durch bildliche Vorstellungen und tatsächliche Wahrnehmungen hervorgerufen wurden. Interessanterweise konnten wir in den meisten kategorieselektiven Regionen auch die Vorstellung von *nicht präferierten* Objektkategorien dekodieren. Dies deutet darauf hin, dass diese Regionen sowohl präferierte, also auch nicht präferierte Bildkategorien repräsentieren, was als Hinweis gegen eine starke Modularität angesehen werden kann. Danach untersuchten wir, ob bildliche Vorstellung und tatsächliche Wahrnehmung auch für die Position das gleiche neuronale Substrat nutzen, indem wir die Position der Bilder dekodierten (Abbildung 2D). Das Decoding für die bildliche Vorstellung konnte die tatsächliche Wahrnehmung in den medialen, jedoch nicht in den lateralen kategorieselektiven Regionen vorhersagen. Dies deutet darauf hin, dass bildliche Vorstellung und tatsächliche Wahrnehmung nur im medialen visuellen Gehirn die gleichen neuronalen Substrate nutzen.

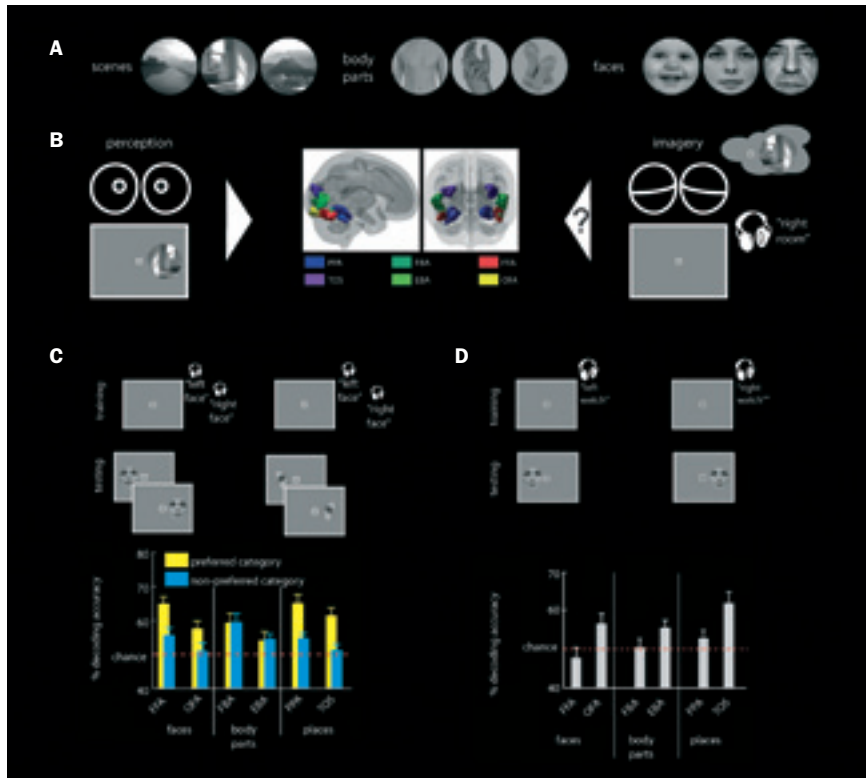


Abb. 2: Gemeinsame neuronale Substrate von bildlicher Vorstellung und visueller Wahrnehmung im menschlichen okzipitotemporalen Kortex. A) Die Probanden sahen Beispielbilder von Landschaften, Körperteilen oder Gesichtern oder stellten sich diese bildlich vor. **B)** Die visuelle Wahrnehmung der oben genannten Kategorien aktiviert vornehmlich spezifische Regionen im visuellen Gehirn: PPA (Parahippocampal Place Area) und TOS (Transversal Occipital Sulcus) bei Landschaften, FBA (Fusiform Body Area) und EBA (Extrastriate Body Area) bei Körperteilen sowie FFA (Fusiform Face Area) und OFA (Occipital Face Area) bei Gesichtern. Wir fragten uns, ob die bildliche Vorstellung einer bestimmten Kategorie zu einer ähnlichen Aktivierung dieser Regionen führen würden wie die visuelle Wahrnehmung, und zwar sowohl bezüglich des Inhalts („Was wird gesehen“) als auch bezüglich der Position („Wo im Gesichtsfeld wird etwas gesehen“). Hierzu sahen die Versuchspersonen tatsächlich Bilder oder stellten sie sich bildlich vor, wie in A gezeigt. **C)** Eine Support-Vektor-Maschine wurde darauf trainiert, zwischen Gehirnaktivitäten, die durch die bildliche Vorstellung von Bildern aus verschiedenen Kategorien hervorgerufen werden, zu unterscheiden. Anschließend wurde dies an Gehirnmustern, die durch die tatsächliche Wahrnehmung ausgelöst wurden, getestet. Alle kategoriesensitiven Regionen enthielten überzufällig viel Information über ihre präferierte Kategorie, die meisten auch über nicht präferierte Kategorien. **D)** Eine Support-Vektor-Maschine wurde darauf trainiert, zwischen der Position der Bilder während der bildlichen Vorstellung zu unterscheiden. Anschließend wurde der Klassifikator an der Position der tatsächlich wahrgenommenen Bilder getestet. Die Ergebnisse zeigen, dass die bildliche Vorstellung und die tatsächliche Wahrnehmung in den medialen, nicht aber in den lateralen kategorieselektiven Regionen, das gleiche neuronale Substrat verwenden. Abbildung verändert nach Cichy et al. 2011.

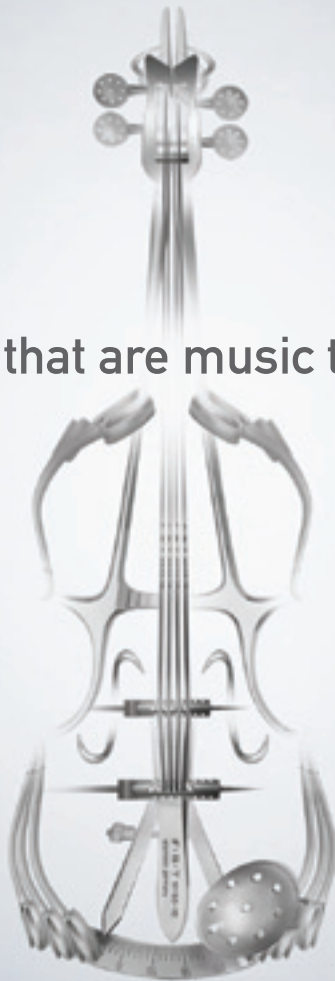
Wahrnehmungslernen im präfrontalen Kortex

Eine wichtige Frage zur Repräsentation von visuellen Inhalten im Gehirn ist, ob visuelle Repräsentationen über die Zeit stabil sind, obwohl die menschliche

Wahrnehmung starken Lernprozessen unterliegt. Jahrzehntlang war die vorherrschende Meinung, dass lernbedingte Veränderungen der Wahrnehmung mit neuronalen Veränderungen in frühen visuellen Hirnarealen einhergehen. Daher wurde angenommen, dass sich auch die neuronale Kodierung visueller Inhalte während des Lernens verändert. Diese Idee basierte jedoch hauptsächlich auf psychophysischen Daten (z.B. Goldstone 1998) und fand keine konsistente Unterstützung in Studien mit direkten neuronalen Ableitungen (Überblick in Kahnt et al. 2011). Im Gegensatz dazu zeigen neuere Arbeiten, dass Veränderungen in der Wahrnehmung eher mit Änderungen in höheren Regionen der Entscheidungsfindung außerhalb des frühen visuellen Kortex einhergehen (Law und Gold 2008). Auch Belohnungslernen geht mit Aktivitätsänderungen in solchen Regionen, z. B. im anterioren Gyrus Cinguli (ACC), einher. Prinzipiell könnten Entscheidungen Belohnungswerte aktualisieren und repräsentieren, bei perzeptuellen Entscheidungen sensorische Informa-

tion integrieren und repräsentieren. Um zu untersuchen, ob visuelles Wahrnehmungslernen durch Verstärkungslernen, das mit Veränderungen in höheren Regionen der Entscheidungsfindung in Zusammenhang steht, erklärt werden kann, verwendeten wir modellbasiertes Neuroimaging in Kombination mit multivariatem Decoding (Kahnt et al. 2011). Wir trainierten 20 Versuchspersonen über vier Tage in einer Aufgabe zur Orientierungsdiskrimination mit direkter Leistungsrückmeldung (Abbildung 3A+B). Die Verbesserungen in den perzeptuellen Entscheidungen der Probanden (Abbildung 3C) konnten gut durch ein mathematisches Verstärkungslernmodell für perzeptuelles Lernen und Entscheiden erklärt werden (Abbildung 3D). In diesem Modell geht perzeptuelles Lernen mit einem verbesserten Auslesen der frühen sensorischen Information einher, was zu robusteren Repräsentationen von Entscheidungsvariablen führt, auf deren Basis perzeptuelle Entscheidungen getroffen werden (Abbildung 3E). Um neuronale Aktivitätsmuster zu identifizieren, die Information über die physikalische

Reizorientierung (x) und die vom Modell abgeleiteten Entscheidungsvariablen (DV) kodieren, nutzten wir ein sogenanntes Searchlight-Decoding in Kombination mit multivariater Support-Vektor-Regression. Im frühen visuellen Kortex fanden wir Aktivitätsmuster (Fig. 3F, Mitte), welche die sensorische Evidenz (Orientierung) kodieren (Abbildung 3F, links). Diese Repräsentationen veränderten sich jedoch nicht mit dem Training (Abbildung 3F, rechts). Nur Aktivitätsmuster im ACC kodierten die lernbedingten Veränderungen in den vom Modell abgeleiteten Entscheidungsvariablen. Bemerkenswerterweise enthielten die Aktivitätsmuster im ACC signifikant mehr Information über die vom Modell abgeleiteten Entscheidungsvariablen (die sich mit dem Lernen verändern) als über die rein physikalische Reizorientierung (Abbildung 3G). Diese Ergebnisse deuten darauf hin, dass perzeptuelles Lernen mit neuronalen Veränderungen in höheren Entscheidungsregionen des Gehirns einhergeht und dass perzeptuelles Lernen durch einen Verstärkungsprozess erklärt werden kann. Dies legt nahe, dass perzeptuelles



Instruments that are music to your hands.

FINE SURGICAL
INSTRUMENTS
FOR RESEARCH™

SHIPPING GLOBALLY
SINCE 1974

Request a catalog
at finescience.de or call
+49 (0) 62 21 – 90 50 50.

F · S · T®
FINE SCIENCE TOOLS

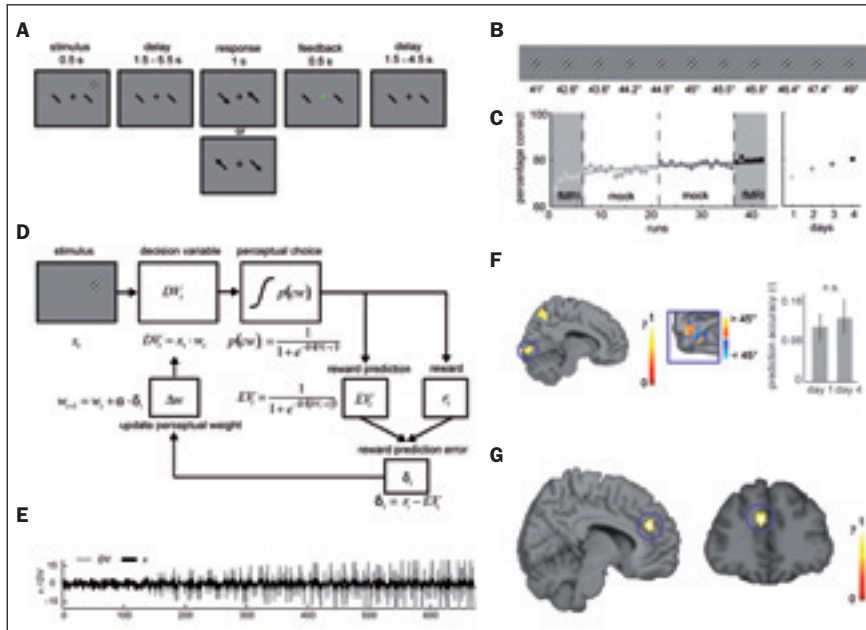


Abb. 3: Perzeptuelles Lernen im Präfrontalen Kortex (PFC). A+B) Aufgabe zur Orientierungsdiskrimination und Stimuli. Die Probanden sollten entscheiden, ob die gezeigte Richtung, relativ zu 45°, im Uhrzeigersinn oder gegen den Uhrzeigersinn gekippt ist. C) Die perzeptuelle Diskriminationsleistung nahm während der vier Trainingstage zu. D) Um den Lernerfolg der Probanden vorherzusagen, wurde ein Modell zum Verstärkungslernen für perzeptuelle Entscheidungen entworfen. E) Die vom Modell abgeleitete subjektive Evidenz (Entscheidungsvariable DV, graue Linie) nahm über die Zeit zu, die Reizorientierung (x, schwarze Linie) veränderte sich nicht. F) Die objektive Reizorientierung wird im linken unteren visuellen Kortex (links) durch räumliche Aktivitätsmuster kodiert (Mitte). Die Information über die Reizorientierung veränderte sich während des Lernens jedoch nicht. G) Eine Region im medialen PFC enthielt signifikant mehr Information über die vom Modell abgeleitete subjektive Evidenz als über die objektive Reizorientierung. Abbildung verändert nach Kahnt et al. 2011

und belohnungsbasiertes Lernen auf einem gemeinsamen neurobiologischen Mechanismus beruhen. Darüber hinaus zeigen diese Ergebnisse, dass sich der neuronale Code für visuelle Inhalte bei Erwachsenen während des perzeptuellen Lernens nicht ändert, d. h. die Repräsentationen in frühen visuellen Regionen zeitlich stabil sind.

„Bottom-up“ Salienz in natürlichen Bildern

Wenn sich ein Objekt von seiner Umgebung unterscheidet, sticht es optisch aus dem Hintergrund heraus (engl.: pop out effect). Ein solcher salienter Reiz erregt automatisch unsere Aufmerksamkeit, ein Effekt, der vermutlich direkt durch die Eigenschaften des sensorischen Reizes bestimmt wird - ein sogenannter „bottom-up“ Effekt. Zum Beispiel sticht ein sich schnell bewegendes Objekt in einem stationären Kontext heraus, oder ein farbiges Objekt, das von grauen umgeben ist. Mathematische Salienzmodelle (Itti und Koch 2001) nehmen typischerweise an, dass die Salienz als eine Karte repräsentiert wird, die für jede Position im Gesichtsfeld kodiert, wie salient der visuelle Input dort ist. Nachdem solch eine graduelle Salienzkarte berechnet ist, kann ein Winner-take-all (WTA)-Mechanismus angewendet werden, der die am meisten saliente (d. h. interessanteste) Position selektiert, auf welche die Aufmerksamkeit in

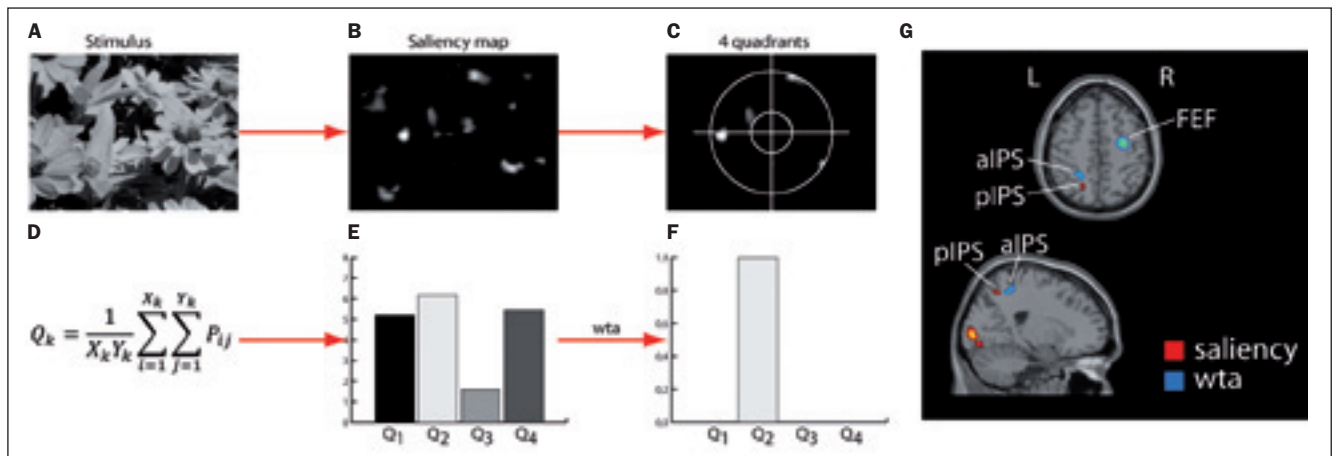


Abb. 4: Bottom-up Salienz in natürlichen Bildern. A) Den Versuchspersonen wurden 100 verschiedene Fotografien von Naturszenen gezeigt. B) Für jede Fotografie wurde eine entsprechende Salienzkarte errechnet. C) Die Salienzwerte in den vier Quadranten werden für alle weiteren Analysen verwendet. Das Zentrum wurde ausgelassen, da die Probanden hier eine Fixationsaufgabe durchführten. D) Für jeden Quadranten wurde die mittlere Salienz errechnet. E) Ein Parameter definierte die graduelle Salienz für jeden Quadranten. F) Die graduelle Salienz wurde mit einem Winner-take-all(WTA)-Prozess ermittelt, der den am meisten salienten Quadranten markiert. G) Ergebnisse: Die graduelle Salienz korreliert mit der Aktivierung in der Sehrinde und im posterioren IPS (rot). Der Quadrant mit der höchsten Salienz (WTA-Salienz) kann aus lokalen räumlichen Aktivierungsmustern im anterioren IPS und FEF (blau) vorhergesagt werden. (Die Ergebnisse beruhen auf einem Schwellenwert von p<0.05, Familywise Error korrigiert). Abbildung verändert nach Bogler et al. 2011.

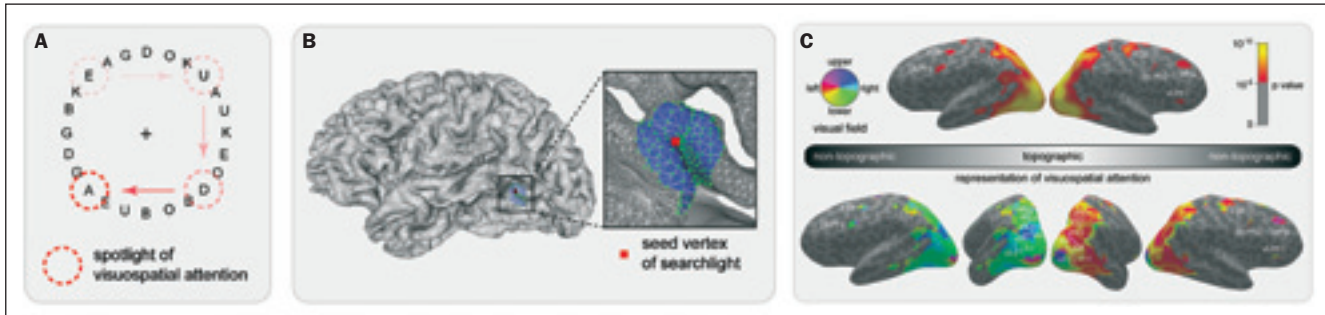


Abb. 5: Räumliche, aber nicht-topografische Repräsentation von Top-Down Aufmerksamkeit im menschlichen frontalen Kortex. A) Die Probanden richteten ihre Aufmerksamkeit verdeckt (ohne die Augen zu bewegen) zu vorgegebenen Positionen im Gesichtsfeld. B) Die fMRT-BOLD-Aktivitätsmuster von lokalisierten „Searchlights“ auf der kortikalen Oberfläche wurden daraufhin untersucht, ob sie Information über die aktuelle Position der visuellen räumlichen Aufmerksamkeit enthalten. C) Ein weiträumiges Netzwerk von kortikalen Arealen enthält Information zur aktuellen Position der visuellen Aufmerksamkeit. Die Repräsentation wechselt global von einer topografischen Kodierung in den okzipitoparietalen Regionen zu einer nicht-topografischen Kodierung in den präfrontalen Regionen. Abbildung verändert nach Kalberlah et al. 2011 und Chen et al. 2011

der Folge gerichtet wird. Wir untersuchten in einer Studie (Bogler et al. 2011), ob die Repräsentation der graduellen und der WTA-Salienz im menschlichen Gehirn getrennt identifiziert werden können. Die Versuchspersonen betrachteten 100 verschiedene Schwarz-Weiß-Fotografien

in einem fMRT-Paradigma mit schneller Abfolge der visuellen Reize. Da wir uns für die Eigenschaften des Reizes (bottom-up) interessierten und nicht für die darauffolgende Verlagerung der Aufmerksamkeit, stellten wir sicher, dass die Aufmerksamkeit der Probanden von den Bildern weg

auf eine anspruchsvolle Fixationsaufgabe in der Bildschirmmitte gelenkt wurde. Für jedes der 100 Bilder berechneten wir mithilfe einer SaliencyToolbox für Matlab (Walther und Koch 2006) eine räumliche Salienzkarte. Dann mittelten wir die Werte individuell für jeden der vier Quadranten,



Thomas RECORDING GmbH

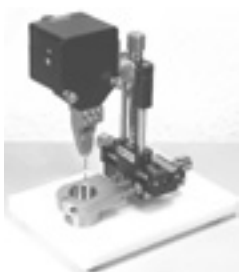
High Tech Made in GERMANY - info@ThomasRECORDING.com

Electrodes



Tetrodes

Heptodes



Microdrive Systems

Small Animal Stereotaxy



NEW!

Slice Recording System



NEW!



For more than 20 years complete Neuro-Laboratory Equipment available from:

www.ThomasRECORDING.com



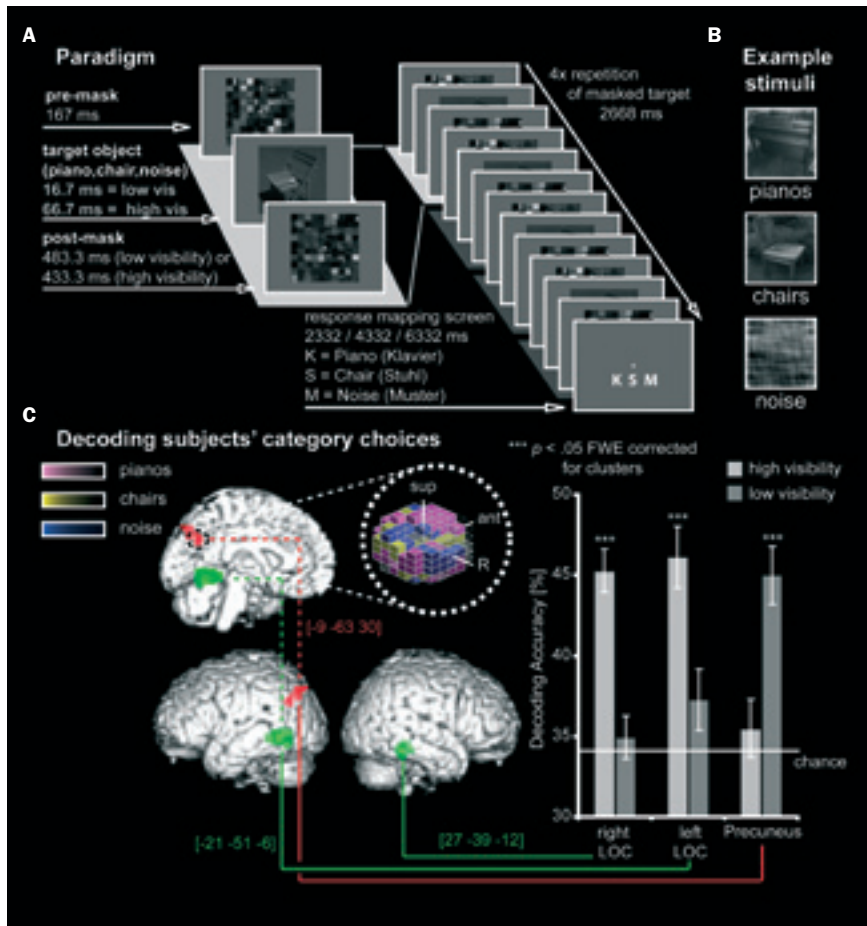


Abb. 6: Experimentelle Paradigmen und Ergebnisse zu perzeptuellen Entscheidungen. A) Probanden wurden kurze, schnell wechselnde Sequenzen (Maske-Bild-Maske) gezeigt, wobei die Bilder (Klaviere, Stühle, Rauschbilder) entweder gut sichtbar waren oder fast unsichtbar gemacht wurden. Die Zuweisung der Antwortknöpfe zur Kategorie der Bilder wurde pseudorandomisiert, um eine Korrelation zwischen der Kategorieauswahl und der motorischen Antwort zu vermeiden. B) Bilder aus den drei Kategorien wurden im fMRT, jeweils zur Hälfte gut bzw. schlecht sichtbar. C) Ergebnisse eines Searchlight-Decoding der perzeptuellen Urteile für das gesamte Gehirn. Unter schlechten Sichtbedingungen konnte die Auswahl nur aus objektselektiven Regionen (bilateraler LOC, grün) vorhergesagt werden. Die perzeptuellen Urteile unter schlechten Sichtbedingungen konnte nur aus dem Präcuneus dekodiert werden (rot). Das Zufallsniveau lag bei 33% für drei Kategorien. Zur besseren Visualisierung werden Ergebnisse mit $p < 0.0001$ unkorrigiert dargestellt. Ein Beispiel eines individuellen räumlichen Aktivierungsmusters, bei dem die Voxel vorzugsweise auf eine bestimmte Kategorie antworten, wird gezeigt. Die Kategorien sind farbkodiert und maßstabsgetreu dargestellt. Abbildung verändert nach Bode et al. 2012.

wobei das Zentrum ausgeschlossen wurde, weil dorthin durch die Fixationsaufgabe die Aufmerksamkeit gelenkt wurde. Dann berechneten wir die graduelle Salienz jeweils separat für die vier Quadranten eines jeden Bildes (Abbildung 4A). Dem Salienzmodell (Itti und Koch 2001) folgend, wurde dann auf Basis der graduellen Salienz eine WTA-Schwelle verwendet um, den Quadranten mit der höchsten Salienz zu bestimmen (WTA-Salienz).

Eine parametrische univariate Analyse der fMRT-Daten zeigte, dass die graduelle Salienz in der Sehrinde und im posterioren intraparietalen Sulcus (pIPS) repräsentiert wird. Das anschließende multivariate Decoding ergab, dass die WTA Salienz in klar begrenzten Regionen im anterioren intraparietalen Sulcus (aIPS) und den frontalen Augenfeldern (FEF) (Abbildung 4B) kodiert ist. Zusammenfassend scheinen bottom-up-Aufmerksamkeitssignale einer

nicht attendierten Umgebung automatisch verarbeitet und bis in höhere visuelle Regionen wie aIPS und FEF weitergeleitet zu werden. Diese Regionen könnten anschließend bei der Auslösung einer möglichen Verlagerung der Aufmerksamkeit involviert sein.

