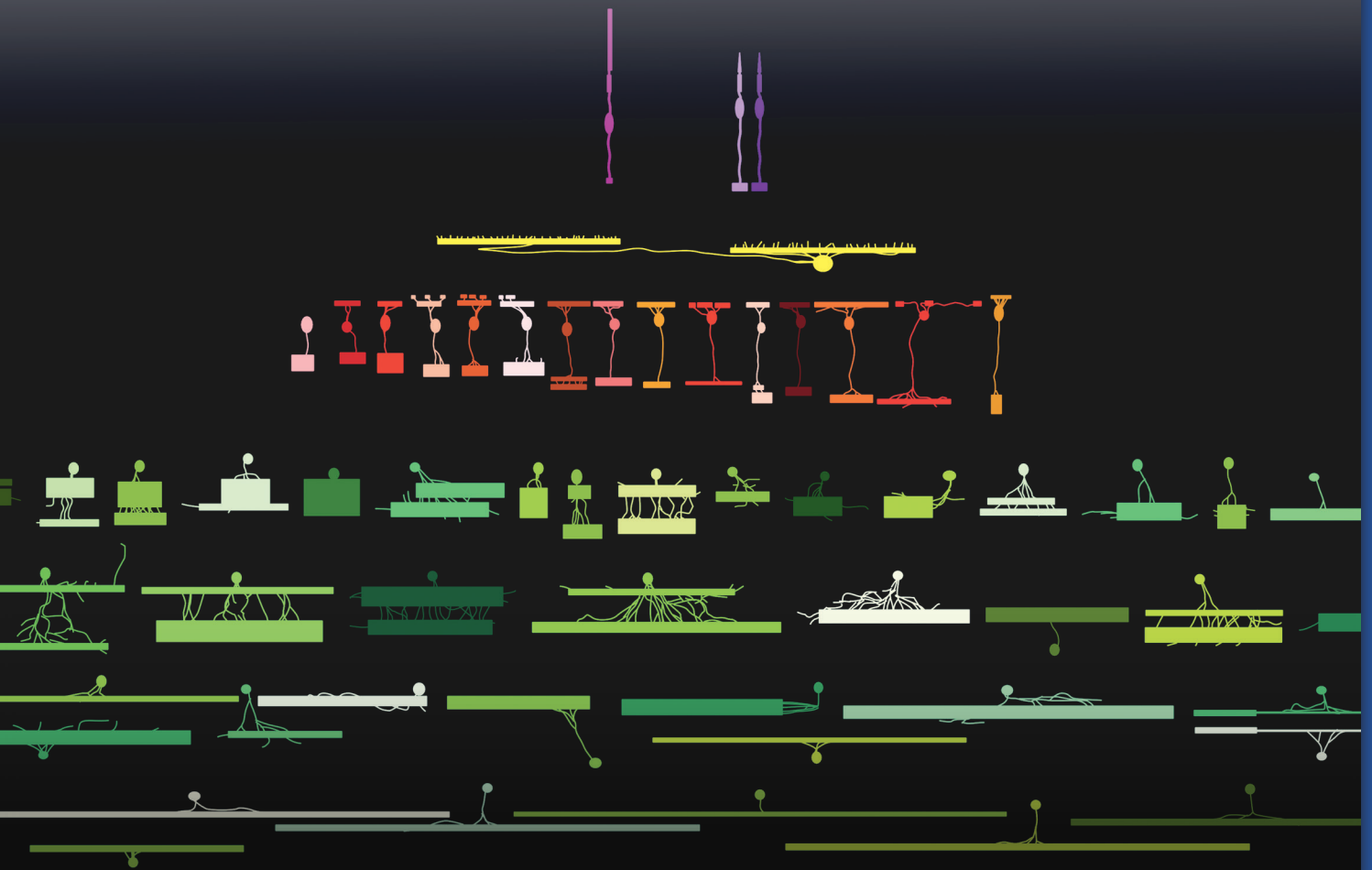


DE GRUYTER

2017 · VOLUME 23 · ISSUE 2
ISSN 0947-0875 · e-ISSN 1868-856X

NEUROFORUM

ORGAN DER NEUROWISSENSCHAFTLICHEN GESELLSCHAFT



HERAUSGEGEBEN VON
Neurowissenschaftliche Gesellschaft e.V. (NWG)

CHEFREDAKTEUR
Heiko J. Luhmann, Mainz

NEUROWISSENSCHAFTLICHE
GESELLSCHAFT



DE
GRUYTER

www.degruyter.com/journals/nf

NEUROFORUM

HERAUSGEGEBEN VON

Neurowissenschaftliche Gesellschaft e.V. (NWG)

CHEFREDAKTEUR

Heiko J. Luhmann, Mainz

REDAKTION

Meino Alexandra Gibson, Berlin

REDAKTIONSGREMIUM

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

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

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

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

ISSN 0947-0875 · e-ISSN 1868-856X

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

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

REDAKTION Meino Alexandra Gibson, Max-Delbrück-Centrum für Molekulare Medizin, Robert-Rössle-Str. 10, 13092 Berlin (Germany), Tel.: +49 (0)30 9406 3336, gibson@mdc-berlin.de

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

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

© 2017 Walter de Gruyter GmbH, Berlin/Boston

COVER ILLUSTRATION Schematische Übersicht der Zelltypen der Maus-Netzhaut. Lila: Photorezeptoren; Gelb: Horizontalzellen; Rot: Bipolarzellen, Grün: Amakrinzellen, Blau: Ganglienzellen (Thomas Euler, Werner Reichardt Centre for Integrative Neuroscience, Tübingen; Katrin Franke, Bernstein Center for Computational Neuroscience, Tübingen)

SATZ fidus Publikations-Service GmbH, Nördlingen

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



VORSTAND DER AMTSPERIODE 2017–2019

PRÄSIDENT

Eckhard Friauf, Kaiserslautern

Kognitive Neurowissenschaften

Hanspeter A. Mallot, Tübingen

VIZEPRÄSIDENT

Albert Christian Ludolph, Ulm

Molekulare Neurobiologie

Matthias Kneussel, Hamburg

GENERALSEKRETÄR

Christian Steinhäuser, Bonn

Neuropharmakologie/-toxikologie

Angelika Richter, Leipzig

SCHATZMEISTER

Ansgar Büschges, Köln

Systemneurobiologie

Benedikt Grothe, Martinsried

SEKTIONSPRECHER

Computational Neuroscience

Stefan Rotter, Freiburg

Verhaltensneurowissenschaften

Christian Wegener, Würzburg

Entwicklungsneurobiologie/Neurogenetik

Petra Wahle, Bochum

Zelluläre Neurowissenschaften

Christine R. Rose, Düsseldorf

Klinische Neurowissenschaften

Ricarda Diem, Heidelberg

Inhalt

Übersichtsartikel

Alexey Ponomarenko und Tatiana Korotkova
**Schlaf, Nahrungsaufnahme und Fortbewegung –
 Koordination von angeborenem Verhalten durch den
 lateralen Hypothalamus — 61**

Alexey Ponomarenko and Tatiana Korotkova
**To eat? To sleep? To run? Coordination of innate
 behaviors by lateral hypothalamus — A45**

Eckart Altenmüller und Shinichi Furuya
**Apollos Fluch und Segen: Musizieren als
 Neuroplastizitätsmotor — 76**

Eckart Altenmüller and Shinichi Furuya
**Apollo's Gift and Curse: Making Music as a model for
 Adaptive and Maladaptive Plasticity — A57**

Thomas Elbert, James Moran und Maggie Schauer
**Lust an Gewalt: appetitive Aggression als Teil der
 menschlichen Natur — 96**

Thomas Elbert, James Moran and Maggie Schauer
**Lust for violence: Appetitive aggression as a fundamental
 part of human nature — A77**

Fang Zheng, Andrea S. Link und Christian Alzheimer
**Bedeutung von Activin für Kognition, Affekt und
 neuronales Überleben — 105**

Fang Zheng, Andrea S. Link and Christian Alzheimer
**Role of activin in cognitive functions, affective behavior
 and neuronal survival — A85**

Philipp Berens und Thomas Euler
Neuronale Vielfalt in der Netzhaut — 114

Philipp Berens and Thomas Euler
Neuronal Diversity In The Retina — A93

Forschungsförderung

Raffael Kalisch, Michèle Wessa und Beat Lutz
**DFG-Sonderforschungsbereich SFB1193 „Neurobiologie
 der Resilienz gegenüber stressinduzierter psychischer
 Dysfunktion: Mechanismen verstehen und Prävention
 fördern“ — 124**

Rezension

André Rupp
Norman Sieroka: Leibniz, Husserl, and the Brain — 130

Nachrichten

**Who is who im Vorstand der Neurowissenschaftlichen
 Gesellschaft – die neuen Vorstandsmitglieder stellen
 sich vor — 132**

**Wahl zum Vorstand der Neurowissenschaftlichen
 Gesellschaft e. V. für die Amtsperiode 2017–2019 — 135**

**Forschungspreise der Neurowissenschaftlichen
 Gesellschaft 2017 — 136**

**Fortbildungsprogramme der Neurowissenschaftlichen
 Gesellschaft 2017/2018 — 137**

Ausblick — 138

Übersichtsartikel

Alexey Ponomarenko* und Tatiana Korotkova*

Schlaf, Nahrungsaufnahme und Fortbewegung – Koordination von angeborenem Verhalten durch den lateralen Hypothalamus

DOI 10.1515/nf-2016-0049

Zusammenfassung: Der laterale Hypothalamus (LH) reguliert angeborenes Verhalten, wie Nahrungsaufnahme, Schlaf, Wachzustand und Fortbewegung. Pathologien des LH werden mit einem weiten Spektrum von Schlaf- und Essstörungen in Zusammenhang gebracht. Technologische Fortschritte in den Bereichen Optogenetik, Elektrophysiologie und Kalzium-Imaging ermöglichten Identifizierung, Aktivitätsanalyse und Manipulation unterschiedlicher Zelltypen des Hypothalamus mit hoher zeitlicher Präzision in verhaltenden Mäusen. Hier fassen wir neuere Studien zusammen, welche Funktionen der Orexin/Hypocretin-, GABA- und MCH (melanin-concentrating hormone)-exprimierenden LH-Neurone bei der Regulation angeborenen Verhaltens aufklärten. Des Weiteren erläutern wir wie spontane oder optogenetisch induzierte Änderungen der neuronalen Aktivität im hypothalamischen Netzwerk zu Veränderungen im Verhalten führen können.

Schlüsselwörter: Optogenetik; neuronale Ableitung; Verhalten; Netzwerkoszillation; Hypothalamus

Angeborenes Verhalten, Fehlsteuerungen und neuronale Grundlagen

Sinnvolle Koordination angeborener Verhaltensweisen entscheidet über das Überleben: Ausreichende Wachsamkeit bestimmt über eine erfolgreiche Nahrungssuche, während Hyperaktivität jedoch zielgerichtetes Verhalten verhindern kann. Bei plötzlichem Erscheinen eines Räubers muss Nahrungsaufnahme umgehend abgebrochen und zur Flucht angesetzt werden. Fehlsteuerungen angeborenen Verhaltens können innerhalb aller Altersgruppen Schlaf- und Essstörungen herbeiführen. Essstörungen sind schwer zu behandeln und extrem gefährlich, unter allen psychiatrischen Erkrankungen ist die Sterberate innerhalb dieser Gruppe am höchsten (Kaye et al., 2009). Oft sind gleich mehrere angeborene Verhaltensweisen von einer Fehlfunktion betroffen: Patienten, welche unter Narkolepsie oder chronischem Schlafmangel leiden, weisen eine erhöhte Neigung zur Fettleibigkeit auf; fettleibige Patienten weisen abnorme Schlafmuster auf (Broussard und Van Cauter, 2016); die Mehrheit der Patienten, welche an Magersucht leiden, treiben exzessiv Sport (Davis et al., 1997). Ein besseres Verständnis der neuronalen Regulation angeborener Verhaltensweisen bringt auch Aufschluss über die Fehlsteuerungen, die Ess- und Schlafstörungen zugrunde liegen.

Eine Schlüsselregion, welche Ernährung, Schlaf und Fortbewegung steuert, ist der Hypothalamus (Saper et al., 1997; Morton et al., 2014; Waterson und Horvath, 2015). Ein erster Einblick in die funktionale Spezialisierung des Hypothalamus wurde durch klassische Studien erlangt, welche dramatische Veränderungen des Trink-, Ess-, Schlaf- sowie anderer angeborener Verhaltensmuster in Folge von Läsionen oder elektrischen Stimulationen einzelner Hypothalamuskernemonstrierten. Dementsprechend wurde ein Konzept etabliert, wonach der Hypothalamus in klar definierte Einheiten aufgeteilt ist (Stellar, 1954; Sinnamon, 1993). Diese Hypothese wurde jedoch später durch Beobachtungen in Frage gestellt, die auf eine

*Korrespondenzautoren: Alexey Ponomarenko, Behavioural Neurodynamics Group, Leibniz-Institut für Molekulare Pharmakologie (FMP)/Exzellenzcluster Neurocore, Berlin, Mail: ponomarenko@fmp-berlin.de

Tatiana Korotkova, Max-Planck-Institut für Stoffwechselforschung, Köln; Behavioural Neurodynamics Group, Leibniz-Institut für Molekulare Pharmakologie (FMP)/Exzellenzcluster Neurocore, Berlin; Mail: tatiana.korotkova@sf.mpg.de

anatomische Überlappung dieser Kerne hinwies (Beridge, 2004). Ursache für die erstere Deutung lag in der mangelnden anatomischen Präzision der Manipulationstechniken. In darauffolgenden genetischen Studien wurden neurochemisch unterschiedliche Zellgruppen in den Hypothalamuskernen identifiziert, die jeweils verschiedene Funktionen bei der Regulation des Ess- und Schlafverhaltens (Steculorum et al., 2015; Steiger et al., 2011; Bonnavion et al., 2016) sowie bei defensivem Verhalten (Lin et al., 2011) übernehmen. Im lateralen Hypothalamus co-exprimieren viele Zellen, zusätzlich zu den „schnellen“ Neurotransmittern (Glutamat oder GABA), Neuropeptide wie Orexin/Hypocretin oder MCH (melanin-concentrating hormone) (Bonnnavion et al., 2016; Schone und Burdakov, 2012). Durch Verabreichung von Neuropeptiden und Studien in Maus-Mutanten wurde bekannt, dass jede dieser Neuronengruppen eine einzigartige, ergänzende Funktion bei der Regulation von Schlaf, Ernährung und Fortbewegung übernimmt. Beispielsweise wurde Orexin-Neuronen eine Funktion bei der Kontrolle des Wachzustandes, der Nahrungsaufnahme, der Umgebungserkundung und bei Aktivierung des Belohnungssystems zugesprochen (zusammengesfasst in (Li und Lecea, 2014)). Die kausale Rolle einzelner Zellgruppen konnte durch Ablationsstudien, opto- sowie chemogenetischer Manipulationen und genauer Analyse der neuronalen Aktivität festgestellt werden. Physiologische und genetische Manipulationen hypothalamischer Zellgruppen, wie Proopiomelanocortin (POMC)-, MCH-, agoutibezogenes Peptid (AGRP)-, Orexin- und vesikuläre GABA Transporter (VGAT)- Zellen, sowie ihrer Verbindungen mit Zellgruppen des Hypothalamus und anderen Hirnregionen haben schließlich zu einem differenzierteren Modell der neuronalen Netzwerke geführt, welche Nahrungsaufnahme, Nahrungssuche und Wachsamkeit steuern (Bonnnavion et al., 2016).

Angeborenes Verhalten ist hoch konserviert. Heutzutage ermöglichen molekularbiologische Methoden eine zielgerichtete Analyse der neuronalen Vorgänge, die Verhalten steuern. Bestimmte Verhaltensmuster sind direkt mit der Aktivität genetisch determinierter Zellgruppen im Hypothalamus gekoppelt, was die Analyse der Zusammenhänge zwischen neuronalen Prozessen im Gehirn und Verhaltensänderungen erleichtert. Gleichzeitig bringt das Studium angeborenen Verhaltens einzigartige Herausforderungen mit sich und kann zur Entwicklung neuer Konzepte in den Neurowissenschaften beitragen. So wurden erstens die Verbindungen im Hypothalamus, im Gegensatz zu anderen Hirnstrukturen wie den Basalganglien oder kortikalen Arealen, erst kürzlich entschlüsselt, und kontinuierliche Weiterentwicklungen genetischer und anatomischer Methoden ziehen fortlaufend vertiefende

Kenntnisse nach sich. Zweitens sind bislang Daten über die intrinsische Dynamik hypothalamischer Netzwerke *in vivo* noch weitgehend nicht verfügbar. Drittens, da angeborene Verhaltensmuster und deren Koordination überlebenswichtig sind, hängen deren zeitliche Intervalle, also Initiation, Ausführung und Terminierung, letztendlich nicht nur mit homöostatischen Prozessen zusammen, sondern werden auch entsprechend den Umwelteinflüssen justiert. Beispielsweise setzt Nahrungsaufnahme die Erschließung der Nahrungsquelle voraus. Inwieweit hierfür die Umgebung erkundet werden muss, hängt von dem jeweiligem Kenntnisstand über die Standorte der Nahrungsquellen ab. Dieser Prozess der Nahrungssuche involviert assoziatives Lernen und die Abfrage gespeicherter Informationen, welche durch verschiedene Vorderhirnregionen, die kognitive Prozesse steuern, kodiert werden. Ebenso ist die Einstellung der Nahrungsaufnahme, welche über ventrale striatale Eingänge zum lateralen Hypothalamus kontrolliert wird, ein klassisches Beispiel einer „Top-down“- Kontrolle, welche die Unterbrechung der Verdauung im Angesicht einer Bedrohung veranlasst (O'Connor et al., 2015; Kelley et al., 2005). Einbettung angeborener Verhaltensmuster in komplexes, adaptives Verhalten involviert eine funktionspezifische Auslese der Netzwerkdynamiken der Vorderhirnregionen durch den lateralen Hypothalamus (Carus-Cadavieco et al., 2017).

Manipulation und elektrophysiologische Ableitungen neuronaler Schaltkreise

Fortschritte in Technologien wie Optogenetik, Chemo-genetik, Kalzium-Imaging und elektrophysiologischen Ableitungen mit hoher Sensordichte in verhaltenden Mäusen ermöglichten die Auswertung der Aktivität einer Vielzahl von Zellen im Hypothalamus, deren Identifizierung und Manipulation mit hoher zeitlicher Auflösung. Die Entwicklung und Implementierung genetisch kodierter Kalzium-Indikatoren, wie GCaMP, welche bei Kalzium-Bindung Fluoreszenzänderungen zeigen, erlauben optisches Nachverfolgen der intrazellulären Kalziumkonzentrationschwankungen, welche mit fluktuierender neuronaler Aktivität assoziiert sind. Bei Implantation einer mikroendoskopischen Linse kann die Aktivität einer Vielzahl von Zellen (Ziv et al., 2013) sogar in tiefer liegenden Hirnstrukturen (Resendez et al., 2016) zeitgleich gemessen werden. Elektrophysiologische Aufnahmen in verhaltenden Mäusen erlauben die Messung neuronaler

Aktivität in Echtzeit. Nachfolgende Verfahren erhöhen weiter die Ergiebigkeit der Messungen. Erstens ermöglichen multitrode Elektroden (z. B. Tetroden oder Silikon-Proben) eine genaue Unterscheidung benachbarter Neuronen mittels Triangulation (McNaughton et al., 1983; Buzsaki et al., 2015). Zweitens können Elektroden auf einen höhenverstellbaren Mikroelektrodenmanipulator angebracht werden. Nach der Implantation können die Elektroden so über mehrere Wochen graduierlich zu verschiedenen Zellschichten geführt werden. Die Anzahl an neuronalen Ableitungen wird auf diese Weise erheblich erhöht.

Die Kombination elektrophysiologischer Ableitungen in verhaltenden Mäusen mit Optogenetik ermöglicht die Identifizierung der abgeleiteten Zellen, da diese auf die Lichtpulse des Lasers mit unterschiedlichen Zeitverzögerungen reagieren. Gleichzeitig kann auch die spontane Aktivität dieser Zellen ermittelt werden. Durch Kontrolle neuronaler Aktivität mittels anregender oder hemmender Opsine (Licht-sensitiver Kanäle oder Pumpen) (Boyden et al., 2005; Wietek et al., 2014; Gunaydin et al., 2010; Zhang et al., 2007) können Ursache und Wirkung innerhalb neuronaler Netzwerke und im Bezug auf Verhalten analysiert

werden. Um ausgewählte Zellgruppen zu markieren und zu untersuchen, werden Cre-abhängige Opsine in Gehirnregionen in Cre-Rekombinase Mauslinien gebracht (Tye und Deisseroth, 2012). So kann die Rolle von Orexin/Hypocretin-, VGAT/GABA- und MCH (melanin-concentrating hormone)-exprimierender LH-Neuronen in Schlaf, Ernährung und Fortbewegung charakterisiert werden. Die Kombination von Messungen elektrischer Signale mit rhythmischer optogenetischer Stimulation von Zellen in festgelegten Gehirnregionen, welche direkt in die Generierung neuronaler Netzwerke involviert sind, erlaubt die Analyse der Mechanismen neuronaler Synchronisierung und der kausalen Rolle in Bezug auf Verhalten (Buzsaki et al., 2015; Bender et al., 2015; Yamamoto et al., 2014; Dupont et al., 2006; Draguhn et al., 1998; Wulff et al., 2009; Korotkova et al., 2010; Behrens et al., 2005; Korotkova und Ponomarenko, 2017). Durch Analyse neuronaler Aktivität verhaltender Tiere vor optogenetischer Manipulation können bestimmte Verhaltensmuster mit Veränderungen der neuronalen Aktivität in einem Schaltkreis korreliert werden. Durch darauffolgende optogenetische Manipulation desselben Schaltkreises kann die Kausalität bestimmt werden. Simultane Messung optogenetisch induzierter

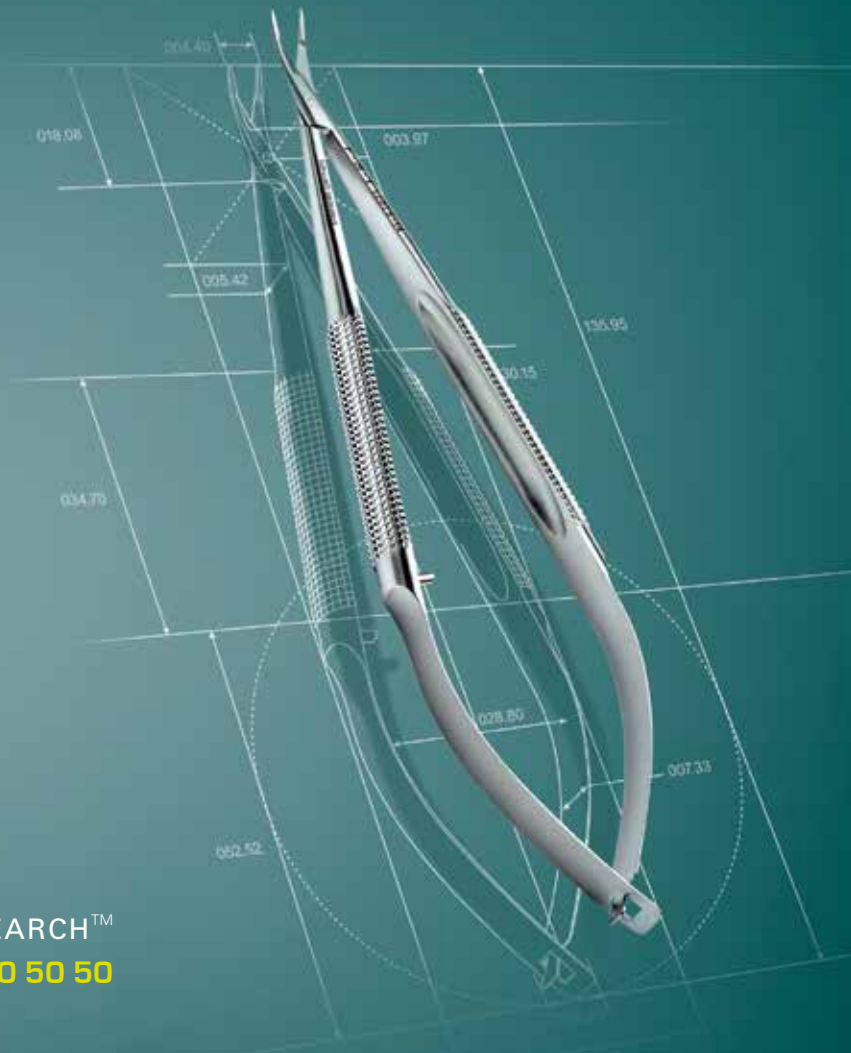
F · S · T®
FINE SCIENCE TOOLS

Quality by Design

An unwavering commitment to quality has made Fine Science Tools one of the premier suppliers to researchers around the world. Our surgical and microsurgical instruments are designed to exacting specifications, manufactured by skilled European craftsmen, and forged from the finest German stainless steel.

FINE SURGICAL INSTRUMENTS FOR RESEARCH™

Visit us at finescience.de or call +49 (0) 6221 90 50 50



Veränderungen neuronaler Aktivität stellt sicher, dass die optogenetischen Protokolle physiologische Aktivitätsmuster der Neuronen herbeiführen.

Das weite Spektrum der Manipulations- und Analyse-möglichkeiten von neuronalen Netzwerke kann bestmöglich genutzt werden, wenn das experimentelle Design und die Datenanalyse auf die Forschungsfrage abgestimmt sind. Die Wahl des Opsins hängt von der Zeitskala der neuronalen Dynamik und von dem zu untersuchenden funktionalen Ausgangssignal ab. Dementsprechend können ultraschnelle Varianten (Wietek et al., 2014; Gunaydin et al., 2010; Berndt et al., 2014), oder für kontinuierliche Aktivierung optimierte Opsine (Yizhar et al., 2011) gewählt werden. Mittels Opto- und Chemogenetik können kurzfristige, zeitlich diskrete Effekte auf neuronale Aktivität studiert werden. Auswirkungen auf das Verhalten dagegen, auf zum Beispiel Nahrungssuche oder Nahrungsaufnahme, müssen über einen längeren Zeitraum beobachtet werden (Stachniak et al., 2014). Anatomische- und Zelltyp-Spezifität der optogenetischen Stimulation wird vorwiegend durch die Eigenschaften der Cre Maus Linien bestimmt und/oder der viralen Promotoren, welche die Opsin-Expression kontrollieren. Virale Serotypen, Titer, Reinheitsgrad, sowie Injektionsmethoden beeinflussen das Volumen des transfizierten Gehirngewebes. Zuverlässige Protokolle wurden etabliert und deren Wirksamkeit wurde in vielen Studien demonstriert (zusammengefasst in (Lerner et al., 2016; Grundemann und Luthi, 2015)). Mäuse, welche das gleiche Fluorophor (z. B. YFP) in der gleichen Gehirnregion exprimieren und dieselbe Lichtstimulation bekommen, werden als Kontrolle für mögliche Nebeneffekte des Lichts und lokaler Gewebeerwärmung auf das Verhalten und die neuronale Aktivität verwendet. In den folgenden Paragraphen werden wir neuere Studien über die Funktionen der LH-Neurone für angeborene Verhaltensweisen zusammenfassen.

Kausale Rolle von Orexin-, MCH- und VGAT-exprimierenden LH-Neuronen bei der Regulation des Schlaf- und Wachzustandes

Jede der drei, nicht-überlappenden (Jennings et al., 2015), Zellpopulationen des LH übernimmt eine individuelle Aufgabe während des Schlafs (Abb. 1). Gabe von Orexins/Hypocretins aktiviert erregungsbezogene aminerge Kerne (Brown et al., 2002; Eriksson et al., 2001; Korotkova et al., 2003; Bourgin et al., 2000) und erhöht Wachsamkeit (Sa-

per et al., 2010), während Störungen des Orexin-Systems infolge der Mutationen sowohl in Menschen wie auch in Tieren Narkolepsie herbeiführen können (Kilduff und Peyron, 2000). Elektrophysiologische Aufnahmen einer Vielzahl der LH-Zellen (GABA-, orexins-, und MCH-exprimierender Zellen) zeigten, dass jede dieser Untergruppen charakteristische, zustandsabhängige Aktivität während der Schlaf-Wach-Zyklen aufweist. Die Aktivitätsrate der Orexin-exprimierenden Neurone ist während aktivem Wachzustand am höchsten, und während NREM- oder REM-Schlaf am geringsten (Lee et al., 2005; Mileykovskiy et al., 2005). Optogenetische Aktivierung der Orexin-Neurone erhöht die Wahrscheinlichkeit des Aufwachens aus dem NREM- oder REM-Schlaf (Adamantidis et al., 2007).

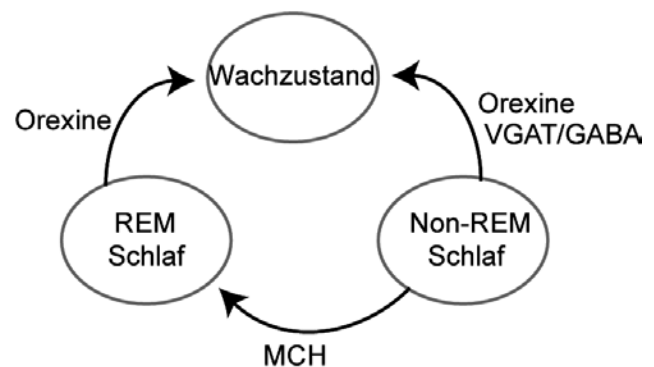


Abb. 1: Das Schema illustriert die Effekte der Wachzustand-aktiven Orexine, Wachzustandsübergang-aktiven VGAT/GABA und Schlaf-aktiven MCH-Zellgruppen während der Übergänge zwischen NREM-, REM-Schlaf und Wachzustand.


VGAT (vesicular GABA transporter)-exprimierende LH GABA (VGAT/GABA)-Zellen ändern auch ihre Aktivität im Verlauf der Schlaf-Wach-Zyklen. Wir haben diese Zellen optogenetisch, mittels Opsin-Exprimierung in VGAT-Cre-Mäusen identifiziert und fanden heraus, dass diese eine transiente Erhöhung der Aktivitätsrate während des Übergangs vom NREM-Schlaf zum Wachzustand zeigten (Herrera et al., 2016). In Übereinstimmung mit diesen Ergebnissen induzierte optogenetische Stimulation während des NREM-Schlafes einen schnellen Übergang in den Wachzustand, wobei stärkere Stimulation zu schnelleren Übergängen führte. Das Aufwachen in Folge der Aktivierung der VGAT-exprimierenden Zellen trat schneller ein als bei Aktivierung der Orexin-exprimierenden LH-Zellen (Adamantidis et al., 2007). Diese Zustandsänderung zeigte sich selektiv für NREM-Epochen, wobei optogenetische Aktivierung der LH VGAT/GABA-Neurone während REM-Schlafes nicht zum Aufwachen führte. Daraus lässt sich schließen, dass LH VGAT/GABA-Neurone Teil des neuronalen Schaltkreises sind, welcher selektiv Übergänge aus

dem NREM-Schlaf moduliert. NREM-Schlaf unterscheidet sich von REM-Schlaf in einer Vielzahl von Eigenschaften (Brown et al., 2012), und beide Schlafzustände werden von unterschiedlichen neuronalen Netzwerken kontrolliert (Saper et al., 2010; Lee und Dan, 2012). In Übereinstimmung mit den beschriebenen Effekten mittels selektiver optogenetischer Aktivierung, förderte eine längerfristige, chemogenetische Aktivierung der LH VGAT/GABA-Zellen mittels anregender DREADDs (designer receptor exclusively activated by a designer drug (DREADD), (Armbruster et al., 2007)) Wachzustand, während chemogenetische Hemmung Schlaf förderte (Venner et al., 2016).

LH VGAT/GABA-Zellen projizieren zu einer Vielzahl Schlaf-bezogener Gehirnregionen, einschließlich dem Locus coeruleus, dem dorsalen Thalamus (Herrera et al., 2016) und dem Nucleus preopticus venterolateralis (VLPO) (Venner et al., 2016). Des Weiteren projizieren LH VGAT/GABA-Neurone massiv zum Nucleus reticularis (RTN), einem inhibitorischen Kern, welcher eine Vielzahl von thalamischen Kernen innerviert. Optogenetische Stimulation der LH GABA-Ausgänge im RTN während NREM-Schlafes induziert einen rapiden Übergang in den


Wachzustand, reproduziert also Schlaf-Wach-Übergänge nach Aktivierung der LH VGAT/GABA-Zellkerne. Um die Veränderungen der RTN-Aktivität in Bezug auf Schlaf-Wach-Übergänge zu charakterisieren, haben wir das Aktivitätsmuster der Zellen des RTN während der verschiedenen Wach-/Schlafzustände abgeleitet. Wir fanden heraus, dass die Aktivität der Mehrzahl der RTN-Zellen abhängig vom Schlaf- beziehungsweise Wachzustand war: Die Variabilität der Aktivitätsrate war während spontanem Wachzustand niedriger (Zellen waren also in gleichmäßigeren Zeitabständen aktiv) als während NREM-Schlafes. Optogenetische Stimulation der LH VGAT/GABA – RTN GABA-Projektionen replizierte diese gehirnaktivitätsabhängige Änderung in der Variabilität der Aktivität der RTN-Zellen (Herrera et al., 2016). Des Weiteren verlängerte optogenetische Hemmung dieses neuronalen Signalweges die Dauer des NREM-Schlafes, was die Notwendigkeit des LH GABA-RTN-Signalweges für normale Übergänge in den Wachzustand demonstriert.

In klassischen Modellen wird der LH als ein „Erregungszentrum“ beschrieben, während preoptische Areale seit den Studien von Economo und Nauta (1946) als




Thomas RECORDING GmbH

High Tech made in GERMANY



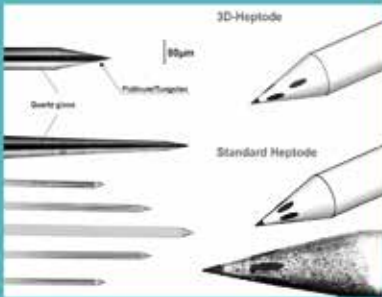
**Thomas
Wireless System**

- *Wireless recording and stimulation*
- *Lightweight*
- *Up to 5 meters range*
- *And much more...*



**Thomas
Microdrive Systems**


- *Up to 16 electrodes, tetrodes or heptodes*
- *Independent movement of each electrode*
- *Integrated preamplifier*



**Thomas
Premium Electrodes**

- *Highly customizable*
- *Excellent signal-to-noise Ratio*
- *Longevity*
- *And much more...*

Visit www.ThomasRECORDING.com for more information or mail us: info@ThomasRECORDING.com



„Schlafzentrum“ betrachtet werden: Läsionen dieser Areale führten zu Schlaflosigkeit. Entsprechend wurden die Schlaf-aktivierenden Neurone sowohl in inhibitorischen Netzwerken des VLPO wie auch des medianen preoptischen Areales identifiziert (Saper et al., 2010). Jedoch zeigten neuere Studien, dass der LH auch Schlaf-aktivierende Neurone beinhaltet. MCH-exprimierende Zellen zeigten eine erhöhte Aktivität während des REM-Schlafs verglichen mit dem NREM-Schlaf und waren während des Wachzustandes am wenigsten aktiv (Jones und Hassani, 2013). Die Gabe von MCH in Ratten führte Hypersomnie herbei (Verret et al., 2003), während der MCH-Rezeptor 1 (MCH-R1) Antagonist Wachheit begünstigte (Ahnaou et al., 2008). In Übereinstimmung damit förderte die Ablation der MCH-Neurone durch zellspezifische Expression von Diphtheria Toxin A den Wachzustand und verringerte die Zeitspannen der NREM-Schlaf-Epochen (Tsunematsu et al., 2014). Optogenetische Aktivierung der MCH-Neurone verlängerte die Dauer der REM-Schlaf-Episoden, induzierte Übergänge von NREM- zu REM-Schlaf (Jego et al., 2013) und erhöhte die Dauer des REM-Schlafes während sich die Dauer des NREM-Schlafes verringerte (Tsunematsu et al., 2014). Vierundzwanzig Stunden andauernde optogenetische Stimulation beschleunigte den Schlafbeginn, reduzierte die Länge der Wachzustandsepisoden und erhöhte die Gesamtzeit der NREM- und REM-Schlaf (Konadhode et al., 2013). Eine weitere, eventuell Schlaf-stimulierende, Zellpopulation im LH bilden die LH GABA-Zellen, welche eine Variante des Leptin-Rezeptors b (LepRb) exprimieren. Selektive optogenetische Stimulation dieser Zellen führte zu einer signifikanten Verzögerung des Übergangs in den Wachzustand (Herrera et al., 2016). Orexin-, MCH- und VGAT/GABA-Zellen im LH regulieren also selektiv bestimmte Schlafphasen: Orexin- und VGAT-Zellen fördern Wachheit, während MCH- und LH LepRB-Zellen Schlaf fördern.