Nicht-topografische Repräsentationen der visuellen räumlichen Aufmerksamkeit im präfrontalen Kortex

Aufmerksamkeit wird nicht nur durch saliente, die Aufmerksamkeit anziehende Faktoren in unserer Umgebung gesteuert. Menschen haben auch die Fähigkeit, *willkürlich* ihre Aufmerksamkeit auf räumlich festgelegte Zielobjekte im Gesichtsfeld zu lenken. Es gibt mehrere Hirnregionen, die das visuelle Feld in topografischen Karten räumlich repräsentieren. Diese Regionen sind mögliche Kandidaten für Signale einer willentlichen („top-down“) Aufmerksamkeitskontrolle. Die topografischen Repräsentationen werden weniger ausgeprägt, je weiter man sich von den frühen zu den höheren visuellen Regionen bewegt. Wir haben mit multivariatem Decoding die kortikalen Repräsentationen der momentanen Position der Top-Down-Aufmerksamkeit im Gesichtsfeld untersucht. Wichtig ist dabei, dass für das Decoding keine Annahme gemacht werden muss, wonach Aufmerksamkeit in einer räumlichen Karte kodiert ist. Dadurch sollte es möglich sein, sogar räumlich anisotrope Verteilungen von Zellen zu identifizieren, welche die Aufmerksamkeit in bestimmten Teilen des Gesichtsfeldes kodieren. In einer fMRT-Studie (Kalberlah et al. 2011) verlagerten die Teilnehmer ihre räumliche, visuelle Aufmerksamkeit zu vorgegebenen Zielobjekten (Abbildung 5A). Mithilfe einer oberflächenbasierten Searchlight-Methode (Chen et al. 2011) (Abbildungen 5B und 13) identifizierten wir topografisch organisierte Repräsentationen im okzipitalen und posterioren Parietalkortex. Diese Regionen bestätigen die Resultate anderer Studien, in welchen die Topografie der Aufmerksamkeit untersucht wurde. Zusätzliche Information zur momentanen Position der visuellen räumlichen Aufmerksamkeit konnte aber auch in nicht-topografisch organisierten Regionen im menschlichen präfrontalen Kortex gefunden werden, inklusive dem rechten mittleren Frontalgirus und dem rechten ventrolateralen präfrontalen Kortex (Abbildung 5C). Dies zeigt, dass Information zur visuellen räumlichen Aufmerksamkeit beim Menschen auch

außerhalb des topografisch organisierten Bereichs repräsentiert wird; in räumlichen Aktivitätsmustern im frontalen Kortex, welche aber keine Topografie aufweisen.

Decoding von perzeptuellen Entscheidungen und perzeptuellem Raten

Bei hellem Tageslicht können wir normalerweise Objekte in unserer Umgebung mühelos identifizieren. Es ist genügend sensorische Information vorhanden, um eine perzeptuelle Beurteilung durchzuführen. Unter schwierigen Sichtbedingungen (Dunkelheit, Nebel) ist diese Information jedoch reduziert, sodass es schwierig sein kann, den Reiz tatsächlich zu erkennen. Manchmal haben wir dann den Eindruck, dass wir Objekte nur erraten können. Dies wirft zwei wichtige Fragen auf: (1) Was passiert mit neuronalen Repräsentationen von Objekten unter schlechten Sichtbedingungen? Sind die sensorischen Repräsentationen von Objekten dann gestört, oder sind andere Prozesse dafür verantwortlich, dass wir Reize unter schwierigen Sichtver-

hältnissen nicht erkennen können (z. B. Signale im präfrontalen Kortex). (2) Welche Signale werden verwendet, um festzulegen was wir erkennen (welchen Stimulus wir auswählen), und wie unterscheiden sich diese Signale unter guten und schlechten Sichtbedingungen? Zum Beispiel könnte unsere Auswahl auch unter schlechten Sichtverhältnissen auf dem Auslesen verrauschter sensorischer Signale beruhen. Alternativ könnte ein speziell dafür bestimmtes Schätzungssystem unter Nutzung eines anderen Netzwerks des Gehirns die Auswahl unter schlechten Sichtbedingungen bestimmen. Hierzu führten wir eine multivariate Searchlight-Decoding-Studie durch und testeten damit, welche Gehirnregionen Vorhersagen zu Reiz- und Auswahlresultaten unter unterschiedlichen Sichtverhältnissen zuließen (Bode et al. 2012). In dieser fMRT-Studie wählten die Teilnehmer Bilder aus drei Kategorien: Klaviere, Stühle und abstrakte verrauschte Bilder (Abbildung 6B). Bei jedem Versuch wurde den Teilnehmern wiederholt eine kurze Bildsequenz (Maske-Bild-Maske)

gezeigt, die entweder die Sichtbarkeit des Bildes nicht stark beeinflusste (hohe Sichtbarkeit) oder dieses fast bis zur Unsichtbarkeit maskierte (schlechte Sichtbarkeit) (Abbildung 6A). Dann wurde einzeln für jede Sichtbedingung ein Klassifikator auf Aktivitätsmuster aus allen Gehirnregionen trainiert, um die präsentierten Reize und das Auswahlverhalten der Studienteilnehmer aus dem Aktivitätsmuster unabhängiger Daten vorherzusagen. Als erstes entdeckten wir, dass bei sichtbaren Reizen *objektbezogene* Information in der objekt-sensitiven Gehirnregion des lateralen okzipitalen Komplex (LOC) vorhanden war, dass sie aber für unsichtbare Reize fehlte. Als zweites interessierten wir uns für das Decoding der *Auswahl* der Probanden aus Hirnaktivitätsmuster, d.h., welches Bild die Teilnehmerangaben zu sehen. Die Muster der Gehirnsignale des LOC sagten das Auswahlverhalten nur unter guten Sichtbedingungen vorher (grüne Bereiche, Abbildung 6C). Dies zeigt höchstwahrscheinlich die erfolgreiche Verwendung von visueller Information zur Entschei-

Motorized Stereotaxic

The 3rd generation of stereotaxic instruments



- Atlas Integration
- High Accuracy
- High Reproducibility
- High Throughput

Smart Add-Ons

- **Drill** Robot
- **Microinjection** Robot
- **Microdialysis** Robot



www.neurostar.de
info@neurostar.de
 +49 7031 415065

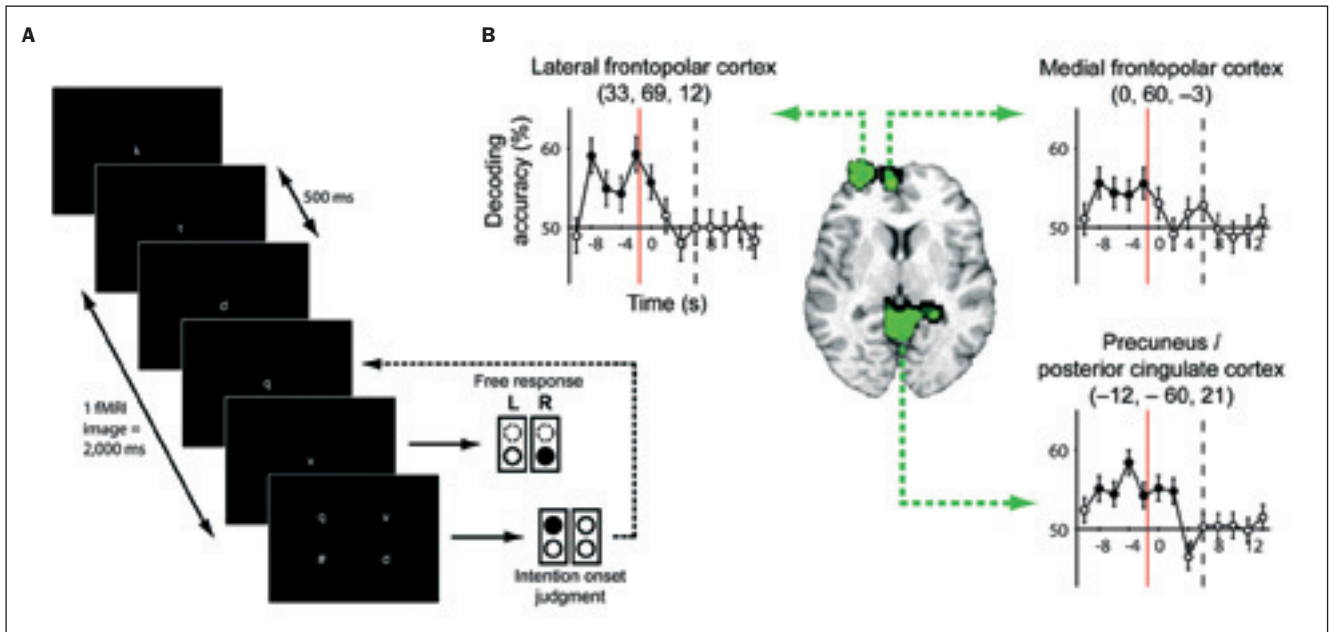


Abb. 7: Die Dekodierung von motorischen Intentionen, bevor diese bewusst werden. A) Messung des Zeitpunktes einer bewussten motorischen Entscheidung. Die Probanden entschieden sich spontan, den linken oder den rechten Kopf zu drücken (freie Entscheidung) während eine zufällige Buchstabenfolge auf dem Monitor alle 500 ms aktualisiert wurde. Nach dem Knopfdruck wählten die Probanden auf dem Monitor aus vier Buchstaben denjenigen aus, bei dem sie glaubten, die bewusste Entscheidung für einen der beiden Knöpfe getroffen zu haben. Daraus wurde der Zeitpunkt der bewussten Entscheidung bestimmt. B) Hirnregionen, aus denen das Ergebnis der Entscheidung (linker oder rechter Knopfdruck) vorhergesagt werden kann, bevor diese bewusst wird. Die Genauigkeit dieser Vorhersage ist in den Diagrammen gezeigt (gefüllte Symbole, signifikant [$p < 0.05$]; offene Symbole, nicht signifikant; die Fehlerbalken zeigen den Standardfehler des Mittelwerts; das Zufallsniveau ist 50 %). In den Diagrammen wird der Zeitpunkt, zu dem den Probanden ihre Entscheidung bewusst wurde, durch die senkrechte rote Linie angezeigt. Die gestrichelte senkrechte Linie zeigt den Beginn des nächsten Durchgangs. Abbildung verändert nach Soon et al. 2008.

dungsfindung. Das perzeptuelle Urteil unter schlechten Sichtbedingungen, wenn Probanden glaubten zu raten, konnte nicht aus sensorischen Regionen vorhergesagt werden. Jedoch konnte aus Aktivitätsmustern im medial-posterioren Parietalkortex das Auswahlverhalten unter schlechten Sichtbedingungen vorhergesagt werden (rote Bereiche, Abbildung 6C). Zusammengefasst zeigte unsere Untersuchung eine *doppelte Dissoziation* für Regionen, die perzeptuelle Entscheidungen unter guten und schlechten Sichtbedingungen vorhersagen. Interessanterweise überlappt die Region im medial-posterioren Parietalkortex, die für das perzeptuelle Raten prädiaktiv war, größtenteils mit einer Region, die wir in Verbindung mit freier Entscheidungsfindung identifiziert haben (Soon et al. 2008) (siehe nächster Abschnitt) und die in einer Vielzahl von höheren selbstbezogenen kognitiven Funktionen (Cavanna und Trimble 2006) involviert sein könnte. Wir schlossen daraus, dass diese Region möglicherweise mit einem Mechanismus einer „internen“ Entscheidungsfindung in Verbindung steht, für den Fall, dass die externen Signale nicht genügend Information

liefern, um einen Entscheidungskonflikt zu bewältigen.

Dekodierung freier Entscheidungen aus der menschlichen Gehirnaktivität

Entscheidungsfindung basiert nicht immer auf einer Auswertung sensorischer Reize. Ständig müssen wir uns zwischen verschiedenen Handlungsoptionen entscheiden, und häufig stehen uns dafür keine relevanten Informationen aus der Umwelt zur Verfügung. Dabei nehmen wir wie selbstverständlich an, dass diese Entscheidungen das Ergebnis bewusster Denkprozesse sind. Es deutet jedoch seit den Experimenten von Libet einiges darauf hin, dass unsere Entscheidungen bereits bevor sie uns bewusst werden, in bestimmten Hirnregionen enkodiert und somit vorhersagbar sind. In einer Studie konnten wir mithilfe multivariater Mustererkennung zeigen, dass einfache motorische Entscheidungen aus der Gehirnaktivität von Probanden ausgelesen werden können, bevor die Testperson sich über ihre eigene Entscheidung bewusst wird (Soon et al. 2008). In unserer Studie wurden

die Probanden gebeten, sich während der fMRT-Untersuchung frei und spontan zu entscheiden, entweder einen rechten oder linken Kopf zu drücken. Anschließend gaben die Probanden mithilfe einer Art Uhr, den Zeitpunkt an, zu dem sie sich jeweils bewusst entschieden hatten, welchen Knopf sie drücken würden. (Abbildung 7A). Mit multivariater Mustererkennung konnten wir zeigen, dass die Entscheidung der Probanden, welchen Knopf sie drücken würden, bereits mehrere Sekunden bevor die Entscheidung der Testperson bewusst wurde, in höheren Kortextarealen wie dem lateralen und medialen frontopolaren Kortex, dem Präcuneus und dem posterioren cingulären Kortex ausgelesen werden konnte, obwohl in diesen Kortextarealen keine generelle Zunahme der Hirnaktivität beobachtet wurde (Abbildung 7B). Kortextareale, die an der Ausführung von Bewegungen beteiligt sind, wie der Motorkortex, kodierten die Entscheidung der Testperson dagegen erst zu dem Zeitpunkt, an dem die Entscheidung der Testperson bewusst wurde. Schließlich konnte der Zeitpunkt der Entscheidung wenige Sekunden bevor sie bewusst wurde aus der prä-SMA und SMA,



aber nicht aus den frontopolen und den posterioren cingulären Kortexarealen vorhergesagt werden. Dies weist darauf hin, dass es in einem frühen Stadium der Entscheidungsfindung eine doppelte Dissoziation gibt zwischen Hirnregionen, die Entscheidung determinieren, und Hirnregionen die den Zeitpunkt der Handlung bestimmen. Diese und ähnliche Ergebnisse anderer Studien haben dazu beigetragen, dass der Zusammenhang zwischen neuronalen Prozessen und ‚freiem Willen‘ in den Neurowissenschaften derzeit wieder vermehrt diskutiert wird. Allerdings steht das Forschungsgebiet der unbewussten Prädiktoren für Entscheidungen noch ganz am Anfang.

Kompositionalität der Repräsentation von Regeln im präfrontalen Kortex

Bei den meisten unserer Handlungen sind wir nicht frei, zwischen verschiedenen Optionen zu wählen. Stattdessen erfordern unsere Handlungen, dass wir speziellen Regeln folgen. Die Anwendung solcher Regeln ermöglicht, dass Handlungen und Gedanken im täglichen Leben im Einklang mit unseren internen Zielen stehen. Eine interessante Frage ist die, wie solche spezifischen Regeln in der Gehirnaktivität kodiert sind. Im einfachsten Fall können einzelne Regeln dazu benutzt werden, individuelle sensorische Reize (z. B. das Sehen einer grünen Fußgängerampel) mit einer entsprechenden Antwort (dem Überqueren der Straße) zu verbinden. Komplexere Aufgaben erfordern jedoch häufig eine Kombination aus verschiedenen Regeln, um zusammengesetzte Regelsätze zu bilden (bei Grün gehen, bei Rot stehen). Es ist bekannt, dass die Repräsentation von Regeln mit dem frontalen und parietalen Kortex in Verbindung steht. Ungeklärt ist aber bisher die grundlegende Frage: Ist die neuronale Repräsentation von zusammengesetzten Regeln *kompositional*, d. h. ist sie auf der neuronalen Repräsentation ihrer einzelnen Regeln begründet (Abbildung 8A)? Um diese Frage zu beantworten wurden Probanden in einem Experiment (Reverberi et al. 2011) angewiesen, sich entweder einzelne oder zusammengesetzte Regeln zu merken und diese anzuwenden (Abbildung 8B+C). Multivariates Searchlight-Decoding wurde dann auf fMRT-Daten angewendet, die im Zeitraum zwischen dem Hinweisreiz und dem Zielreiz (und damit der Ausführung der Regel) gemessen wurden (Abbildung 8B). Demnach war Information über die visuelle Eigenschaft des Hinweisreizes im okzipitalen und lateralen Parietalkortex kodiert, wohingegen Information zu aktiv zusammengesetzten Regeln im lateralen Parietalkortex und im ventro-lateralen präfrontalen Kortex repräsentiert war (Abbildung 8D). Außerdem war es im ventro-lateralen präfrontalen Kortex möglich, die zusammengesetzten Regeln mit einem Klassifikator zu dekodieren, der nur auf den einzelnen Regeln trainiert wurde, aus denen die komplexen Regeln zusammengesetzt waren. Diese Dekodierung reflektierte weder die Stimuli noch die motorischen Antworten selbst, sondern die Kombination von spezifischen Reizen mit spezifischen Antworten. Diese Ergebnisse weisen darauf hin, dass der laterale Parietalkortex damit in Verbindung steht, Hinweisreize in ihre Bedeutung als Regel zu übersetzen. Nur diese Bedeutung wird dann dem infero-lateralen frontalen Kortex zur Verfügung gestellt, der sie während der Verzögerung bis zur Handlungsausführung aufrechterhält. Darüber hinaus zeigen diese Ergebnisse zum ersten Mal, dass der Code, der für die zeitweise Speicherung von Regelinformationen im lateralen präfrontalen Kortex benutzt wird, zusammengesetzt ist. Diese Kompositionalität des neuronalen Codes bietet eine Erklärungsmöglichkeit für die Flexibilität des menschlichen Verhaltens, weil sie uns erlaubt, immer komplexere Verhaltensmuster aus einzelnen einfachen Bausteinen zusammenzusetzen.

npi
Electronic Instruments
for the Life Sciences

made to measure

The Universal Amplifier



ELC-03XS

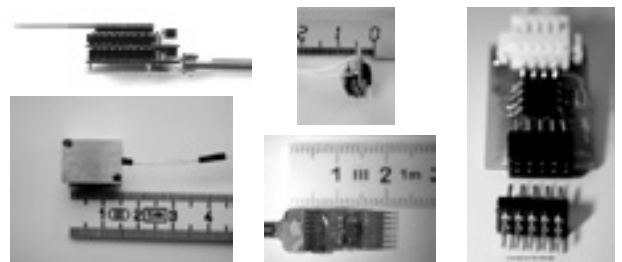
Suitable for **extracellular recordings** with high gain, **juxtosomal filling** of dyes or DNA, **intracellular recordings**, **whole-cell patch clamp** in true CC or VC mode, single cell stimulation, **electroporation**, **amperometry / voltammetry**, and **iontophoresis**.

Amplifier for Tetrodes



EXT-T2

In Vivo Recordings with Miniature Headstages



Available for EXT, ELC, SEC, BA and VA Amplifiers

npi electronic instruments provides complete instrumentation and support for electrophysiology

npi is distributing:

- ALA Scientific** perfusion systems and accessories
- Burleigh** micropositioners and mounts
- Lumen Dynamics** X-Cite fluorescence illumination
- Scientifica** micropositioners, mounts and SliceScope

npi electronic GmbH

Hauptstrasse 96, D-71732 Tamm, Germany
Phone +49 (0)7141-9730230; Fax: +49 (0)7141-9730240
support@npielectronic.com; http://www.npielectronic.com



Dekodierung von Belohnungswerten

Objekte in unserer Umgebung sind nicht nur über ihre physikalischen Reizcharakteristiken definiert, sondern auch über die Belohnung, die wir von ihnen erwarten können. Frühere elektrophysiologische Arbeiten mit nicht-menschlichen Primaten weisen darauf hin, dass der Belohnungswert durch verschiedene Populationen von Neuronen im orbitofrontalen Kortex (OFC) kodiert wird. Eine neuronale Kodierung von Belohnungswerten sollte zwei Kriterien erfüllen: Erstens sollte die neuronale Repräsentation über verschiedene sensorischen Auslösereize *generalisieren*, die die gleiche Belohnung vorhersagen. Das heißt, dass ein bestimmter Belohnungswert durch

den gleichen neuronalen Code repräsentiert sein sollte, auch wenn dieser durch verschiedene sensorische Reize vorhergesagt wird. Zweitens sollten, nach der Theorie des Verstärkungslernens (Rescorla und Wagner 1972), Werte durch den gleichen neuronalen Code repräsentiert sein, unabhängig davon, ob ein bestimmter Belohnungswert *erwartet*, oder tatsächlich *erhalten* wird. Um zu untersuchen, ob die neuronalen Antwortmuster im menschlichen OFC diese Kriterien erfüllen, entwarfen wir ein Experiment, in dem verschiedene sensorische Auslösereize unterschiedliche Belohnungshöhen vorhersagten (Abbildung 9A) (Kahnt et al. 2010). Die Versuchspersonen lernten vor der fMRT-Messung die Assoziation zwischen sensorischen Auslösereizen und verschiedenen Belohnungswerten. Die

Auslösereize waren über zwei Eigenschaften definiert, Farbe und Rotationsrichtung. Dies erlaubte es uns, die Repräsentation der Belohnung von der Repräsentation der sensorischen Eigenschaften zu trennen. Bei jeder Versuchsperson sagte nur die Kombination von Farbe und Rotationsrichtung einen bestimmten Belohnungswert voraus, während die individuellen sensorischen Eigenschaften nicht mit dem Belohnungswert korrelierten (Abbildung 9B). Anschließend dekodierten wir die Auslösereize mit hohen und niedrigen Belohnungswerten unabhängig von den sensorischen Eigenschaften der Auslösereize. Dazu benutzten wir einen linearen Support-Vektor-Klassifikator (SVC), der an sensorischen Auslösereizen mit den gleichen erwarteten Werten, aber unabhängigen sensorischen Eigenschaften trainiert und getestet wurde. Diese Analyse ergab ein Netzwerk von Regionen, einschließlich des medialen OFC, in denen die Aktivitätsmuster die Erwartungswerte unabhängig von sensorischen Eigenschaften kodierten. Außerdem konnten wir durch das Trainieren und Testen eines Klassifikators an Daten aus der Erwartungs- und Empfangsphase eine Region im medialen OFC identifizieren, in der die Kodierung von Belohnungswerten davon unabhängig ist, ob die Belohnung erwartet oder tatsächlich erhalten wird (Abbildung 9C). Die Support-Vektor-Gewichte zeigen, dass detaillierte Muster von zunehmender und abnehmender Hirnaktivität mit einem zunehmenden Belohnungswert in Verbindung stehen. Dieses Kodierungsmuster entspricht einem Kodierungsmodell, bei dem Populationen von Neuronen, die für positive und negative Belohnungswerte kodieren, zufällig im OFC verteilt sind. Dieses Ergebnis ist daher im Einklang mit den Ergebnissen von Einzelzellableitungen bei Primaten (Morrison und Salzman 2009). Die Aktivitätsmuster, die für den Wert während der Erwartung und dem Erhalt der Belohnung kodieren, sind innerhalb jeder Versuchsperson gleich, was auf einen spezifischen neuronalen Code für Werte hindeutet (Abbildung 9D). Zusätzlich korrelierte die Höhe der Ähnlichkeit zwischen den Aktivitätsmustern während der Erwartung und dem Erhalt von Belohnungen mit expliziten und impliziten Maßen darüber, wie gut die Probanden den Zusammenhang zwischen sensorischen Auslösereizen und dem Belohnungswert gelernt hatten (Abbildung 9E). Dies weist darauf hin, dass Belohnungslernen mit der Entstehung einer neuronalen Antwort während der Erwartung einhergeht, die spezifische Belohnungsergebnisse kodiert. In einem Folgeexperiment untersuchten wir

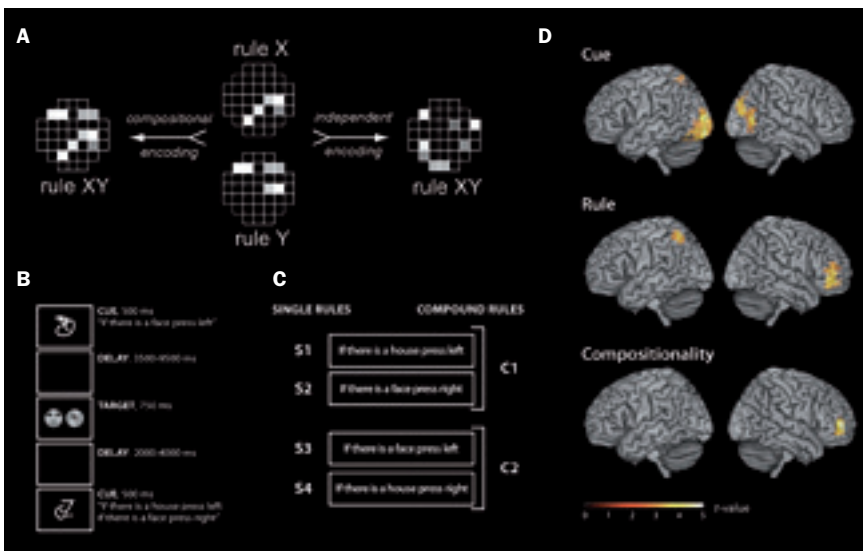


Abb. 8: Kompositionalität von Regel-Repräsentationen. A) Möglichkeiten zur Kodierung komplexer Regeln. In der Mitte werden Beispiele von Aktivitätsmustern dargestellt, die für zwei einzelne Regeln kodieren (X und Y). Zwei alternative Möglichkeiten zum Kodieren der aus Regel X und Regel Y zusammengesetzten Regel werden illustriert. Bei der ersten Möglichkeit (links) wird ein zusammengesetzter Code benutzt, sodass die Kodierung der Regel XY einer Kombination der einzelnen Muster der Regeln X und Y entspricht. Bei einer anderen Möglichkeit (rechts) wird ein unabhängiger Code benutzt, sodass das Muster der Regel XY unabhängig von den Mustern der Regel X und der Regel Y ist. B) Zeitachse eines einzelnen Versuchsabschnitts des experimentellen Paradigmas. Zu Beginn jedes Abschnitts wurde den Probanden ein Hinweisreiz gezeigt, der die anzuwendende Regel spezifizierte. Nach einer Verzögerung wurde das Zielbild gezeigt. Die Probanden sollten nun die aktive Regel auf den Zielreiz anwenden und so schnell wie möglich die korrekte Antwort angeben. C) Regeln im Experiment. Vier einzelne Regeln (linke Seite, S1-S4) und zwei zusammengesetzte Regeln (C1-C2) wurden angewendet. Die zusammengesetzten Regeln wurden aus jeweils zwei einzelnen Regeln gebildet, z. B. C1 = S1 + S2. D) Regionen, aus deren lokalen Aktivitätsmustern dekodiert werden konnte, welcher Hinweisreiz dargeboten wurde (obere Abbildung) und welche zusammengesetzte Regel in einem bestimmten Versuchsabschnitt aktiv war (mittlere Abbildung). Die untere Abbildung stellt die Analyse der Kompositionalität dar: Regionen, aus denen dekodiert werden konnte, welche zusammengesetzte Regel aktiv war, indem man sich nur auf Information von lokalen Aktivierungsmustern bezog, die bei einfachen Regeln auftrat. Abbildung verändert nach Reverberi et al. 2011.