Vielfältige Mechanismen des Essverhaltens

Veränderungen der Aktivität der VGAT/GABA-, Orexin- und MCH-exprimierenden LH-Neurone beeinflusst auch das Essverhalten. Optogenetische Stimulation der LH VGAT/GABA-Neurone fördert gieriges Essverhalten, während optogenetische Hemmung dieser Zellen Nahrungsaufnahme sogar in Mäusen während Nahrungsentzugs reduziert (Jennings et al., 2015). Ebenso führt selektive Aktivierung der LH VGAT/GABA-Zellen, welche zur Area tegmentalis ventralis (VTA) projizieren, einer Belohnungs-bezogenen

Gehirnregion und eine der Hauptdopaminquellen, zu verstärkter Zucker-Aufnahme (Nieh et al., 2015), was auf eine Beteiligung des Belohnungssystems in LH VGAT/GABA-Zell-vermittelten Effekten auf das Essverhalten hindeutet. Des Weiteren werden die Effekte der LH VGAT/GABA-Zellen möglicherweise über die Projektionen der LH VGAT/GABA-Zellen zum Nucleus paraventricularis weitergeleitet, da optogenetische Stimulation dieses Signalweges Nahrungsaufnahme fördert (Wu et al., 2015). Darüber hinaus führt Stimulation der LH VGAT/GABA-Zellen mit unterschiedlichen Frequenzen unterschiedliche Effekte auf das Ess- und Belohnungsverhalten herbei (Barbano et al., 2016), was möglicherweise durch selektive, Frequenz-abhängige Ausschüttung von Neuropeptiden erklärt werden kann (Stuber und Wise, 2016), wie es auch für andere neuronale Gruppen beschrieben wurde (Schone und Burdakov, 2012). Interessanterweise zeigt die Aktivierung der LepRB-exprimierenden LH-Zellen, welche auch GABA exprimieren, einen entgegengesetzten Effekt auf die Aktivierung der gesamten VGAT/GABA-Zellpopulation, sie reduziert nämlich die Nahrungsaufnahme (Leininger et al., 2009). Diese Ergebnisse legen nahe, dass LH VGAT/GABA-Zellgruppen tatsächlich einige Subpopulationen beinhalten, welche verschiedene Funktionen innehaben, abhängig von den jeweils co-exprimierten Peptiden oder aufgrund unterschiedlicher Verbindungen.

Die Rolle von Orexin bei der Nahrungsaufnahme ist offenbar eher multidirektional. Die Gabe von Orexin stimuliert die Nahrungsaufnahme (Inutsuka et al., 2014), und Orexin-Neurone werden bei Hungergefühl aktiviert (Diano et al., 2003). Die Aktivität der Orexin-Zellpopulationen, gemessen durch Photometrie, verringerte sich innerhalb von Millisekunden nach Beginn der Nahrungsaufnahme, und blieb während der Nahrungsaufnahme niedrig, sowohl in hungrigen als auch in gesättigten Mäusen (Gonzalez et al., 2016). Dies spricht dafür, dass Orexin-Neurone solange Hunger signalisieren, bis eine Nahrungsquelle zugänglich wird. Gleichzeitig erhöht chronische Inaktivierung der Orexin-Zellen durch zellspezifische Expression von Diphtheria Toxin A die Nahrungsaufnahme, und führt schließlich zu Übergewicht (Gonzalez et al., 2016). Da Störungen des Orexin-Systems zu Narkolepsie führen können, was oft mit Übergewicht einhergeht, kann man annehmen, dass normale Schlafmuster und -zeiten für normales Essverhalten wichtig sind. Bei Narkolepsie sind Schlafenszeiten typischerweise verändert. Beispielsweise treten erhöhte Erregungsperioden zu Zeiten auf, wenn die Mäuse am meisten essen, was dann zu gestörtem Essverhalten und Fettleibigkeit führt.

Das MCH-System fördert auch Nahrungsaufnahme (Qu et al., 1996), obwohl der Einfluss auf die Ernährung,

verglichen mit dem Einfluss der LH VGAT/GABA-Zellen, relativ mild ist. MCH-Knockout-Mäuse essen weniger und reagieren sensibler auf Fasten. Sie zeigen einen höheren Gewichtsverlust und eine erhöhte Sterbensrate schon nach kurzer Fastenzeit, als die Wurfgeschwister (Shimada et al., 1998). Deletion von MCH-Rezeptor 1 verhindert Überessen in Anwesenheit von Nahrungsreizen (Sherwood et al., 2015). Mäuse, die keine MCH-Neurone bilden, zeigen geringere Bevorzugung von Zucker gegenüber dem künstlichen Süßstoff Sucralose und sie setzen während der Zuckeraufnahme weniger Dopamin frei. Echter Zucker beeinflusst den Belohnungskreislauf des Gehirns stärker als künstliche Süßstoffe; nur bei Gabe von Zucker werden diejenigen Gebiete im Mittelhirn angesprochen, in denen Dopamin vorkommt. Optogenetische Stimulation der MCH-Neuronen hebt die natürliche Präferenz von Zucker gegenüber Sucralose auf (Domingos et al., 2013), was darauf hindeutet, dass MCH-Neurone für die Ermittlung des Zuckernährwerts von Bedeutung sind.

Ernährung wird auch über eine Vielzahl weiterer LH Signaleingänge reguliert (Abb. 2). Erstens senden essfördernde hypothalamische Kerne Projektionen zum LH.

Optogenetische Stimulation der AGRP-exprimierenden Zellen im Nucleus arcuatus führt zur Nahrungsaufnahme (Betley et al., 2013). Zweitens regulieren die extrahypothalamischen Signale Nahrungsaufnahme (Bonnaïon et al., 2016; Stuber und Wise, 2016). Der Basal Nucleus striata terminalis (BNST), eine Region, welche diverse Angstkomponenten reguliert (Kim et al., 2013), sendet hemmende Projektionen zu Glutamat (VGLu2)-exprimierenden LH Zellen und Stimulation dieser Projektionen erhöht die Nahrungsaufnahme (so wie auch die Hemmung der VGLu Zellen) (Jennings et al., 2013). Im Gegenzug dazu, stoppt ein Top-Down Signaleingang der Schalenregion des Nucleus accumbens zu LH VGAT/GABA-Zellen abrupt die Nahrungsaufnahme (O'Connor et al., 2015; Kelley et al., 2005). Synchronisierung von LH-Eingangssignalen beeinflusst die intrinsische Aktivität des LH. Gamma oszillatorische Aktivität von hemmenden LS-Projektionen, koordiniert mit gamma oszillatorischer Aktivität im LH, führt dazu, dass LH-Neuronen, welche unterschiedliche Aktivitätsmuster in Bezug auf Nahrungsaufnahme aufweisen, während unterschiedlicher Phasen der Oszillation aktiv sind. Zeitpunkte maximaler Aktivität werden also separiert.

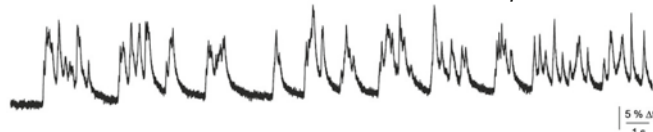
FiberOptoMeter II

FOM-02M

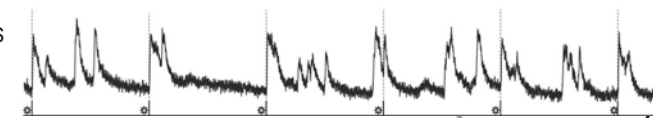
Optogenetic Stimulation and Fluorescence
Measurement *via* the Same Fiber
**Now available with 2 Detectors and
Exchangeable Filter Cubes**

OGB-1 Fluorescence Measurement *via* a 200 μ m Fiber

Slow calcium waves,
spontaneous activity



Same measurement as
above, evoked (*) and
spontaneous slow
calcium waves



Data kindly provided by
Dr. A. Stroh and M. Schwalm, Mainz



npi
Electronic Instruments
for the Life Sciences

made to measure

npi electronic GmbH

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

REF: **Justus et al.** (2016), Nat. Neurosci. <http://dx.doi.org/10.1038/nn.4447>

Adelsberger et al. (2014), Cold Spring Harb Protoc. <http://dx.doi.org/10.1101/pdb.prof084145>

Dies ist mit Änderungen der Aktivitätsrate verbunden, welche nicht während Nahrungsaufnahme stimulieren-der Optostimulation der LH VGAT/GABA-Zellen auftreten. Gamma-rhythmische Eingangssignale von Somatostatin-positiven LS-Neuronen zum LH lösen Nahrungssuche, nicht aber Nahrungsaufnahme, aus (Carus-Cadavieco et al., 2017). Verschiedene Gruppen der LH-Neurone sowie eingehende Signale zu diesen Zellen regulieren also selektiv verschiedene Aspekte der Ernährung.

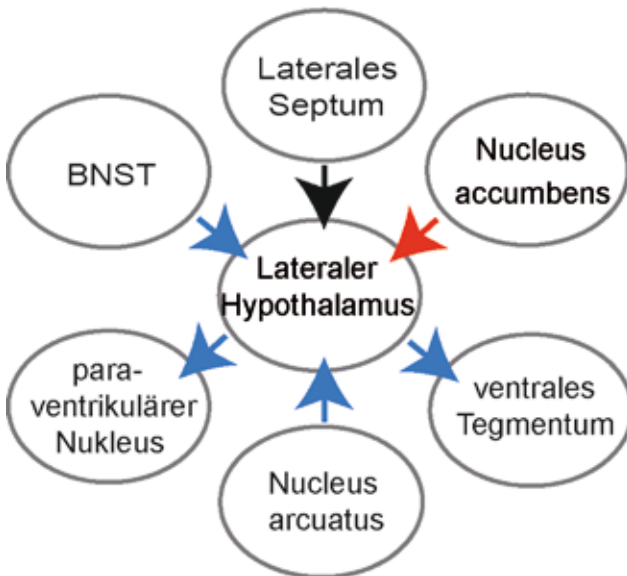


Abb. 2: Das Schema illustriert die Effekte der LH-Signale auf das Essverhalten. Blaue Pfeile: Aktivierung eines Signalweges erhöht die Nahrungsaufnahme, roter Pfeil: Aktivierung eines Signalweges verringert Nahrungsaufnahme, schwarzer Pfeil: Aktivierung eines Signalweges erhöht die Nahrungssuche. BNST – Der Basal Nucleus striae terminalis.

Oszillatorische Top-down Signale und die Rolle des LH bei der Fortbewegung

Essstörungen gehen oft mit Veränderungen bei der Fortbewegung einher: Etwa 80% der Anorexia nervosa Patienten treiben zwanghaft und exzessiv Sport (Davis et al., 1997). Nagetiere zeigen Hyperaktivität in Folge von Nahrungsmittelschränkung, sogenannte „Activity Based Anorexia (ABA)“: Wenn auf Diät gehalten, erhöhten Ratten deutlich ihre Aktivität auf einem Laufrad (Routtenberg und Kuznesof, 1967; Adan et al., 2011). Aus klassischen Elektrostimulationsstudien ist bekannt, dass Stimulation des LH Schrittbewegungen auslöst, sogar in anästhesierten

Ratten (Sinnamon, 1993). Wir fanden, dass die Mehrheit der abgeleiteten LH-Neurone, einschließlich GABA-Zellen, fortbewegungsabhängige Aktivität zeigten: Sie erhöhten ihre Aktivitätsrate zu Beginn der Fortbewegung und hielten diese erhöhte Aktivitätsrate während spontaner Fortbewegung aufrecht (Bender et al., 2015). Des Weiteren zeigten elektrophysiologische Messungen der vielen LH-Zellen (GABA-, Orexin-, und MCH-exprimierenden Zellen), dass jede Subgruppe charakteristische Aktivitätsmuster im Verlauf der Schlaf-Wach-Zyklen aufweist. Als Teil der bewegungssteuernden Region des Zwischenhirns ist der LH mit den bewegungssteuernden Schaltkreisen des Mittelhirns und des Hirnstamms sowie mit Vorderhirnregionen (Sinnamon, 1993) verbunden, welche erfahrungsbabhängige Interpretationen der sensorischen Signale an den LH übermitteln.

L. Swanson etablierte ein Rahmenkonzept, welches die Untersuchung der Regulation angeborenen Verhaltens erleichtert. Es basiert auf anatomischen Studien der Verbindungen des Hypothalamus (Risold und Swanson, 1996). Definierte neuronale Verbindungen des Hypothalamus, Kortex und der Basalganglien bilden demnach „Säulen der Verhaltenssteuerung“. Rostral der Premammillarkörper werden Verdauungsprozesse, sowie reproduktives Verhalten und Abwehrverhalten gesteuert, während eher kaudale Bereiche exploratives Verhalten steuern. Das laterale Septum (LS) ist eine wichtige Verbindungsstelle zwischen dem Hypothalamus und kortikalen Regionen. Es unterscheidet sich anatomisch und funktionell vom medialen Septum (MS), welches zum Hippocampus und rhinalem Kortex in den medialen Temporallappen projiziert und eine Schlüsselrolle bei der Kontrolle der Netzwerkaktivität in diesen Arealen spielt. Zwischen MS und LS gibt es, wenn überhaupt, nur eine geringe Anzahl an Verbindungen. Das LS sendet Informationen aus dem Vorderhirn zum Hypothalamus und es empfängt, nach dem entorhinalen Kortex, die meisten Projektionen vom Hippocampus (Abb. 3). In Ratten wurde gezeigt, dass jede Pyramidenzelle im CA3, und die meisten Pyramidenzellen im CA1 Areal, sowohl zum entorhinalen Kortex als auch zum LS projizieren. Es gibt einen klaren topografischen Verlauf der Verbindungen zwischen Hippocampus, LS und Hypothalamus. So projizieren rostro-caudale Bereiche des Hippocampus zu definierten Bereichen des LS, von wo aus die Signale entlang der medio-lateralen Achse zum Hypothalamus weitergeleitet werden (Risold und Swanson, 1996). Diese Verbindungen bilden die Grundsäulen der Verhaltenskontrolle. Über diese Signalwege werden im Hippocampus verarbeitete Informationen zu hypothalamischen Kernen weitergeleitet, welche Nahrungsaufnahme, Fortbewegung, Erregung und andere angeborene Verhaltens-

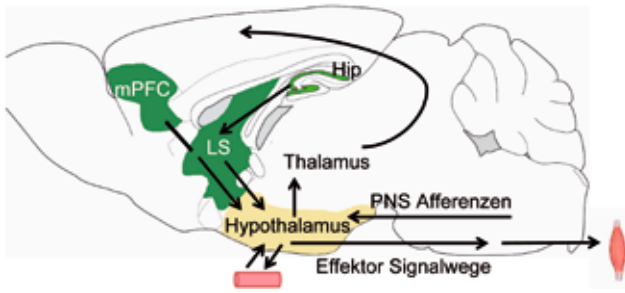


Abb. 3: Das Schaltschema zeigt die Signaleingänge zum Hypothalamus ausgehend von kortikalen Regionen (medialer präfrontaler Cortex, mPFC) und dem Hippocampus (Hip), welche über das laterale Septum (LS) weitergeleitet werden, sowie hypothalamische Ausgänge zum Vorderhirn, Hirnstamm und sekretorische Effektor-Signalwege über die Hypophyse. PNS – peripheres Nervensystem. Die Hirnabbildung wurde von (Paxinos und Franklin, 2001) modifiziert.

muster steuern. Unsere Arbeitsgruppe hat kürzlich die Informationsverarbeitung in kortiko-hypothalamischen Netzwerken sowie einige physiologische Funktionen, welche von kortiko-hypothalamischen Schaltkreisen vermittelt werden, untersucht.

Wenn sich Tiere oder Menschen in einer bestimmten Position im Raum befinden, wird eine spezifische Ortszelle im Hippocampus aktiviert. Diese Zellen bilden zusammen mit den Gitterzellen des medialen entorhinalen Kortex das Navigationssystem des Gehirns, welches auf einem ausgeklügelten, dynamischen Mechanismus basiert. Die zeitliche Aufeinanderfolge der Aktivierung folgt einem intrinsischen Rhythmus. Zeitpunkte hoher und niedriger Erregbarkeit einer hohen Anzahl von Zellen wechseln einander im 5-10 Sekundentakt während der Fortbewegung ab, wodurch die Aktivität der Zellen und elektrischer Signale im Hippocampus im regelmäßigen Takt des sogenannten „Theta Rhythmus“ oszillieren. Nach dessen Entdeckung vor fast 80 Jahren (Jung, 1938) wurde diesem Rhythmus eine Funktion bei der Kommunikation zwischen dem Hippocampus und kortikalen sowie subkortikalen Strukturen während der Navigation, der Verarbeitung von Erinnerungen (zusammengefasst in (Buzsaki und Moser, 2013; Seidenbecher et al., 2003; Stempel et al., 2016; Bikbaev und Manahan-Vaughan, 2008; Sirota et al., 2008)), dem Antrieb während der Fortbewegung, der Verhaltenskontrolle bei komplexen und bei spontanen Bewegungen,



WORLD
PRECISION
INSTRUMENTS
Instrumenting scientific ideas

Discover our new Motorised Stereotaxic Frames with our UMP3 injector



MTM-3 Motorised Stereotaxic Frame:

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

UMP3 Micoinjection Pump:

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

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

World Precision Instruments Germany GmbH Tel +49 (0)30 6188845 E-Mail wpide@wpi-europe.com

einschließlich Fortbewegung (Grastyan et al., 1965; Vanderwolf, 1969), zugesprochen. Elektrophysiologische Messungen, Läsions- sowie Elektrostimulationsstudien deuten auf einen komplexen Zusammenhang zwischen Theta Oszillation und Fortbewegung hin. Unsere Arbeitsgruppe wandte Optogenetik an, um eine dynamische Kontrolle über die neuronalen Netzwerke, welche Theta Oszillation im Hippocampus regulieren, zu erreichen. Über viralen Gen-Transfer wurde der Hauptschrittmacher der Theta Oszillation, das mediale Septum, und dessen Projektionen zum Hippocampus mit lichtsensitiven Proteinen, Channelrhodopsin-2, ausgestattet. Auf diesem Weg konnte die Synchronisierung der Oszillation mittels einer optischen Faser, über welche das anregende Licht zur Zielstruktur geleitet wurde, in lebenden, verhaltenden Mäusen in Echtzeit reguliert werden (Bender et al., 2015). Gleichzeitig wurden die elektrischen Potenziale im Hippocampus mittels Mikroelektroden aufgezeichnet. Die Zellen wurden mit konstanter Frequenz stimuliert, was die zeitliche Fluktuation der Amplitude der Theta Oszillation verringerte, während andere Komponenten der Informationsverarbeitung, wie zeitliche Aktivitätsmuster der Pyramidenzellen und Eigenschaften von Ortszellen, unverändert blieben. Optogenetische Kontrolle verminderte die Einwirkung einer Vielzahl von Einflüssen auf die Theta Oszillation, welche aus dem Zusammenwirken von intrinsisch generierter neuronaler Aktivität und eingehenden sensorischen Signalen entstehen. Das eröffnete die Möglichkeit, lang ausstehende Fragen zum Einfluss von hippocampaler Theta rhythmischer Aktivität auf das Verhalten beantworten zu können (Grastyan et al., 1965; Vanderwolf, 1969). Wurde die Oszillation im Hippocampus optogenetisch reguliert, beeinflusste dies die Fortbewegung der Mäuse: Sie bewegten sich langsamer und mit konstanterer Geschwindigkeit, entsprechend der experimentell festgelegten Gleichmäßigkeit der Theta Oszillation (Abb. 4 A,B).

Wie kann die hippocampale Theta Oszillation Fortbewegung steuern? Einleitung und Verlauf von Bewegungen werden über hierarchisch organisierte Strukturen – Hypothalamus, Mittelhirn und Hirnstamm – kontrolliert. Man kann sich Gehirnoszillationen als Ampeln vorstellen, die den Zellen signalisieren, wann sie Aktionspotenziale generieren sollen und wann nicht. Gleichbleibende Frequenz und Amplitude der Oszillationen werden durch Ampeln mit gleichbleibenden Zwischenzeiten repräsentiert. Daher ist bei konstantem Theta Rhythmus auch die Aktivität der Zellpopulationen – der Verkehrsteilnehmer – im Hippocampus gleichmäßig geschaltet. Beeinflusst dieser Signalzeitenplan die Aktivität der Zellen, welche Informationen vom Hippocampus zum LS und Hypothalamus schicken? Wir entdeckten, dass Theta-rhythmische Signale auch im

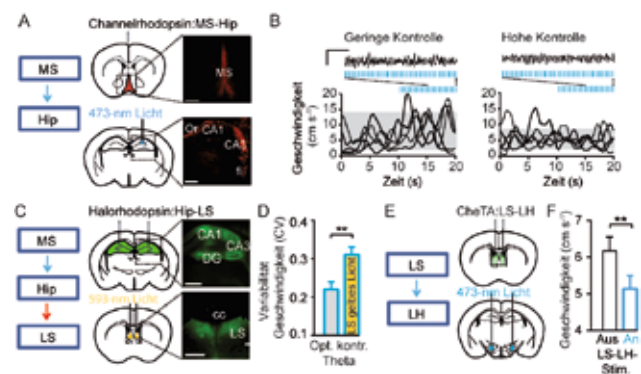


Abb. 4: Regulation der Fortbewegung über den Hippocampus-LS Signalweg durch Theta Oszillationen. **A.** Optogenetische Kontrolle der Theta Oszillationen in verhaltenden Mäusen. Injektionen von Cre-abhängigem ChR2 in das mediale Septum (MS) von Parvalbumin-Cre Mutanten Mäusen und Licht-Stimulation der MS-Hipp Projektionen. Expressierung von ChR2.tdTomato: neuronale Zellkörper im MS, Faserbündel, Fimbria (fi)-Fornix(f), diagonales Band von Broca (HDB) und Axone im Hippocampus. Maßstäbe: 500 μm (links), 50 μm (rechts). **B.** Repräsentative elektrophysiologische Signale (lokale Feldpotenziale abgeleitet vom Hippocampus) vor und nach dem Beginn der Stimulation (7 Hz) bei niedriger (<0.3 ; links) oder hoher (>0.8 ; rechts) optogenetischer Kontrolle, graue Schatten markieren 10-90% der Grenzen der Geschwindigkeitsverteilung während der Stimulation. Blaue Striche stellen Optostimulation dar. Maßstäbe: 2 mV, 1 Sekunde. **C.** Schema eines experimentellen Versuchsdesigns zur optogenetischen Hemmung der hippocampalen Ausgangssignale zum LS (links) bei gleichzeitiger optogenetischer Kontrolle der Theta Oszillation im Hippocampus. Grau: Injektionskanüle. Injektionen und Expression von eNpHR.3.0 in hippocampalen Pyramidenzellen (rechts, oberes Bild). Unten: Bilateral implantierte optische Fasern und axonale Immunofluoreszenz im LS. Maßstab: 500 μm (links), 50 μm (rechts). **D.** Reduktion der Geschwindigkeitsvariabilität während optogenetischer Theta Kontrolle (grau) wurde bei gleichzeitiger Hemmung der Ausgänge über gelbes Licht zum LS (gelb) aufgehoben ($p=0.007$, $N=8$ Mäuse). **E.** Injektionen von ChETA, eine schnellere Version von Channelrhodopsin (Gunaydin et al., 2010), in GABAergen Zellen des lateralen Septums (LS) in Mäusen und Licht-induzierte Stimulation der LS_{GABA} -LH Projektionen. **F.** Optogenetische Theta Frequenz-abhängige Aktivierung des LS-LH Signalweges verringert Fortbewegungsgeschwindigkeit ($P=0.003$, $N=7$ Mäuse). Modifiziert von (Bender et al., 2015).

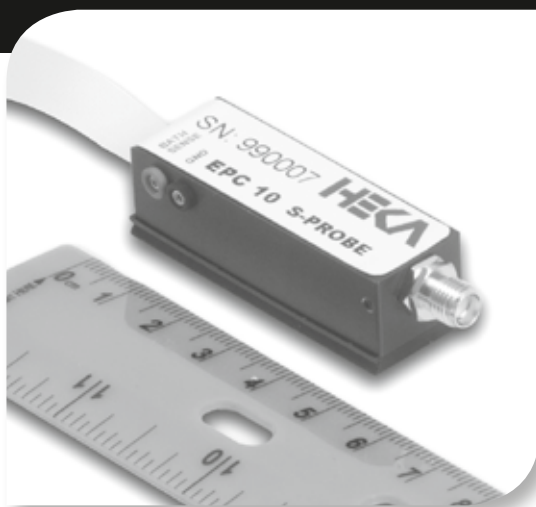
LS, also in einer subkortikalen, dem Hippocampus nachgelagerten, Struktur operieren: Die Aktivität vieler Zellen in dieser Region wird ein- oder ausgeschaltet, je nachdem ob die Ampel auf „grün“ oder „rot“ steht, also entsprechend der Zeitfenster welche durch den Theta Rhythmus im Hippocampus festgelegt werden. Eine rasche Weiterleitung der neuronalen Signale entlang dieser Route ist also auf die Theta Oszillation und deren Koordination zwischen Hippocampus und LS angewiesen.

Würde sich eine Maus anders fortbewegen, je nachdem, ob der Signalweg vom Hippocampus über das LS

zum Hypothalamus gehemmt oder stimuliert würde? Die Hemmung der Kommunikationskanäle vom Hippocampus zum LS wurde ermöglicht, indem ein „rotes Licht“ Protein (Halorhodopsin, ein hemmendes Opsin), in die Axone der hippocampalen Pyramidenzellen eingeführt wurde. Die Fortbewegungsgeschwindigkeit blieb unbeeinflusst von der Manipulation der Theta Oszillation im Hippocampus, wenn die vom Hippocampus ausgehenden Signale zum LS optogenetisch blockiert wurden (Abb. 4 C,D). Des Weiteren erhöhten viele Zellen im Hypothalamus ihre Aktivität, wenn die Tiere zur Fortbewegung ansetzten. Zudem führte direkte Theta-rhythmische Stimulation von LS-Projektionen zum Hypothalamus zu verlangsamter Fortbewegung (Abb. 4 E,F). Theta Oszillationen stellen also ein intrinsisches, physiologisches Signal dar, welches im Signalweg vom Hippocampus zum LS und Hypothalamus operiert und eine rasche Justierung von explorativem Verhalten als Reaktion auf die im Hippocampus generierte kognitionsbezogene Dynamik erlaubt. Interessanterweise demonstrierten frühere Studien, dass Theta-rhythmische Aktivierung des Hippocampus-LS-Area tegmentalis ventralis Signalweges ausreichend für kontextabhängige Re-

aktivierung von Belohnungssuche ist (Luo et al., 2011). Die Ergebnisse deckten die Funktion der Theta Oszillationen bei der Organisation der Kodierung räumlicher Informationen und, im Allgemeinen, Verhaltenssequenzen, neben der Aufgabe als globaler Taktgeber, auf. Tatsächlich operieren Theta Oszillationen in Zeitintervallen die potenziell für viele Gehirnfunktionen, einschließlich Steuerung der Nahrungssuche, relevant sind. Während der Pfad eines Tieres über die Aktivitätsreihenfolge der Ortszellen innerhalb einzelner Theta Zyklen bestimmt wird, liefern Variationen der Theta Synchronie innerhalb einer langsameren, bis zu einer Sekunde andauernden, Zeitspanne, während der Fortbewegung, eine Rückmeldung vom Hippocampus zu subkortikalen Netzwerken und justieren deren Aktivitätsmuster. Da die Aktivitätsabfolge der Ortszellen von der Erfahrung eines Tieres abhängt, mag die Teilnahme der Pyramidenzellen in synchronisierten Netzwerken sich je nach sensorischen Signalen ändern und daher Raum-Zeit Muster des oszillatorischen Ausgangssignal bestimmen (Bahner et al., 2011; Denker et al., 2011).

S-Probe for Patch Clamp Amplifiers



www.heka.com

Electrophysiology

Electrochemistry

HEKA Elektronik
Dr. Schulze GmbH
Wiesenstraße 71
D-67466 Lambrecht/Pfalz
Germany
phone +49 (0) 63 25 / 95 53-0
fax +49 (0) 63 25 / 95 53-50
eMail sales@heka.com

Features & Benefits

- ➔ Extremely small size (49 x 16.5 x 14 mm)
- ➔ Weight is only 24 grams
- ➔ Flexible cable for reduced cable stress
- ➔ Bath sensor option
- ➔ Thread-based connector to pipette holder for safer electrical connection with micro-electrodes



HEKA

a division of Harvard Bioscience, Inc.

Ausblick

Die hier zusammengefassten neueren Studien, welche sich einem weiten Spektrum an genetischen Manipulationsmethoden und physiologischen Signalmessungen bedienen, deuten darauf hin, dass sich angeborenes Verhalten als ein gutes Modell für das funktionale Studium neuronaler Schaltkreisläufen erweist. Dank der Integration des Kernnetzwerkes angeborener Verhaltensweisen – dem Hypothalamus – mit sensorischen und assoziativen kortikalen Arealen sowie den Basalganglien, können nun Gehirndynamiken, welche Nahrungssuche, Verdauung, Wachsamkeit und andere angeborene Verhaltensweisen steuern, mit hoher zeitlicher Auflösung und anatomischer Genauigkeit studiert werden. Diese Studien basieren auf schnell akkumulierendem Wissen über Verbindungen zwischen chemisch und anatomisch unterschiedlichen Klassen hypothalamischer Neurone, sowie anatomischer Kartierung der extrahypothalamischen Afferenzen und Efferenzen. Des Weiteren wird die Erforschung intrinsischer Antworten der hypothalamischen Zellen auf metabolische und hormonelle Signale, in Kombination mit physiologischen Ableitungen und Manipulationen der Zellaktivität *in vivo*, mechanistische Informationen über die hypothalamische Integration bereitstellen. Künftige Forschung wird sich auch mit der Frage beschäftigen, wie hypothalamische Netzwerke Informationen der vorgeschalteten Vorderhirnregionen auslesen, und somit Hinweise über eine gemeinsame Sprache hochentwickelter, rechenintensiver, kortikaler Netzwerke und konservierter, subkortikaler Netzwerke liefern (Gray und Singer, 1989; Yang et al., 2009; Herz et al., 2006). Das wird helfen, die Organisation von Motivation zu verstehen, welche explorativen Stadien des Essverhaltens unterliegt und oft ausgeführt wird, bevor es zu Mangel an Nährstoffen kommt. Veränderungen dieser Prozesse heben Kernsymptome von Essstörungen hervor und die Erforschung dieser Schaltkreise wird zu neuen Pathogenesen-orientierten Behandlungsstrategien führen.

Danksagung: Wir danken Franziska Bender für Ihre Anmerkungen zum Manuskript und für die Übersetzung ins Deutsche, und Constance Holman für ihre Anmerkungen zum Manuskript. Diese Arbeit wurde von der Deutschen Forschungsgemeinschaft (DFG; SPP1665, AP; Exc 257 NeuroCure, TK und AP), der GIF Deutsch-Israelischen Stiftung für wissenschaftliche Forschung und Entwicklung (GIF; I-1326-421.13/2015, TK) und dem Human Frontier Science Program (HFSP; RGY0076/2012, TK) gefördert.

Literatur

- Adamantidis, A.R., et al. (2007). Neural substrates of awakening probed with optogenetic control of hypocretin neurons. *Nature*. 450(7168): p. 420–4.
- Adan, R.A., et al. (2011). Neurobiology driving hyperactivity in activity-based anorexia. *Curr Top Behav Neurosci*. 6: p. 229–50.
- Ahnaou, A., et al. (2008). Blocking melanin-concentrating hormone MCH1 receptor affects rat sleep-wake architecture. *Eur J Pharmacol*. 579(1–3): p. 177–88.
- Armbruster, B.N., et al. (2007). Evolving the lock to fit the key to create a family of G protein-coupled receptors potently activated by an inert ligand. *Proc. Natl. Acad. Sci. U.S.A.* 104(12): p. 5163–8.
- Bahner, F., et al. (2011). Cellular correlate of assembly formation in oscillating hippocampal networks *in vitro*. *Proc. Natl. Acad. Sci. U.S.A.* 108(35): p. E607–16.
- Barbano, M.F., et al. (2016). Feeding and Reward Are Differentially Induced by Activating GABAergic Lateral Hypothalamic Projections to VTA. *J Neurosci*. 36(10): p. 2975–85.
- Behrens, C.J., et al. (2005). Induction of sharp wave-ripple complexes *in vitro* and reorganization of hippocampal networks. *Nat Neurosci*. 8(11): p. 1560–7.
- Bender, F., et al. (2015). Theta oscillations regulate the speed of locomotion via a hippocampus to lateral septum pathway. *Nat Commun*. 6: p. 8521.
- Berndt, A., et al. (2014). Structure-guided transformation of channelrhodopsin into a light-activated chloride channel. *Science*. 344(6182): p. 420–4.
- Berridge, K.C. (2004). Motivation concepts in behavioral neuroscience. *Physiol Behav*. 81(2): p. 179–209.
- Betley, J.N., et al. (2013). Parallel, redundant circuit organization for homeostatic control of feeding behavior. *Cell*. 155(6): p. 1337–50.
- Bikbaev, A. and D. Manahan-Vaughan (2008). Relationship of hippocampal theta and gamma oscillations to potentiation of synaptic transmission. *Front Neurosci*. 2(1): p. 56–63.
- Bonnavion, P., et al. (2016). Hubs and spokes of the lateral hypothalamus: cell types, circuits and behaviour. *J Physiol*. 594(22): p. 6443–6462.
- Bourgin, P., et al. (2000). Hypocretin-1 modulates rapid eye movement sleep through activation of locus coeruleus neurons. *J Neurosci*. 20(20): p. 7760–5.
- Boyden, E.S., et al. (2005). Millisecond-timescale, genetically targeted optical control of neural activity. *Nat Neurosci*. 8(9): p. 1263–8.
- Broussard, J.L. and E. Van Cauter (2016). Disturbances of sleep and circadian rhythms: novel risk factors for obesity. *Curr Opin Endocrinol Diabetes Obes*. 23(5): p. 353–9.
- Brown, R.E., et al. (2002). Convergent excitation of dorsal raphe serotonin neurons by multiple arousal systems (orexin/hypocretin, histamine and noradrenaline). *J Neurosci*. 22(20): p. 8850–9.
- Brown, R.E., et al. (2012). Control of sleep and wakefulness. *Physiol Rev*. 92(3): p. 1087–187.
- Buzsaki, G. and E.I. Moser (2013). Memory, navigation and theta rhythm in the hippocampal-entorhinal system. *Nat Neurosci*. 16(2): p. 130–8.

- Buzsaki, G., et al. (2015). Tools for probing local circuits: high-density silicon probes combined with optogenetics. *Neuron*. 86(1): p. 92–105.
- Carus-Cadavieco, M., Gorbati, M., Ye, L., Bender, F., van der Veldt, S., Kosse, C., Börgers, C., Lee, S.Y., Ramakrishnan, C., Hu, Y., Denisova, N., Ramm, F., Volitaki, E., Burdakov, D., Deisseroth, K., Ponomarenko, A., Korotkova, T (2017). Gamma oscillations organize top-down signalling to hypothalamus and enable food seeking. *Nature* 542 (7640): p. 232–236.
- Davis, C., et al. (1997). The prevalence of high-level exercise in the eating disorders: etiological implications. *Compr Psychiatry*. 38(6): p. 321–6.
- Denker, M., et al. (2011). The local field potential reflects surplus spike synchrony. *Cereb Cortex*. 21(12): p. 2681–95.
- Diano, S., et al. (2003). Fasting activates the nonhuman primate hypocretin (orexin) system and its postsynaptic targets. *Endocrinology*. 144(9): p. 3774–8.
- Domingos, A.I., et al. (2013). Hypothalamic melanin concentrating hormone neurons communicate the nutrient value of sugar. *Elife*. 2: p. e01462.
- Draguhn, A., et al. (1998). Electrical coupling underlies high-frequency oscillations in the hippocampus in vitro. *Nature*. 394(6689): p. 189–92.
- Dupont, E., et al. (2006). Rapid developmental switch in the mechanisms driving early cortical columnar networks. *Nature*. 439(7072): p. 79–83.
- Eriksson, K.S., et al. (2001). Orexin/hypocretin excites the histaminergic neurons of the tuberomammillary nucleus. *J Neurosci*. 21(23): p. 9273–9.
- Gonzalez, J.A., et al. (2016). Inhibitory Interplay between Orexin Neurons and Eating. *Curr Biol*. 26(18): p. 2486–91
- Grastyan, E., et al. (1965). Hypothalamic Motivational Processes as Reflected by their Hippocampal Electrical Correlates. *Science*. 149(3679): p. 91–3.
- Gray, C.M. and W. Singer (1989). Stimulus-specific neuronal oscillations in orientation columns of cat visual cortex. *Proc. Natl. Acad. Sci. U.S.A.* 86(5): p. 1698–702.
- Grundemann, J. and A. Luthi (2015). Ensemble coding in amygdala circuits for associative learning. *Curr Opin Neurobiol*. 35: p. 200–6.
- Gunaydin, L.A., et al., Ultrafast optogenetic control. *Nat Neurosci*, (2010). 13(3): p. 387–92.
- Herrera, C.G., et al. (2016). Hypothalamic feedforward inhibition of thalamocortical network controls arousal and consciousness. *Nat Neurosci*. 19(2): p. 290–8.
- Herz, A.V., et al. (2006). Modeling single-neuron dynamics and computations: a balance of detail and abstraction. *Science*. 314(5796): p. 80–5.
- Inutsuka, A., et al. (2014). Concurrent and robust regulation of feeding behaviors and metabolism by orexin neurons. *Neuropharmacology*. 85: p. 451–60.
- Jego, S., et al. (2013). Optogenetic identification of a rapid eye movement sleep modulatory circuit in the hypothalamus. *Nat Neurosci*. 16(11): p. 1637–43.
- Jennings, J.H., et al. (2013). The inhibitory circuit architecture of the lateral hypothalamus orchestrates feeding. *Science*. 341(6153): p. 1517–21.
- Jennings, J.H., et al. (2015). Visualizing hypothalamic network dynamics for appetitive and consummatory behaviors. *Cell*. 160(3): p. 516–27.
- Jones, B.E. and O.K. Hassani (2013). The role of Hcrt/Orx and MCH neurons in sleep-wake state regulation. *Sleep*. 36(12): p. 1769–72.
- Jung R., K.A. E. (1938). Eine Methodik der Ableitung lokalisierter Potentialschwankungen aus subcorticalen Hirngebieten. *European Archives of Psychiatry and Clinical Neuroscience*. 109(1): p. 1–30.
- Kaye, W.H., J.L. Fudge, and M. Paulus (2009). New insights into symptoms and neurocircuit function of anorexia nervosa. *Nat Rev Neurosci*. 10(8): p. 573–84.
- Kelley, A. E., et al. (2005). Corticostriatal-hypothalamic circuitry and food motivation: integration of energy, action and reward. *Physiol Behav*. 86(5): p. 773–95.
- Kilduff, T.S. and C. Peyron (2000). The hypocretin/orexin ligand-receptor system: implications for sleep and sleep disorders. *Trends Neurosci*. 23(8): p. 359–65.
- Kim, S.Y., et al. (2013). Diverging neural pathways assemble a behavioural state from separable features in anxiety. *Nature*. 496(7444): p. 219–23.
- Konadhode, R.R., et al. (2013). Optogenetic stimulation of MCH neurons increases sleep. *J Neurosci*. 33(25): p. 10257–63.
- Korotkova, T., et al. (2010). NMDA receptor ablation on parvalbumin-positive interneurons impairs hippocampal synchrony, spatial representations, and working memory. *Neuron*. 68(3): p. 557–69.
- Korotkova, T.M., et al. (2003). Excitation of ventral tegmental area dopaminergic and nondopaminergic neurons by orexins/hypocretins. *J Neurosci*. 23(1): p. 7–11.
- Korotkova, T., Ponomarenko A. (2017). In *In Vivo Neuropharmacology and Neurophysiology*, P. A., Editor. Springer: New York. p. 67–88.
- Lee, M.G., O.K. Hassani, and B.E. Jones (2005). Discharge of identified orexin/hypocretin neurons across the sleep-waking cycle. *J Neurosci*. 25(28): p. 6716–20.
- Lee, S.H. and Y. Dan (2012). Neuromodulation of brain states. *Neuron*. 76(1): p. 209–22.
- Leininger, G.M., et al. (2009). Leptin acts via leptin receptor-expressing lateral hypothalamic neurons to modulate the mesolimbic dopamine system and suppress feeding. *Cell Metab*. 10(2): p. 89–98.
- Lerner, T.N., L. Ye, and K. Deisseroth (2016). Communication in Neural Circuits: Tools, Opportunities, and Challenges. *Cell*. 164(6): p. 1136–50.
- Li, J., Z. Hu, and L. de Lecea (2014). The hypocretins/orexins: integrators of multiple physiological functions. *Br J Pharmacol*. 171(2): p. 332–50.
- Lin, D., et al. (2011). Functional identification of an aggression locus in the mouse hypothalamus. *Nature*. 470(7333): p. 221–6.
- Luo, A.H., et al. (2011). Linking context with reward: a functional circuit from hippocampal CA3 to ventral tegmental area. *Science*. 333(6040): p. 353–7.
- McNaughton, B.L., J. O'Keefe, and C.A. Barnes (1983). The stereotrode: a new technique for simultaneous isolation of several single units in the central nervous system from multiple unit records. *J Neurosci Methods*. 8(4): p. 391–7.
- Mileykovskiy, B.Y., L.I. Kiyashchenko, and J.M. Siegel (2005). Behavioral correlates of activity in identified hypocretin/orexin neurons. *Neuron*. 46(5): p. 787–98.