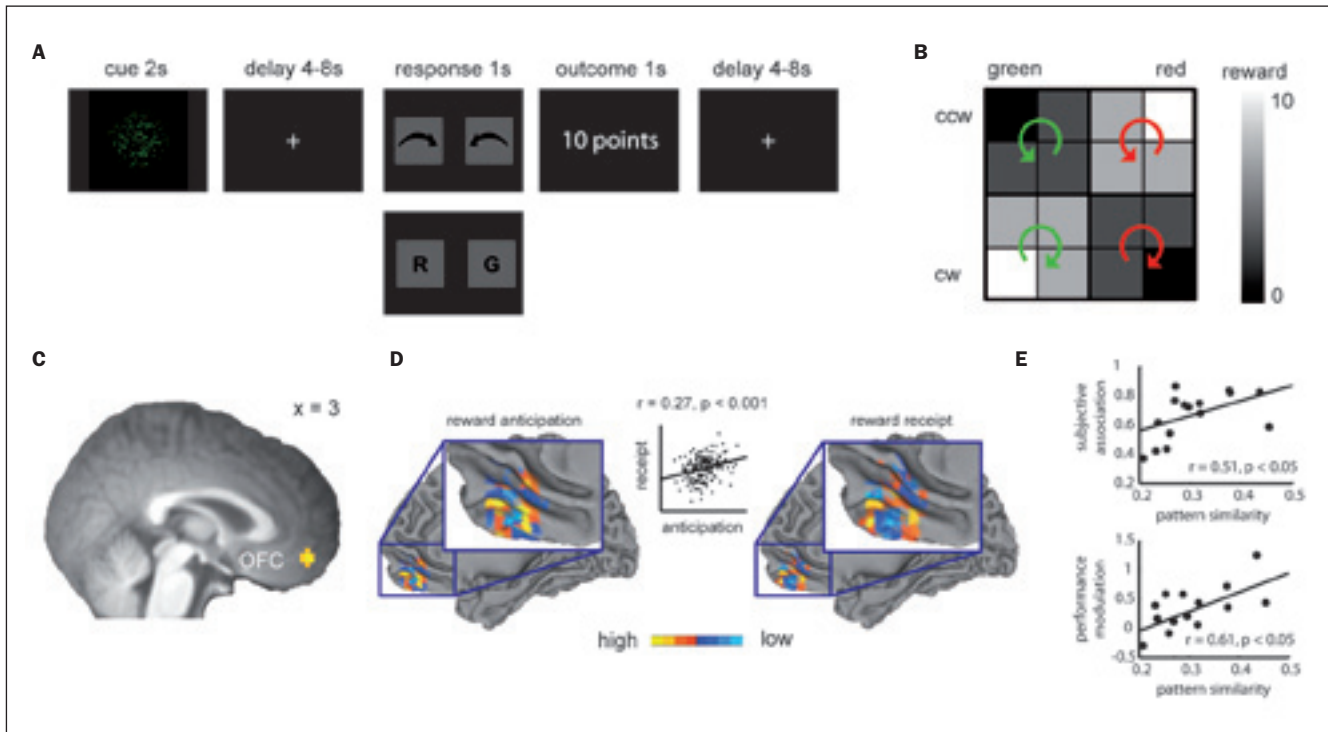


Abb. 9: Neuronale Kodierung von erwarteten Belohnungswerten. A) Belohnte Entscheidungsaufgabe. B) XOR-Verknüpfung zwischen sensorischen Eigenschaften (Farbe, Rotationsrichtung) und Höhe der Belohnung. C) Im mittleren OFC ist die neuronale Kodierung des Belohnungswerts unabhängig davon, ob die Belohnung erwartet oder tatsächlich empfangen wird. D) Beispiele von spezifischen Wertkodierenden Antwortmustern während der Belohnungserwartung (links) und dem Belohnungserhalt (rechts). Die Aktivität in den gelben Bereichen steigt mit steigendem Belohnungswert (positive Wertkodierung), die Aktivität in den blauen Bereichen sinkt mit ansteigendem Belohnungswert (negative Wertkodierung). Beide Muster sind innerhalb der Probanden signifikant korreliert (Mitte). E) Die Ähnlichkeit der wertkodierenden Antwortmuster während der Erwartung und dem Erhalt der Belohnung ist sowohl mit explizitem (subjektive Assoziation, oben) als auch impliziten Belohnungslernen (Lernerfolg, unten) signifikant korreliert. Abbildung verändert aus Kahnt et al. 2010.

SCIENCE PRODUCTS GmbH
for Research and Therapy

Amplifiers
Data Acquisition and Data Analysis Systems
Electrodes, Wires and Glasses
Micropipette Pullers, Microforges and Bevelers
Micromanipulators
Microinjection Systems, Perfusion Systems
Stereotaxic Instruments
Stimulators and Stimulus Isolators
Tables and Faraday Cages
Temperature Controllers ... and more!

SCIENCE PRODUCTS GmbH
Hofheimer Str. 63 · 65719 Hofheim
Tel.: 06192/ 901396 · Fax: 06192/901398
info@science-products.com · www.science-products.com

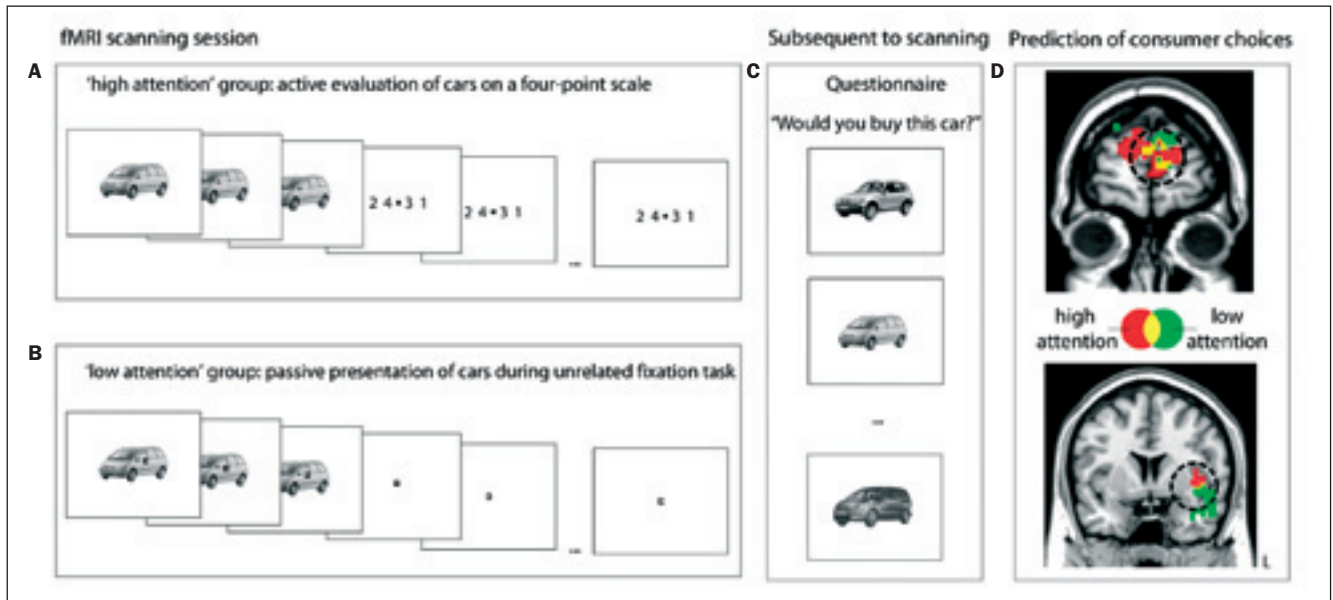


Abb. 10: Dekodierung einer nachfolgenden Kaufentscheidung aus räumlichen Aktivitätsmustern im Gehirn. In einem fMRT-Experiment untersuchten wir die Gehirnantworten von zwei unabhängigen Gruppen von Probanden, denen einzelne Bilder von Autos gezeigt wurden. A) Die Probanden in der Gruppe mit „hoher Aufmerksamkeit“ beurteilten jedes Auto und gaben anschließend ihre Beurteilung mittels Knopfdruck an. Für die Probanden dieser Gruppe standen die Produkte somit im Fokus der Aufmerksamkeit. B) Die Probanden in der Gruppe mit „niedriger Aufmerksamkeit“ führten eine visuelle Aufmerksamkeitsaufgabe auf dem Fixationspunkt durch. Die Aufgabe stand mit den Bildern der Autos nicht in Verbindung und lenkte die Aufmerksamkeit von den Produkten ab. C) Daraufhin wurden außerhalb des Magnetresonanztomografen den Probanden erneut die Bilder der Autos gezeigt und ihre Kaufbereitschaft für diese Autos erfasst. Bis zu diesem Zeitpunkt waren die Probanden nicht darüber unterrichtet, dass sie eine Kaufentscheidung fällen sollen. D) Mithilfe von multivariatem Decoding wurden dann Gehirnregionen identifiziert, die diese Kaufentscheidungen vorhersagen. Aktivierungsmuster im mPFC (oberes Bild) und in der Insula (unteres Bild) enthielten Information über individuelle Kaufentscheidungen, die erst nach dem Scannen getroffen wurden ($p < 0.05$; FWE korrigiert). Dies traf bemerkenswerterweise für beide Testgruppen zu, selbst wenn die Aufmerksamkeit abgelenkt war (rot: Gruppe mit „hoher Aufmerksamkeit“; grün: Gruppe mit „niedriger Aufmerksamkeit“; gelb: Überlappung von vorhersagenden Regionen zwischen beiden Gruppen; L: linke Hemisphäre). Abbildung verändert nach Tusche et al. 2010.

diese Hypothese direkt und zeigten, dass sich die Aktivierungsmuster während der Belohnungserwartung und des Belohnungserhalts tatsächlich während dem Belohnungslernen angleichen (Kahnt et al. 2011).

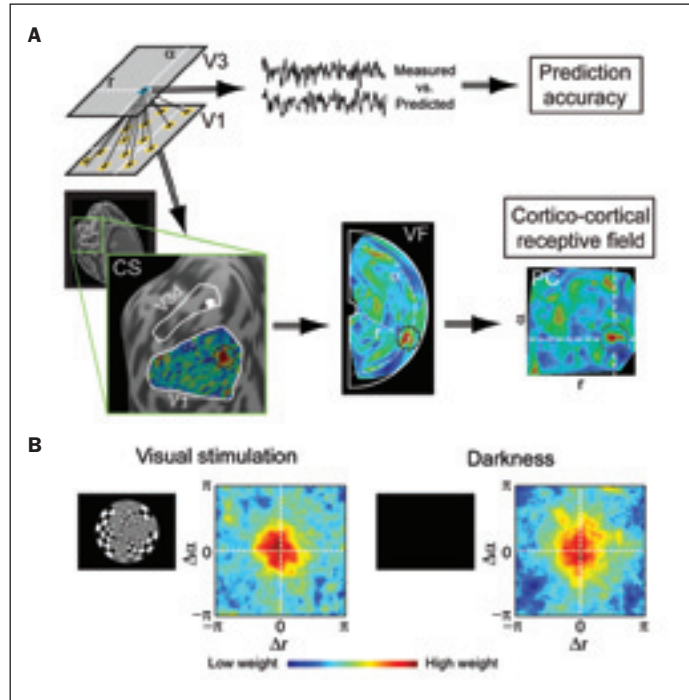
Neuronale Kodierung von zukünftigen Kaufentscheidungen für beachtete und unbeachtete Produkte

Eine wichtige Frage ist, wie die Belohnungseigenschaften von Objekten unser Entscheidungsverhalten beeinflussen, beispielsweise wenn wir unseren Präferenzen für verschiedene Konsumgüter folgen. Es wurde bereits gezeigt, dass die neuronale Aktivierung unmittelbar folgende Kaufentscheidungen reflektiert, wenn Versuchspersonen aktiv die Produkte begutachten und explizit über einen Kauf nachdenken (Knutson et al. 2007). In einer Studie (Tusche et al. 2010) wollten wir untersuchen, ob Aktivierungen des Gehirns spätere Kaufentscheidungen vorhersagen, auch wenn die Aufmerksamkeit der Versuchspersonen von den Produkten abgelenkt ist, und die

Versuchspersonen nicht explizit über Kaufentscheidungen nachdenken. Dazu wurden zwei unabhängigen Gruppen von Versuchspersonen Bilder von Autos gezeigt, während gleichzeitig die Gehirnaktivität mittels fMRT gemessen wurde. Die Probanden in der Gruppe mit hoher Aufmerksamkeit wurden angewiesen, jedes Auto auf einer Skala von 1 bis 4 zu bewerten und ihre Beurteilung abzugeben, sobald das Bild des Autos ausgeblendet wurde (Abbildung 10A). Die Versuchspersonen aus der Gruppe mit niedriger Aufmerksamkeit wurden hingegen instruiert, eine anspruchsvolle visuelle Fixationsaufgabe auszuführen, die nicht mit den im Bildschirmhintergrund präsentierten Bildern der Autos in Verbindung stand (Abbildung 10B). Die Produkte waren also entweder aufgabenrelevant und standen im Zentrum der Aufmerksamkeit (hohe Aufmerksamkeit), oder sie waren nicht aufgabenrelevant und wurden außerhalb des Aufmerksamkeitsfokus präsentiert (niedrige Aufmerksamkeit). Nach dem Ende des fMRT-Experiments wurden die Versuchspersonen aus beiden Gruppen

aufgefordert, für jedes Auto anzugeben, ob sie es kaufen wollen oder nicht (Abbildung 10C). Wichtig ist, dass die Versuchspersonen während der Betrachtung der Bilder nicht wussten, dass sie später Angaben über eine Kaufentscheidung machen sollen. Mit einem Searchlight-Decoding wurde anschließend untersucht, ob Aktivierungsmuster, die während der Produktdarbietung gemessen wurden, diese individuellen Kaufentscheidungen vorhersagen. Aktivierungsmuster im medialen präfrontalen Kortex (mPFC) und in der Insula sagten die nachfolgenden Kaufentscheidungen zuverlässig voraus, sowohl in der Gruppe mit der hohen als auch in der Gruppe mit der niedrigen Aufmerksamkeit (Abbildung 10 D). Darüber hinaus war die Information über zukünftige Kaufentscheidungen (d. h. die Genauigkeit der Vorhersage) in diesen Gehirnregionen bei hoher und niedriger Aufmerksamkeit vergleichbar ausgeprägt. Diese Ergebnisse zeigen, dass auch in Situationen, in denen man nicht explizit über Kaufentscheidungen nachdenkt, das Gehirn automatisch Konsumgüter

Abb. 11: Messung von kortiko-kortikalen rezeptive Feldern (CCRF) mit fMRT. A) Um die Aktivität des Voxels in V3 (blau) auf der Basis der Aktivität aller Voxel in V1 (gelb) vorherzusagen, wurde eine Support-Vektor-Regression angewendet. Die vorhergesagte und die gemessene Aktivität in V3 können miteinander verglichen werden, was ein Maß für die Genauigkeit der Vorhersage liefert. Das CCRF wird über die Verteilung der Gewichte der multiplen Regression definiert. Das CCRF kann sowohl auf der kortikalen Oberfläche (CS) als auch im Gesichtsfeld (VF) dargestellt werden, oder es kann in polare Koordinaten transformiert werden (PC). **B)** Die mittlere topografische Verbindungsstruktur zwischen V1 und V3 wurde als das Mittel der CCRF aller Voxel in V3 berechnet. Die Verbindungsstruktur zwischen V1 und V3 ist hier in relativen polaren Koordinaten Δr und $\Delta \alpha$ dargestellt – mit visueller Stimulation (links, über 4 Probanden gemittelt) und in vollständiger Dunkelheit (rechts, über 8 Probanden gemittelt). Die kleinen schwarzen Abbildungen illustrieren den jeweiligen visuellen Input. Abbildung verändert nach Heinzle et al. 2011.



verarbeitet, und dass auf dieser Grundlage Vorhersagen zu ökonomischen Entscheidungen möglich sind. Erstaunlicherweise deuten die Ergebnisse darauf hin, dass die Vorhersage von Kaufentscheidungen auf der Basis neuronaler Aktivierung selbst dann möglich ist, wenn unsere Aufmerksamkeit von den Produkten abgelenkt ist.

Multivariate Analysen des Informationsflusses und Fortschritte im Decoding

Wie in den vorhergehenden Abschnitten erläutert wurde, ist multivariates Decoding ein sehr nützliches Werkzeug zur Untersuchung der Verarbeitung von spezifischen sensorischen und kognitiven Inhalten. Im folgenden Abschnitt gehen wir auf methodische Arbeiten ein, die das Feld der Mustererkennung weiterentwickelt haben.

Kortiko-kortikale rezeptive Felder zwischen topografisch organisierten Gehirnregionen

Die Verarbeitung von Information im Gehirn beruht auf Interaktionen zwischen unterschiedlichen Hirnregionen. Obwohl fMRT-Messungen uns erlauben, die feingliedrige Struktur innerhalb einzelner Regionen zu untersuchen (z. B. die topografische Organisation der visuellen Regionen), wurden Interaktionen zwischen den verschiedenen Gehirnregionen bisher meist durch die Berechnung der mittleren regionalen Aktivität untersucht. Dabei wird die Feinstruktur der fMRT-Aktivitätsmuster nicht berücksichtigt. Standardverfahren zur Bestimmung der funktionalen Konnektivität können erheblich erweitert werden, indem untersucht wird, wie die Aktivität eines einzelnen Voxels in einer Region genau vom Aktivitätsmuster in einer anderen Region abhängt. Wir verwendeten multivariate Support-Vektor-Regression (Abbildung 11A), um die Aktivität der Voxel in der visuellen Region V3 aus der Aktivität in der Region V1 vorherzusagen (Heinzle et al. 2011). Dieser Ansatz resultiert in zwei interessanten Maßen: Erstens liefert die Genauigkeit der Vorhersage ein Maß für die Menge an Information, die die Aktivität einer Hirnregion über die einer zweiten Hirnregion hat. Zweitens zeigt die Verteilung der Regressionsgewichte in

World Precision Instruments

Anaesthesia
Blood Pressure
Stereotaxics
Behaviour
Biosensing
Electrophysiology

Neuroscience Solutions from
World Precision Instruments

Product Focus

The TAXIC Systems combine the WPI Stereotaxic frames with the unique UltraMicro Pump UMP3 to reliably deliver picoliter volumes - the ideal system for microinjection in stereotaxic procedures on small animals.

for more information please visit
www.wpi-europe.com

World Precision Instruments Germany GmbH
Zossener Str. 55-58 D-10961 Berlin, Germany
Tel. +49 (0)30 6188845 Fax +49 (0)30 6188670
E-mail wpi@wpi-europe.com



der einen Gehirnregion (V1) das räumliche Aktivierungsmuster, das die Aktivität in der anderen, entfernten Region (V3) am besten vorhersagt. Im visuellen Kortex ist dies gleichbedeutend mit einer Untersuchung von kortiko-kortikalen rezeptiven Feldern (CCRF), d. h. mit dem Abschätzen, welche Teile einer visuellen Region am meisten zur Aktivität von einzelnen Voxeln in einer anderen Region beitragen. Wenn die Versuchspersonen einem visuellen Reiz ausgesetzt waren, war das mittlere CCRF zwischen V1 und V3 wie erwartet im Einklang mit den zugrundeliegenden visuotopischen anatomischen Verbindungen (Salin und Bullier 1995) (Abbildung 11 B, links). Interessanterweise war die funktionelle Konnektivität zwischen V1 und V3 auch deutlich retinotop, wenn den Probanden die Augen verbunden waren und sie ihre Augen geschlossen hielten (Abbildung 11 B, rechts). Obwohl die meisten anatomischen Verbindungen innerhalb des Kortex lokal begrenzt sind, weist dieses Ergebnis darauf hin, dass spontane Fluktuationen in voneinander entfernten Gehirnregionen präzise koordiniert sind. Die Anwendung von multivariatem Decoding auf Konnektivitätsmuster separater Hirnregionen eröffnet einen interessanten neuen Blickwinkel auf großräumige Interaktionen in der Gehirnaktivität.

Der affektive Informationsfluss zwischen kommunizierenden Gehirnen

Informationsbasiertes Neuroimaging erlaubt nicht nur, den Informationsstrom innerhalb eines individuellen Gehirns zu verfolgen, sondern auch den Informationsfluss zwischen Gehirnen von Einzelpersonen. Dieser Informationsstrom zwischen Gehirnen von Individuen passiert ununterbrochen, wenn zwei Personen interagieren. Ein Mechanismus, dem eine wichtige Rolle in der Weitergabe von Informationen zugesprochen wird, ist die gemeinsame Kodierung und „Resonanz“. Die Idee ist, dass interne Spiegelrepräsentationen in der neuronalen Aktivität des Empfängers ausgelöst werden, wenn eine Person die Kommunikationssignale einer anderen Person wahrnimmt (z.B. Gesichtsausdruck, Gesten oder Bewegungen, aber auch Sprache). Dies ermöglicht es dem Empfänger, die innere Verfassung des Senders zu verstehen, sein Verhalten vorherzusehen und daraufhin entsprechend zu reagieren. Mit anderen Worten: Es wird angenommen, dass eigene Erfahrungen und die Wahrnehmung von Erfahrungen anderer die gleichen neuronalen Netze aktivieren; es wird ein „gemeinsamer Raum“ von Informationen zwischen Sendern und Empfängern geschaffen. Für die Untersuchung,

wie dieser „gemeinsame Raum“ zwischen Sendern und Empfängern entstehen könnte, verwendeten wir informationsbasiertes Imaging. Dazu kommunizierten Sender und Empfänger Gefühle über die Gesichtsmimik (Anders et al. 2011) (Abbildung 12A). Um in einem ersten Schritt die Gehirnregionen zu identifizieren, die ähnliche gefühlsspezifische Informationen sowohl im Gehirn des Senders als auch in dem des Empfängers beinhalten, verwendeten wir einen univariaten Decoder. Dieser Decoder wurde darauf trainiert, den Gefühlszustand des Senders, auf Basis der Höhe der Aktivität in einem bestimmten Voxel im Gehirn des Senders, zu bestimmen. Wir testeten dann, ob der gleiche Decoder auch den kommunizierten Gefühlszustand aufgrund der Höhe der Aktivität im gleichen Voxel im Gehirn des Empfängers identifizieren konnte. Dies zeigte sowohl im Gehirn des Empfängers als auch im Gehirn des Senders ein verteiltes „gemeinsames Netzwerk“ für Gefühle, das die temporalen, parietalen, insularen und frontalen Gehirnregionen mit einschloss (Abbildung 12B). Danach verwendeten wir einen zeitaufgelösten multivariaten Decoder, um die zeitliche Dynamik der Informationsübertragung vom Gehirn des Senders zu dem des Empfängers zu untersuchen. Der Decoder wurde auf die Gehirnaktivität des Senders im gemeinsamen Netzwerk zu

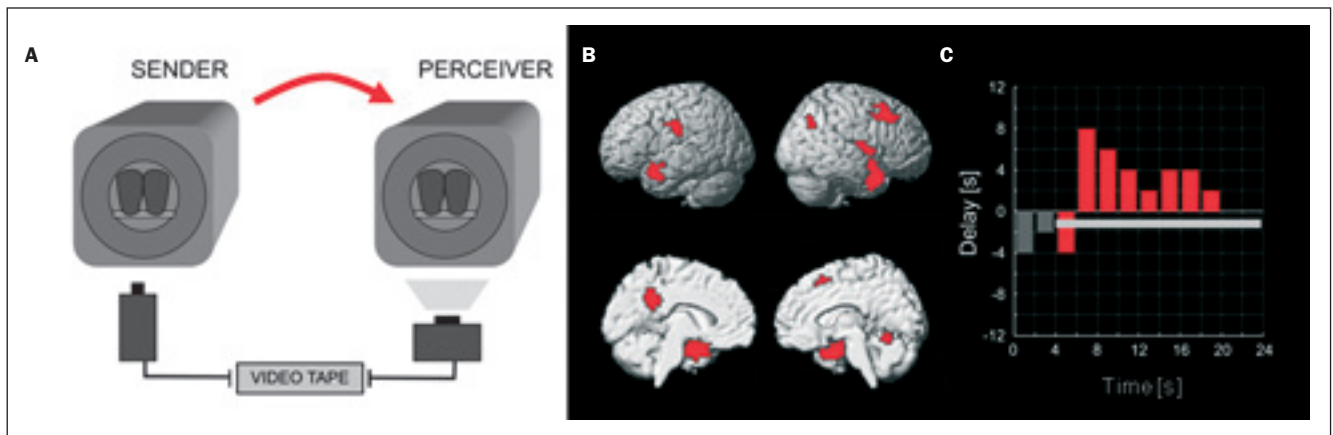


Abb. 12: Informationsfluss zwischen kommunizierenden Gehirnen. A) Versuchsaufbau. Kommunizierenden Partnern wurde mitgeteilt, dass sie gleichzeitig im Magnetresonanztomographen untersucht werden würden und dass einer von ihnen (der Empfänger) den anderen (den Sender) während des Scannens über eine Videokamera würde sehen können. Der Sender (der weibliche Partner) wurde angewiesen, sich in eine bestimmte Gefühlssituation zu versetzen und die Gefühle über die Mimik auszudrücken. Der Empfänger (der männliche Partner) wurde über die Aufgabe des Senders nicht unterrichtet und angewiesen, mit dem Sender mitzufühlen. Tatsächlich wurde der Gesichtsausdruck des Senders während des Scannens aufgenommen und dem Empfänger während seines Scanvorgangs gezeigt, kurz nachdem das Scannen des Senders schon beendet war. B) Regionen in den Gehirnen von Sender und Empfänger, die ähnliche gefühlsspezifische Information beinhalten. Voxel, die erfolgreich (signifikant höher als zufällig, der Decoder wurde ausschließlich auf die Gehirnaktivität des Senders trainiert) das kommunizierte Gefühl vorhersagen konnten, sind hervorgehoben ($p < 0.01$, auf Clusterebene korrigiert). C) Die Abnahme der zeitlichen Verzögerung zwischen der Information im Gehirn des Senders und dem des Empfängers während der Zeitspanne, in der Gefühle ausgedrückt wurden. 0 zeigt den Beginn der 20-sekündigen Zeitspanne. Der Informationsfluss ist also zu Beginn der Kommunikation langsam und wird dann schneller, ein Phänomen, das man als verzögerte emotionale „Resonanz“ auffassen kann. Abbildung verändert nach Anders et al. 2011.

einem bestimmten Zeitpunkt trainiert und wurde dann an der Gehirnaktivität des Empfängers zu allen anderen Zeitpunkten des Versuchs getestet. Die Untersuchung dieser Zeitverläufe zeigte, dass die Information, die vom Gehirn des Senders ausging, dynamisch im Gehirn des Empfängers reflektiert wurde, mit einer deutlichen Verzögerung im Gehirn des Empfängers. Bemerkenswerterweise nahm diese Verzögerung vom Gehirn des Senders zum Gehirn des Empfängers über die Zeit ab, was womöglich eine „Einstellung“ vom Empfänger auf den Sender anzeigt (Abbildung 12C). Diese Daten unterstützen die gängige Theorie der Intersubjektivität, da sie zeigen, dass gefühlsspezifische Information in einer sehr ähnlichen Weise in den Gehirnen von Sendern und Empfängern, die Gefühle über die Gesichtsmimik kommunizieren, kodiert ist. Des Weiteren zeigen die Daten, dass Information innerhalb dieses Netzwerks erfolgreich vom Gehirn des Senders zum Gehirn des Empfängers übertragen wird (mit einer deutlichen Verzögerung im Gehirn des Empfängers). Dies deutet auf einen „gemeinsamen Raum“ für die Kodierung von Gefühlen hin (Gallese 2003).