- Morton, G.J., T.H. Meek, and M.W. Schwartz (2014). Neurobiology of food intake in health and disease. *Nat Rev Neurosci.* 15(6): p. 367–78.
- Nieh, E.H., et al. (2015). Decoding neural circuits that control compulsive sucrose seeking. *Cell.* 160(3): p. 528–41.
- O'Connor, E.C., et al. (2015). Accumbal D1R Neurons Projecting to Lateral Hypothalamus Authorize Feeding. *Neuron.* 88(3): p. 553–64.
- Paxinos, G. und Franklin, K. B. J. *The Mouse Brain in Stereotaxic Coordinates* (Elsevier Academic Press, 2001).
- Qu, D., et al. (1996). A role for melanin-concentrating hormone in the central regulation of feeding behaviour. *Nature.* 380(6571): p. 243–7.
- Resendez, S.L., et al. (2016). Visualization of cortical, subcortical and deep brain neural circuit dynamics during naturalistic mammalian behavior with head-mounted microscopes and chronically implanted lenses. *Nat Protoc.* 11(3): p. 566–97.
- Risold, P.Y. and L.W. Swanson (1996). Structural evidence for functional domains in the rat hippocampus. *Science.* 272(5267): p. 1484–6.
- Routtenberg, A. and A.W. Kuznesof (1967). Self-starvation of rats living in activity wheels on a restricted feeding schedule. *J Comp Physiol Psychol.* 64(3): p. 414–21.
- Saper, C.B., et al. (2010). Sleep state switching. *Neuron.* 68(6): p. 1023–42.
- Schone, C. and D. Burdakov (2012). Glutamate and GABA as rapid effectors of hypothalamic “peptidergic” neurons. *Front Behav Neurosci.* 6: p. 81.
- Seidenbecher, T., et al. (2003). Amygdalar and hippocampal theta rhythm synchronization during fear memory retrieval. *Science.* 301(5634): p. 846–50.
- Sherwood, A., et al. (2015). Deletion of Melanin Concentrating Hormone Receptor-1 disrupts overeating in the presence of food cues. *Physiol Behav.* 152(Pt B): p. 402–7.
- Shimada, M., et al. (1998). Mice lacking melanin-concentrating hormone are hypophagic and lean. *Nature.* 396(6712): p. 670–4.
- Sinnamon, H.M. (1993). Preoptic and hypothalamic neurons and the initiation of locomotion in the anesthetized rat. *Prog Neurobiol.* 41(3): p. 323–44.
- Sirota, A., et al. (2008). Entrainment of neocortical neurons and gamma oscillations by the hippocampal theta rhythm. *Neuron.* 60(4): p. 683–97.
- Stachniak, T.J., A. Ghosh, and S.M. Sternson (2014). Chemogenetic synaptic silencing of neural circuits localizes a hypothalamus → midbrain pathway for feeding behavior. *Neuron.* 82(4): p. 797–808.
- Steculorum, S.M., et al. (2015). Hypothalamic UDP Increases in Obesity and Promotes Feeding via P2Y6-Dependent Activation of AgRP Neurons. *Cell.* 162(6): p. 1404–17.
- Steiger, A., et al. (2011). Ghrelin in mental health, sleep, memory. *Mol Cell Endocrinol.* 340(1): p. 88–96.
- Stellar, E. (1954). The physiology of motivation. *Psychol Rev.* 61(1): p. 5–22.
- Stempel, A.V., et al. (2016). Cannabinoid Type 2 Receptors Mediate a Cell Type-Specific Plasticity in the Hippocampus. *Neuron.* 90(4): p. 795–809.
- Stuber, G.D. and R.A. Wise (2016). Lateral hypothalamic circuits for feeding and reward. *Nat Neurosci.* 19(2): p. 198–205.
- Tsunematsu, T., et al. (2014). Optogenetic manipulation of activity and temporally controlled cell-specific ablation reveal a role for MCH neurons in sleep/wake regulation. *J Neurosci.* 34(20): p. 6896–909.
- Tye, K.M. and K. Deisseroth (2012). Optogenetic investigation of neural circuits underlying brain disease in animal models. *Nat Rev Neurosci.* 13(4): p. 251–66.
- Vanderwolf, C.H. (1969). Hippocampal electrical activity and voluntary movement in the rat. *Electroencephalogr Clin Neurophysiol.* 26(4): p. 407–18.
- Venner, A., et al. (2016). A Novel Population of Wake-Promoting GABAergic Neurons in the Ventral Lateral Hypothalamus. *Curr Biol.* 26(16): p. 2137–43.
- Verret, L., et al. (2003). A role of melanin-concentrating hormone producing neurons in the central regulation of paradoxical sleep. *BMC Neurosci.* 4: p. 19.
- Waterson, M.J. and T.L. Horvath (2015). Neuronal Regulation of Energy Homeostasis: Beyond the Hypothalamus and Feeding. *Cell Metab.* 22(6): p. 962–70.
- Wietek, J., et al. (2014). Conversion of channelrhodopsin into a light-gated chloride channel. *Science.* 344(6182): p. 409–12.
- Wulff, P., et al. (2009). Hippocampal theta rhythm and its coupling with gamma oscillations require fast inhibition onto parvalbumin-positive interneurons. *Proc. Natl. Acad. Sci. U.S.A.* 106(9): p. 3561–6.
- Wu, Z., et al. (2015). GABAergic projections from lateral hypothalamus to paraventricular hypothalamic nucleus promote feeding. *J Neurosci.* 35(8): p. 3312–8.
- Yamamoto, J., et al. (2014). Successful execution of working memory linked to synchronized high-frequency gamma oscillations. *Cell.* 157(4): p. 845–57.
- Yang, J.W., et al. (2009). Three patterns of oscillatory activity differentially synchronize developing neocortical networks in vivo. *J Neurosci.* 29(28): p. 9011–25.
- Yizhar, O., et al. (2011). Neocortical excitation/inhibition balance in information processing and social dysfunction. *Nature.* 477(7363): p. 171–8.
- Zhang, F., et al. (2007). Circuit-breakers: optical technologies for probing neural signals and systems. *Nat Rev Neurosci.* 8(8): p. 577–81.
- Ziv, Y., et al. (2013). Long-term dynamics of CA1 hippocampal place codes. *Nat Neurosci.* 16(3): p. 264–6.

Autoreninformationen



Tatiana Korotkova
Max-Planck-Institut für Stoffwechselforschung, Köln; Behavioural Neurodynamics Group, Leibniz-Institut für Molekulare Pharmakologie (FMP)/Exzellenzcluster Neurocure, Berlin
Mail: tatiana.korotkova@sf.mpg.de

Bild: Philipp Jester

Tatiana Korotkova studierte Biologie an der Lomonossow-Universität Moskau mit Schwerpunkt auf Physiologie von Mensch und Tier. Während ihres PhDs in der Arbeitsgruppe von Prof. H. L. Haas in Düsseldorf untersuchte sie die Wirkung von hypothalamischen Neuropeptiden auf aminerge Kerne, im Besonderen auf das dopaminerge System. Als Postdoc in der Arbeitsgruppe von Prof. H. Monyer in Heidelberg und später in Kollaboration mit Prof. T. J. Jentsch in Berlin studierte sie die Mechanismen von hippocampalen Netzwerkoszillationen in verhaltenden, transgenen Mäusen. Seit 2012 ist T. Korotkova Nachwuchsgruppenleiterin am Leibniz-Institut für Molekulare Pharmakologie (FMP)/Exzellenzcluster Neurocure in Berlin, seit April 2017 – Forschungsgruppenleiterin am Max-Planck-Institut für Stoffwechselforschung in Köln. Ihr Arbeitsfokus ist die Funktion des lateralen Hypothalamus bei Hunger und Schlaf. Um die Rolle von hypothalamischen Stromkreisläufen in Gesundheit und Erkrankung zu entschlüsseln, kombiniert sie Optogenetik mit neuronalen Ableitungen in Mäusen. Sie erhielt Forschungsstipendien von der DFG-Graduiertenkolleg 320 und der Schering – Stiftung und wurde von der Lundbeck-Stiftung mit dem Junior Brain Prize ausgezeichnet.



Alexey Ponomarenko
Behavioural Neurodynamics Group,
Leibniz-Institut für Molekulare Pharmakologie (FMP)/Exzellenzcluster Neurocure,
Berlin
Mail: ponomarenko@fmp-berlin.de

Alexey Ponomarenko studierte Biologie an der Lomonossow-Universität Moskau mit Schwerpunkt auf Physiologie von Mensch und Tier. Während seines PhDs in der Arbeitsgruppe von Prof. H. L. Haas in Düsseldorf studierte er schnelle Gehirnoszillationen im Hippocampus und der Amygdala mittels elektrophysiologischer Ableitungen in verhaltenden Ratten. Anschließend erforschte er *in vivo* Stereotrod-Ableitungen in der Arbeitsgruppe von G. Buzsáki (Rutgers Universität, USA). Im Rahmen seines Postdoc Trainings bei Prof. H. Monyer in Heidelberg und anschließenden gemeinsamen Projekten mit Prof. T. J. Jentsch in Berlin implementierte er neuronale Ableitungen in genetischen Maus-Modellen und studierte Netzwerkmechanismen von hippocampalen Oszillationen und räumlichen Repräsentationen. Seit 2009 ist A. Ponomarenko Nachwuchsgruppenleiter am Leibniz-Institut für Molekulare Pharmakologie (FMP)/Exzellenzcluster Neurocure in Berlin. Er verwendet Optogenetik und elektrophysiologische Ableitungen mit hoher Sensorendichte, um die Synchronisierung zwischen kortikalen und subkortikalen Regionen zu manipulieren und Funktionen von angeborenen Verhaltensmechanismen zu untersuchen. Er wurde von der European Histamine Research Society mit dem Arthur A. Hancock Young Investigator Award ausgezeichnet.

Alexey Ponomarenko* and Tatiana Korotkova*

To eat? To sleep? To run? Coordination of innate behaviors by lateral hypothalamus

DOI 10.1515/nf-2016-A049

Abstract: Lateral hypothalamus (LH) is crucial for the regulation of innate behaviors, including food intake, sleep, wakefulness and locomotion. Pathologies of LH are associated with widespread sleep and eating disorders. Recent progress in several technologies, including optogenetics, multisite high-density neuronal recordings and Ca²⁺ imaging in behaving mice have enabled cell-type specific readout of activity in hypothalamus, as well as identification and manipulation of defined neuronal populations and their projections with high temporal resolution. Here we summarize recent studies characterizing the functions of orexin/hypocretin-, GABA- and MCH (melanin-concentrating hormone)-expressing LH neurons in innate behaviors. Further, we describe how top-down inputs convey information from other forebrain regions to LH and regulate innate behaviors. We then elucidate how spontaneous or optogenetically induced changes of neuronal activity in hypothalamic circuits are translated into behavior.

Keywords: Optogenetics; neuronal recording; BEHAVIOR; network oscillations; HYPOTHALAMUS

Innate behaviors, their disorders and neural substrates

Coordination of innate behaviors is instrumental for survival: a sufficient level of arousal is necessary to perform food-seeking and consumption, while hyperactivity might prevent goal-directed behavior, necessary for successful food-seeking. On the other hand, the ability to stop feeding and start locomotion is crucial to escape threats, e.g. if

a predator appears. Pathologies of innate behaviors lead to sleep and eating disorders, which are widespread in all age groups. Eating disorders are difficult to treat and extremely dangerous, displaying the highest mortality rate of all psychiatric disorders (Kaye et al., 2009). Remarkably, changes of innate behaviors are usually not isolated: patients suffering from narcolepsy or chronic sleep restriction have an increased risk of developing obesity; obesity patients have disrupted sleep patterns (Broussard and Van Cauter, 2016); the majority of patients suffering from anorexia nervosa exhibit excessive physical activity (Davis et al., 1997). Thus, understanding of neuronal regulation of innate behaviors also gains insights into mechanisms of eating and sleep disorders.

One of the key brain regions, instrumental for feeding, sleep and locomotion, is hypothalamus (Saper et al., 1997; Morton et al., 2014; Waterson and Horvath, 2015). An indication of functional specializations in hypothalamus stems from classical studies, showing that lesions or electrical stimulation of distinct parts of hypothalamus, designated as discrete anatomical “centers”, results in dramatic changes of drinking, feeding, sleep and other innate behaviors (Stellar, 1954; Sinnamon, 1993). The concept of hypothalamic “centers” has been, however, challenged by findings of their considerable redundancy, overlap and ambiguous anatomical localization, partially due to a relatively low anatomical specificity of manipulation techniques (reviewed by (Berridge, 2004)). Further, recent genetic studies revealed the presence of neurochemically distinct cell populations in hypothalamic areas, implicated in the control of feeding, sleep (Steculorum et al., 2015; Steiger et al., 2011; Bonnavion et al., 2016) and defensive (Lin et al., 2011) behaviors. Also in the lateral hypothalamus (LH), in addition to “fast” neurotransmitters (glutamate or GABA), cells co-express neuropeptides, including orexins/hypocretins or MCH (melanin-concentrating hormone) (reviewed in (Bonnavion et al., 2016; Schone and Burdakov, 2012)). Administration of these neuropeptides as well as studies in mutant mice showed that each of these neuronal groups plays a unique, complementary role in regulation of sleep, feeding and locomotion. For instance, orexins have been implicated in vigilance state control, feeding, exploratory activity and reward processing (reviewed in (Li and Lecea, 2014)). A causal involve-

Corresponding authors: Alexey Ponomarenko, Behavioural Neurodynamics Group, Leibniz Institute for Molecular Pharmacology (FMP)/NeuroCure Cluster of Excellence, Berlin, Germany, Mail: ponomarenko@fmp-berlin.de

Tatiana Korotkova, The Max Planck Institute for Metabolism Research, Cologne, Germany; Behavioural Neurodynamics Group, Leibniz Institute for Molecular Pharmacology (FMP)/NeuroCure Cluster of Excellence, Berlin, Germany, Mail: tatiana.korotkova@sf.mpg.de

ment of these neuronal populations in behavior has been further revealed by ablation, opto- and chemogenetic manipulation and readouts of neuronal activity. Recent physiological and genetic manipulations of hypothalamic neuronal populations, including pro-opiomelanocortin (POMC), MCH, Agouti-related protein (AGRP) and orexins, vesicular GABA transporter-expressing (VGAT) cells, and their connections within and outside hypothalamus have led to further elaboration of the models of neural circuits, which enable feeding, foraging and vigilance state control (reviewed in (Bonnavion et al., 2016)).

Innate behaviors are conserved across species, their monitoring allows straightforward experimental designs in mice, where most molecular biological tools are available. Their application for brain-behavior analysis is further facilitated by links of specific behaviors to genetically distinct populations of hypothalamic neurons. At the same time, studies of innate behaviors pose a unique set of challenges, leading to new research horizons. Firstly, unlike other basal ganglia and cortical areas, hypothalamic connectivity has been only recently revealed and is still being elaborated using genetic anatomical tools. Secondly, data about intrinsic dynamics of hypothalamic networks *in vivo* are largely unavailable. Thirdly, since innate behaviors and their coordination are crucial for survival, their specific phases, i.e. initiation, execution and termination, eventually not only satisfy homeostatic needs, but are also tightly adjusted to a variety of environmental stimuli. For instance, initiation of feeding includes food approach, which can be more or less exploratory, depending on the familiarity of food locations in the environment. This involves prior associative learning and retrieval of information encoded by multiple forebrain regions involved in cognition. Similarly, termination of feeding by ventral striatal inputs to the lateral hypothalamus is a classic example of a top-down sentinel control, which terminates ingestion depending on environmental threats (O'Connor et al., 2015; Kelley et al., 2005). Embedding of innate patterns into complex adaptive behaviors involves function-specific readout of network dynamics, operating in other forebrain regions, by the lateral hypothalamus (Carus-Cadavieco et al., 2017).