Kortikales oberflächenbasiertes Searchlight-Decoding

Wie oben ausgeführt kann durch eine Searchlight-Analyse die Kodierung von kognitiven Repräsentationen ermittelt werden. Allerdings werden in der Regel 3D-Searchlight-Methoden angewendet, bei denen kugelförmige Subvolumen der fMRT-Daten definiert werden und anschließend die in ihnen gespeicherte Information durch Dekodierungsansätze analysiert wird (Kriegeskorte et al. 2006). Zur Verbesserung der Lokalisation der Muster haben wir eine Methode entwickelt, die die Searchlight Muster auf der kortikalen Oberfläche, also in 2D statt 3D definiert (Abbildung 13 A+B, Chen et al. 2011, siehe auch Oosterhof et al. 2011). Mit einem Experiment, in dem die Kategorie von visuell dargebotenen Objekten dekodiert wurde, haben wir die Sensitivität und räumliche Spezifität dieser beiden Methoden (2D vs. 3D) verglichen. Es zeigte sich eine ähnliche Verteilung der Regionen, die Information beinhalten (Abbildung 13C+D). Die oberflächenbasierte Methode erzielte jedoch eine höhere räumliche Spezifität mit vergleichbaren Werten für die statistische Signifikanz. Ferner zeigen unsere Ergebnisse, dass die Schicht, die zentral in der Mitte der grauen Substanz liegt, mehr Information enthält, als die Grenze zwischen weißer und grauer

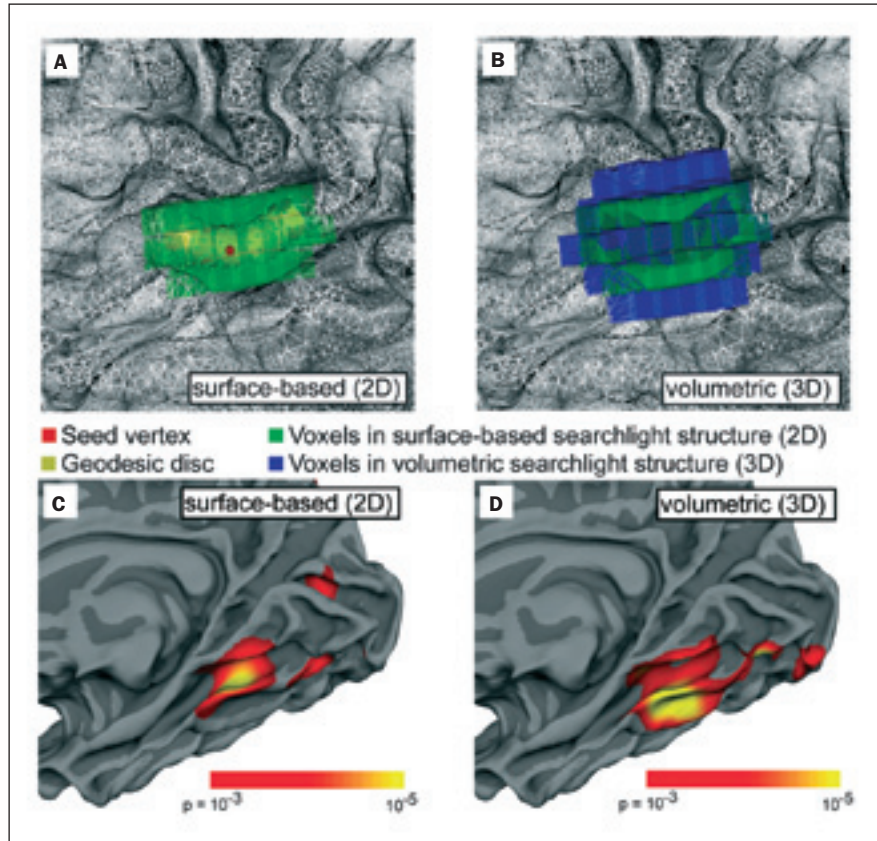


Abb. 13: Vergleich von oberflächenbasierter und 3D-Searchlight-Methode. **A)** Oberflächenbasiertes Searchlight dargestellt im ursprünglichen Koordinatensystem der funktionellen fMRT-Bilder. **B)** Volumetrisches (3D) Searchlight an der gleichen Stelle. **C und D)** Die Verteilung der p-Werte einer Gruppenstatistik, die die Genauigkeit des Decoding im Vergleich zum Zufallsniveau angibt, sind auf der gemittelten Oberfläche der weißen Substanz dargestellt. Während die Ergebnisse der volumetrischen Methode (**D**) deutlich über den fusiformen Gyrus verteilt sind, zeigt die oberflächenbasierte Methode (**C**) eine viel präzisere Lokalisation im kollateralen Sulcus. Abbildung verändert nach Chen et al. 2011.

Substanz oder die an die weiche Hirnhaut (Pia mater) anliegende graue Substanz. Durch das Betrachten von Mustern, die auf die graue Substanz begrenzt sind, vermeidet die oberflächenbasierte Methode außerdem die Akkumulation von Rauschquellen, die in Weisser Substanz oder Liquor liegen, und sie berücksichtigt Information nur von Voxeln, die tatsächlichen kortikale Nachbarn sind.

Diagnostische Information für Multiple Sklerose in normalerscheinenden Gehirnregionen

Schließlich können Decoding-Algorithmen auch in der klinischen Diagnostik zur Klassifikation von Krankheiten verwendet werden. In einer aktuellen Studie (Weygandt et al. 2011) haben wir Mustererkennungsverfahren benutzt, um die in konventionellen MR-Bildern enthaltene

diagnostische Information für Multiple Sklerose (MS, schubförmig-remittierender Typ) zu analysieren. Dabei untersuchten wir sowohl Signale aus Hirnarealen mit Läsionen, als auch Signale aus sogenannten normal erscheinenden Regionen der grauen und weißen Substanz (engl.: ‚normal appearing grey and white matter‘ [NAGM / NAWM], siehe Abbildung 14). Gemäß den aktuellen diagnostischen Richtlinien für MS enthalten mit konventionellem MRI aufgenommene NAGM und NAWM keine diagnostische Information, z.B. pathologische Gewebsveränderungen. Ein erfahrener Neurologe hat zunächst eine Kartierung von Hirnarealen mit Läsionen auf der Basis von 41 MS-Patienten und 26 gesunden Kontrollpersonen erstellt, deren Gehirne mit einer TIRM (Turbo Inversion Recovery Magnitude) MRI-Sequenz aufgenommen wurden. Danach wurden die TIRM-Bilder räumlich normalisiert und auf Basis der Kartierung

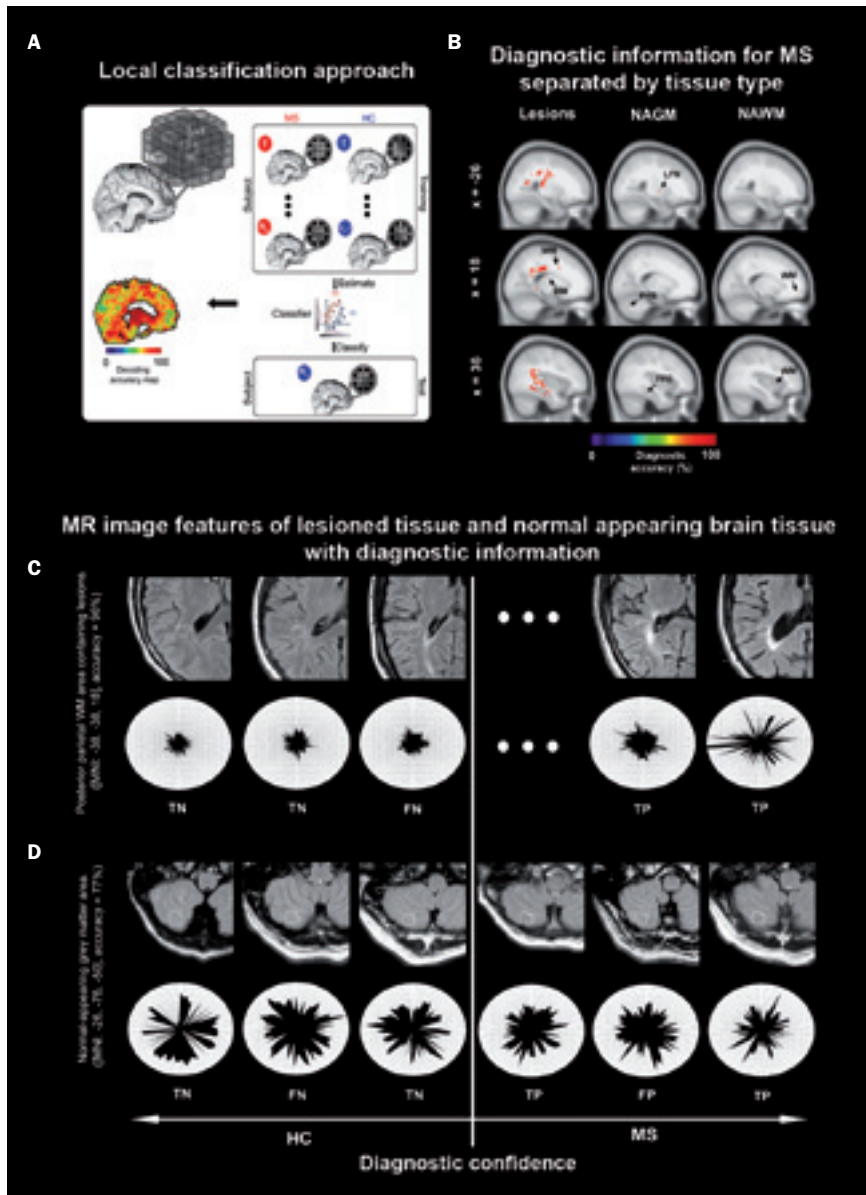


Abb. 14: Diagnostische Information für Multiple Sklerose in normal erscheinendem Gehirngewebe. A) Lokaler Klassifikationsansatz. Lokale Hirnaktivitätsmuster werden aus individuellen MR-Bildern entnommen (links oben) und dann für eine Klassifikation zwischen MS-Patienten und gesunden Kontrollprobanden verwendet (rechts oben). Das Ergebnis ist eine Karte, die die krankheitsbezogene Information für jede Position im Gehirn anzeigt (unten). B) Damit lässt sich die diagnostische Information für MS nach Gewebetypen unterscheiden: Regionen, die diagnostische Information enthalten, sind einzeln für läionierte Substanz, normal erscheinende graue Substanz (NAGM) und normal erscheinende weiße Substanz (NAWM) dargestellt. Es findet sich auch krankheitsprädiktive Information ausserhalb der klassischen MS-Läsionen. FFG, Gyrus fusiformis; LFN, Nucleus lentiformis; PYR, Pyramis; WM, weiße Substanz. C und D) Eigenschaften von MR-Bildern des läionierte Gewebes und des normal-erscheinenden Gehirngewebes mit diagnostischer Information. Beispiele von individuellen Intensitätsmustern für Gesunde und MS-Patienten im ursprünglichen Raum, einzeln dargestellt für läionierte Gewebe (C) und NAGM (D). Die Grenze der informativen Muster ist mit einer weißen Umrisslinie gekennzeichnet und die Polardiagramme darunter illustrieren die Verteilung der Intensitätswerte in diesen Mustern. Während der Klassifikator für beschädigtes Gewebe tatsächlich die Information der Läsionen benutzt, sind für NAGM mit dem bloßen Auge kaum Unterschiede zu erkennen. Demnach benutzt der Klassifikator Information, die für die menschliche Wahrnehmung nicht zu erkennen ist. Abbildung verändert nach Weygandt et al. 2011.

der Läsionen und unter Verwendung eines Gehirnatlas in drei Gebiete homogenen Gewebes unterteilt (Läsionen, NAGM und NAWM). Um jede Versuchsperson in eine der beiden Gruppen (MS-Patienten und gesunde Kontrollen) einzuteilen, wurden für jedes gewebespezifische Gebiet multiple lokale Klassifikationsanalysen auf Basis von Voxelintensitätsmustern durchgeführt, die aus kleinen kugelförmigen Subregionen extrahiert wurden. Die für jede dieser kugelförmigen Subregionen ermittelte Klassifikationsgenauigkeit wurde als Maß der regionalen diagnostischen Information interpretiert (Abbildung 14). Für die Analyse des läionierte Gewebes beinhaltete ein posterior parietal gelegenes Gebiet in der weißen Substanz die meiste diagnostische Information (96% Genauigkeit, $p < 10^{-13}$). Innerhalb der Areale mit normal erscheinender grauer Substanz war eine Region im Kleinhirn maximal informativ (84% Genauigkeit, $p < 10^{-7}$). Schließlich enthielt eine posterior gelegene Hirnregion die meiste Information innerhalb von Gebieten mit normal erscheinender weißer Substanz (91% Genauigkeit, $p < 10^{-10}$). Wir konnten also Regionen mit diagnostischer Information für MS wie üblich in läionierte Gebieten aber auch in NAGM und NAWM finden. Die Identifikation diagnostischer Information in NAGM und NAWM steht im Widerspruch zur allgemeinen Annahme, dass konventionelle MRI-Verfahren zu insensitiv sind, um krankheitsrelevante Gewebsveränderungen in solchen Geweben aufzuspüren.

Zusammenfassung

Mit der Steigerung der technischen Möglichkeiten zur Messung von Gehirnaktivität und Gehirnstruktur müssen auch die Analysemethoden weiterentwickelt werden, um der multidimensionalen Natur der Daten gerecht zu werden. In diesem Überblick haben wir verschiedene Studien vorgestellt, bei denen fMRT-Verfahren mit Dekodierungsalgorithmen analysiert wurden, um kognitive Repräsentationen beim Menschen zu untersuchen. Obwohl die multivariate Datenanalyse den Anwendungsbereich von Neuroimaging deutlich erweitert hat, gibt es immer noch viele offene Fragen dazu. Vor allem stellt sich die Frage, welche physiologischen Prozesse in den zugrundeliegenden neuronalen Netzwerken die diskriminative Information begründen, da diese von fMRT nur sehr indirekt gemessen werden. Wie ist der Zusammenhang zwischen der Topologie der zugrunde liegenden neuronalen Schaltkreise und der Topologie der fMRT Signale

für spezifische Wahrnehmungen, Vorstellungen, Entscheidungen, Regeln oder Emotionen? Multivariate Analyseverfahren haben in Verbindung mit fMRT-Daten eine neue, inhaltspezifische Perspektive zur Untersuchung der neuronalen Aktivität im menschlichen Gehirn eröffnet. Eine wichtige Frage für die weitere Forschung ist die Aufklärung der Verbindung zwischen fMRT-Mustern und zugrunde liegenden neuronalen Topologien mithilfe geeigneter Verfahren, wie etwa Optical Imaging.

Weiterführende Literatur

- Anders, S., Heinzle, Weiskopf, J. N., Ethofer, T. und Haynes, J.D. (2011): Flow of affective information between communicating brains. *Neuroimage* 54(1): 439-46.
- Bogler, C., Bode, S. und Haynes, J.D. (2011): Decoding successive computational stages of saliency processing. *Curr Biol* 21(19): 1667-71.
- Chen, Y., Namburi, P., Elliott, L.T., Heinzle, J., Soon, C.S., Chee, M.W. und Haynes, J.D. (2011): Cortical surface-based searchlight decoding. *Neuroimage* 56(2): 582-92.
- Cichy, R.M., Heinzle, J. und Haynes, J.D. (2011): Imagery and Perception Share Cortical Representations of Content and Location. *Cereb Cortex*; in press.
- Haynes, J.D. und Rees, G. (2006): Decoding mental states from brain activity in humans. *Nat Rev Neurosci* 7(7): 523-34.
- Heinzle, J., Kahnt, T. und Haynes, J.D. (2011): Topographically specific functional connectivity between visual field maps in the human brain. *Neuroimage* 56(3): 1426-36.
- Kahnt, T., Grueschow, Speck, M.O. und Haynes J.D. (2011): Perceptual learning and decision-making in human medial frontal cortex. *Neuron* 70(3): 549-59.
- Kahnt, T., Heinzle, J., Park, J.S. und Haynes J.D. (2010): The neural code of reward anticipation in human orbitofrontal cortex. *Proc Natl Acad Sci USA* 107(13): 6010-5.
- Kalberlah, C., Chen, Y., Heinzle, J. und Haynes, J.D. (2011): Beyond topographic representation: Decoding visuospatial attention from local activity patterns in the human frontal cortex. *Int J Imag Syst Tech* 21(2): 201-210.
- Bode, S., Bogler, C., Soon, C.S. und Haynes J.D. (2012): The neural encoding of guesses in the human brain. *Neuroimage* 59(2): 1924-31.
- Soon, C.S., Brass, M., Heinze, H.J. und Haynes, J.D. (2008): Unconscious determinants of free decisions in the human brain. *Nat Neurosci* 11(5): 543-5.
- Reverberi, C., Görgen, K. und Haynes, J.D. (2011): Compositionality of Rule Representations in Human Prefrontal Cortex. *Cereb Cortex*; in press.
- Tusche, A., Bode, S. und Haynes, J.D. (2010): Neural responses to unattended products predict later consumer choices. *J Neurosci* 30(23): 8024-31.
- Weygandt, M., Hackmack, Pfüller, K. C., Bellmann-Strobl, J., Paul, F., Zipp, F. und Haynes, J.D. (2011): MRI pattern recognition in multiple sclerosis normal-appearing brain areas. *PLoS One* 6(6): e21138.

Danksagung

Diese Arbeit wurde vom Bernstein Computational Neuroscience Programm des Bundesministerium für Bildung und Forschung BMBF (Grants 01GQ0411, 01GQ0851, 01GQ1001C), der Exzellenzinitiative des BMBF (Grants EXC 257 und GSC 86/1), sowie der DFG (Grants GSC86, HA 5336/1-1, HA 5336/2-1 and HA 5336/3-1) gefördert.

Kurzbiografien

Prof. Dr. John-Dylan Haynes: studierte Psychologie an der Universität Bremen, danach schloss er seine Promotion über Neuroimaging am Hanse-Wissenschaftskolleg Delmenhorst, an der Universität Magdeburg und an der Universität Bremen ab. Nach Postdoc-Stellen am Plymouth Institute of Neuroscience und am Institute of Cognitive Neuroscience in London wurde er Leiter einer unabhängigen Forschungsgruppe am Max-Planck-Institut für Kognitions- und Neurowissenschaften, Leipzig. 2006 wurde er zum Professor für Theorie und Analyse weiträumiger Hirnsignale am Bernstein Center for Computational Neuroscience der Charité Berlin berufen. Seit 2009 ist er Leiter des Berlin Center for Advanced Neuroimaging, einer gemeinsamen Institution der Charité und der Humboldt-Universität Berlin.

Dr. Jakob Heinzle studierte Physik an der Eidgenössische Technischen Hochschule (ETH) Zürich, die er mit einer Diplomarbeit in Neuroinformatik abschloss. Er setzte seine Forschung im Bereich „Computational Neuroscience“ am Institut für Neuroinformatik fort und schloss seine Promotion 2006 an der ETH Zürich ab. Seitdem arbeitet er als Postdoc in der Gruppe „Theorie und Analyse weiträumiger Hirnsignale“ von Prof. Dr. John-Dylan Haynes am Bernstein Center for Computational Neuroscience in Berlin.

Korrespondenzadresse

Prof. Dr. John-Dylan Haynes
Charité – Universitätsmedizin Berlin
Bernstein Center for Computational Neuroscience
Philippstr. 13 / Haus 6
10117 Berlin
Tel.: +49 30 2093 6758
E-Mail: haynes@bccn-berlin.de

Neueintritte

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

Aliane, Dr. Verena (Bochum)
Andre, Marion (Bochum)
Backes, Dr. Heiko (Köln)
Barke, Dr. Anja (Göttingen)
Bera, Sujoy (Magdeburg)
Bieck, Silke Maria (Frankfurt/Main)
Blaess, Dr. Sandra (Bonn)
Bobsin, Kristin (Hamburg)
Breuer, Dorothee (Münster)
Buschler, Arne (Bochum)
Chang, Mr. Cin-He (Bonn)
Chiang, Joanna (Münster)
Dubos, Dr. Aline (Heidelberg)
Eichmann, Michael (Bochum)
Feuerstein, Dr. Delphine (Köln)
Goehler, Daniela Isabelle (Magdeburg)
Goh, Herr Jinzhong Jeremy (Bochum)
Golm, Dennis (Göttingen)
Griemsmann, Stephanie (Bonn)
Hackelberg, Sandra (Marburg)
Hansen, Dr. Niels (Bochum)
Hartung, Dr. Henrike (Hamburg)
Heimendahl, Dr. Moritz von (Berlin)
Herde, Michel (Dunedin)
Hladky, Florian (München)
Hofmeister, Antje (Aachen)
Horschitz, Dr. Sandra (Mannheim)
Ivanova, Olga (Marburg)
Koennecke, Birte (Göttingen)
Kutz, Dr. Dieter F. (München)
Levine-Small, Noah (Freiburg)
Lu, Yiqing (Frankfurt/Main)
Mukherjee, Sreedeeep (Bochum)
Munafo, Carla (Bochum)
Ni, Jianguang (Frankfurt)
Novkovic, Tanja (Bochum)
Pan, Xia (Aachen)
Papageorgiou, Ismini (Heidelberg)
Petzold, Anne (Magdeburg)
Pilo Boyl do Putifigari, Dr. Pietro (Bonn)
Preis, Mira (Göttingen)
Reijak, Viviane (Bochum)
Renzi, Chiara (Pavia)
Schneider, PD Dr. Dr. Franz J. (Grafschaft)
Semtner, Dr. Marcus (Berlin)
Strauch, Christina (Bochum)
Tasouri, Evangelia (Heidelberg)
Tatenhorst, Dr. Lars (Göttingen)
Twarkowski, Hannah (Bochum)
Wieschollock, Valentina (Bochum)
Winkelmann, Aline (Berlin)
Winter, Prof. York (Berlin)
Yang, Rui (Münster)
Yang, Honghong (Bochum)
Zaldivar, Daniel (Tübingen)
Zhang, Li (Aachen)
Zhang, Sijie (Bochum)

Der Mitgliedsstand zum 10. Februar 2012 beträgt 2.152 Mitglieder.



Experimentelle Modelle für räumlichen Neglect (Studien in humanen und nicht-humanen Primaten)

Melanie Wilke, Peter Dechent und Carsten Schmidt-Samoa

Zusammenfassung

Räumlicher Neglect stellt eine schwerwiegende Konsequenz von Hirnläsionen dar und ist durch die perzeptuelle und motorische Vernachlässigung einer Raumhälfte gekennzeichnet. Die zu Neglect führenden Läsionen treten innerhalb verteilter Netzwerke auf, die sich sowohl aus kortikalen Arealen (z.B. fronto-parietalen) als auch aus subkortikalen Strukturen (z.B. dem thalamischen Pulvinar) zusammensetzen. Die Entwicklung effektiver therapeutischer Strategien setzt ein detailliertes Verständnis der wichtigen Knotenpunkte und ihrer Interaktionen voraus. Allerdings sind präzise Informationen dazu aus Patientenstudien, aufgrund der Größe und Variabilität der mit Neglect assoziierten Läsionen, oft nur schwer zu erhalten. Experimentelle Modelle, bei denen definierte Gehirnregionen systematisch inaktiviert werden können, stellen daher eine wichtige Ergänzung zu den klassischen Läsionsstudien dar. Neglect-Modelle wurden beispielsweise bei nicht-humanen Primaten mithilfe lokaler, reversibler pharmakologischer Inaktivierung entwickelt, sowie bei gesunden Probanden mithilfe nicht-invasiver Stimulations-/Inaktivierungsmethoden wie der transkraniellen Magnetstimulation. In diesem Artikel diskutieren wir Theorien zum räumlichen Neglect, insbesondere die des hemisphärischen Ungleichgewichtes, und ihre empirische Evidenz. Ein Fokus liegt dabei auf Ergebnissen aus funktionellen Bildgebungsstudien, welche die Auswirkungen lokaler Läsionen auf dynamische Netzwerkaktivität untersuchen.

Abstract

Spatial neglect is a debilitating neuropsychological disorder that is characterized by an impaired or lost ability to explore the space contralateral to the lesion and to react to stimuli presented on this side. Lesion sites that have been implicated in spatial neglect form a widely distributed network consisting of a number of cortical (i.e. fronto-parietal) and subcortical (i.e. thalamic) areas which are in healthy individuals activated during attentional and visuomotor tasks. While a detailed understanding of the brain circuits and mechanisms involved in spatial neglect is a prerequisite for the development of effective therapies, this has proven to be difficult in human patients, partly due to the extent and variability between lesion sites. Therefore, experimental models where pre-defined brain regions can be systematically inactivated are of great advantage. Neglect models have been developed in non-human primates where it is possible to pharmacologically inactivate small brain regions and in humans by means of non-invasive stimulation/inactivation methods such as transcranial magnetic stimulation. In this paper, we discuss theories about the mechanisms of spatial neglect such as the hemispheric imbalance model and the supporting experimental evidence, with an emphasis on imaging experiments that combined lesions with measures of dynamic brain activity.

Keywords: spatial neglect; pulvinar; eye movements; visual awareness; attention

Einführung

Die Fähigkeit, uns auf bestimmte Aspekte der Umwelt zu konzentrieren und strategisch zwischen verschiedenen Handlungsoptionen zu entscheiden, ist eine bedeutende kognitive Leistung. Die räumliche

Ausrichtung der Aufmerksamkeit bestimmt dabei, welche sensorischen Stimuli in unser Bewusstsein gelangen, wohin wir unsere Augen ausrichten und wie wir uns im Raum bewegen. Die Erforschung der neuronalen Grundlagen normaler und gestörter räumlicher Verarbeitungsprozesse

hat in den letzten beiden Jahrzehnten große Fortschritte gemacht, vor allem durch den Einsatz von nicht-invasiven bildgebenden Verfahren wie der funktionellen MRT (fMRT, siehe Exkurs 1). Während fMRT-Studien viel zum Verständnis der funktionalen Komponenten der Raumkognition beigetragen haben, stammt das detaillierteste Wissen aus elektrophysiologischen Ableitungen von einzelnen Neuronen beim Affen, während diese visuelle Aufmerksamkeits- und Bewegungsaufgaben ausführen.

Zu den Gehirnstrukturen, die sowohl beim Menschen als auch beim Affen bei der Ausführung räumlicher Aufgaben aktiviert werden, gehören der Frontalkortex (z.B. der frontalen Augenfelder (FEF), der dorsolaterale präfrontale Kortex (dlPFC)), der obere Temporallappen (Gyrus temporalis superior), der posteriore Parietalkortex sowie eine Reihe subkortikaler Strukturen, die mit diesen kortikalen Arealen anatomisch verbunden sind (Superiorer Colliculus (SC), Putamen, Nucleus caudatus und das Pulvinar). Diese Strukturen bilden ein verzweigtes Netzwerk spezialisierter Areale und obwohl noch nicht bis ins letzte Detail erforscht, finden sich zahlreiche funktionale Homologien zwischen Menschen und Affen (Grefkes und Fink 2005; Kagan et al. 2010).

Während korrelative Ansätze am gesunden Gehirn wichtige Einblicke in die Funktionsweise des gesamten Netzwerkes geben, lässt sich dabei nicht feststellen, welche der Areale für eine bestimmte Funktion wirklich notwendig sind. Läsionsstudien stellen daher eine wichtige Ergänzung dar. In klassischen Läsionsstudien werden die Auswirkungen struktureller Läsionen mit Verhaltensdefiziten korreliert, wobei sich die Möglichkeiten zur Lokalisation von Schädigungen in der grauen Substanz und der Faserverbindungen mit der Einführung moderner MRT-Verfahren stetig verbessert haben. Die Auswirkungen struktureller Läsionen lassen sich beim Menschen beispielsweise nach dem Auftreten von Schlaganfällen studieren, während beim Affen umgrenzte Läsionen unter experimentell kontrollierten Bedingungen induziert werden können. Eine Alternative zu den strukturellen Läsionsmethoden stellen inzwischen die reversiblen Läsionsverfahren dar, mit deren Hilfe die Aktivität in bestimmten Gehirnregionen zeitweise ausgeschaltet werden kann. Beim Menschen wird dazu meist die nicht-invasive transkranielle Magnetstimulation (TMS, siehe Exkurs 3) verwendet, während beim Affen auch invasive und anatomisch

Exkurs 1

fMRT

Die Magnetresonanztomografie (MRT) ist heute eines der wichtigsten Verfahren in der diagnostischen Bildgebung. Durch die Kombination eines starken statischen Magnetfeldes (etwa das 60000-fache des Erdmagnetfeldes), kurzen Hochfrequenz-Impulsen im UKW-Bereich und magnetischen Zusatzfeldern gelingt es, nicht-invasiv in wenigen Minuten die Struktur des Gehirns darzustellen. Die MRT zeichnet sich durch einen exzellenten Weichgewebekontrast sowie eine hohe Sensitivität für pathologische Veränderungen aus. Für die neurowissenschaftliche Forschung von besonderem Interesse ist die funktionelle MRT (fMRT) zur Kartierung von Hirnaktivitätsänderungen. Hierbei werden die Messparameter so eingestellt, dass die lokale Signalintensität im Bild sehr stark von der lokalen Magnetfeldhomogenität abhängt. Im Rahmen einer dynamischen fMRT-Untersuchung wird die lokale Magnetfeldhomogenität hauptsächlich durch die dynamische Veränderung der lokal vorhandenen Konzentration von Deoxyhämoglobin bestimmt. Im Gegensatz zum diamagnetischen Oxyhämoglobin besitzt Deoxyhämoglobin paramagnetische Eigenschaften, führt zu lokalen Magnetfeldinhomogenitäten und beeinflusst somit das MRT-Signal negativ – der sogenannte blood oxygenation level dependent (BOLD) Effekt.