Manipulation and monitoring of neural circuits

Recent progress in several technologies, including optogenetics, chemogenetics, Ca²⁺ imaging and multisite high-density neuronal recordings in behaving mice have

enabled readout of activity of multiple cells in hypothalamus in behaving animals, as well as identification and manipulation of defined neuronal populations and their projections with high temporal resolution. The development and implementation of genetically encoded Ca²⁺ indicators, such as GCaMP, which emit fluorescent signal upon Ca²⁺ binding, allows optical monitoring of changes in intracellular Ca²⁺ concentrations, associated with fluctuations of neuronal activity. Implanting a microendoscopic lens (gradient-refractive-index (GRIN) lenses attached on either end of a relay lens) further enables simultaneous visualization of multiple single cells (Ziv et al., 2013) even in deep brain regions (Resendez et al., 2016). Electrophysiological recordings in behaving mice allow directly measuring of neuronal activity at high temporal resolution and collecting high yields of recorded cells using movable multisite electrodes which dimensions compare to a size of a neuron. Multitrodes (e.g. tetrodes and silicon probes) enable to better distinguish neurons in close proximity to each other, using a principle of triangulation (McNaughton et al., 1983; Buzsaki et al., 2015). The electrodes may be mounted on a microdrive, implanted and gradually advanced during several weeks of recordings to maximize number of neurons recorded.

The combination of electrophysiological recordings in behaving mice with optogenetics enables identification of cells of interest, since these cells respond to a laser pulse with a short latency, and may have their spontaneous activity monitored. Control of neuronal activity using excitatory or inhibitory opsins (light-sensitive channels or pumps) (Boyden et al., 2005; Wietek et al., 2014; Gunaydin et al., 2010; Zhang et al., 2007) further permits study of the causal role of a particular cell group. To target cell groups selectively, Cre-dependent opsins are introduced in a brain region of interest in Cre-recombinase driver mouse lines (Tye and Deisseroth, 2012). By combining monitoring of neuronal activity and rhythmic optogenetic stimulation of brain regions and cells, directly involved in the generation of network oscillations in particular brain circuits, mechanisms and causal role of synchronization across behaviors can be investigated (Buzsaki et al., 2015; Bender et al., 2015; Yamamoto et al., 2014; Dupont et al., 2006; Draguhn et al., 1998; Wulff et al., 2009; Korotkova et al., 2010; Behrens et al., 2005; Korotkova and Ponomarenko, 2017). Readout of neuronal activity in a circuit in behaving animals prior to optogenetic manipulations allows establish a correlative link between specific behaviors and changes in neuronal activity. Subsequent optogenetic manipulation of the same circuit enables to study whether this relationship is causal. Finally, simultaneous readout of optogenetically induced changes of neuronal activity

ensures that protocols chosen for optogenetic manipulations recapitulate physiological patterns of neuronal activity.

Broad capabilities of neural network manipulation and monitoring can be optimally exploited when experimental designs, preparations and data analysis are well tailored to questions in focus. The choice of an optical actuator depends on a time scale of neuronal dynamics and on an investigated functional output, which can be matched to photocurrent parameters of opsins, ranging from ultrafast variants (Wietek et al., 2014; Gunaydin et al., 2010; Berndt et al., 2014) to step-function opsins featuring steady activation (Yizhar et al., 2011). Opto- and chemogenetic inhibition are further examples of tools optimal for brief and temporally discrete vs. more prolonged behavioral read-outs, respectively, like food seeking vs. food intake (Stachniak et al., 2014). Anatomical and cell-type specificity of optogenetic stimulation is defined to a large extent by features of Cre driver mouse lines and/or viral promoters used to drive opsin expression, by viral serotypes and titers as well as by injection techniques which together influence volume of the transduced brain tissue. Reliable protocols have been established for major neuronal types and their efficacy has been demonstrated by many reports (reviewed in (Lerner et al., 2016; Grunemann and Luthi, 2015)). Mice which express the same fluorophore (e.g. YFP) in same brain regions, and receive the same light stimulation are used to control for effects of light exposure and local heating on behavior and neuronal activity. In the following parts we will summarize recent studies showing functions of LH neurons in innate behaviors.

Causal role of orexin-, MCH- and VGAT-expressing LH neurons in regulation of sleep and wakefulness

Each of these three non-overlapping (Jennings et al., 2015) LH populations has a unique role in regulation of sleep (Fig. 1). Administration of orexins/hypocretins activates aminergic arousal-related nuclei (Brown et al., 2002; Eriksson et al., 2001; Korotkova et al., 2003; Bourgin et al., 2000) and induces arousal (Saper et al., 2010), whereas disturbances of orexin system due to mutations causes narcolepsy both in humans and animals (Kilduff and Peyron, 2000). Electrophysiological recordings of various LH cells (GABA-, orexin-, and MCH-expressing) showed that each of these subgroups exhibit a characteristic state-de-

pendent activity across sleep-wake cycle. Firing rate of orexin-expressing neurons is highest during active waking, and lowest during non-REM and REM sleep (Lee et al., 2005; Mileykovskiy et al., 2005). Optogenetic activation of orexin neurons increases the probability of waking from non-REM sleep as well as from REM sleep (Adamantidis et al., 2007).

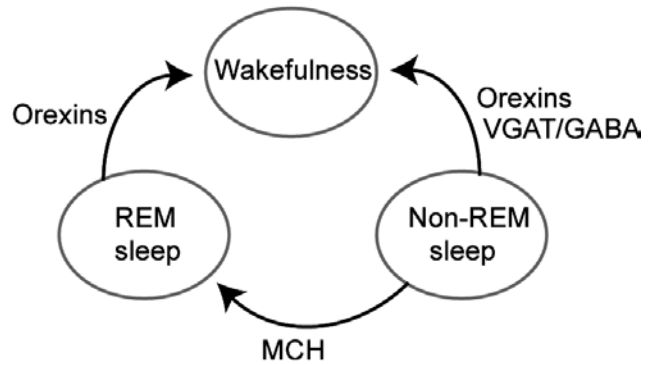


Fig. 1: Scheme illustrating effects of wake-active orexin, wake transitions-active VGAT/GABA and sleep-active MCH cell groups on transitions between non-REM sleep, REM sleep, and wakefulness.

VGAT (vesicular GABA transporter)-expressing LH GABA (VGAT/GABA) cells also change their activity across sleep-wake cycle. We optogenetically identified these cells using opsin expression in VGAT-Cre mice and found that they show a transient increase of firing rate during transitions from non-REM sleep to wakefulness (Herrera et al., 2016). In accordance with this finding, optical stimulation during non-REM sleep induced a rapid transition to wakefulness, stronger stimulation led to faster transitions. The waking upon VGAT/GABA LH cells activation occurred faster than upon activation of orexin-expressing LH cells (Adamantidis et al., 2007). The behavioral response was selective for non-REM sleep state, optogenetic activation of LH VGAT/GABA neurons during REM sleep did not lead to waking, suggesting that LH VGAT/GABA cells are part of neuronal circuit selectively modulating transitions from non-REM. Non-REM sleep differs from REM sleep in a number of crucial features (see (Brown et al., 2012) for extensive review), and these stages of sleep are controlled by different neuronal circuits (Saper et al., 2010; Lee and Dan, 2012). In accordance with effects of selective optogenetic activation, a more prolonged, chemogenetic, activation of LH VGAT/GABA cells, using the excitatory DREADDs (designer receptors exclusively activated by a designer drug (DREADD), (Armbruster et al., 2007)), promoted wakefulness, whereas chemogenetic inhibition increased sleep (Venner et al., 2016).

LH VGAT/GABA cells project to multiple sleep-related regions, including locus coeruleus, dorsal thalamus (Herrera et al., 2016) and ventral lateral preoptic area (VLPO) (Venner et al., 2016). Further, LH VGAT/GABA neurons massively project to the reticular thalamic nucleus (RTN) – an inhibitory nucleus innervating multiple thalamic nuclei. Optogenetic stimulation of LH GABA terminals in the RTN during non-REM sleep induced a rapid transition to wakefulness, thus reproducing sleep wake transitions upon activation of LH VGAT/GABA cells bodies. To characterize changes of RTN activity upon sleep-wake transitions, we recorded their firing across sleep-wake cycle. We found that the majority of TRN cells displayed state-dependent activity: the variability of their firing was lower (i.e. cells fired more regularly) during spontaneous waking than during non-REM sleep. Optical stimulation of LH VGAT/GABA-TRN GABA projections replicated these state-dependent changes of firing variability in RTN cells (Herrera et al., 2016). Further, optogenetic inhibition of this pathway prolonged the duration of non-REM sleep, showing the necessity of LH GABA-RTN pathway for normal transitions to wakefulness.

Classical models suggested LH to be an “arousal” center while preoptic area since studies of von Economo and Nauta (1946) considered to be a “sleep center”, as its lesions produced insomnia. Accordingly, sleep-active neurons were identified both in inhibitory neurons in VLPO and the median preoptic area, reviewed in (Saper et al., 2010). However, recent studies showed that LH also contains sleep-active neurons. MCH-expressing cells exhibited increased activity during REM sleep compared to non-REM sleep and were least active during wakefulness (Jones and Hassani, 2013). MCH administration in rats caused hypersomnia (Verret et al., 2003), while the MCH-R1 antagonist promoted wakefulness (Ahnaou et al., 2008). In agreement, ablation of MCH neurons by cell-specific expression of diphtheria toxin A increased wakefulness and decreased non-REM sleep duration (Tsunematsu et al., 2014). Optogenetic activation of MCH neurons extended the duration of REM sleep episodes, induced transitions from non-REM to REM sleep (Jego et al., 2013) and increased REM sleep time while decreased non-REM sleep time (Tsunematsu et al., 2014). A 24-hours optogenetic stimulation of MCH cells hastened sleep onset, reduced length of wake episodes and increased total time in non-REM and REM sleep (Konadhode et al., 2013). Another possible sleep-promoting population in LH are LH GABA cells, expressing the long form of the leptin receptor b (LepRb). Selective optogenetic stimulation of these cells led to a significant increase of latency to wake (Herrera et al., 2016). Thus, orexins-, MCH- and VGAT/GABA-express-

ing LH cells selectively regulate particular phases of sleep: orexins and VGAT being wake promoting, and MCH and LH LepRB- sleep-promoting.

Multifaceted mechanisms of feeding behavior

Changes of VGAT/GABA-, orexin- and MCH-expressing LH neurons’ activity also influence feeding behavior. Optogenetic stimulation of LH VGAT/GABA neurons promotes voracious feeding while optogenetic inhibition of these cells reduces feeding even in food-deprived mice (Jennings et al., 2015). Similarly, selective activation of LH VGAT/GABA cells, projecting to the ventral tegmental area (VTA), a reward-related brain region, which is a major source of dopamine, leads to increase of sucrose-licking (Nieh et al., 2015), suggesting that reward system is involved in LH VGAT/GABA cells-mediated effects on feeding. Another pathway through which effects of LH VGAT/GABA cells may be mediated, are LH VGAT/GABA projections to hypothalamic paraventricular nucleus, since selective optogenetic stimulation of this pathway promotes feeding (Wu et al., 2015). Further, stimulation of LH VGAT/GABA at cells at different frequencies elicits differential effects on feeding and reward (Barbano et al., 2016), which might be explained by selective, frequency-dependent release of neuropeptides (Stuber and Wise, 2016), described also for other neurons (Schone and Burdakov, 2012). Interestingly, activation of LepRB-expressing LH cells, which also express GABA, shows an opposite effect to the activation of whole VGAT/GABA population, namely decreased feeding (Leininger et al., 2009). This suggests that LH VGAT/GABA cell group actually comprises several populations with distinct functions depending on co-expressing peptides or differential connections.

The role of orexins in feeding seems to be more multidirectional. Their administration stimulates eating (Inutsuka et al., 2014), and orexin cells are activated during hunger (Diano et al., 2003). Activity of orexin cell population, measured by fiber photometry, decreased within milliseconds after eating onset, and remained decreased during eating, in hungry as well as in satiated mice (Gonzalez et al., 2016), suggesting that orexin neurons might signal hunger till food becomes available. At the same time, chronic inactivation of orexin cells by cell-specific expression of diphtheria toxin A induced increased feeding (Gonzalez et al., 2016). Since disturbances of orexin system lead to narcolepsy, which is often accompanied by overweight, it could be suggested that normal patterns

and timing of sleep are important for feeding behavior, while typical for narcolepsy disturbed sleep timing, e.g. increased periods of arousal at times when mice eat most, lead to disturbed feeding behavior and obesity.

MCH system is also feeding-promoting, although its effects on feeding are more mild than actions of LH VGAT/GABA cells. MCH administration increases feeding, and levels of MCH mRNA increase during hunger (Qu et al., 1996). MCH knockout mice eat less and are more sensitive to starvation, showing greater weight loss and mortality, in contrast to littermates, even after a short fasting period (Shimada et al., 1998). Deletion of MCH receptor 1 disrupts overeating in the presence of food cues (Sherwood et al., 2015). Mice lacking MCH neurons show a reduced preference for sucrose over the artificial sweetener sucralose, compared to normal mice, and they release less dopamine than control mice during sucrose consumption. Finally, optogenetic stimulation of MCH neurons reverses natural preference for sucrose over sucralose (Domingos et al., 2013) suggesting that MCH neurons participate in sensing the nutritional value of sugar.

Feeding is also regulated by multiple extra-LH inputs (Fig. 2). First, feeding-promoting hypothalamic nuclei send projections onto LH. Optogenetic stimulation of projections of AGRP-expressing cells, located in arcuate nucleus (Betley et al., 2013), elicits feeding. Second, several extrahypothalamic inputs selectively regulate feeding (for review see e.g. (Bonnavion et al., 2016; Stuber and Wise, 2016). Bed nucleus of the stria terminalis, a region regulating various components of anxiety (Kim et al., 2013), sends inhibitory projections onto glutamatergic (VGlut2-expressing) LH cells, and its stimulation increases feeding (as does inhibition of VGlut cells) (Jennings et al., 2013). In contrast, a top-down input from NAcc shell neurons onto LH VGAT/GABA cells abruptly stop ongoing feeding (O'Connor et al., 2015; Kelley et al., 2005). Synchronization of LH inputs interacts with intrinsic LH activity as indicated by the role of the inhibitory input from the lateral septum (LS). Gamma oscillatory activity of LS projections, coordinated with gamma oscillations in LH, makes LH neurons with different feeding-related activity fire at distinct oscillation phases. The separate signaling by these LH populations is associated with changes of their firing rates, opposite to changes observed during feeding-inducing optostimulation of LH VGAT/GABA cells. The gamma-rhythmic input to LH from somatostatin-positive LS cells elicits food approach without affecting food intake (Carus-Cadavieco et al., 2017). Thus, multiple groups of LH neurons as well as inputs onto those cells selectively and complementary regulate various aspects of feeding behavior.

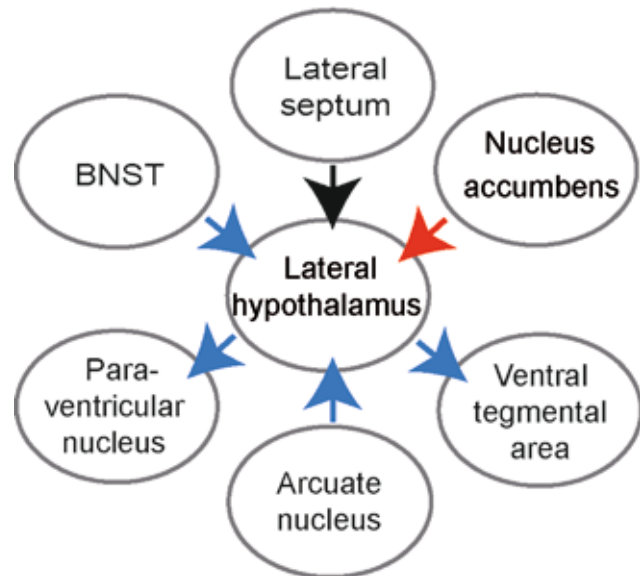


Fig. 2: Scheme showing effects of LH inputs and outputs on feeding. Blue arrows: activation of a given pathway increases feeding, red arrow: activation of a pathway decreases feeding; black arrow: activation elicits food approach. BNST – Bed nucleus of the stria terminalis.

Oscillatory top-down signals and role of LH in locomotion

Eating disorders are often accompanied by changes in locomotor activity: about 80% of anorexia nervosa patients engaging in compulsive, excessive exercise (Davis et al., 1997). Rodents also display hyperactivity after food restriction, so-called activity-based anorexia (ABA): rats on a restricted diet profoundly increase activity in a running wheel (Routtenberg and Kuznesof, 1967; Adan et al., 2011). From classical electrical stimulation studies it is known that stimulation of LH induces locomotion, and can induce walking-like behavior even in anaesthetized rats (Sinnamon, 1993). We found that the majority of recorded LH neurons, including GABA cells, displayed locomotion-dependent firing: they increased discharge during initiation of locomotion and maintained increased firing during spontaneous running (Bender et al., 2015). As a part of the diencephalic locomotor region, LH is connected with midbrain and brain stem locomotor circuits and upstream forebrain regions (Sinnamon, 1993), which can provide LH with experience-dependent interpretation of sensory inputs.

A conceptual framework, helping to study regulation of innate behaviors, has been proposed by Swanson based on investigations of hypothalamic connections (Risold

and Swanson, 1996). Behavioral control columns comprise dedicated behavioral systems of hypothalamus together with their cortical and basal ganglia input regions. Rostrally to premammillary nuclei, this system is involved in ingestive, reproductive, and defensive behaviors, while more caudal parts drive exploratory behavior. Upstream, an important interface between hypothalamus and cortical regions is the lateral septal nucleus (LS). LS is anatomically and functionally distinct from the medial septum, which projects to hippocampus and rhinal cortices in the medial temporal lobe and plays a key role in controlling timing of network activity in these areas. Medial septum has little if any connectivity with LS. The LS is the main source of forebrain inputs to hypothalamus, and the main subcortical output area of hippocampus (Fig. 3). In the rat, each pyramidal cell in the CA3 area and most of CA1 pyramidal cells project to LS, additionally to projections to the entorhinal cortex. There is a strict topographical mapping between hippocampus, LS and hypothalamus, i.e. hippocampal areas project to distinct portions of the LS and along the medio-lateral axis of hypothalamus (Risold and Swanson, 1996). These connections provide basis for behavioral control columns, routing hippocampal signals to hypothalamic regions, involved in feeding, locomotion, arousal and other innate behaviors. Our group has recently investigated information processing and some of the physiological functions mediated by cortico-hypothalamic circuits.

When animals or humans find themselves in a specific location in the environment, a place cell in the hippocampus becomes active. This brain navigation system signals each spatial position by activating relatively few place cells and, together with a grid cell network of the medial entorhinal cortex, is a fine-tuned dynamic machinery which follows its own rhythm. Rhythmic ups and downs in the activity of a large number of place cells during running occur 5 to 10 times per second, making activity of cells and electrical signals recorded from hippocampus oscillate with an impressive regularity of the so called theta oscillation. Since their discovery almost 80 years ago (Jung, 1938) theta oscillations have been implicated in communication of hippocampus with cortical and subcortical regions during spatial navigation and memory processing (reviewed by (Buzsaki and Moser, 2013; Seidenbecher et al., 2003; Stempel et al., 2016; Bikbaev and Manahan-Vaughan, 2008; Sirota et al., 2008)), motivational aspects of running, and in behavioral control of complex voluntary movements, including locomotion (Grastyan et al., 1965; Vanderwolf, 1969). Studies using electrophysiological monitoring, lesions or electrical

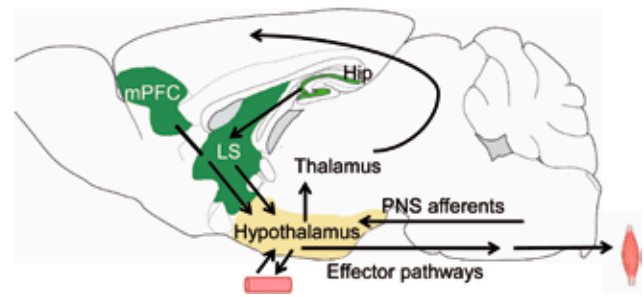


Fig. 3: Circuit diagram showing inputs to hypothalamus from medial prefrontal cortex (mPFC) and hippocampus (Hip), routed via lateral septum (LS) as well as hypothalamic outputs to forebrain, brain stem and secretory effector pathways via hypophysis. PNS – peripheral nervous system. The mouse brain image was modified from (Paxinos und Franklin, 2001).

stimulation indicated, however, a complex relationship between theta oscillations and locomotion.

Our laboratory used optogenetics to gain dynamic control over brain networks that pace theta oscillations in hippocampus. Using viral gene transfer and a light-sensitive protein, Channelrhodopsin-2, we targeted projections from the main pacemaker of the theta rhythm, medial septum, to the hippocampus. This way, brain synchronization could be selectively manipulated by an implanted optic fiber and microelectrode assembly in behaving mice with high temporal precision (Bender et al., 2015). The optogenetic entrainment regularized theta oscillations, i.e. rendered their frequency constant and the magnitude more regular while other aspects of information processing, including rhythmic discharge of pyramidal cells and place fields features, remained unchanged. Optogenetic control of theta oscillations released them from a multitude of influences normally generated by the interplay of brain state and sensory inputs and therefore opened a way to answering long-standing questions about the impact of hippocampal theta rhythmic activity on behavior (Grastyan et al., 1965; Vanderwolf, 1969). As the oscillation in hippocampus was optogenetically regularized, mice changed the way they moved through environment: they moved slower and with a more constant speed depending on the experimentally adjusted regularity of theta oscillations (Fig. 4 A,B).

How can hippocampal theta oscillations influence locomotion, initiation and pattern of which are controlled by hierarchically organized hypothalamic, midbrain and brain stem regions? One can view brain oscillations as traffic lights, which signal when neurons can fire and when they must stay silent; more regular oscillations resemble temporally coordinated traffic lights repeated with regular intervals. Hence, during regular theta rhythm ac-

tivity of many traffic participants – populations of place cells – is more consistent over time. Does this activity affect outbound connections of hippocampus to the lateral septum and hypothalamus? We found that theta-periodic signals operate also downstream from hippocampus, in the LS: many cells in this brain region see and respond to “green” and “red” lights, switching on and off in synchrony with theta oscillations in the hippocampus. Thus swift transmission of neural signals along this route relies on theta oscillations, coordinated between hippocampus and LS.

Would mice move differently if the neural signal traffic in the hippocampus to LS pathway or downstream, from LS to lateral hypothalamus, is inhibited or stimulated? Inhibition of hippocampus to LS communication became possible applying “red light” protein switches (halorhodopsin, an inhibitory optogenetic tool) in the axons of hippocampal pyramidal cells in LS. The mouse’s speed did not react to manipulations with theta oscillations in the hippocampus when the outbound signalling from hippocampus to lateral septum was optogenetically blocked (Fig. C,D). Further, many cells in the lateral hypothalamus become more active when an animal starts running, and theta rhythmic stimulation of inhibitory LS-LH projections decreased running speed (Fig. 4 E,F). Thus, theta oscillations provide a natural physiological signal, which operates in hippocampus – LS – lateral hypothalamus pathway and supports rapid adjustments of exploratory behavior in response to changes of hippocampal, cognition-related dynamics.

Interestingly, earlier studies demonstrated that theta rhythmic activation of hippocampus – LS – ventral tegmental area pathway is sufficient for context-dependent reinstatement of reward seeking (Luo et al., 2011). These findings highlight a prospective on theta oscillations, complementary to their role as a global clock signal, organizing encoding of spatial and, more generally, behavioral sequences. Indeed, theta synchronization operates at time scales potentially relevant for multiple brain functions. While an animal’s path is signalled by place cells within single theta cycles, variations of theta synchronization at a slower scale (up to seconds) provide feedback from hippocampus to subcortical networks during locomotion and adjust its pattern. Since activity of place cells reflects animal experience, participation of pyramidal cells in synchronized ensembles can change depending on ongoing sensory input and thus determine spatiotemporal pattern of the oscillatory output (Bahner et al., 2011; Denker et al., 2011).

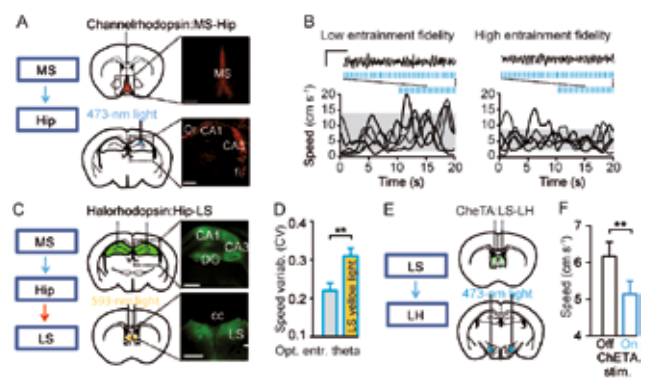


Fig. 4: Regulation of locomotion via hippocampus-lateral septum-lateral hypothalamus pathway by theta oscillations. **A.** Optogenetic control of theta oscillations in behaving mice. Injections of Cre-dependent ChR2 in medial septum (MS) of parvalbumin-Cre mice and light-induced stimulation of MS-hippocampus (Hip) projections. Expression of ChR2.tdTomato: neuronal somata in MS and axons in Hip. Scale bars: 500 μm (left), 50 μm (right). **B.** Representative local field potential signals, recorded from hippocampus, before and after the onset of stimulation (7Hz) with a low (<0.3; left) or high (>0.8; right) theta oscillations entrainment fidelity, grey shadows mark 10-90% ranges of speed distributions during stimulation, blue lines mark optostimulation. Scale bars: 1 s, 2 mV. Note that efficiently controlled theta oscillations are accompanied by reduced speed variability. **C.** Left: Scheme of experimental design for simultaneous optogenetic entrainment of theta oscillations in Hip and inhibition of hippocampal outputs to LS. Right: Injections and expression of halorhodopsin (eNpHR3.0) in hippocampal pyramidal cells (top), axonal immunofluorescence in LS; bilateral optic fibers implantation for light-induced inhibition of Hip-LS projections (right). Scale bars: 500 μm (left), 50 μm (right). **D.** Reduction of speed variability during optogenetic theta entrainment was prevented by simultaneous LS yellow light (593 nm) delivery (yellow bar, $p=0.007$, $N=8$ mice). **E.** Targeting of ChETA, a faster version of channelrhodopsin (Gunaydin et al., 2010) to GABAergic cells in lateral septum (LS) mice and light-induced stimulation of LS_{GABA}-LH projections. **F.** Optogenetic theta-frequency activation of LS-LH pathway decreases running speed ($P=0.003$, $N=7$ mice). Modified from (Bender et al., 2015).

Outlook

The results reviewed here suggest that innate behaviors provide a good model for functional investigation of neural circuits using a broad repertoire of genetic manipulation and physiological monitoring techniques in mice. Thanks to the integration of the core circuit for innate behaviors – hypothalamus – with sensory and associative cortices as well as basal ganglia, brain dynamics adaptively governing foraging, ingestion, vigilance state and other innate patterns can now be studied with high temporal resolution and anatomical specificity. These studies rely on quickly accumulating knowledge about connections be-

tween chemically and anatomically distinct classes of hypothalamic neurons as well as on anatomical mapping of their extrahypothalamic afferents and efferents. Further, investigation of intrinsic responses of hypothalamic cells to metabolic and hormonal signals together with recording and manipulation of their activity *in vivo* will provide detailed mechanistic information about hypothalamic integration. Future research will also address how hypothalamic networks read out information from upstream forebrain regions, providing new clues about a common language used by evolutionarily conserved subcortical and computationally advanced cortical networks (Gray and Singer, 1989; Yang et al., 2009; Herz et al., 2006). This will help understand organization of motivation behind exploratory stages of feeding, often executed in advance of nutritional deficits. Alterations of these processes highlight core symptoms of eating disorders and investigation of these circuits will lead to novel pathogenesis – oriented treatment strategies.

Acknowledgements: We thank Franziska Bender for her comments on the manuscript and for its translating into German language, and Constance Holman for her comments on the manuscript. This work was supported by the Deutsche Forschungsgemeinschaft (DFG; SPP1665, AP; Exc 257 NeuroCure, TK and AP), The German-Israeli Foundation for Scientific Research and Development (GIF; I-1326-421.13/2015, TK) and The Human Frontier Science Program (HFSP; RGY0076/2012, TK).

References

- Adamantidis, A.R., et al. (2007). Neural substrates of awakening probed with optogenetic control of hypocretin neurons. *Nature*. 450(7168): p. 420–4.
- Adan, R.A., et al. (2011). Neurobiology driving hyperactivity in activity-based anorexia. *Curr Top Behav Neurosci*. 6: p. 229–50.
- Ahnaou, A., et al. (2008). Blocking melanin-concentrating hormone MCH1 receptor affects rat sleep-wake architecture. *Eur J Pharmacol*. 579(1–3): p. 177–88.
- Armbruster, B.N., et al. (2007). Evolving the lock to fit the key to create a family of G protein-coupled receptors potently activated by an inert ligand. *Proc. Natl. Acad. Sci. U.S.A.* 104(12): p. 5163–8.
- Bahner, F., et al. (2011). Cellular correlate of assembly formation in oscillating hippocampal networks *in vitro*. *Proc. Natl. Acad. Sci. U.S.A.* 108(35): p. E607–16.
- Barbano, M.F., et al. (2016). Feeding and Reward Are Differentially Induced by Activating GABAergic Lateral Hypothalamic Projections to VTA. *J Neurosci*. 36(10): p. 2975–85.
- Behrens, C.J., et al. (2005). Induction of sharp wave-ripple complexes *in vitro* and reorganization of hippocampal networks. *Nat Neurosci*. 8(11): p. 1560–7.
- Bender, F., et al. (2015). Theta oscillations regulate the speed of locomotion via a hippocampus to lateral septum pathway. *Nat Commun*. 6: p. 8521.
- Berndt, A., et al. (2014). Structure-guided transformation of channelrhodopsin into a light-activated chloride channel. *Science*. 344(6182): p. 420–4.
- Berridge, K.C. (2004). Motivation concepts in behavioral neuroscience. *Physiol Behav*. 81(2): p. 179–209.
- Betley, J.N., et al. (2013). Parallel, redundant circuit organization for homeostatic control of feeding behavior. *Cell*. 155(6): p. 1337–50.
- Bikbaev, A. and D. Manahan-Vaughan (2008). Relationship of hippocampal theta and gamma oscillations to potentiation of synaptic transmission. *Front Neurosci*. 2(1): p. 56–63.
- Bonnayon, P., et al. (2016). Hubs and spokes of the lateral hypothalamus: cell types, circuits and behaviour. *J Physiol*. 594(22): p. 6443–6462.
- Bourgin, P., et al. (2000). Hypocretin-1 modulates rapid eye movement sleep through activation of locus coeruleus neurons. *J Neurosci*. 20(20): p. 7760–5.
- Boyden, E.S., et al. (2005). Millisecond-timescale, genetically targeted optical control of neural activity. *Nat Neurosci*. 8(9): p. 1263–8.
- Broussard, J.L. and E. Van Cauter (2016). Disturbances of sleep and circadian rhythms: novel risk factors for obesity. *Curr Opin Endocrinol Diabetes Obes*. 23(5): p. 353–9.
- Brown, R.E., et al. (2002). Convergent excitation of dorsal raphe serotonin neurons by multiple arousal systems (orexin/hypocretin, histamine and noradrenaline). *J Neurosci*. 22(20): p. 8850–9.
- Brown, R.E., et al. (2012). Control of sleep and wakefulness. *Physiol Rev*. 92(3): p. 1087–187.
- Buzsaki, G. and E.I. Moser (2013). Memory, navigation and theta rhythm in the hippocampal-entorhinal system. *Nat Neurosci*. 16(2): p. 130–8.
- Buzsaki, G., et al. (2015). Tools for probing local circuits: high-density silicon probes combined with optogenetics. *Neuron*. 86(1): p. 92–105.
- Carus-Cadavieco, M., Gorbati, M., Ye, L., Bender, F., van der Veldt, S., Kosse, C., Börgers, C., Lee, S.Y., Ramakrishnan, C., Hu, Y., Denisova, N., Ramm, F., Volitaki, E., Burdakov, D., Deisseroth, K., Ponomarenko, A., Korotkova, T (2017). Gamma oscillations organize top-down signalling to hypothalamus and enable food seeking. *Nature* 542 (7640): p. 232–236.
- Davis, C., et al. (1997). The prevalence of high-level exercise in the eating disorders: etiological implications. *Compr Psychiatry*. 38(6): p. 321–6.
- Denker, M., et al. (2011). The local field potential reflects surplus spike synchrony. *Cereb Cortex*. 21(12): p. 2681–95.
- Diano, S., et al. (2003). Fasting activates the nonhuman primate hypocretin (orexin) system and its postsynaptic targets. *Endocrinology*. 144(9): p. 3774–8.
- Domingos, A.I., et al. (2013). Hypothalamic melanin concentrating hormone neurons communicate the nutrient value of sugar. *Elife*. 2: p. e01462.

- Draguhn, A., et al. (1998). Electrical coupling underlies high-frequency oscillations in the hippocampus in vitro. *Nature*. 394(6689): p. 189–92.
- Dupont, E., et al. (2006). Rapid developmental switch in the mechanisms driving early cortical columnar networks. *Nature*. 439(7072): p. 79–83.
- Eriksson, K.S., et al. (2001). Orexin/hypocretin excites the histaminergic neurons of the tuberomammillary nucleus. *J Neurosci*. 21(23): p. 9273–9.
- Gonzalez, J.A., et al. (2016). Inhibitory Interplay between Orexin Neurons and Eating. *Curr Biol*. 26(18): p. 2486–91.
- Grastyan, E., et al. (1965). Hypothalamic Motivational Processes as Reflected by their Hippocampal Electrical Correlates. *Science*. 149(3679): p. 91–3.
- Gray, C.M. and W. Singer (1989). Stimulus-specific neuronal oscillations in orientation columns of cat visual cortex. *Proc. Natl. Acad. Sci. U.S.A.* 86(5): p. 1698–702.
- Grundemann, J. and A. Luthi (2015). Ensemble coding in amygdala circuits for associative learning. *Curr Opin Neurobiol*. 35: p. 200–6.
- Gunaydin, L.A., et al., Ultrafast optogenetic control. *Nat Neurosci*, (2010). 13(3): p. 387–92.
- Herrera, C.G., et al. (2016). Hypothalamic feedforward inhibition of thalamocortical network controls arousal and consciousness. *Nat Neurosci*. 19(2): p. 290–8.
- Herz, A.V., et al. (2006). Modeling single-neuron dynamics and computations: a balance of detail and abstraction. *Science*. 314(5796): p. 80–5.
- Inutsuka, A., et al. (2014). Concurrent and robust regulation of feeding behaviors and metabolism by orexin neurons. *Neuropharmacology*. 85: p. 451–60.
- Jego, S., et al. (2013). Optogenetic identification of a rapid eye movement sleep modulatory circuit in the hypothalamus. *Nat Neurosci*. 16(11): p. 1637–43.
- Jennings, J.H., et al. (2013). The inhibitory circuit architecture of the lateral hypothalamus orchestrates feeding. *Science*. 341(6153): p. 1517–21.
- Jennings, J.H., et al. (2015). Visualizing hypothalamic network dynamics for appetitive and consummatory behaviors. *Cell*. 160(3): p. 516–27.
- Jones, B.E. and O.K. Hassani (2013). The role of Hcrt/Orx and MCH neurons in sleep-wake state regulation. *Sleep*. 36(12): p. 1769–72.
- Jung R., K.A. E. (1938). Eine Methodik der Ableitung lokalisierter Potentialschwankungen aus subcorticalen Hirngebieten. *European Archives of Psychiatry and Clinical Neuroscience*. 109(1): p. 1–30.
- Kaye, W.H., J.L. Fudge, and M. Paulus (2009). New insights into symptoms and neurocircuit function of anorexia nervosa. *Nat Rev Neurosci*. 10(8): p. 573–84.
- Kelley, A. E., et al. (2005). Corticostriatal-hypothalamic circuitry and food motivation: integration of energy, action and reward. *Physiol Behav*. 86(5): p. 773–95.
- Kilduff, T.S. and C. Peyron (2000). The hypocretin/orexin ligand-receptor system: implications for sleep and sleep disorders. *Trends Neurosci*. 23(8): p. 359–65.
- Kim, S.Y., et al. (2013). Diverging neural pathways assemble a behavioural state from separable features in anxiety. *Nature*. 496(7444): p. 219–23.
- Konadhode, R.R., et al. (2013). Optogenetic stimulation of MCH neurons increases sleep. *J Neurosci*. 33(25): p. 10257–63.
- Korotkova, T., et al. (2010). NMDA receptor ablation on parvalbumin-positive interneurons impairs hippocampal synchrony, spatial representations, and working memory. *Neuron*. 68(3): p. 557–69.
- Korotkova, T.M., et al. (2003). Excitation of ventral tegmental area dopaminergic and nondopaminergic neurons by orexins/hypocretins. *J Neurosci*. 23(1): p. 7–11.
- Korotkova, T., Ponomarenko A. (2017). In *In Vivo Neuropharmacology and Neurophysiology*, P. A., Editor. Springer: New York: p. 67–88.
- Lee, M.G., O.K. Hassani, and B.E. Jones (2005). Discharge of identified orexin/hypocretin neurons across the sleep-waking cycle. *J Neurosci*. 25(28): p. 6716–20.
- Lee, S.H. and Y. Dan (2012). Neuromodulation of brain states. *Neuron*. 76(1): p. 209–22.
- Leininger, G.M., et al. (2009). Leptin acts via leptin receptor-expressing lateral hypothalamic neurons to modulate the mesolimbic dopamine system and suppress feeding. *Cell Metab*. 10(2): p. 89–98.
- Lerner, T.N., L. Ye, and K. Deisseroth (2016). Communication in Neural Circuits: Tools, Opportunities, and Challenges. *Cell*. 164(6): p. 1136–50.
- Li, J., Z. Hu, and L. de Lecea (2014). The hypocretins/orexins: integrators of multiple physiological functions. *Br J Pharmacol*. 171(2): p. 332–50.
- Lin, D., et al. (2011). Functional identification of an aggression locus in the mouse hypothalamus. *Nature*. 470(7333): p. 221–6.
- Luo, A.H., et al. (2011). Linking context with reward: a functional circuit from hippocampal CA3 to ventral tegmental area. *Science*. 333(6040): p. 353–7.
- McNaughton, B.L., J. O'Keefe, and C.A. Barnes (1983). The stereotrode: a new technique for simultaneous isolation of several single units in the central nervous system from multiple unit records. *J Neurosci Methods*. 8(4): p. 391–7.
- Mileykovskiy, B.Y., L.I. Kiyashchenko, and J.M. Siegel (2005). Behavioral correlates of activity in identified hypocretin/orexin neurons. *Neuron*. 46(5): p. 787–98.
- Morton, G.J., T.H. Meek, and M.W. Schwartz (2014). Neurobiology of food intake in health and disease. *Nat Rev Neurosci*. 15(6): p. 367–78.
- Nieh, E.H., et al. (2015). Decoding neural circuits that control compulsive sucrose seeking. *Cell*. 160(3): p. 528–41.
- O'Connor, E.C., et al. (2015). Accumbal D1R Neurons Projecting to Lateral Hypothalamus Authorize Feeding. *Neuron*. 88(3): p. 553–64.
- Paxinos, G. und Franklin, K. B. J. *The Mouse Brain in Stereotaxic Coordinates* (Elsevier Academic Press, 2001).
- Qu, D., et al. (1996). A role for melanin-concentrating hormone in the central regulation of feeding behaviour. *Nature*. 380(6571): p. 243–7.
- Resendez, S.L., et al. (2016). Visualization of cortical, subcortical and deep brain neural circuit dynamics during naturalistic mammalian behavior with head-mounted microscopes and chronically implanted lenses. *Nat Protoc*. 11(3): p. 566–97.
- Risold, P.Y. and L.W. Swanson (1996). Structural evidence for functional domains in the rat hippocampus. *Science*. 272(5267): p. 1484–6.