Dieser Effekt kann für die Kartierung kortikaler Systeme und Netzwerke von der primären Sensorik bis zur kognitiven Informationsverarbeitung genutzt werden. Kommt es im Zuge einer Aufgabe bei der Versuchsperson zu einer veränderten (gesteigerten) synaptischen Aktivität der Nervenzellen, so resultiert dies lokal unter anderem in einem Anstieg des Blutflusses und in einer Überversorgung mit oxygeniertem Blut (Oxyhämoglobin). Das Überangebot von Oxyhämoglobin führt zu einem Auswaschen von venösem deoxygeniertem Blut (Deoxyhämoglobin). Das Auswaschen des Deoxyhämoglobins in Assoziation mit der gesteigerten neuronalen Aktivität resultiert also in einer lokal verbesserten Magnetfeldhomogenität und damit in einem Anstieg des BOLD-Signals im Bild. Die fMRT erlaubt somit über die neurovaskuläre Kopplung, indirekt auf die zugrunde liegende Hirnaktivitätsänderung zu schließen.

Auf diesem Prinzip beruhend kann die fMRT mit verschiedenen Aufgaben durchgeführt werden. Die fMRT kann aber auch genutzt werden, um die „Ruheaktivität“ des Gehirns zu erfassen und in Kombination mit einer funktionellen Konnektivitätsanalyse Regionen zu identifizieren, die zu verschiedenen (sub)kortikalen Netzwerken gehören. In der Datenanalyse werden dann die BOLD-Signalfrequenzen einzelner Hirnregionen miteinander verglichen und eine entsprechend hohe Korrelation im Sinne der Zugehörigkeit zu einem gemeinsamen Netz-

werk interpretiert. Ein häufig eingesetztes Analyseverfahren ist beispielsweise die „Seed Region“-Analyse, in deren Rahmen zunächst ein BOLD-Signalzeitverlauf aus einer Region extrahiert wird, welcher dann mit den Zeitverläufen anderer Regionen korreliert wird. Mit der funktionellen Konnektivitätsanalyse können neben den verschiedenen sensomotorischen Netzwerken auch Netzwerke höherer kognitiver Funktionen, wie beispielsweise das dorsale und ventrale Aufmerksamkeitsnetzwerk, dargestellt werden.

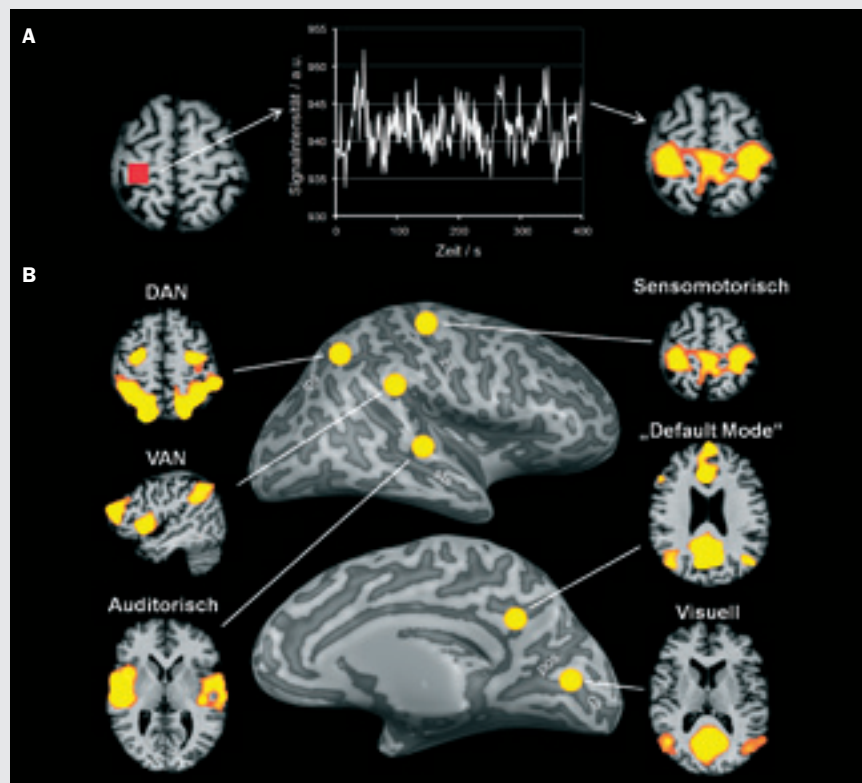


Abb. Exkurs: Ablauf und Ergebnisse einer funktionellen Konnektivitätsanalyse.

A) Grundsätzlicher Ablauf einer funktionellen Konnektivitätsanalyse am Beispiel des sensomotorischen Netzwerkes. Aus einer innerhalb des Netzwerkes relevanten Region („Seed Region“), wie beispielsweise dem rechtshemisphärischen primären sensomotorischen Kortex (rotes Quadrat), wird der Signalintensitätszeitverlauf extrahiert. Dieser wird dann mit allen anderen Zeitverläufen korreliert und Regionen mit signifikant hohen Korrelationen werden farblich kodiert (gelb-orange). In der gezeigten axialen Schnittebene können so Kernregionen des sensomotorischen Netzwerkes, die bilateralen Repräsentationen des primären sensomotorischen Kortex sowie das supplementär motorische Areal, identifiziert werden.

B) Ergebnisse einer funktionellen Konnektivitätsanalyse bei einem Einzelprobanden. Auf der lateralen und medialen Ansicht der entfalteten rechten Hemisphäre sind die jeweiligen „Seed Regions“, aus denen die Zeitverläufe extrahiert wurden, markiert (gelbe Kreise). In den axialen Schnittebenen sind einige der jeweils identifizierten Kernregionen in verschiedenen primären sensorischen / motorischen sowie in höheren kognitiven Netzwerken dargestellt (gelb-orange). Unter anderem können die Repräsentationen des dorsalen (DAN) und ventralen (VAN, sagittale Schnittebene) Aufmerksamkeitsnetzwerkes kartiert werden. Abkürzungen: cs, calcariner Sulcus; ips, intraparietaler Sulcus; pos, parietookzipitaler Sulcus; sts, superiorer temporaler Sulcus; zs, zentraler Sulcus (Abb. adaptiert nach Raichle, 2011).

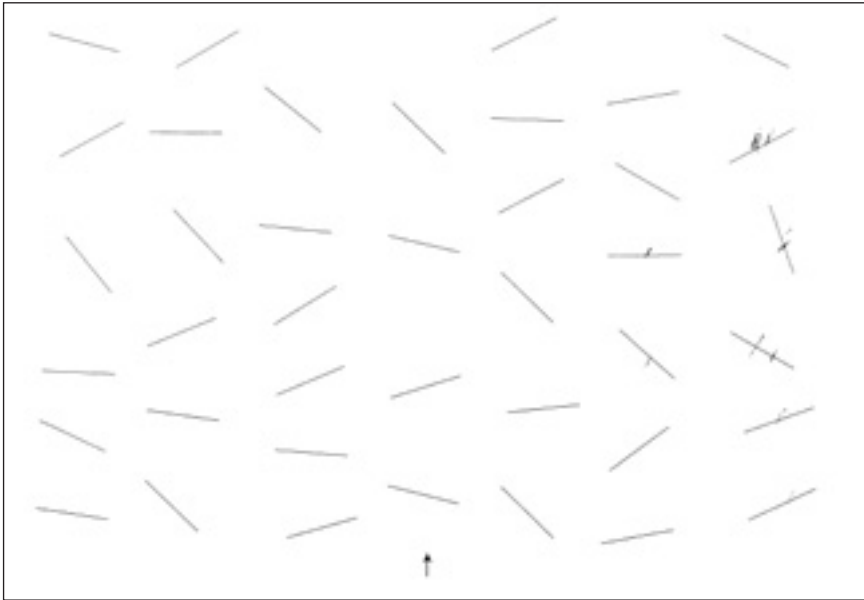


Abb. 1: Durchstreichaufgabe zur Neglect-Diagnostik. Der Patient hatte die Aufgabe, auf der DIN-A4-Vorlage ohne Zeitdruck alle Linien anzustreichen. Der Patient im akuten Stadium nach einem rechtshemisphärischen Insult lässt die linksseitig lokalisierten Striche aus und zeigt Perseverationsverhalten im rechten Halbfeld (siehe Mehrfach-Durchstreichungen).

genauere Verfahren wie die pharmakologische Inaktivierung von Hirnstrukturen verwendet werden.

Räumliches Neglect-Syndrom

Läsionen in Arealen, die im gesunden Gehirn bei der Ausführung räumlicher Aufgaben aktiviert werden, führen meist auch zu entsprechenden Verhaltensdefiziten. Dabei stellt das räumliche Neglect-Syndrom die häufigste Form dar, insbesondere dann, wenn die rechte Gehirnhälfte betroffen ist. Patienten mit Neglect verhalten sich so, als hätte die zur Läsion gegenüberliegende (kontraläsionale) Körper- oder Raumhälfte weitgehend aufgehört zu existieren. Dabei wird der kontraläsionale Raum nur unzureichend mit Kopf- und Blickbewegungen exploriert und sensorische Informationen werden in dieser Raumhälfte nur eingeschränkt verarbeitet (Abbildung 1). Häufig betrifft die Störung mehrere Sinnes-Modalitäten gleichzeitig und die Patienten ignorieren auf der kontraläsionalen Seite sowohl visuelle, auditorische als auch taktile Reize. Für die Patienten bedeutet das Auftreten eines Neglects eine ernsthafte Behinderung im Alltag, da sie mit auf der kontraläsionalen Seite gelegenen Gegenständen kollidieren, beim Lesen oder Schreiben Wörter auslassen und die betroffene Körperhälfte nicht mehr richtig einsetzen. Dabei lassen sich diese Defizite nicht aus Störungen der

primären sensorischen oder motorischen Verarbeitung erklären (z.B. Gesichtsfeldausfälle, Halbseitenlähmung).

Es ist in diesem Kontext wichtig darauf hinzuweisen, dass Neglect ein Sammelbegriff für eine Vielzahl von Störungen darstellt und hinsichtlich Schweregrad und Ausprägung zwischen den Patienten eine beträchtliche Variabilität besteht. Viele Patienten zeigen anstatt eines voll ausgeprägten Neglects eine Vernachlässigung kontraläsionaler Reize nur, wenn diese simultan mit einem ipsiläsionalen Reiz präsentiert werden. Ob dieses als ‚räumliche Extinktion‘ bezeichnete Phänomen eine leichtere Form des Neglects oder eine eigenständige Störungsform darstellt, wird noch diskutiert, insbesondere weil die zugrunde liegenden Läsionsorte voneinander abweichen können (Bisiach 1991; Karnath et al. 2003; Karnath et al. 2011).

Neglect-Modelle

Zur Erklärung der diversen Neglectsymptome wurden verschiedene Erklärungsmodelle vorgeschlagen. Diese lassen sich grob in Aufmerksamkeits-, Repräsentations- und Transformationstheorien unterteilen. Während die Aufmerksamkeitsstheorien davon ausgehen, dass dem Neglect eine pathologische Verschiebung der Aufmerksamkeit in den ipsiläsionalen Raum zugrunde liegt, unterstreichen die

Repräsentationstheorien, dass auch die interne, oder mentale Repräsentation des kontraläsionalen Raumes gestört ist. Transformationstheorien sehen im Neglect ein Defizit, räumliche Informationen zwischen verschiedenen Raum-Koordinatensystemen zu transformieren und postulieren eine Rotation der Körperwahrnehmung in Bezug zur visuellen Umgebung.

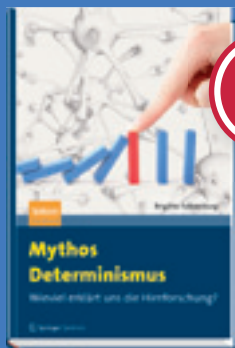
Das einflussreichste und am häufigsten empirisch getestete Neglect-Modell ist das des hemisphärischen/ Aufmerksamkeits-Ungleichgewichts. Dieses von Kinsbourne (1977) formulierte Modell beruht auf der Annahme, dass jede Gehirnhälfte einen Orientierungsvektor enthält, der die Aufmerksamkeit in das gegenüberliegende (kontralaterale) Halbfeld verschiebt. Während sich beide Gehirnhälften im Normalzustand wechselseitig inhibieren und damit eine dynamische Balance herstellen, kommt es bei Läsion in einer Gehirnhälfte zu einem Ungleichgewicht. Neglect entsteht demzufolge, weil die geschädigte Hemisphäre die intakte Hemisphäre nur unzureichend inhibieren kann, diese daraufhin eine Hyperexzitabilität entwickelt und sich als Konsequenz der Aufmerksamkeitsvektor in die ipsiläsionale Raumhälfte verschiebt. Mithilfe systematischer fMRT-Studien an Neglect-Patienten und gesunden Probanden ist es inzwischen gelungen, die hemisphärische Ungleichgewichtstheorie zu erweitern und anatomisch zu spezifizieren. In der Literatur hat sich dabei die Annahme von zwei distinkten Aufmerksamkeitsnetzwerken durchgesetzt, einem dorsalen und ventralen (Corbetta und Shulman 2011). Das bilateral organisierte dorsale Aufmerksamkeitsnetzwerk (DAN) umfasst dabei die frontalen Augenfelder und Areale im intraparietalen Sulcus (IPS), während sich das ventrale Netzwerk (VAN) aus inferioren und mittleren Teilen des frontalen und temporoparietalen Kortex in der rechten Hemisphäre zusammensetzt. fMRT-Studien ergaben, dass das DAN auf die Aufmerksamkeitsfokussierung und die Kontrolle von Augenbewegungen spezialisiert ist, während das VAN die Neuorientierung des Aufmerksamkeitsfokus hin zu neuen, relevanten Stimuli ermöglicht. In der Neuformulierung des Modells entsteht ein Neglect durch die Kombination eines läsionsbedingten hemisphärischen Ungleichgewichtes zwischen den Regionen des DAN (direkt oder indirekt durch Läsionen im VAN) und die durch Läsionen im VAN resultierende Störung der Zuwendung auf Reize außerhalb des Aufmerksamkeitsfokus (Abbildung 2).

Spektrum Sachbücher

Bildungsfutter und Lesespaß in einem!

► Aktuelle Neuerscheinungen

► Wie viel erklärt uns die Hirnforschung wirklich?



NEU

2012. 449 S. 15 Abb. geb. m. SU
ISBN 978-3-642-25097-2
► € (D) 24,95 / € (A) 25,65 / *sFr 31,50

Brigitte Falkenburg

Mythos Determinismus

Aus der Sicht der Neurobiologie regiert im Kopf das neuronale Geschehen. Doch was wissen die Hirnforscher genau über die Mechanismen des Hirngeschehens und ihren Einfluss auf den menschlichen Geist? Dieser Frage geht Brigitte Falkenburg nach.

Die Physik hat sich längst vom mechanistischen Weltbild gelöst, in der Neurobiologie bleiben überholte mechanistische Vorstellungen bis heute wirksam. Dabei sind die „mechanistischen“ Erklärungen der Hirnforschung ganz anders als ihr Name suggeriert; und wer annimmt, der Geist sei so strukturiert wie die Materie, zieht atomistische und kausale Fehlschlüsse über das Bewusstsein. Falkenburgs Buch möchte die Debatte um Geist und Gehirn, freien Willen und Determinismus endlich davon befreien. Es liefert Grundzüge einer Wissenschaftstheorie der Hirnforschung und eröffnet den Weg zu einem differenzierteren Naturverständnis und Menschenbild.

► Rätsel Gehirn: Träumen, Denken, Fühlen



NEU

2012. 140 S. 20 Abb. in Farbe. Geb.
ISBN 978-3-642-24332-5
► € (D) 19,95 / € (A) 20,51 / *sFr 25,00

Nadja Podbregar / Dieter Lohmann

Im Fokus: Neurowissen

Können wir im Schlaf lernen? Wie weit reicht der Einfluss der Hormone? Und was bestimmt, ob wir hochbegabt oder nur Durchschnitt sind? Im Zentrum all dieser Fragen steht unser Gehirn, die Schaltzentrale unserer Persönlichkeit und unseres Menschseins. In den letzten Jahren sind Neurowissenschaftler immer tiefer in die Struktur und Physiologie des Gehirns vorgedrungen. Dieses Buch nimmt Sie mit auf Erkundungsreise zu faszinierenden, rätselhaften und beeindruckenden Phänomenen unseres Denkens, Fühlens und Bewusstseins.

► Die Wahrheit über das Lügen



NEU

2012. 372 S., geb.
ISBN 978-3-8274-2925-4
► € (D) 24,95 / € (A) 25,65 / *sFr 31,50

Robert S. Feldman

Lügner

Lügen, Täuschung und Unehrllichkeit spielen in unserem Zusammenleben eine erstaunlich große Rolle. Robert Feldman zählt zu den führenden Wissenschaftlern, die der Täuschung in ihren vielen Facetten auf den Grund gehen. Gespeist aus jahrelanger Forschungsarbeit und mit zahlreichen Beispielen aus dem Alltag bietet er in diesem Buch einen faszinierenden Einblick in eine große Macht in unserem Leben – die alltäglichen Täuschungen, an denen wir alle teilhaben. Denn jeder, der sagt, er erzähle immer die Wahrheit, ist ein Lügner.

► Hirnforschung – Topaktueller Überblick



NEU

2012. 376 S. 140 Abb. in Farbe. Brosch.
ISBN 978-3-8274-2919-3
► € (D) 24,95 / € (A) 25,65 / *sFr 31,50

Rita Carter

Gehirn und Geist

Verstehen wir unser Gehirn? Können die Forscher bereits eine präzise Landkarte des Geistes zeichnen? Wie gut ausgeleuchtet sind die Räume unserer Psyche? Und wo liegen die Grenzen unseres Wissens, die Geheimnisse, die wir noch ergründen müssen?

Die renommierte britische Wissenschaftsjournalistin Rita Carter vermittelt uns in der Neuauflage ihres vielgelobten Buches nicht nur einen spannenden Überblick über den aktuellen Stand der Hirnforschung, sondern gewährt uns auch außergewöhnliche Einblicke in die Organisation und Arbeitsweise unseres Gehirns – und liefert damit zugleich einen Schlüssel zum Verständnis von Geist und Bewusstsein.

„Einer der anschaulichsten und best illustrierten Versuche, das praktisch Unzugängliche zu erklären – das Gehirn.“

Sunday Times

„Ein geradezu atemberaubendes Kompendium von Fallstudien, Forschungsergebnissen und Spekulationen. Carters Ansatz ist mutig und zeigt ein beeindruckendes Gespür für die Schwierigkeiten der Hirnforschung. Gehirn und Geist ist hervorragend, informativ und provokativ.“

New Scientist

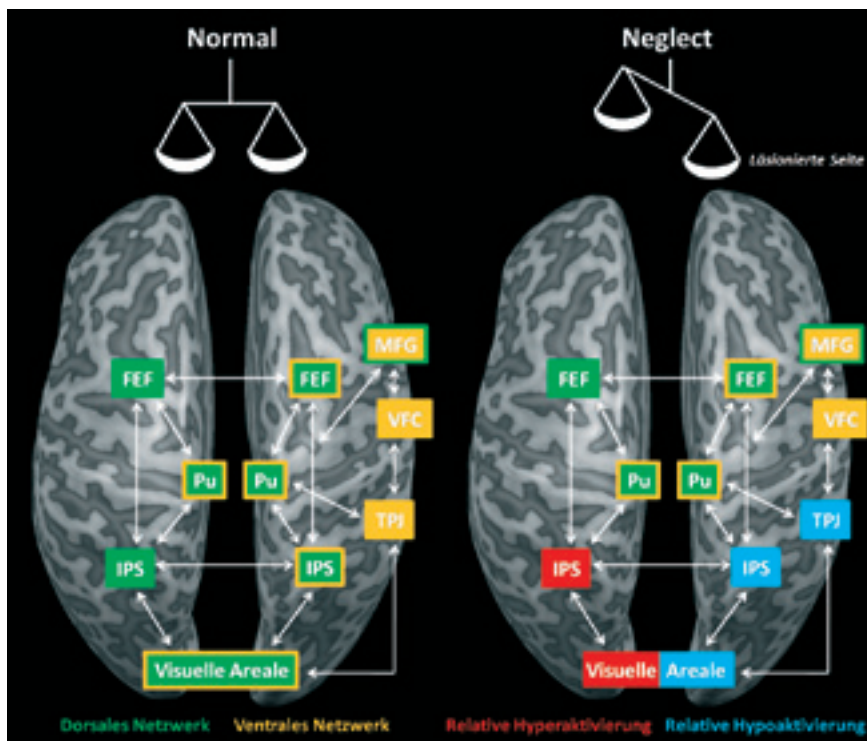


Abb. 2: Modell des dorsalen (DAN) und ventralen (VAN) Aufmerksamkeitsnetzwerkes beim gesunden Probanden (links) und beim Neglect-Patienten (rechts). Im gesunden Probanden bilden die Areale im DAN eine dynamische Balance. Das VAN ist beim Menschen in der rechten Hemisphäre dominant. Durch eine rechtshemisphärische Läsion kommt es zu einer Hypoaktivierung des rechten Parietalkortex und einer gleichzeitigen Hyperaktivierung des linken Parietalkortex. Dieses hemisphärische Ungleichgewicht kann entweder durch direkte oder indirekte Schädigung (zum Beispiel des VAN) hervorgerufen werden (Abbildung adaptiert und erweitert nach Vossel et al. 2010).

Tiermodelle für räumlichen Neglect

Für die Entwicklung effektiver diagnostischer und therapeutischer Ansätze ist ein fundamentales Verständnis der geschädigten Gehirnnetzwerkkomponenten, ihrer spezifischen Funktionen und Interaktionen notwendig. Dies erweist sich bei neurologischen Patienten häufig als schwierig, da Ausmaß und Lokalisation der Läsionen zwischen den Patienten variabel sind und weil diese insbesondere im Akutstadium nach einem Schlaganfall häufig nicht in der Lage sind, über längere Zeit hinweg konzentriert kognitive Aufgaben durchzuführen. Gleichzeitig finden häufig schon in den ersten Wochen nach Hirnschädigung Reorganisationsprozesse in strukturell intakten Netzwerkanteilen sowie Verhaltenskompensationen statt, was die Unterscheidung zwischen Gehirnaktivität, die Funktionsausfällen bzw. ihrer Kompensation zugrunde liegt, erschwert. Deshalb sind experimentelle Modelle für das Testen spezifischer Hypothesen unverzichtbar.

Für die experimentelle Neglect-Forschung wurden sowohl Primaten- als auch Katzen- und Rattenmodelle entwickelt. Da vor allem nicht-humane Primaten in der Lage sind, komplexe kognitive Aufgaben zu lösen und ihr Gehirn die größte Homologie zum Menschen aufweist, dominieren diese die Neglect-Forschung. Die Primaten-Studien werden daher im Folgenden detaillierter behandelt.

Strukturelle Läsionsstudien in nicht-humanen Primaten

Neglect-Symptome wie ipsiläsionale Orientierungs- und Aufmerksamkeitsstendenzen wurden beim Affen als Konsequenz einer Reihe von Läsionen in kortikalen und subkortikalen Strukturen beschrieben. Operationalisiert wurde der Neglect dabei meist als Tendenz, die Augen und den Körper spontan in den ipsiläsionalen Raum auszurichten, präferenziell auf der ipsiläsionalen Seite nach Futter zu suchen und als Beeinträchtigung bei der Detektion kontraläsionaler Reize.

Die ersten strukturellen Läsionsexperimente in nicht-humanen Primaten waren dabei vor allem auf die funktionelle Dissoziation von Arealen gerichtet, die bei humanen Neglect-Patienten häufig gleichzeitig geschädigt sind. Aus elektrophysiologischen Ableitungen beim Affen ist bekannt, dass der inferiore Parietalkortex aus diversen Subregionen besteht, deren Aktivität mit räumlicher Aufmerksamkeit, visuomotorischer Integration und der Steuerung von Augenbewegungen korreliert ist (Abbildung 3, Exkurs 2) (Clower et al. 2001).

Lynch und McLaren (1989) haben systematisch die Verhaltenseffekte von Läsionen im inferioren Parietalkortex und parietookzipitalen Kortex verglichen. Das Ausmaß des Neglects wurde als die Fähigkeit der Affen gemessen, mit den Augen einen Punkt zu verfolgen, der sich von der Mitte schnell nach links oder rechts bewegte. Dabei zeigte sich, dass weder Läsionen des inferioren Parietalkortex noch des parietookzipitalen Kortex einen Neglect für unilateral präsentierte Reize verursachten. Es fand sich aber eine Extinktion für kontraläsionale Reize, wenn diese gleichzeitig in beiden Gesichtsfeldern gezeigt wurden, sowie eine Verlängerung der Sakkaden-Latenzzeiten für kontraläsionale Reize. Lynch und McLaren schlossen aus diesen Beobachtungen, dass der parietale und parietookzipitale Kortex beim Affen mehr für die Initiierung und Kontrolle von sakkadischen Augenbewegungen wichtig ist und weniger für die Aufmerksamkeitssteuerung. Ein ähnliches Ergebnis wurde in einer Studie von Watson et al. (1994) berichtet. In dieser Studie zeigten die Affen nach Läsion des inferioren Parietalkortex zwar Störungen von zielgerichteten Arm- und Handbewegungen, aber keine Neglect-Symptomatik. Die Abwesenheit von Neglect nach Läsionen im inferioren Parietalkortex beim Affen ist überraschend, da diese Region beim Menschen für die Entstehung von Neglect kritisch zu sein scheint (Mort et al. 2003).

Im Gegensatz dazu wurde Neglect beim Affen beobachtet, wenn Teile des superioren temporalen Sulcus (STS) geschädigt wurden. Elektrophysiologische Studien ergaben, dass der STS aus einer Reihe von Arealen besteht, deren neuronale Aktivität mit visueller Aufmerksamkeit, multimodaler Integration und Augenbewegungssteuerung korreliert (Exkurs 2).

Diese und ähnliche Beobachtungen haben zu Diskussionen über die anatomischen und funktionellen Homologien des inferioren Parietalkortex beim Affen und Menschen geführt und zu der Hypothese, dass der STS beim Affen das funktionelle Homolog des

inferioren Parietalkortex beim Menschen darstellt (Luh et al. 1986). Basierend auf dieser Debatte haben Karnath et al. (2001) Neglect-assoziierte Läsionen beim Menschen noch einmal genauer untersucht und gefunden, dass auch beim Menschen der kritische Läsionsort im oberen Temporalappen, und nicht wie zuvor angenommen im inferioren parietalen Kortex, liegt.

Generell lässt sich feststellen, dass Neglect-Symptome beim Affen sowohl hinsichtlich des Schweregrades als auch hinsichtlich ihrer Dauer hinter denen der humanen Patienten zurückbleiben. Ein weiterer Unterschied ist, dass Neglect beim Menschen vorwiegend nach Läsionen der rechten Hemisphäre auftritt, während beim Affen diese Form der Lateralisierung räumlicher Funktionen nicht beobachtet wurde. Bei der Erforschung der für den Neglect kritischen Läsionsorte ist die Interpretation struktureller Läsionen beim Affen ähnlich problematisch wie bei Patienten: unbeabsichtigte Schädigung der Faserverbindungen und einsetzende Reorganisationsprozesse. Eine wichtige Ergänzung stellen daher reversible Läsionsverfahren dar, die Neurone aber nicht ihre Verbindungsfasern inaktivieren.

Reversible Läsionsstudien in nicht-humanen Primaten

Die laterale Bank des intraparietalen Sulcus (LIP) ist das hinsichtlich Neglect am detailliertesten untersuchte Areal im Affen. LIP erhält anatomischen Input von extrastriatalen visuellen Arealen und ist reziprok mit dem FEF, TPO, den mittleren Schichten des SC und verschiedenen thalamischen Kernen, wie dem dorsalen Pulvinar verbunden. Neurone in LIP antworten auf visuelle Stimuli in ihrem rezeptiven Feld. Diese räumlich spezifischen visuellen Antworten werden sowohl durch die Richtung einer auszuführenden Augenbewegung als auch durch attentionale und motivationale Faktoren moduliert.

Wardak et al. (2001) inaktivierten beim Affen Neurone in LIP mittels lokaler Injektionen des GABA-A-Agonisten Muscimol und evaluierten die Konsequenzen auf attentionales und okulomotorisches Verhalten. Nach der Inaktivierung brauchten die Affen mehr Zeit, um in einer komplexen Suchaufgabe kontraläsionale Reize zu finden. Während LIP-Inaktivierung sakkadische Augenbewegungen zu einzelnen präsentierten Zielreizen

nicht beeinträchtigte, führten die Affen fast ausschließlich ipsiläsionale Sakkaden aus, wenn zwei Reize in gegenüberliegenden Halbfeldern präsentiert wurden. Ähnliche ipsiläsionale Entscheidungstendenzen nach LIP-Inaktivierung wurden gefunden, wenn die Affen die Positionen der Zielreize aus dem Gedächtnis abrufen sollten (Abbildung 4) (Wilke et al. 2012). Zusammengefasst legen diese Defizite nahe, dass LIP eine wichtige Rolle bei der visuell-attentionalen Selektion von Augenbewegungszielen spielt.

Im Gegensatz zu LIP ergaben Inaktivierungsexperimente des FEF deutliche Defizite in der Ausführung sakkadischer Augenbewegungen auch zu einzelnen präsentierten Reizen. Hierbei fanden sich Positionsungenauigkeiten kontraläsionaler Sakkaden und ein Anstieg der Latenzzeiten. Interessanterweise berichtete eine spätere Studie, dass eine FEF-Inaktivierung auch Defizite in einer visuellen Suchaufgabe hervorrief, wenn keine Augenbewegung erforderlich war (Wardak et al. 2006). Daraus lässt sich schließen, dass das FEF für die Okulomotorik bedeutsam ist, aber auch zu selektiven Aufmerksamkeitsprozessen beiträgt.

Exkurs 2

Anatomie und Funktion fronto-parietaler und subkortikaler Netzwerke beim Affen

Parietalkortex

Sowohl beim Menschen als auch beim Affen unterteilt der Sulcus intraparietalis den suprioren und den inferioren Parietalkortex. Beim Affen gehört die Area 7 zum inferioren Parietallappen und enthält Neurone, die auf visuelle Stimuli reagieren und durch Augenbewegungen und Aufmerksamkeitsanforderungen moduliert werden. Tiefer gelegene Neurone in der medialen Bank des Sulcus intraparietalis (IPS (MIP/PRR)) feuern besonders dann, wenn der Affe gezielte Armbewegungen plant oder ausführt, während Neurone in der lateralen Bank (LIP) auf Augenbewegungen spezialisiert sind. Der anteriore Anteil des IPS (AIP) ist an der Vorbereitung von Greifbewegungen beteiligt, und Neurone im Fundus (VIP) integrieren visuelle mit vestibulären Signalen. Eine Reihe weiterer Areale, deren neuronale Aktivität mit visueller Aufmerksamkeit, multimodaler Integration und Augenbewegungssteuerung

korreliert ist, befinden sich im suprioren temporalen Sulcus (STS). Insbesondere das an der oberen Bank des STS gelegene superior temporale polysensorische Areal (STP), einschließlich des temporoparietookzipitalen Areales (TPO), enthält Neurone, die auf Stimuli in mehreren sensorischen Modalitäten reagieren und in die Planung von Augenbewegungen involviert sind.

Frontalkortex

Aus Einzelzellableitungen beim Affen wissen wir, dass auch der frontale Kortex eine Reihe effektorspezifischer Subareale enthält. Visuelle und Augenbewegungsrelatierte Aktivität findet sich dabei in den frontalen und supplementären Augenfeldern (FEF und SEF) und im Sulcus principalis. Auch Neurone im ventralen und dorsalen prämotorischen Kortex werden durch attentionale Faktoren moduliert und antworten auf Reize in unterschiedlichen Modalitäten, sofern diese ein potenzielles Ziel für eine spätere Handlung darstellen.

Pulvinar

Sowohl der parietale als auch der frontale Kortex sind anatomisch mit einer Reihe subkortikaler Strukturen verbunden, welche für die attentionale Steuerung von

Augen- und Handbewegungen sowie für multimodale Integration wichtig sind. Zu diesen subkortikalen Strukturen gehört auch das Pulvinar. Das Pulvinar ist ein thalamischer Kernkomplex, der reziprok mit einer Vielzahl von kortikalen Arealen verbunden ist, die mit der Verarbeitung visueller und visiomotorischer Informationen befasst sind. Das Pulvinar lässt sich grob in einen ventralen und einen dorsalen Aspekt unterteilen. Der ventrale Teil hat reziproke Verbindungen zu einer Vielzahl visueller Areale und erhält Input aus den oberen Schichten des Suprioren Colliculus (SC). Der dorsale Anteil des Pulvinars ist mit kortikalen Arealen verbunden, die visuell-räumliche Aufmerksamkeits- und Augenbewegungsfunktionen erfüllen, z.B. dem FEF, dem parietalen LIP und Arealen im STS, wie MT/MST und TPO. Ein großer Anteil der Neurone im ventralen und dorsalen Teil antwortet auf visuelle Reize und wird durch Aufmerksamkeit sowie den Grad der bewussten Wahrnehmung moduliert (Bender und Youakim 2001; Wilke et al. 2009). Weiterhin konnte gezeigt werden, dass Pulvinar-Neurone ihre Feuerraten während und nach sakkadischen Augenbewegungen ändern (Robinson et al. 1990).

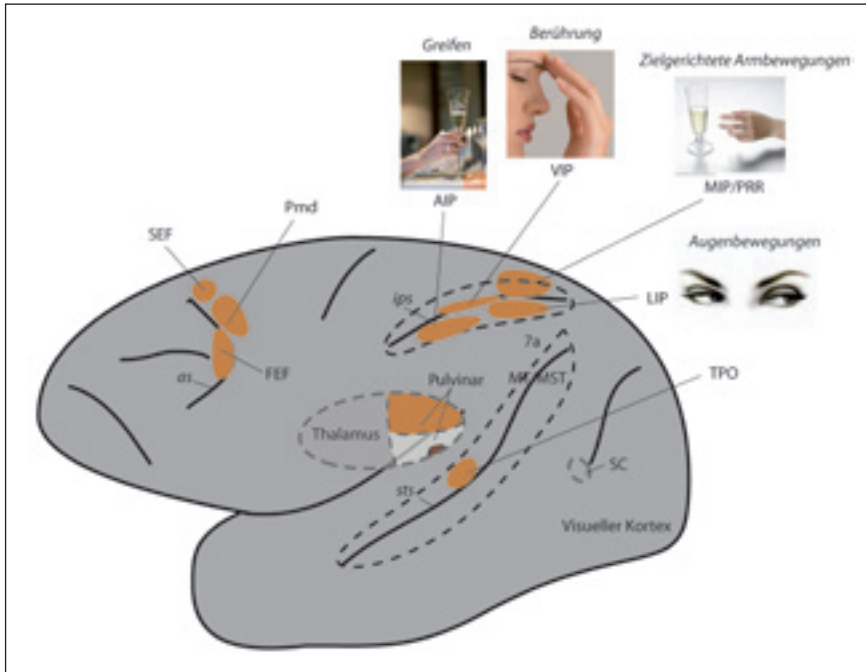


Abb. 3: Schematische Darstellung der für die räumliche Wahrnehmung und Handlungsplanung wichtigen Strukturen beim Rhesus Affen. Laterale Ansicht. Abkürzungen: AIP, anterior intraparietal; as, arcuate Sulcus; FEF, frontales Augenfeld; LIP, lateral intraparietal; MT, medial temporal; MST, medial superior temporal; Pmd, dorsaler prämotorischer Kortex; TPO, temporoparietookzipital; SC, Superiorer Colliculus; sts, superiorer temporaler Sulcus; ips, intraparietaler Sulcus; SEF, supplementäres Augenfeld. Zu beachten ist die funktionale Spezialisierung der im intraparietalen Sulcus gelegenen Areale.

Eine ähnliche Tendenz, ipsiläsionale Objekte auszuwählen, wenn zwei Reize in gegenüberliegenden Halbfeldern gezeigt werden, wurde nach Inaktivierung des ventralen prämotorischen Kortex (PMv) gefunden. Neurone in diesem Areal antworten sowohl auf taktile Stimulation der oberen Extremitäten als auch auf sich bewegendes visuelle Objekte in Armreichweite. Unilaterale Inaktivierung von PMv war dementsprechend mit einer Tendenz assoziiert, Hand- und Greifbewegungen in den ipsiläsionalen Raum auszurichten, ohne dass ein primäres motorisches Defizit erkennbar war („Motor Extinktion“) (Schieber 2000).

Neglect-Symptome beim Affen wurden auch nach reversiblen Läsionen in subkortikalen Strukturen, wie dem dorsalen Pulvinar, berichtet (siehe Exkurs 2). Unilaterale Pulvinar-Inaktivierung führte zu Problemen beim Wechseln des Aufmerksamkeitsfokus ins kontraläsionale Halbfeld und zu Defiziten bei der Diskrimination visueller Reize (Petersen et al. 1987; Desimone 1990). Wir sind der Frage nachgegangen, ob Pulvinar-Inaktivierung die Planung und Ausführung von Augen- und Armbewegungen beeinflusst (Wilke et al.

2010). Dabei mussten die Affen entweder Bewegungen zu einzeln gezeigten Reizen ausführen oder konnten sich zwischen Reizen in gegenüberliegenden Halbfeldern entscheiden (Abbildung 4A). Nach der Inaktivierung waren die Affen zwar prinzipiell noch in der Lage, Augen- und Handbewegungen in alle Richtungen auszuführen, aber die Präzision war im kontraläsionalen Raum schlechter. Sowohl in der Augen- als auch in der Armbewegungsaufgabe zeigten die Affen eine ausgeprägte Tendenz, ipsiläsional gelegene Objekte zu wählen (Abbildung 4C). Gleichzeitig wurde auch die kontraläsionale Hand beim Greifen von Objekten nicht mehr spontan eingesetzt. Zusammengefasst verursachen dorsale Pulvinar-Läsionen also sowohl perzeptive als auch motorische Neglect-Symptome. Da die Verhaltenseffekte der Pulvinar-Inaktivierungen den oben beschriebenen Konsequenzen von Läsionen in temporoparietofrontalen Arealen ähneln, wurden die Ergebnisse als sekundäre kortikale Dysfunktion interpretiert. Dies ist insofern plausibel, als der dorsale Teil des Pulvinars mit diesen kortikalen Netzwerken reziprok verbunden ist (Exkurs 2). Damit liegt das Pulvinar in einer strategischen Position, die

Aktivität innerhalb und zwischen diesen Arealen zu modulieren.

Um zu verstehen, welche Gehirnaktivitätsänderungen der Vernachlässigung des kontraläsionalen Raumes zugrunde liegen, haben wir im nächsten Schritt Teile des dorsalen Pulvinars inaktiviert und gleichzeitig fMRT-Antworten gemessen, während die Affen die oben beschriebene Sakkaden-Aufgabe ausführten (Abbildung 5A, Exkurs 1). Wir verwendeten dabei ein ereignis-relatiertes („event-related“) Design, um zwischen BOLD-Änderungen in verschiedenen Aufgabenperioden unterscheiden zu können (z.B. Fixation, Hinweisreiz, Sakkade). In Kontrollexperimenten ohne Inaktivierung führte die Präsentation von einzelnen Sakkaden-Hinweisreizen und die darauffolgende Gedächtnisperiode zur Aktivierung des FEF, verschiedener Areale im IPS (z.B. LIP) und des dorsalen STS (z.B. MST, TPO) (Abbildung 5B). Nach Inaktivierung des rechten Pulvinar fanden wir Aktivitätsänderungen in anatomisch verbundenen kortikalen Arealen. In den kortikalen Arealen auf der Seite der Injektion fanden wir eine Reduktion der BOLD-Aktivität in temporoparietalen Arealen, vor allem in LIP, MST und TPO (Abbildung 5B). Diese Reduktion war besonders ausgeprägt für Reize, die auf der kontraläsionalen Seite gezeigt wurden. Gleichzeitig fanden wir, dass Reize im ipsiläsionalen Halbfeld nun mehr Aktivität hervorriefen, insbesondere in der intakten linken Hemisphäre. Dieses Aktivitätsmuster ist im Prinzip mit der hemisphärischen Ungleichgewichtstheorie des Neglects vereinbar (Kinsbourne 1977). Die separate Auswertung der Aktivität für links versus rechts präsentierte Hinweisreize, ergab aber auch, dass die Aktivitätserhöhung in der intakten Hemisphäre kein generelles Phänomen darstellte, sondern spezifisch für ipsiläsionale Reize war.

Zusammenfassend lässt sich schlussfolgern, dass das dorsale Pulvinar bei der Verarbeitung räumlicher Informationen und bei der Handlungsplanung eine wichtige Rolle spielt, und dass Pulvinar-Läsionseffekte auf kortikale Netzwerkaktivität sowohl anatomisch- als auch Gesichtsfeldspezifisch sind. Da BOLD- und Zellaktivität dissoziiert sein können (Maier et al. 2008) und wegen der eingeschränkten zeitlich-räumlichen Auflösung der fMRT (Exkurs 1), werden zukünftige elektrophysiologische Studien im Affen klären müssen, wie sich Pulvinar-Läsionen auf die neuronalen Antwortigenschaften in verbundenen kortikalen Arealen auswirken. Denkbar wäre eine Modulation der Antwort-Amplituden, der rezeptiven Feldeigenschaften oder der

Exkurs 3

Nicht-invasive Hirnstimulation

Direkte, invasive Hirnstimulation zum Nachweis kausaler Zusammenhänge ist beim Menschen nur in Ausnahmefällen (z.B. intraoperativ während geplanter Eingriffe am Gehirn) möglich. In den letzten Jahrzehnten wurden allerdings verschiedene Verfahren etabliert, die eine elektrische Beeinflussung der Gehirnaktivität durch die intakte Schädeldecke hindurch erlauben.

In der neurowissenschaftlichen Forschung hat sich vor allem die transkranielle Magnetstimulation (TMS) durchgesetzt. Die TMS (Barker et al. 1985) beruht auf dem Prinzip der elektromagnetischen Induktion. Eine tangential über den Schädelknochen gehaltene Stimulationsspule wird kurzzeitig von einem starken elektrischen Strom durchflossen. Dabei entsteht kurzfristig ein starkes magnetisches Feld, das in der Lage ist, Gewebe wie die Schädelkalotte zu durchdringen. Durch die Änderung des magnetischen Feldes wird in leitfähigem Gewebe ein elektrisches Feld induziert, das in einem geeignet ausgerichteten Axon eine Depolarisation und ein Aktionspotenzial auslösen kann (vgl. Siebner und Ziemann

2007; Wassermann et al. 2008; Sandrini et al. 2011).

In den kognitiven Neurowissenschaften ist vor allem die Eigenschaft der TMS entscheidend, die normale Funktionsweise des Kortex zeitweise zu beeinträchtigen und damit eine funktionelle Läsion („virtual lesion“) zu verursachen. Während der Bearbeitung einer Aufgabe werden dazu einzelne oder kurze Serien von TMS - Pulsen über einem definierten Kortexbereich appliziert (online-TMS). Führt dies zu einer Beeinträchtigung der Verhaltensleistung (z.B. erhöhte Fehlerrate oder verlängerte Reaktionszeiten), so nimmt man an, dass das betreffende Kortexgebiet wesentlich für die untersuchte Funktion ist.

Da die zeitliche Auflösung der TMS exzellent ist (für Einzelpulse im Bereich von Hundertstelsekunden), können virtuelle Läsionen dazu benutzt werden, den genauen Zeitpunkt zu bestimmen, an dem ein Kortexareal an der Durchführung einer Aufgabe beteiligt ist (mentale Chronometrie). Problematisch für die Neurowissenschaften sind die räumlichen Eigenschaften der TMS: Aufgrund der Abschwächung des Magnetfeldes mit zunehmender Entfernung von der Spule sind die tieferen Hirnstrukturen (z.B. der Thalamus oder die Basalganglien) für die TMS nicht erreichbar. Das primäre Ziel der TMS ist

der Kortex (Eindringtiefe ca. 1-3 cm). Die erreichbare räumliche Auflösung liegt für fokale Doppelacht-Spulen im Bereich von wenigen Quadratzentimetern.

Mit repetitiver TMS (rTMS) lassen sich neuronale und Verhaltenseffekte erzielen, die das Stimulationsende überdauern. Diese Eigenschaft der rTMS macht man sich bei offline-TMS-Experimenten zunutze.

Die transkranielle Gleichstromstimulation (tDCS) mit Oberflächen Elektroden und vergleichsweise niedrigen Stromstärken um 1mA, wurde im letzten Jahrzehnt als weiteres Verfahren entwickelt, um Hirnfunktionen nicht-invasiv zu beeinflussen (vgl. Zaghi 2010). Gleichstromstimulation führt polaritätsabhängig zu Veränderungen der kortikalen Erregbarkeit: anodale tDCS steigert, kathodale tDCS vermindert die Erregbarkeit des Motorkortex. Der Effekt beruht dabei nicht auf der direkten Auslösung von Aktionspotenzialen wie bei der TMS, sondern in unterschwelligem modulatorischen Polarisationsveränderungen im neuronalen Gewebe, deren Wirkung ebenso wie bei der rTMS über die Dauer der Stimulation hinaus besteht. Die zeitliche und räumliche Auflösung der tDCS ist geringer als bei der TMS, die tDCS ist jedoch nebenwirkungärmer und einfacher einzusetzen.

Synchronisation zwischen kortikalen Neuronen. Zusammenfassend sprechen die oben diskutierten Versuche in nicht-humanen Primaten prinzipiell für die Theorie des hemisphärischen Ungleichgewichtes, wobei sich dieses vor allem in Aktivitätsunterschieden zeigt, die durch kontra- versus ipsiläsionale Stimuli hervorgerufen werden. Experimente, welche spezifisch die neurobiologischen Grundlagen der Transformationstheorie testen, stehen nach unserem Wissen noch aus.

Neglect beim Menschen: Störung attentionaler Netzwerke

Räumlicher Neglect tritt beim Menschen nach Schädigung verschiedener Gehirnstrukturen auf, die untereinander anatomisch verbunden sind. Obwohl die für Neglect kritischen Läsionsorte noch diskutiert werden, besteht weitgehende Einigkeit darüber, dass Neglect nach Läsionen des parietalen Kortex insbesondere des inferioren parietalen Kortex (IPL) (Mort et al. 2003) und des oberen temporalen Kortex (STG) (Karnath 2001) vorkommt. Neglect-Symptome wurden aber auch nach Läsionen des Gyrus frontalis inferior (IFG) (Husain und

Kennard 1996) und der Inselregion berichtet. Außer nach Schädigungen in kortikalen Arealen tritt Neglect auch nach Läsionen in subkortikalen Strukturen auf, beispielsweise nach Schädigung der Basalganglien und des Pulvinar (Karnath 2005). Obwohl Neglect im Akutstadium sowohl nach links- als auch nach rechtshemisphärischen Läsionen vorkommt, ist er beim Menschen typischerweise schwerwiegender und persistenter nach rechtshemisphärischen Läsionen. Neben der Läsionslokalisation unterstreichen insbesondere neuere Studien die Bedeutung der funktionalen Integrität dieser aus einzelnen Arealen zusammengesetzten kortikalen und subkortikalen Netzwerke. Für den Netzwerkcharakter des Neglect spricht unter anderem, dass betroffene Patienten häufig Schädigungen in der weißen Substanz aufweisen (Urbanski et al. 2008), und dass elektrische Stimulation von Faserverbindungen zwischen parietalen und frontalen Regionen einen ipsiläsionalen Bias im für die Neglect-Diagnostik verwendeten Linienhalbierungstest hervorruft (Thiebaut de Schotten et al. 2005).

Gleichzeitig konnte mithilfe von fMRT-Studien bei Neglect-Patienten gezeigt werden, dass akuter Neglect mit funk-

tioneller Deaktivierung in strukturell intakten aber anatomisch verbundenen Arealen assoziiert war: Bei einer visuellen Aufmerksamkeitsaufgabe zeigten Neglect-Patienten mit Läsionen im rechten temporoparietalen Kortex in der Akutphase eine funktionelle Deaktivierung in strukturell intakten frontoparietalen Arealen in der geschädigten Hemisphäre (Corbetta et al. 2005). Gleichzeitig fand sich noch robuste BOLD-Aktivität in homologen Arealen in der intakten Hemisphäre. Im Verlauf der Genesung erschien der rechte dorsale parietale Kortex re-aktiviert und die Aktivität im linken dorsalen parietalen Kortex war im Vergleich zur Akutphase niedriger. Diese Ergebnisse wurden als konsistent mit Kinsbournes Theorie des hemisphärischen Ungleichgewichtes interpretiert.

Weitere Aufschlüsse über die Rolle fronto-parietaler Netzwerke ergab eine Studie von He et al. (2007). Hier wurde die funktionelle Konnektivität (siehe Exkurs 1) im ventralen (VAN) und dorsalen Aufmerksamkeitsnetzwerk (DAN) untersucht (Abbildung 2). Wie bereits oben erwähnt, ist das DAN auf die Aufmerksamkeitsfokussierung und sensomotorische Integration spezialisiert, während das

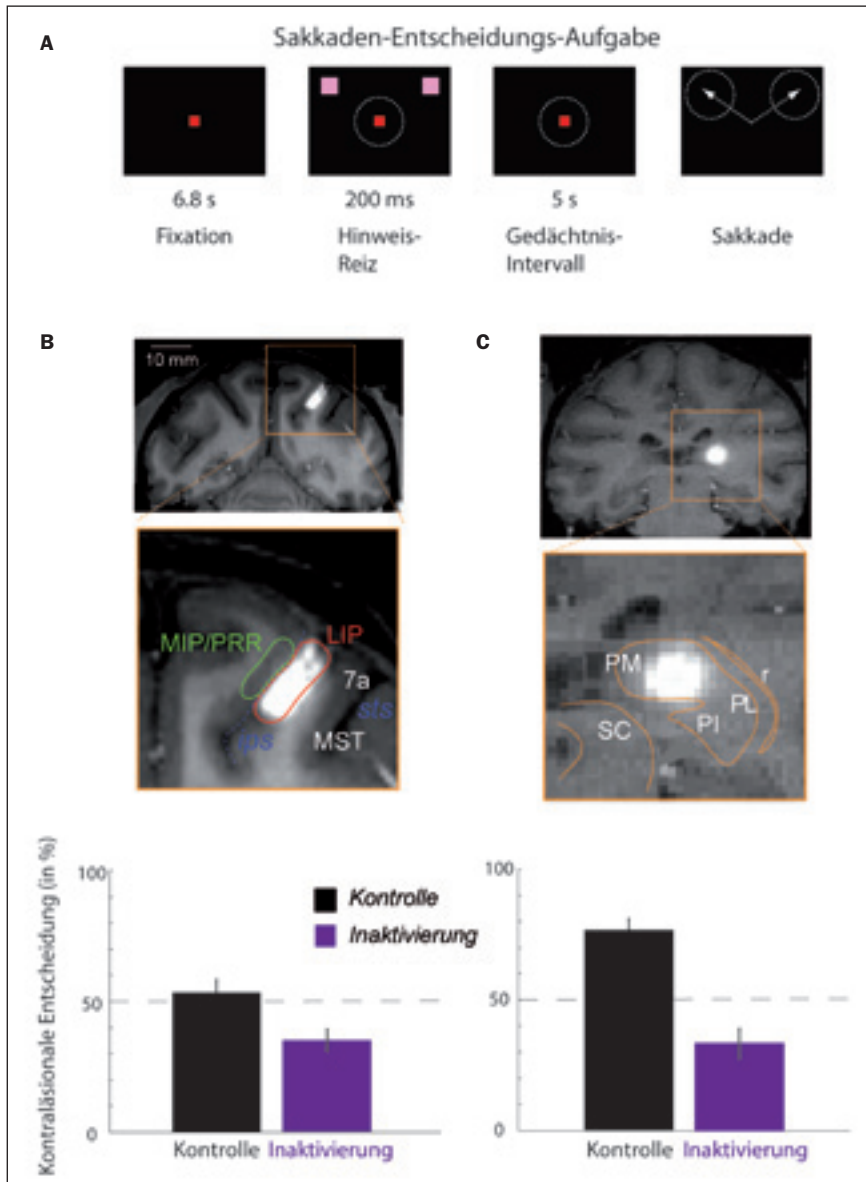


Abb. 4: Effekt von LIP- und Pulvinar-Inaktivierung auf Sakkaden-Entscheidungen.

A) Sakkaden-Entscheidungs-Aufgabe. Die Affen hatten die Aufgabe, mit den Augen einen in der Mitte des Bildschirms präsentierten Punkt zu fixieren. Daraufhin wurden jeweils zwei Hinweisreize an randomisierten Positionen in gegenüberliegenden Halbfeldern präsentiert. Nach Verschwinden der Hinweisreize mussten die Affen diese Positionen im Gedächtnis behalten und nach einer Verzögerung von 5 sec dorthin eine Sakkade ausführen. Dabei konnten sie zwischen den beiden Positionen wählen und bekamen dieselbe Belohnung für eine richtige Sakkade in das linke oder rechte Halbfeld.

B) LIP-Inaktivierungsposition (oben) und Entscheidungsverhalten (unten). Die Injektionsposition wurde im MRT mit der paramagnetischen Substanz Gadolinium sichtbar gemacht, welche wir zusammen mit dem GABA-A - Agonisten Muscimol injizierten (weißer Kontrast). Muscimol inaktiviert die Zellen im Injektionsareal bis zu mehreren Stunden. Wie in der untenstehenden Balken-Grafik zu sehen ist, hatte eine LIP - Inaktivierung eine Reduktion der kontraläsionalen Entscheidungen zur Folge (Wilke et al. 2012).

C) Dorsale Pulvinar-Inaktivierungsposition (oben) und Entscheidungsverhalten (unten). In Kontrollexperimenten zeigte dieser Affe eine Entscheidungspräferenz in Richtung des (späteren) kontraläsionalen Halbfeldes. Nach der Inaktivierung mit dem GABA-A - Agonisten THIP fand sich eine ausgeprägte Reduktion der kontraläsionalen Sakkaden-Entscheidungen. Abkürzungen: r, retikulärer thalamischer Kern; PI, inferiores Pulvinar; PL, laterales Pulvinar; PM, mediales Pulvinar.

VAN die Neuorientierung des Aufmerksamkeitsfokus hin zu neuen, relevanten Stimuli ermöglicht. Neglect-Patienten mit Läsionen im VAN wiesen eine verminderte funktionelle Konnektivität zwischen strukturell intakten Arealen des DAN auf, genauer zwischen dem linken und rechten posterioren Parietalkortex. Dabei war eine stärkere Konnektivitätsreduktion mit einer schwereren Neglect-Symptomatik assoziiert. Im Gegensatz dazu resultierte eine direkte Schädigung parietaler Areale, bei strukturell intaktem VAN, nicht in einer schweren Neglect-Symptomatik (He et al. 2007). Zusammenfassend scheint also in diesen Fällen eine Schädigung des VAN und die daraus resultierende funktionale Beeinträchtigung des DAN für Neglect ursächlich zu sein (Corbetta und Shulman 2011).

Reversible Neglectstudien beim Menschen

Im Folgenden werden wir einige Studien vorstellen, bei denen mittels nicht-invasiver Hirnstimulation (TMS, tDCS: siehe Exkurs 3) Neglect-Symptome bei gesunden Probanden ausgelöst wurden. Hierbei haben wir Studien ausgewählt, in denen durch Beeinflussung der Funktion kortikaler Areale verschiedene Aspekte des hemisphärischen/Aufmerksamkeits-Ungleichgewichts-Modelles untersucht wurden (Kinsbourne 1977).

In einer frühen Studie wurden die Auswirkungen einer kurzen Serie von TMS-Pulsen über verschiedenen kortikalen Arealen auf die Detektion visueller Reize untersucht, die entweder links, rechts oder

bilateral präsentiert wurden (Pascual-Leone et al. 1994). Dabei zeigte sich, dass TMS über dem Parietalkortex eine Extinktion „kontraläsionaler“ Stimuli bei bilateraler Präsentation induzierte. Vermehrte Fehler auch bei einzeln präsentierten Reizen, wie sie typisch für einen Neglect sind, konnten in dieser Studie mit parietaler Stimulation nicht erzielt werden, zeigten sich aber bei der okzipitalen Stimulation. Dies wurde von den Autoren jedoch nicht als Neglect, sondern als Beeinträchtigung des visuellen Kortex gesehen („sensory detection block“). Im Unterschied zu den Befunden bei Patienten (aber ähnlich zu den oben beschriebenen parietalen Läsionsexperimenten beim Affen), konnte durch parietale TMS also kein vollständiger Neglect ausgelöst werden. Interessanterweise konnte auch keine

Dominanz der rechten Hemisphäre für diese Aufgabe festgestellt werden.

In einer Folgestudie konnten Hilgetag et al. (2001) darüber hinaus nachweisen, dass inhibierende Stimulation über dem rechten Parietalkortex nicht nur die Detektion peripherer Stimuli im linken Halbfeld beeinträchtigte, sondern sich die Performance im rechten Halbfeld verbesserte. Diese paradoxe Verbesserung einer Verhaltensleistung nach einem inhibierenden rTMS-Protokoll lässt sich gut mit dem Modell des hemisphärischen Ungleichgewichts nach Kinsbourne vereinbaren. Demnach führt eine Inhibition des rechten Parietalkortex zu einer verminderten transkallosalen Inhibition des linken Parietalkortex. Dieser wird dadurch übererregbar, was sich in einer verbesserten Detektionsleistung für die ipsiläsionalen, rechtsseitigen Reize zeigt.

In einer weiteren Studie wurde auch der Effekt gleichzeitiger bilateraler TMS getestet, welche aber keine Verschlechterung der Detektionsleistung zur Folge hatte (Dambek et al. 2006). Auch dies kann als Hinweis darauf gedeutet werden, dass es das Aktivitätsungleichgewicht zwischen beiden Parietalkortices ist, welches eine Extinktion zur Folge hat.

Den Versuch, die von Kinsbourne postulierte Übererregbarkeit der linken Hemisphäre bei Neglect-Patienten mittels TMS direkt nachzuweisen, unternahm Koch et al. (2008): Sie verwendeten dazu einen Aufbau mit zwei TMS-Spulen: Ein konditionierender TMS-Puls über dem Parietalkortex der gesunden Hemisphäre verstärkt die Muskelantwort auf einen Testpuls über dem gleichseitigen primären Motorkortex. Diese Verstärkung ist bei Neglect-Patienten stärker ausgeprägt als bei vergleichbaren Patienten mit ebenfalls rechtshemisphärischem Schlaganfall aber ohne Neglect. Zudem war linksparietale hemmende rTMS in der Lage, die Übererregbarkeit bei Neglect-Patienten zu normalisieren, und parallel dazu die Erkennungsleistung im kontraläsionalen Halbfeld zu verbessern.

In jüngster Zeit wurde gezeigt, dass auch mittels transkranieller Gleichstromstimulation (tDCS) über dem Parietalkortex eine Beeinflussung der räumlichen Aufmerksamkeit möglich ist (Sparing et al. 2009). In dieser Studie wurde berichtet, dass hemmende kathodale Stimulation die Detektion kontralateraler Stimuli beeinträchtigt, während anregende anodale Stimulation die Erkennung kontralateraler Stimuli verbessert. Bei Neglect-Patienten konnte sowohl durch kathodale Hemmung der gesunden Hemisphäre, als auch durch anodale Anregung der kontralateralen

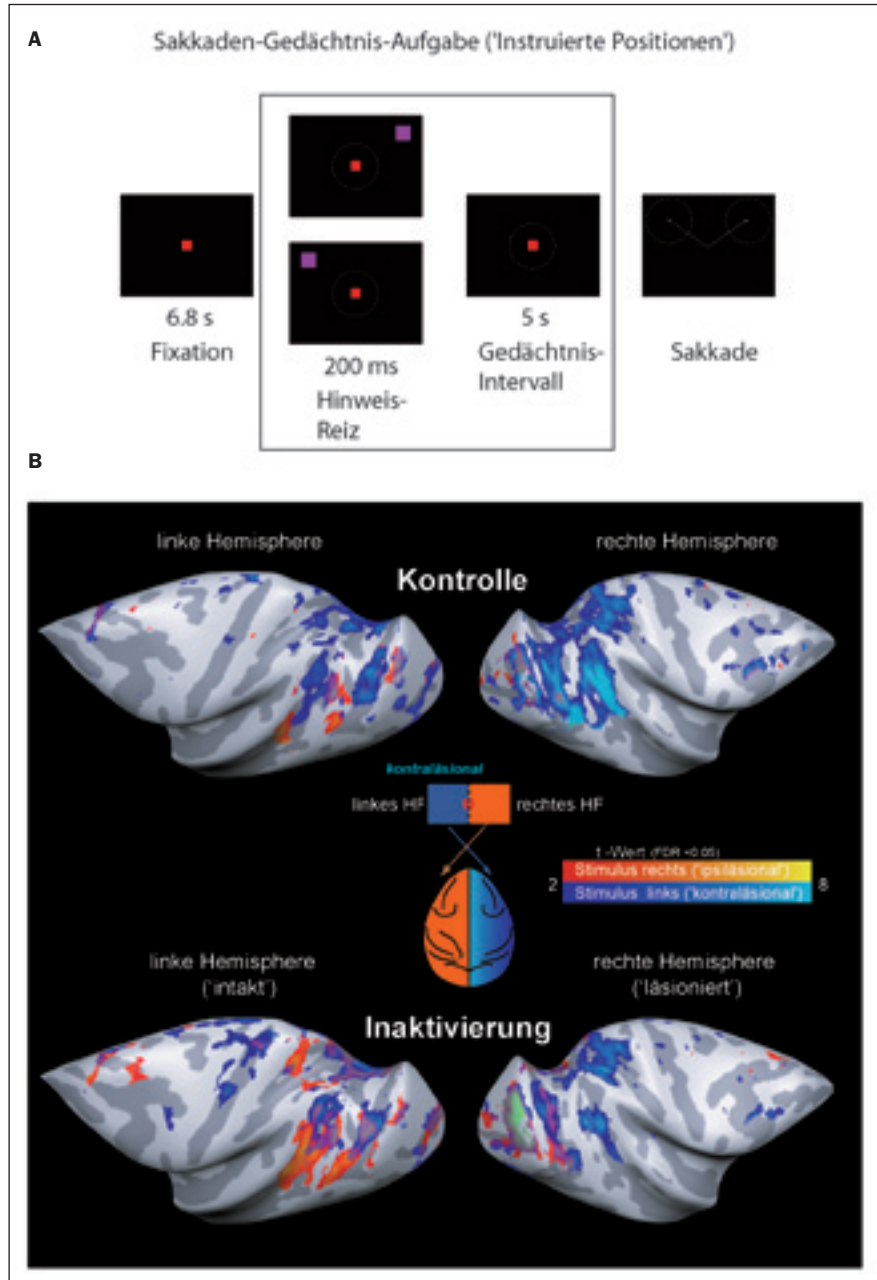


Abb. 5: Effekt von Inaktivierung des dorsolateralen Pulvinar auf BOLD-Aktivität für einzeln präsentierte sakkadische Hinweisreize.

A) Instruierte Sakkaden-Gedächtnis-Aufgabe. Die Affen hatten die Aufgabe, mit den Augen einen in der Mitte des Bildschirmes präsentierten Punkt zu fixieren. Daraufhin wurde ein Hinweisreiz an einer randomisierten Position im linken oder rechten Halbfeld präsentiert. Nach Verschwinden des Hinweisreizes mussten die Affen seine Position im Gedächtnis behalten und nach einer Verzögerung von 5 sec dorthin eine Sakkade ausführen. Der schwarze Rahmen zeigt die verwendete Zeitperiode für die Aktivitätskarten in (B).

B) Übereinander gelegte BOLD-Aktivitätskarten für links (blau) versus rechts (rot) präsentierte Hinweisreize vor (oben) und nach Inaktivierung (unten). In der inaktivierten Gehirnhälfte zeigte sich eine Reduktion der Aktivität für einzeln präsentierte Reize im kontraläsionalen (linken) Halbfeld (zu sehen als Reduktion der Intensität und Ausdehnung der Farbe Blau). Gleichzeitig fand sich ein Anstieg der Aktivierung für ipsiläsionale Hinweisreize (zu sehen als Anstieg der Intensität und Ausdehnung der Farbe Rot). Farbskala: t-Werte (von 2 bis 8).

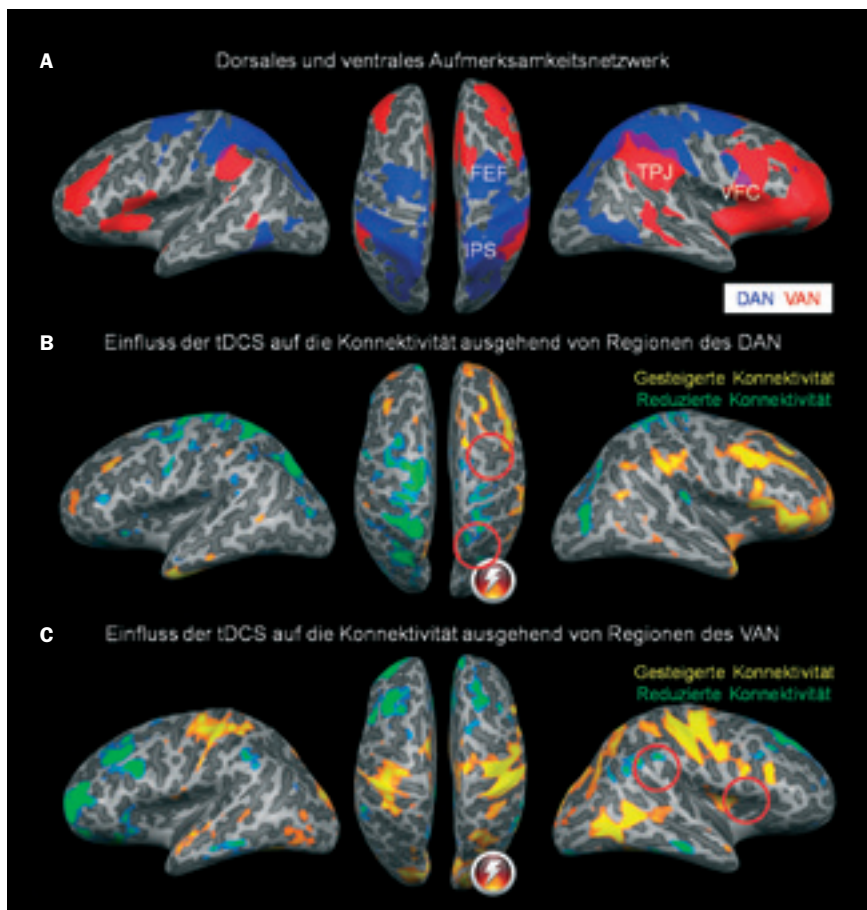


Abb. 6: Effekt anodaler tDCS über dem rechten IPS auf das ventrale und dorsale Aufmerksamkeitsnetzwerk.

A) Die Repräsentationen des rechts-lateralisierten ventralen (VAN, rot) und bilateralen dorsalen Aufmerksamkeitsnetzwerkes (DAN, blau) wurden durch eine funktionelle Konnektivitätsanalyse identifiziert. Rechtshemisphärische Startregionen zur Kartierung des DAN waren das frontale Augenfeld (FEF) und der intraparietale Sulcus (IPS), zur Kartierung des VAN, die temporoparietale Übergangsregion (TPJ) und der ventrofrontale Kortex (VFC). Die Netzwerke sind weitgehend separiert und zeigen nur wenig Überlappung (lila).

B) Vergleich der Konnektivitätskarten vor und nach 10 Minuten anodaler tDCS über dem rechten IPS (Blitz). Ausgehend von den Startregionen des DAN (rote Kreise) findet sich eine reduzierte Konnektivität (grün) innerhalb des DAN, aber eine gesteigerte Konnektivität (gelb) zwischen DAN und VAN nach tDCS.

C) Vergleich der Konnektivitätskarten vor und nach 10 Minuten anodaler tDCS über dem rechten IPS (Blitz). Ausgehend von den Startregionen des VAN (rote Kreise) findet sich eine reduzierte Konnektivität (grün) innerhalb des VAN, aber eine gesteigerte Konnektivität (gelb) zwischen VAN und DAN nach tDCS.

Hemisphäre die Neglect-Symptomatik bei einer Linienhalbierungsaufgabe verbessert werden.

Aufbauend auf diesen Vorarbeiten haben wir in eigenen Untersuchungen anodale tDCS und fMRT zunächst in gesunden Probanden kombiniert, um den Effekt parietaler Stimulation auf funktionelle Konnektivität im ventralen und dorsalen Aufmerksamkeitsnetzwerk zu testen. Wir fokussierten dabei auf Messungen der Ruheaktivität des Gehirns („resting state“),

da dies nur ein Minimum an Kooperation erfordert und sich deshalb prospektiv insbesondere für die Untersuchung relativ schwerbetroffener Patienten im Akutstadium und anschließende Verlaufsbeobachtungen eignet.

Hierbei zeigte sich, dass anodale tDCS über dem rechten Parietalkortex eine Reduktion der funktionellen Konnektivität innerhalb des ventralen und dorsalen Netzwerkes bewirkte, während die Konnektivität zwischen diesen anstieg (Abbildung 6).

Inwieweit diese tDCS-induzierten Konnektivitätsveränderungen verhaltensrelevant sind, muss in Folgestudien noch geklärt werden.

Offene Fragen und Ausblick

Die Erforschung der neuronalen Grundlagen normaler und gestörter räumlicher Aufmerksamkeits- und Verhaltensprozesse hat in den letzten Dekaden große Fortschritte gemacht. Viele Fragen bleiben aber bisher noch unbeantwortet. Zum Beispiel ist noch nicht bekannt, inwieweit Läsionen in Arealen, deren Aktivität vor allem mit der Planung von Augen- oder Armbewegungen korreliert, auch effektor-spezifische Neglect-Symptome hervorrufen. Im Affenmodell kann beispielsweise getestet werden, ob selektive Läsionen in LIP zu einer ipsiläsionalen Augenbewegungstendenz führen und Läsionen im angrenzenden MIP/PRR zu einer Armbewegungstendenz, aber nicht umgekehrt. Weiterhin ist die Frage der Homologien zwischen Menschen und Affen in dorsalen und ventralen Aufmerksamkeitsnetzwerken noch nicht abschließend geklärt. Es ist zu erwarten, dass vergleichende fMRT-Studien, die sowohl beim Menschen als auch am Affen durchgeführt werden können, zur Beantwortung dieser Frage wesentlich beitragen können. Voraussetzung ist allerdings, dass Menschen und Affen konsequent mit vergleichbaren und verfeinerten kognitiven Aufgaben getestet werden. Eine weitere offene Frage ist, inwieweit sich räumliche Aufmerksamkeits- und Wahrnehmungsdefizite von Handlungsdefiziten dissoziieren lassen. Da insbesondere die Mehrzahl der tierexperimentellen Studien Aufgaben verwendet haben, bei denen die Detektion von Objekten an eine gerichtete motorische Handlung gebunden waren, lässt sich diese Frage aus der Literatur bisher nicht zweifelsfrei beantworten. Notwendig wären Experimente, bei denen Wahrnehmung und Motorantwort dissoziiert werden, z.B. indem die Präsenz eines Objektes mit einer Bewegung in das gegenüberliegende Halbfeld oder mit einem Knopfdruck mit der ipsiläsionalen Hand angezeigt wird. Eine große Herausforderung für die nächsten Jahre wird es sein, die funktionalen Auswirkungen von Neglect-assoziierten Läsionen auf die neuronale Aktivität in verbundenen Netzwerkknoten zu verstehen und ein neurobiologisches Modell des Neglects zu entwickeln. Obwohl existierende Neglect-Theorien Annahmen über die zugrunde liegenden neuronalen Aktivitätsveränderungen formulieren, basieren diese

auf Aktivitätsänderungen in Gehirnarealen und nicht auf der von Zellpopulationen. Es gibt zwar fMRT-Studien, welche Läsionseffekte auf entfernte, konnettierte Netzwerkkomponenten messen, aber die zugrunde liegenden zellulären Mechanismen sind unzureichend verstanden. Unklar ist daher, ob einer Änderung der BOLD-Amplituden eine Veränderung der Anzahl und/oder Eigenschaften rekrutierter Neurone, der neuronalen Feuerraten oder Synchronisierung zwischen diesen zugrunde liegt. Eine Kombination aus reversiblen Inaktivierungen, fMRT- und elektrophysiologischen Studien beim Affen könnte zur Klärung dieser Fragen beitragen.

Literatur

- Corbetta, M. und Shulman, G.L. (2011): Spatial neglect and attention networks. *Annual review of neuroscience* 34: 569-599.
- Grefkes, C. und Fink, G.R. (2005): The functional organization of the intraparietal sulcus in humans and monkeys. *Journal of anatomy* 207: 3-17.
- Kagan, I., Iyer, A., Lindner, A. und Andersen, R.A. (2010): Space representation for eye movements is more contralateral in monkeys than in humans. *Proc Natl Acad Sci USA* 107: 7933-7938.
- Karnath, H.O. (2001): New insights into the functions of the superior temporal cortex. *Nat Rev Neurosci* 2: 568-576.
- Kinsbourne, M. (1977): Hemi-neglect and hemisphere rivalry. *Adv Neurol* 18: 41-49.
- Sparing, R., Thimm, M., Hesse, M.D., Kust, J., Karbe, H. und Fink, G.R. (2009): Bidirectional alterations of interhemispheric parietal balance by non-invasive cortical stimulation. *Brain* 132: 3011-3020.
- Wilke, M., Kagan, I. und Andersen, R.A. (2012): Functional Imaging Reveals Rapid Reorganization of Cortical Activity after Parietal Inactivation in Monkeys. *PNAS*, in revision.
- Wilke, M., Mueller, K.M. und Leopold, D.A. (2009): Neural activity in the visual thalamus reflects perceptual suppression. *Proc Natl Acad Sci USA* 106: 9465-9470.
- Wilke, M., Turchi, J., Smith, K., Mishkin, M. und Leopold, D.A. (2010): Pulvinar inactivation disrupts selection of movement plans. *The Journal of Neuroscience* 30: 8650-8659.

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

Danksagung

Die Abteilung für Kognitive Neurologie wird durch die Universitätsmedizin Göttingen und die Hermann und Lilly Schilling-Stiftung finanziert. Die hier beschriebenen Arbeiten wurden durch die National Institutes of Health und die Schilling-Stiftung gefördert.

Kurzbiografien

Prof. Dr. Melanie Wilke studierte von 1997-2001 an der Ludwig-Maximilians-Universität München (LMU) Psycholinguistik, Neuropsychologie und Neurobiologie. Im Anschluss promovierte sie bis 2005 am Max-Planck-Institut für Biologische Kybernetik (Tübingen). Danach war sie Postdoc am National Institute of Mental Health (Bethesda, USA) und am California Institute of Technology (Pasadena, USA). Seit 2011 leitet sie die von der Schilling-Stiftung eingerichtete Abteilung für „Kognitive Neurologie“ an der Universitätsmedizin Göttingen und wurde dort auf eine W3-Professur berufen. Gleichzeitig ist sie Gastwissenschaftlerin am Deutschen Primatenzentrum (DPZ, Göttingen), wo in Kooperation eine neue Arbeitsgruppe eingerichtet wurde. Der Arbeitsschwerpunkt der Abteilung liegt auf der Translation kognitiver Grundlagenforschung in gesunden Probanden und im Tiermodell auf klinische Fragestellungen.

PD Dr. Peter Dechent: Studium der Biologie in Mainz, Manchester, Stockholm und Göttingen. 2001 Promotion am Max-Planck-Institut für biophysikalische Chemie in Göttingen. Danach Postdoc in der Biomedizinischen NMR Forschungs GmbH. Seit 2004 Leiter der Forschungsgruppe „MR-Forschung in der Neurologie und Psychiatrie“. 2009 Habilitation im Fach „Experimentelle Neuroradiologie“ an der Universitätsmedizin Göttingen. Seit 2011 ist die Forschungsgruppe in der Abteilung „Kognitive Neurologie“ unter Leitung von Prof. Dr. Wilke in der Universitätsmedizin Göttingen angesiedelt. Forschungsschwerpunkte sind die Charakterisierung der hämodynamischen Prozesse, welche der fMRT zugrunde liegen, sowie die Kombination nicht-invasiver Hirnstimulationsverfahren und fMRT mit dem Ziel, funktionelle Netzwerke zu charakterisieren und zu modulieren. Hier stehen insbesondere Veränderungen in den Aufmerksamkeitsnetzwerken bei Patienten mit Neglect-Syndrom im Fokus.

Carsten Schmidt-Samoa (M.A.): Studium der Humanmedizin (1989-1997), dt. Philologie, Philosophie und Wissenschaftsgeschichte (bis 2004) in Göttingen und Irvine, USA. Seit 2005 wissenschaftlicher Mitarbeiter der Universitätsmedizin Göttingen (Psychiatrie, Neurologie, Medizinische Psychologie). Seit 2008 Mitarbeiter der „MR-Forschung in der Neurologie und Psychiatrie“. Arbeitsschwerpunkte: Unter-

suchung der Auswirkungen nicht-invasiver Hirnstimulation mit fMRT und Studium der Veränderungen visueller Aufmerksamkeit bei Neglect - Patienten mittels fMRT.

Korrespondenzadressen

Prof. Dr. Melanie Wilke
Abteilung Kognitive Neurologie
Universitätsmedizin Göttingen (UMG)
Robert-Koch-Str. 40
37075 Göttingen
Tel.: +49 551 3913140
Fax: +49 551 3913243
E-Mail: melanie.wilke@med.uni-goettingen.de

PD Dr. Peter Dechent
Abteilung Kognitive Neurologie
Universitätsmedizin Göttingen (UMG)
Robert-Koch-Str. 40
37075 Göttingen
Tel.: +49 551 3913141
Fax: +49 551 3913243
E-Mail: pdechen@gwdg.de

Carsten Schmidt-Samoa
Abteilung Kognitive Neurologie
Universitätsmedizin Göttingen (UMG)
Robert-Koch-Str. 40
37075 Göttingen
Tel.: +49 551 3913134
Fax: +49 551 3913243
E-Mail: carsten.schmidt-samoa@med.uni-goettingen.de



Methodenkurse 2012

der Neurowissenschaftlichen Graduiertenkollegs
in Verbindung mit der Neurowissenschaftlichen Gesellschaft e.V.

▷ 21. - 23. Februar 2012:

Transcranial Magnetic and Electrical Stimulation

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

Themen: Transcranial magnetic-, direct current- and alternating current stimulation; Theoretical background of the electrical stimulation; Animal models; Clinical applications

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

Anmeldeschluss: 1. Februar 2012

▷ 21. - 23. März 2012:

7th M-Bic fMRI School

Ort der Veranstaltung: Maastricht Brain Imaging Center, Faculty of Psychology and Neuroscience, Maastricht University, Universiteitssingel 40/50, Maastricht, The Netherlands

Themen: Physikalische und physiologische Grundlagen der funktionellen Magnetresonanztomographie (fMRT); Experimentelle Versuchsanordnungen zur Verwendung der fMRT in der modernen Hirnforschung; Konzeptionell-theoretische Einführung und konkret praktische Übungen zur fortgeschrittenen fMRT Datenanalyse; Uni-versus multivariate fMRT Analysen; Hypothesen-versus-Daten-gesteuerte Analysen; Anatomische, funktionelle und effektive Konnektivität; Multi-modale Bildgebung; Echtzeit fMRT und Neurofeedback.

Organisation und Anmeldung: Christl van Veen, Tel.: +31 43 3884 2173, Fax: +31 43 3884 125, E-Mail: c.vanveen@maastrichtuniversity.nl

Anmeldeschluss: wenn Kurs ausgebucht

▷ 26. - 30. März 2012:

Neurobiological Practical Course – HEARING

Ort der Veranstaltung: Universitäts-HNO-Klinik, Elfriede-Aulhorn-Str. 5, 72076 Tübingen

Themen: Mutation analysis of hearing impairment genes, in-situ hybridisation, patch clamping of outer hair cells, vibration measurements of the organ of Corti, microdissection of the cochlea, otoacoustic emissions, laseraudiometry.

Organisation und Anmeldung: Frau R. Lauf, Universitäts-HNO-Klinik, Sektion Physiologische Akustik und Kommunikation, Elfriede-Aulhorn-Str. 5, 72076 Tübingen, Tel.: 07071 2988191, Fax: 07071 294174, E-Mail: anthony.gummer@uni-tuebingen.de; www.uni-tuebingen.de/cochlea/opportunities

Anmeldeschluss: 28. Februar 2011

▷ 23. - 24. April 2012:

Cerebral Ischemia: *in vivo* and *in vitro* Models

Ort der Veranstaltung: Abteilung für Experimentelle Neurologie und Centrum für Schlaganfallforschung, Charité Universitätsmedizin Berlin, Charitéplatz 1, 10098 Berlin

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

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

Anmeldeschluss: 1. März 2012

▷ 11. - 13. Juni 2012:

Testing locomotor behaviour of the rat: open field test, horizontal ladder walking (gridwalk) test and Cat Walk® gait analysis

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

Themen: Introduction into the analysis of locomotor function of spinal cord injured and non-injured rats: (a) general motor behavior using the BBB open field locomotor score, (b) evaluation of precise hind limb movement control and forelimb-hindlimb coordination in the horizontal ladder walking test, and (c) detailed automated gait analysis with the CatWalk®, including data documentation, statistical evaluation, and interpretation of test results.

Organisation und Anmeldung: Frau Dr. rer. nat. Veronica Estrada, Tel.: 0211 81 14437, Fax: 0211 81 14437, E-Mail: Veronica.Estrada@uni-duesseldorf.de

Anmeldeschluss: 1. April 2012

▷ 20. - 22. September 2012:

Augenbewegungen als Biosignal und Indikatoren psychologischer Konstrukte

Ort der Veranstaltung: Universität zu Köln, Anatomisches Institut, Josef-Stelzmann-Str. 9, Gebäude 35, 50931 Köln

Themen: Physiologie und Evolution von Augenbewegungen; Augenbewegungsregistrierungsmethoden; Registrierung von Augenbewegungen mit dem Elektrokulogramm; Auswertung des EOGs mit spezieller Software; Interpretation von Sakkaden- und Lidschlagparametern.

Organisation und Anmeldung: Prof. Dr. Niels Galley, Tel.: 02275 1505 oder 0171 193 4291, Fax: 0221 470 5034, E-Mail: nielsgalley@t-online.de

Anmeldeschluss: 1. Juli 2012

▷ 26. - 29. September 2012:

Social Neuroscience in Rodents: Behavior and Communication from Pups to Adults

Ort der Veranstaltung: Allgemeine und Biologische Psychologie, Fachbereich Psychologie, Philipps-Universität Marburg, Gutenbergstr. 18, 35032 Marburg

Themen: Maternal behavior; Play behavior; Social interaction; Affective communication; Ultrasonic communication; Olfactory communication; Playback of ultrasonic vocalizations; Behavioral analysis; *in vivo* pharmacology; Immunohistochemistry; Neuronal activation analysis; Animal models of autism and schizophrenia.

Organisation und Anmeldung: Dr. Markus Wöhr, Tel.: 06421 282 3612, Fax: 06421 282 3610, E-Mail: markus.woehr@staff.uni-marburg.de

Anmeldeschluss: 1. Juli 2012

▷ 28. - 30. September 2012:

Methods and Application of Magnetoencephalography

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

Themen: Theoretische Vorträge zu physiologischen Grundlagen und Auswertemethoden; Anwendungsbezogene Vorträge; Fetales MEG; Praxisorientierte Sitzungen am fetalen und adulten MEG

Organisation und Anmeldung: Dipl.-Psych. Sabine Frank, MEG-Center, Ot-fried-Müller-Str. 47, 72076 Tübingen, Tel.: 07071 29 81192, Fax: 07071 295 706, E-Mail: s.frank@medizin.uni-tuebingen.de
Anmeldeschluss: 15. August 2012

▷ **7. - 12. Oktober 2012:**

Analysis and Models in Neurophysiology

Ort der Veranstaltung: Bernstein Center Freiburg, Lecture Hall and Computer-Pool, Hansastr. 9a, 79104 Freiburg

Themen: Lectures and exercises (in Mathematica and Matlab) about: Neuron models and point processes; systems and signals; spike train statistics and correlation measures; local field potentials; synaptic plasticity

Organisation und Anmeldung: Dr. Janina Kirsch, Tel.: 0761 203 9575, Fax: 0761 203 9559, E-Mail: nwg-course@bcf.uni-freiburg.de, www.bcf.uni-freiburg.de/events/conferences-workshops/20121007-nwgcourse
Anmeldeschluss: 30. Juni 2012

▷ **8. - 12. Oktober 2012:**

Detecting Gene Expression in the Nervous System by *in situ* Hybridisation

Ort der Veranstaltung: Institut für Physiologische Chemie und Pathochemie, Universitätsmedizin der Johannes-Gutenberg-Universität, Duesbergweg 6, 55099 Mainz

Themen: Tissue isolation and preparation for ISH; Colorimetric, radioactive and fluorescent probe labeling methods; Working on tissue sections and whole embryos; Co-localisation studies I: detecting two RNA at the same time; Co-localisation studies II: combining immunodetection with ISH.

Organisation und Anmeldung: Dr. Krisztina Monory, Tel.: 6131 39 24 551, Fax.: 6131 39 23 536, E-Mail: monory@uni-mainz.de
Anmeldeschluss: 31. August 2012

Details unter <http://nwg.glia.mdc-berlin.de/de/courses/method/2012/>

Endgültiges Ergebnis der Fachkollegienwahl 2011

Die Deutsche Forschungsgemeinschaft hat nun das endgültige Wahlergebnis der Fachkollegienwahl 2011 bekannt gegeben. Für das Fachkollegium 206 Neurowissenschaft setzt sich das Fachkollegium wie folgt zusammen:

Molekulare Neurowissenschaft und Neurogenetik

Rieß, Olaf (Eberhard-Karls-Universität Tübingen; Abteilung Medizinische Genetik; Tübingen)

Krieglstein, Kerstin (Albert-Ludwigs-Universität Freiburg; Institut für Anatomie und Zellbiologie; Abteilung für molekulare Embryologie; Freiburg)

Sigrist, Stephan J. (Freie Universität Berlin; Fachbereich Biologie, Chemie, Pharmazie; Institut für Biologie - Genetik; Berlin)

Kuner, Rohini (Ruprecht-Karls-Universität Heidelberg; Pharmakologisches Institut; Heidelberg)

Zelluläre Neurowissenschaft

Draguhn, Andreas (Ruprecht-Karls-Universität Heidelberg; Institut für Physiologie und Pathophysiologie; Abteilung Neuro- und Sinnesphysiologie; Heidelberg)

Gold, Ralf (Ruhr-Universität Bochum; St. Josef-Hospital Kliniken der Ruhr-Universität Bochum Klinik für Neurologie; Bochum)

Eilers, Jens (Universität Leipzig; Medizinische Fakultät; Carl-Ludwig-Institut für Physiologie; Leipzig)

Rose, Christine R. (Heinrich-Heine-Universität Düsseldorf; Institut für Neurobiologie; Düsseldorf)

Entwicklungsneurobiologie

Götz, Magdalena (Ludwig-Maximilians-Universität München (LMU); Lehrstuhl für Physiologische Genomik; München)

Luhmann, Heiko J. (Johannes-Gutenberg-Universität Mainz; Universitätsmedizin der Johannes-Gutenberg-Universität Mainz; Fachbereich Medizin; Institut für Physiologie und Pathophysiologie; Mainz)

Systemische Neurowissenschaft, Computational Neuroscience, Verhalten

Thier, Hans-Peter (Eberhard-Karls-Universität Tübingen; Universitätsklinikum Tübingen; Zentrum für Neurologie; Hertie-Institut für klinische Hirnforschung; Abteilung für Kognitive Neurologie; Tübingen)

Friauf, Eckhard (Technische Universität Kaiserslautern; Fachbereich Biologie; Abteilung Tierphysiologie; Kaiserslautern)

Wörgötter, Florentin (Georg-August-Universität Göttingen; III. Physikalisches Institut - Biophysik; Göttingen)

Vergleichende Neurobiologie

Brandstätter, Johann Helmut (Friedrich-Alexander-Universität Erlangen-Nürnberg; Department Biologie; Lehrstuhl für Tierphysiologie; Erlangen)

Büschges, Ansgar (Universität zu Köln; Biowissenschaftliches Zentrum; Zoologisches Institut; Köln)

Grothe, Benedikt (Ludwig-Maximilians-Universität München (LMU); Biozentrum Martinsried; Department Biologie II; Lehrstuhl für Neurobiologie; Planegg)

Kognitive Neurowissenschaft und Neuroimaging

Birbaumer, Niels (Eberhard-Karls-Universität Tübingen; Institut für Medizinische Psychologie und Verhaltensneurobiologie; Tübingen)

Büchel, Christian (Universität Hamburg; Universitätsklinikum Hamburg-Eppendorf; Zentrum für Experimentelle Medizin; Institut für Systemische Neurowissenschaften; Hamburg)

Münste, Thomas F. (Universität zu Lübeck; Universitätsklinikum Schleswig-Holstein; Campus Lübeck; Klinik für Neurologie; Lübeck)

Molekulare Neurologie

Klein, Christine (Universität zu Lübeck; Universitätsklinikum Schleswig-Holstein;



Campus Lübeck; Klinik für Neurologie; Lübeck)

Bähr, Mathias (Georg-August-Universität Göttingen; Universitätsmedizin Göttingen; Zentrum für Neurologische Medizin; Göttingen)

Klinische Neurowissenschaften I - Neurologie, Neurochirurgie, Neuropathologie

Tonn, Jörg-Christian (Ludwig-Maximilians-Universität München (LMU); Klinikum der Universität München; Campus Großhadern; Neurochirurgische Klinik und Poliklinik; München)

Ludolph, Albert Christian (Universität Ulm; Universitäts- und Rehabilitationskliniken Ulm (RKU); Universitätsklinik für Neurologie; Ulm)

Weiller, Cornelius (Albert-Ludwigs-Universität Freiburg; Universitätsklinikum

Freiburg; Neurologische Universitätsklinik im Neurozentrum; Freiburg)

Biologische Psychiatrie

Falkai, Peter (Georg-August-Universität Göttingen; Universitätsmedizin Göttingen; Klinik für Psychiatrie und Psychotherapie; Göttingen)

Meyer-Lindenberg, Andreas (Zentralinstitut für Seelische Gesundheit (ZI); Klinik für Psychiatrie und Psychotherapie; Mannheim)

Klinische Neurowissenschaften II - Psychiatrie, Psychotherapie, Psychosomatik

Fallgatter, Andreas Jochen (Eberhard-Karls-Universität Tübingen; Universitätsklinik für Psychiatrie und Psychotherapie; Tübingen)

Hohagen, Fritz (Universität zu Lübeck; Universitätsklinikum Schleswig-Holstein; Campus Lübeck; Klinik für Psychiatrie und Psychotherapie; Lübeck)

Klinische Neurowissenschaften III - Augenheilkunde

Zrenner, Eberhart (Eberhard-Karls-Universität Tübingen; Universitätsklinikum Tübingen; Department für Augenheilkunde; Forschungsinstitut für Augenheilkunde; Tübingen)

Pfeiffer, Norbert (Johannes-Gutenberg-Universität Mainz; Universitätsmedizin der Johannes-Gutenberg-Universität Mainz; Universitäts-Augenklinik; Mainz)

Ausführliche Informationen sind unter www.dfg.de/dfg_profil/gremien/fachkollegien/fk_wahl2011/index.jsp zu finden.

NWG-Mitglied Eberhart Zrenner an thailändischer Universität mit Ehrendoktorwürde ausgezeichnet

Die Naresuan University würdigte das Engagement von Prof. Dr. med. Eberhart Zrenner vom Forschungsinstitut für Augenheilkunde am Universitätsklinikum Tübingen für die Weiterentwicklung der Augenheilkunde an dieser staatlichen thailändischen Universität. Die Ehrendoktorwürde wurde ihm in

einer Zeremonie am 19. Dezember 2011 von der thailändischen Prinzessin HRH Maha Chakri Sirindhorn verliehen.

2010 besuchte Prinzessin Sirindhorn Tübingen und informierte sich an der Tübinger Augenklinik über die aktuelle Forschung. Seither gibt es gute Beziehungen zwischen

der Naresuan University und Prof. Eberhart Zrenner. Er setzte sich für die Weiterentwicklung der dortigen Augenheilkunde in Krankenversorgung und Forschung ein und wirkte beratend am Aufbau eines neuen Studiengangs mit.

Der Senat der Universität Naresuan würdigte diese Aktivitäten durch die Verleihung der Ehrendoktorwürde. Gleichzeitig mit Prof. Zrenner wurde seine Exzellenz Mr. Lee Kuan Yew, der Staatsgründer Singapurs, sowie seine Exzellenz Dr. Mahathir Bin Mohamad, ehemaliger Premierminister von Malaysia und Mr. Simon Nan Groot, Gründer der weltweit agierenden East-West-Seed-Company, mit dem Ehrendoktor geehrt.

Die große Naresuan Universität in Mittelthailand umfasst 16 Fakultäten, darunter eine Fakultät für Medizin und Zahnmedizin, mit insgesamt 27.000 Studierenden auf einem hochmodernen, sehr gut ausgestatteten Campus. Ziel der Universität ist es, sich bis 2017 zur Nr. 1-Forschungsuniversität in Thailand zu entwickeln.

Ansprechpartner für nähere Informationen

Prof. Dr. Eberhart Zrenner
Universitätsklinikum Tübingen
Forschungsinstitut für Augenheilkunde
Schleichstr. 12-16
72076 Tübingen
Tel.: +49 7071 29 84786 oder - 87311
E-Mail: ezrenner@uni-tuebingen.de



Die thailändische Prinzessin HRH Maha Chakri Sirindhorn überreicht Prof. Eberhart Zrenner die Urkunde der Ernennung zum Dr. med. hc.



Terminänderung für Anträge auf Einrichtung eines Schwerpunkt- programms – Vorverlegung auf den 15. Oktober jedes Jahres

Anträge auf Einrichtung neuer Schwerpunktprogramme bei der Deutschen Forschungsgemeinschaft (DFG) müssen ab sofort bereits zum 15. Oktober (anstatt wie bisher zum 15. November) in elektronischer Form bei der Geschäftsstelle der DFG vorliegen. Diese Regelung gilt ab dem Jahr 2012.

Grund dafür ist ein neuer Tagungsrythmus des Senats der DFG, der einmal pro Jahr über die Themen entscheidet, für die neue Schwerpunktprogramme eingerichtet werden. Bislang tagte der DFG-Senat dazu jeweils im April. Der neue Turnus sieht die Entscheidung über die Schwerpunktprogramme schon im März vor.

Die DFG fördert mit den Schwerpunktprogrammen Forschung zu Themen, die in Inhalt, Methodik oder Kooperation eine neue Qualität vorweisen und die durch orts- und fachübergreifende Zusammenarbeit besonders gut etabliert oder vorangetrieben werden können. Ein Schwerpunktprogramm wird in der Regel sechs Jahre lang gefördert.

Weiterführende Informationen

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

Fehlende Mitgliederadressen

Von folgenden Mitgliedern fehlt uns die korrekte Anschrift:

Bowe, Andrea (vormals: Hannover)
Jalali, Rafed Arne (vormals: Berlin)
Koerdts, Sophia (vormals: Tübingen)

Für Hinweise sind wir dankbar.

Hirnforschung 4 – Erkrankungen des Gehirns

Besprochen von Anja Hoffmann, Bayer Pharma AG, Müllerstr. 178, 13353 Berlin

Was ist der Mensch ohne sein Gehirn? Was bleibt vom Menschen, wenn sein Gehirn auf Grund äußerer Einflüsse, auf Grund von Erkrankungen und Unfällen seinen Dienst nicht mehr in der gewohnten Form verrichten kann?“

Mit diesen Fragestellungen beschäftigt sich das Audio-Dossier „Hirnforschung 4 – Erkrankungen des Gehirns“. Es ist Teil einer Reihe von „Wissen-Hörbüchern“, die von der Frankfurter Allgemeinen Zeitung zusammengestellt wurden. Der Hörer findet auf der Doppel-CD 13 Artikel, die im Zeitraum von Juli 2006 bis Februar 2011 in der oben genannten Zeitung oder in der Frankfurter Allgemeinen Sonntagszeitung erschienen sind. Die Beiträge stammen von unterschiedlichen Verfassern, im Unterschied zum 3. Teil sind dieses Mal aber keine Wissenschaftler unter den Autoren zu finden. Die Länge der einzelnen Artikel ist recht unterschiedlich und reicht von etwa 6 bis zu fast 20 Minuten.

Die Themen umspannen den kompletten Bogen von Krankheitsursachen bis hin zu Therapien. Neben Artikeln, die sich mit den

Hintergründen, wie z.B. der Entstehung einer Erkrankung, beschäftigen („Ist Alzheimer ansteckend?“), gibt es auch Fallberichte, in denen Krankheitsverläufe eindrucksvoll beschrieben werden, sowie Schilderungen zu modernen Diagnostik- („Mit Superlupe unterm Schädeldach“) und Therapieverfahren. Ergänzend wird ein Ausblick zur Regeneration des Gehirns gegeben („Die Geister, die wir rufen“), und es wird in einem Beitrag darüber nachgedacht, was all diese Erkenntnisse für ethische Fragestellungen aufwerfen („Ethische Mutationen aus dem Labor“). Das Spektrum der besprochenen Erkrankungen reicht dabei von der Alzheimer Demenz, die am ausführlichsten besprochen und in mehreren Artikeln von verschiedenen Seiten beleuchtet wird (z.B. „Schlüsselreize fürs schwindende Gedächtnis“), über Schlaganfälle, Tumoren, Depressionen („Wenn Drähte die Depression dämpfen“) bis hin zum Koma.

Daraus ergibt sich insgesamt ein facettenreicher Überblick zu diesem Thema. Ich empfinde dieses Hörbuch im Vergleich zu seinen Vorgängern in dieser Reihe

außerdem als das thematisch am besten geschlossene. Die Artikel sind stimmig gruppiert und die Einleitungstexte, die etwas ausführlicher geworden sind, bilden einen guten hinführenden und zusammenfassenden Rahmen. Außerdem wirkt die Gesamtgestaltung – auch dadurch – lebendiger als bei den CD-Vorgängern.

Inhaltlich ist die Mehrzahl der Artikel sehr gut recherchiert und fachlich korrekt. Einen der älteren Beiträge zum Thema Alzheimer (aus dem Jahr 2006) hätte man aber vielleicht lieber weglassen sollen, da er mittlerweile in Teilen überholt ist: Ich denke, dass man derzeit nicht mehr davon sprechen kann, dass diese Erkrankung aus der Öffentlichkeit verdrängt wird. Und was hat Alzheimer mit „AIDS im Gehirn“ zu tun? Diese und einige andere Analogien finde ich etwas missglückt und irreführend. Aber da ich selber in diesem Bereich arbeite, habe ich hier vielleicht auch ein besonders kritisches Ohr. Besonders gut hat mir hingegen die Zusammenstellung von Fallbeispielen gefallen („Aus dem Leben geworfen“): Hier wird aus Sicht von Betroffenen geschildert, was für Auswirkungen eine der beschriebenen Erkrankungen auf ihr Leben hatte bzw. hat. Das illustriert die Hintergrundbeiträge sehr gut und macht die Bedeutung dieser Erkrankungen eindrucksvoll klar.

Sprachlich sind die Texte wie gewohnt sehr ausgefeilt. Ein Artikel ist sehr drama-



tisch gestaltet („Mit der Pinzette ins Gehirn des wachen Patienten“), was mir persönlich nicht so gefallen hat. Allerdings mag gerade das bei einem Laien anders ankommen. Schwierig fand ich auch die Länge einiger Beiträge, die sich als gelesener Text vermutlich besser verfolgen lassen als in der gesprochenen Version. Dazu kommt der – wiederkehrende – Wehmutsstropfen, dass für mich eine Zusammenstellung von Zeitungsartikeln eben nicht die Möglichkeiten des Audiomediums voll ausnutzt. Aber das ist Teil des Konzeptes und unterscheidet ein Dossier von Hörspielen. Und gemessen an ihren Vorgängern aus der Hirnforschungsreihe empfinde ich dieses Hörbuch als eine deutliche Verbesserung.

Sehr gut gefällt mir inzwischen auch das begleitende Booklet, das gegenüber dem 3. Teil noch einmal um Informationen ergänzt worden ist. Das ursprüngliche Veröffentlichungsdatum des Artikels und die Quelle sind nun auf den ersten Blick zu sehen. Außerdem sind ausführliche Hinweise auf die zitierten Wissenschaftler, relevante Originalarbeiten oder weiterführende Literatur enthalten, was dem interessierten Hörer ermöglicht, unkompliziert Zugang zu detaillierteren Informationen zu bekommen. Eine schematische Zeichnung illustriert die wichtigsten Gehirnstrukturen, und abgeschlossen wird das Heft mit Informationen zu den Sprechern, sodass die Stimmen am Ende auch ein Gesicht bekommen.

Im Vergleich zu den beiden anderen CDs aus dieser Reihe, die ich bereits im *Neuroforum* vorgestellt habe, gefällt mir dieser Band oder besser diese Folge somit eindeutig am besten. Wer einen informativen, aktuellen Überblick zu (häufigen) neurologischen Erkrankungen und dem gegenwärtigen Stand von Diagnostik und Therapie sucht, und wer dabei auch einmal darüber nachdenken möchte, was die Erkrankungen selber und die modernen Eingriffsmöglichkeiten für eine Bedeutung für unser Selbstverständnis haben können, der wird hier fündig werden.

Hirnforschung 4 – Erkrankungen des Gehirns

*Das Audio-Dossier der Frankfurter Allgemeinen Zeitung
Eine Produktion der Frankfurter Allgemeine Zeitung GmbH
Das F.A.Z. Archiv
in Zusammenarbeit mit just GmbH
audiovisuelle Produktionen, 2011
2 CDs, Gesamtspieldauer
2 Stunden 24 Minuten
ISBN 978-3-89843-187-3
€ 19,90*

Ausblick

Folgende Beiträge werden für die nächsten Ausgaben von *Neuroforum* vorbereitet:

Der Einfluss weitreichender Netzwerke auf die Plastizität der Großhirnrinde
Franziska Greifzu, Siegrid Löwel und Fred Wolf

Neurobiologische Grundlagen der Verarbeitung von Quantitäten im Primatengehirn

Simon N. Jacob, Daniela Vallentin und Andreas Nieder

Strukturelle und funktionelle Reifung präsynaptischer Nervenendigungen unter der Kontrolle transsynaptischer Signalwege

Nina Wittenmayer und Thomas Dresbach

Impressum

Neuroforum

Perspektiven der Hirnforschung
Ausgabe 01/2012, 18. Jahrgang
ISSN 0947-0875

Springer Spektrum | Springer-Verlag GmbH
Tiergartenstraße 17
69121 Heidelberg
www.springer-spektrum.de

Amtsgericht Berlin-Charlottenburg,
HRB 91881 B
USt-IdNr. DE170864101

Geschäftsführer

Derk Haank,
Martin Mos, Peter Hendriks

Herausgeber

Neurowissenschaftliche Gesellschaft e.V.
Bankverbindung: Berliner Bank AG
BLZ 100 200 00
Kto.-Nr. 810 505 1800
http://nwg.glia.mdc-berlin.de

Editor in Chief

Helmut Kettenmann (v.i.S.d.P.)
Max-Delbrück-Centrum für
Molekulare Medizin (MDC)
Robert-Rössle-Str. 10, 13125 Berlin
Tel./Fax: +49 (0)30-9406-3325 /-3819
E-Mail: kettenmann@mdc-berlin.de
www.neuroglia.de

Redaktionsanschrift

Meino Alexandra Gibson
Max-Delbrück-Centrum für
Molekulare Medizin (MDC)
Robert-Rössle-Str. 10, 13125 Berlin
Tel.: +49 (0)30-9406-3336
Fax: +49 (0)30-9406-2813
E-Mail: gibson@mdc-berlin.de

Redaktionsgremium

Mathias Bähr, Göttingen
Niels Brose, Göttingen
Ulrich Dirnagl, Berlin
Andreas Draguhn, Heidelberg
Andreas Engel, Hamburg
Herta Flor, Mannheim
Michael Frotscher, Freiburg
Klaus-Peter Hoffmann, Bochum
Sigismund Huck, Wien

Sigrun Korsching, Köln
Georg W. Kreutzberg, Martinsried
Wolfgang H. Oertel, Marburg
Hans-Joachim Pflüger, Berlin
Rainer Schwarting, Marburg
Monika Stengl, Kassel
Petra Störig, Düsseldorf
Stefan Treue, Göttingen
Fred Wolf, Göttingen

Anzeigenleitung

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

Satz und Layout

it's FRITZ, Heiko Fritz
Weinbergweg 11A, 15806 Zossen
Tel./Fax: +49 (0)3377-303408 /-332372

Druck

Stürtz GmbH, Würzburg

Kundenservice

Springer Customer Service Center GmbH
Haberstraße 7, 69126 Heidelberg
Tel.: +49 (0)6221-345-4304
Fax: +49 (0)6221-345-4229
Montag-Freitag: 08:00-18:00 Uhr
subscriptions@springer.com

Titelgestaltung

Eta Friedrich, Berlin

Erscheinungsweise viermal im Jahr.

Neuroforum ist das Publikationsorgan der Neurowissenschaftlichen Gesellschaft.

Bezugspreise

Die Bezugs- und Versandpreise für Normal-, Studenten- oder Institutions- bzw. Bibliotheksabonnements können Sie beim Kundenservice Zeitschriften erfragen (Kontaktdaten siehe oben).

Anzeigenpreise

Es gelten die Mediadaten vom 01.11.2011.

© Springer Spektrum ist eine Marke von Springer DE. Springer DE ist Teil der Fachverlagsgruppe Springer Science+Business Media.

Beitrittserklärung:

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

Eintrag in das Mitgliederverzeichnis:

Name _____

Vorname _____

Titel _____

Dienstadresse

Universität/Institut/Firma _____

Straße _____

PLZ, Ort _____

Tel./Fax/eMail _____

Privatadresse

Straße _____

PLZ, Ort _____

Tel./Fax _____

Datum/Unterschrift des neuen Mitglieds

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

Datum/Unterschrift

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

Datum/Unterschrift

Neurowissenschaftliche Gesellschaft e.V.
Meino Alexandra Gibson
Max-Delbrück-Centrum für Molekulare Medizin
Zelluläre Neurowissenschaften
Robert-Rössle-Straße 10

D-13092 Berlin

Ich optiere für folgende 2 Sektionen:

(bitte ankreuzen)

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

Ich bin Student

(Bescheinigung anbei)

ja nein

Jahresbeitrag:

(bitte ankreuzen)

- 50,- €/Jahr ordentliches Mitglied
- 25,- €/Jahr Studenten, Mitglieder im Ruhestand, Arbeitslose

Überweisung:

Bankverbindung: Berliner Bank AG,
Blz: 100 200 00, Kto.-Nr.: 810 505 1800

Einzug über VISA-Kreditkarte:

Einzug über EUROcard:

Kartennummer _____

Exp.Date _____

Betrag _____

Name _____

Unterschrift _____

BANKEINZUGSERMÄCHTIGUNG

Ich ermächtige die Neurowissenschaftliche Gesellschaft e.V. von meinem

Konto Nr. _____

bei der Bank _____

BLZ _____

einmal jährlich den Mitgliedsbeitrag in Höhe von € _____ einzuziehen

Ort, Datum _____

Unterschrift _____

Kontoinhaber _____

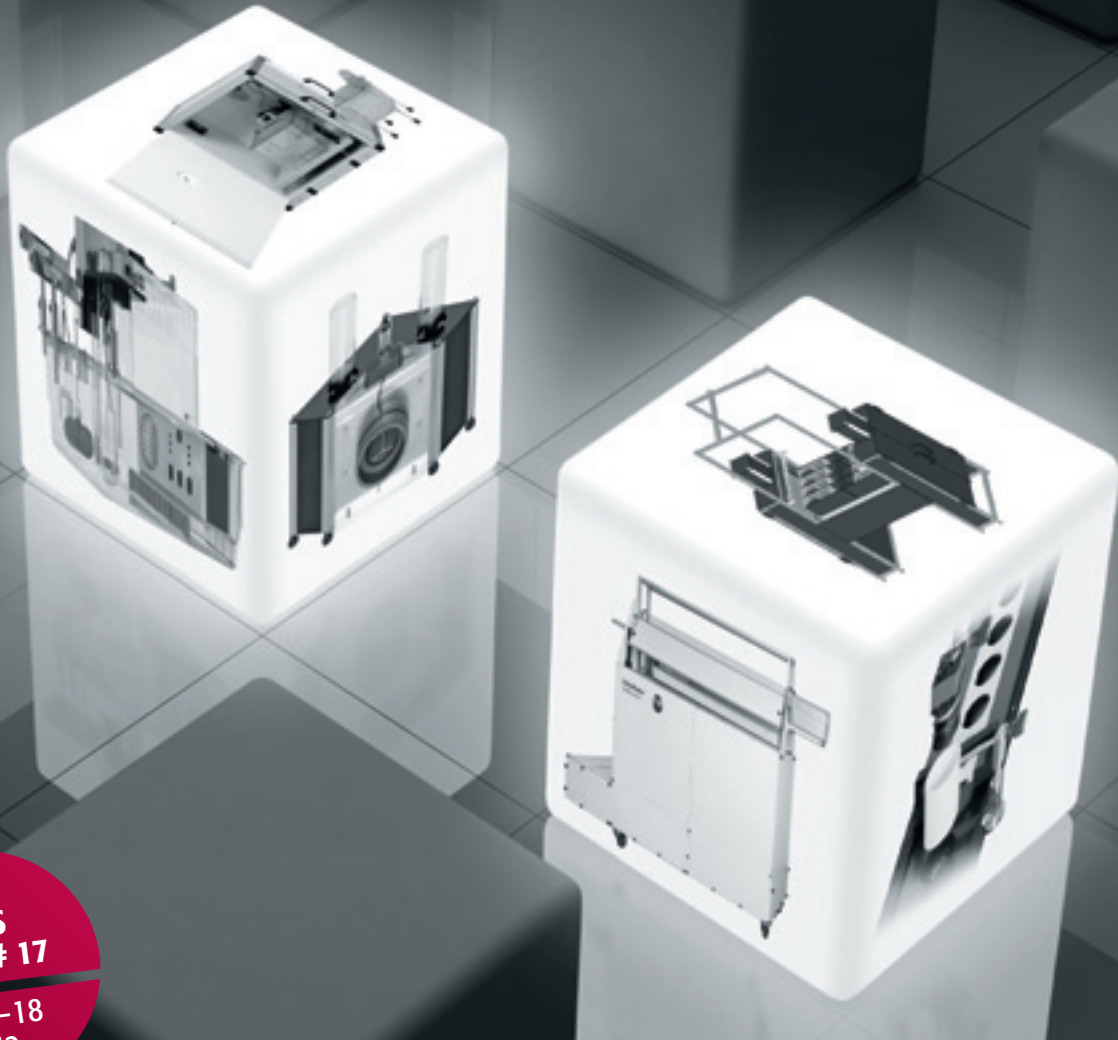
Anschrift _____

Sophisticated Life Science Research Instrumentation



125 years of experience

PhenoMaster Optogenetics • IntelliCage for Rats • Fish Behavior • MotoRater • AudioBox



**FENS
Booth # 17**

**July 14-18
2012**

TSE Systems. Expect Innovation.

www.TSE-Systems.com