- Routtenberg, A. and A.W. Kuznesof (1967). Self-starvation of rats living in activity wheels on a restricted feeding schedule. *J Comp Physiol Psychol.* 64(3): p. 414–21.
- Saper, C.B., et al. (2010). Sleep state switching. *Neuron.* 68(6): p. 1023–42.
- Schone, C. and D. Burdakov (2012). Glutamate and GABA as rapid effectors of hypothalamic “peptidergic” neurons. *Front Behav Neurosci.* 6: p. 81.
- Seidenbecher, T., et al. (2003). Amygdalar and hippocampal theta rhythm synchronization during fear memory retrieval. *Science.* 301(5634): p. 846–50.
- Sherwood, A., et al. (2015). Deletion of Melanin Concentrating Hormone Receptor-1 disrupts overeating in the presence of food cues. *Physiol Behav.* 152(Pt B): p. 402–7.
- Shimada, M., et al. (1998). Mice lacking melanin-concentrating hormone are hypophagic and lean. *Nature.* 396(6712): p. 670–4.
- Sinamon, H.M. (1993). Preoptic and hypothalamic neurons and the initiation of locomotion in the anesthetized rat. *Prog Neurobiol.* 41(3): p. 323–44.
- Sirota, A., et al. (2008). Entrainment of neocortical neurons and gamma oscillations by the hippocampal theta rhythm. *Neuron.* 60(4): p. 683–97.
- Stachniak, T.J., A. Ghosh, and S.M. Sternson (2014). Chemogenetic synaptic silencing of neural circuits localizes a hypothalamus → midbrain pathway for feeding behavior. *Neuron.* 82(4): p. 797–808.
- Steculorum, S.M., et al. (2015). Hypothalamic UDP Increases in Obesity and Promotes Feeding via P2Y6-Dependent Activation of AgRP Neurons. *Cell.* 162(6): p. 1404–17.
- Steiger, A., et al. (2011). Ghrelin in mental health, sleep, memory. *Mol Cell Endocrinol.* 340(1): p. 88–96.
- Stempel, A.V., et al. (2016). Cannabinoid Type 2 Receptors Mediate a Cell Type-Specific Plasticity in the Hippocampus. *Neuron.* 90(4): p. 795–809.
- Stuber, G.D. and R.A. Wise (2016). Lateral hypothalamic circuits for feeding and reward. *Nat Neurosci.* 19(2): p. 198–205.
- Stellar, E. (1954). The physiology of motivation. *Psychol Rev.* 61(1): p. 5–22.
- Tsunematsu, T., et al. (2014). Optogenetic manipulation of activity and temporally controlled cell-specific ablation reveal a role for MCH neurons in sleep/wake regulation. *J Neurosci.* 34(20): p. 6896–909.
- Tye, K.M. and K. Deisseroth (2012). Optogenetic investigation of neural circuits underlying brain disease in animal models. *Nat Rev Neurosci.* 13(4): p. 251–66.
- Vanderwolf, C.H. (1969). Hippocampal electrical activity and voluntary movement in the rat. *Electroencephalogr Clin Neurophysiol.* 26(4): p. 407–18.
- Venner, A., et al. (2016). A Novel Population of Wake-Promoting GABAergic Neurons in the Ventral Lateral Hypothalamus. *Curr Biol.* 26(16): p. 2137–43.
- Verret, L., et al. (2003). A role of melanin-concentrating hormone producing neurons in the central regulation of paradoxical sleep. *BMC Neurosci.* 4: p. 19.
- Waterson, M.J. and T.L. Horvath (2015). Neuronal Regulation of Energy Homeostasis: Beyond the Hypothalamus and Feeding. *Cell Metab.* 22(6): p. 962–70.
- Wietek, J., et al. (2014). Conversion of channelrhodopsin into a light-gated chloride channel. *Science.* 344(6182): p. 409–12.
- Wulff, P., et al. (2009). Hippocampal theta rhythm and its coupling with gamma oscillations require fast inhibition onto parvalbumin-positive interneurons. *Proc. Natl. Acad. Sci. U.S.A.* 106(9): p. 3561–6.
- Wu, Z., et al. (2015). GABAergic projections from lateral hypothalamus to paraventricular hypothalamic nucleus promote feeding. *J Neurosci.* 35(8): p. 3312–8.
- Yamamoto, J., et al. (2014). Successful execution of working memory linked to synchronized high-frequency gamma oscillations. *Cell.* 157(4): p. 845–57.
- Yang, J.W., et al. (2009). Three patterns of oscillatory activity differentially synchronize developing neocortical networks in vivo. *J Neurosci.* 29(28): p. 9011–25.
- Yizhar, O., et al. (2011). Neocortical excitation/inhibition balance in information processing and social dysfunction. *Nature.* 477(7363): p. 171–8.
- Zhang, F., et al. (2007). Circuit-breakers: optical technologies for probing neural signals and systems. *Nat Rev Neurosci.* 8(8): p. 577–81.
- Ziv, Y., et al. (2013). Long-term dynamics of CA1 hippocampal place codes. *Nat Neurosci.* 16(3): p. 264–6.

Bionotes



Tatiana Korotkova

The Max Planck Institute for Metabolism Research, Cologne, Germany; Behavioural Neurodynamics Group, Leibniz Institute for Molecular Pharmacology (FMP)/NeuroCure Cluster of Excellence, Berlin, Germany
Mail: tatiana.korotkova@sf.mpg.de

Photo: Philipp Jester

Tatiana Korotkova studied biology with a focus on human and animal physiology in Lomonosov Moscow State University. During her Ph.D. in the lab of Prof. H.L. Haas in Düsseldorf she investigated actions of various hypothalamic neuropeptides on aminergic nuclei, particularly on dopaminergic system. As a postdoc in the lab of Prof. H. Monyer in Heidelberg, and later in a collaboration with Prof. T. J. Jentsch in Berlin she studied mechanisms of hippocampal network oscillations in behaving transgenic mice. Since 2012 T. Korotkova is a junior group leader at the Leibniz Institute of Molecular Pharmacology (FMP)/NeuroCure Cluster of Excellence in Berlin, since April 2017 – a Research group leader at the Max Planck Institute for Metabolism Research, Cologne, Germany. Her work focuses on functions of lateral hypothalamus in hunger and sleep. To unravel the roles of hypothalamic circuits in health and disease, she combines optogenetics with neuronal recordings in behaving mice. She was a holder of the DFG Graduate College 320 and Schering foundation research stipends, and was awarded the Junior Brain Prize by Lundbeck Foundation.



Alexey Ponomarenko

Behavioural Neurodynamics Group, Leibniz Institute for Molecular Pharmacology (FMP)/NeuroCure Cluster of Excellence, Berlin, Germany
Mail: ponomarenko@fmp-berlin.de

Alexey Ponomarenko studied biology with a focus on physiology of humans and animals in Lomonosov Moscow State University. During his Ph.D. with Prof. H.L. Haas in Düsseldorf he studied fast network oscillations in hippocampus and amygdala using electrophysiological recordings in behaving rats. He then learned *in vivo* stereotrode recordings in the laboratory of Prof. G. Buzsáki (Rutgers University, USA). During postdoctoral training with Prof. H. Monyer in Heidelberg and following joint studies with Prof. T.J. Jentsch in Berlin, he implemented neuronal recordings in genetic mouse models and studied network mechanisms of hippocampal oscillations and spatial representations. Since 2009 A. Ponomarenko leads a junior group at the FMP Institute/NeuroCure Cluster of Excellence in Berlin. He uses optogenetics and high-density electrophysiology to manipulate synchronization between cortical and subcortical regions and to explore its function in innate behaviors. He is a holder of Arthur A. Hancock Young Investigator Award in the European Histamine Research Society.

Übersichtsartikel

Eckart Altenmüller* und Shinichi Furuya

Apollos Fluch und Segen: Musizieren als Neuroplastizitätsmotor

DOI 10.1515/nf-2016-0054

Zusammenfassung: Musiker sind ein hervorragendes Modell, um die Plastizität des menschlichen Gehirns zu ergründen. Die Anforderungen an das Nervensystem sind beim Musizieren außerordentlich hoch und bieten ein einzigartig reiches multisensorisches und motorisches Erlebnis. Dieser Artikel resümiert den aktuellen Forschungsstand zu den Auswirkungen musikalischer Ausbildung auf Hirnfunktionen, neuronale Konnektivität und Gehirnstruktur. Als Erstes wird diskutiert, welche Faktoren die Plastizität im Gehirn von Musikern auslösen und fortwährend anregen. Dabei stellen wir die Hypothese auf, dass kontinuierliches zielorientiertes Üben, multisensorische motorische Integration und emotionale und soziale Belohnungen an diesen plastizitätsinduzierten Veränderungen des Gehirns beteiligt sind. Im Anschluss daran fassen wir kurz die Neuroanatomie und Neurophysiologie des Musizierens zusammen. Der folgende Abschnitt beschäftigt sich mit dem Zusammenhang von musikalischer Ausbildung und strukturellen Anpassungen der grauen und weißen Substanz im Gehirn. Wir diskutieren kritisch den Befund, dass strukturelle Veränderungen am häufigsten beobachtet wurden, wenn die musikalische Ausbildung nach dem siebten Lebensjahr begonnen wurde, wohingegen die funktionelle Optimierung effektiver vor diesem Zeitraum stattfindet. Danach widmen wir uns dem Verlust der feinmotorischen Kontrolle, der „Musikerdystonie“. Dieser Zustand ist durch maladaptive Plastizität des Gehirns bedingt. Wir schließen mit einer kurzen Zusammenfassung über die Rolle von Hirnplastizität, Metaplastizität

und maladaptiver Plastizität mit dem Erwerb und Verlust von musikalischer Expertise ab.

Schlüsselwörter: Musik; Hirnaktivierung; Hirnstruktur; Metaplastizität; Musikerdystonie

Einleitung: Musik machen als Plastizitätsmotor

Es steht außer Frage, dass Musik machen auf professioneller Ebene eine der anspruchsvollsten und faszinierendsten menschlichen Erfahrungen ist. Es beinhaltet die präzise Ausführung von sehr schnellen, in vielen Fällen enorm komplexen Bewegungsabläufen, welche strukturiert und mit kontinuierlicher auditiver, somatosensorischer und visueller Rückmeldung koordiniert werden müssen. Weiterhin erfordert es den Abruf von musikalischer, motorischer und multisensorischer Informationen aus dem Kurz- sowie Langzeitgedächtnis und beruht auf fortlaufender Planung der aktuellen Darbietung im Arbeitsgedächtnis. Die motorische Ausführung muss antizipiert, überwacht und nahezu in Echtzeit angepasst werden (Brown et al. 2015). Gleichzeitig sollte Musik ausdrucksvoll dargeboten werden, was einer Anreicherung der Darbietung mit angeborenen und kulturell erworbenen emotionalen Gesten bedarf.

Übung ist notwendig, um all diese Fähigkeiten zu entwickeln und diese komplexen Aufgaben auszuführen. Die einflussreichste Studie diesbezüglich wurde 1993 von Ericsson und Kollegen mit Studenten der Berliner Universität der Künste durchgeführt (Ericsson et al. 1993). Dabei berücksichtigten sie nicht nur die *Zeit, welche zum Üben investiert wurde*, sondern auch die *Qualität des Übens* und stellten ein Konzept des „zielgerichteten Übens“ als Voraussetzung für den Erwerb von exzellenten Fähigkeiten vor. Zielgerichtetes Üben („deliberate practice“) ist eine Kombination aus zielorientiertem, strukturiertem und engagiertem Üben mit Motivation, Anleitung und gezielter

***Korrespondenzautor:** Eckart Altenmüller, Hochschule für Musik, Theater und Medien Hannover, Institut für Musikphysiologie und Musikmedizin (IMMM), Emmichplatz 1, 30175 Hannover, Deutschland, Tel: +49-511-3100552, Fax: +49-511-3100557, Mail: eckart.altenmueller@hmtm-hannover.de, Web: <http://www.immm.hmtm-hannover.de>

Shinichi Furuya, Associate Researcher, SONY Computer Science Laboratory (SONY CSL), Tokyo, JAPAN, Tel: +49-511-3100552, Fax: +49-511-3100557, Mail: auditory.motor@gmail.com, Web: www.neuropiano.net

Aufmerksamkeit. Ericsson und Mitarbeiter argumentierten, dass ein bedeutender Unterschied zwischen professionellen und Amateurmusikern sowie im Allgemeinen zwischen mehr bzw. weniger erfolgreichen Musikschülern im Ausmaß von zielgerichtetem Üben liegt (Ericsson und Lehmann 1996). Außergewöhnlich begabte Musiker wenden daher ein weitaus höheres Maß an Anstrengung und Konzentration während ihres Übens auf als weniger begabte Musiker und planen und kontrollieren ihr Spiel mehr, indem sie ihre Aufmerksamkeit auf das zu übende Stück und dessen Verbesserungsmöglichkeiten lenken. Außerdem bauen sie sich oft ein soziales Netzwerk an Gleichgesinnten, häufig aus dem Familien- und Freundeskreis auf, die sie unterstützen.

Das Konzept des zielgerichteten Übens wurde verfeinert als klar wurde, dass nicht nur die *Dauer* des Übens, sondern auch der *Zeitpunkt im Leben*, zu dem intensives zielgerichtetes Üben begonnen wurde, als wichtige Variablen erkannt wurden. In der auditorischen Entwicklung zum Beispiel existieren sensitive Perioden – „Gelegenheitsfenster“ – für den Erwerb des sogenannten „absoluten Gehörs“. Der Ausdruck „absolutes Gehör“ beschreibt die Fähigkeit, einen Ton ohne Referenzton benennen zu können. Es kann als Spezialfall des auditorischen Langzeitgedächtnisses betrachtet werden und ist stark mit intensiver, frühkindlicher musikalischer Erfahrung, normalerweise vor dem siebten Lebensjahr, verknüpft (Baharloo et al. 1998; Miyazaki 1998; Sergeant 1968). Dennoch könnte eine genetische Prädisposition eine Rolle spielen, da das absolute Gehör in bestimmten ostasiatischen Bevölkerungsgruppen häufiger ist und zudem innerhalb einer Familie gehäuft auftreten kann (Baharloo et al. 2000; Gregersen et al. 2001). Im sensomotorischen Bereich führt frühes Üben vor dem siebten Lebensjahr zu optimierten und stabileren motorischen Abläufen (Furuya et al. 2014a) und zu kleineren, jedoch effizienteren neuronalen Netzwerken, verglichen mit Üben, das später im Leben begonnen wurde. Das bedeutet, dass für spezifische sensomotorische Fähigkeiten, wie zum Beispiel schnelle und unabhängige Fingerbewegungen, sensitive Perioden während der Entwicklung und Reifung des zentralen Nervensystems existieren, vergleichbar mit denen für auditorische und somatosensorische Fähigkeiten (Ragert et al. 2003).

Das Thema *Anlage versus Umwelt* beziehungsweise genetische Prädisposition versus Einflüsse aus der Umwelt und Erlernen musikalischer Fertigkeiten ist komplex, da der Erfolg des Lernens genetischer Variabilität unterliegt. Allgemeine Beobachtungen legen nahe, dass Lernerfolge trotz gleichen Lernumfangs nicht für alle Individuen gleich sind. Beweise dafür, dass prä-existente individuelle Unterschiede zum Lernerfolg beitragen, brachte

eine umfangreiche schwedische Zwillingsstudie, welche zeigte, dass Neigung zum Üben teilweise vererbt werden kann (Mosing et al. 2014). In einer Reihe von Studien untersuchten Schellenberg und Mitarbeiter den Anteil von kognitiven und persönlichkeitsbezogenen Variablen bei der musikalischen Ausbildung. Sie konnten zeigen, dass Jugendliche, die musizieren, besser bei kognitiven Tests abschneiden, Eltern mit besserer Bildung haben und sich selbst mit „offen für Erfahrungen“ in Persönlichkeits-tests beschreiben (Corrigall et al. 2013). In der Expertiseforschung häufen sich ebenso Ergebnisse, die darauf hinweisen, dass Lernerfolge zum Teil aufgrund von prä-existenten strukturellen oder funktionellen Merkmalen des Gehirns vorhersagbar sind (Herholz et al. 2015). Ein überzeugendes Beispiel von dysfunktioneller genetischer Prädisposition ist die kongenitale Amusie, eine vererbte Teilleistungsschwäche, die durch fehlende oder hochgradig eingeschränkte Wahrnehmung von Tonhöhen charakterisiert ist (Gingras et al. 2015). Im sensomotorischen Bereich hat die Musikerdystonie, der Verlust der motorischen Kontrolle von lang geübten Bewegungsabläufen beim Spielen eines Instrumentes, bei ungefähr einem Drittel aller betroffenen Musikern eine stark genetische Komponente (Schmidt et al. 2009).

Auf der anderen Seite bedarf es eindeutig der Übung, um musikalische Expertise zu erlangen. Eine große Anzahl von Studien konnte zeigen, dass die kumulative Lebensübezeit stark mit der Leistung bei musikalischen Aufgaben, aber auch mit Hirnfunktion und -struktur korreliert (Amunts et al. 1997; Bengtsson et al. 2005; Bermudez et al. 2008; Chen et al. 2008a; Oechslin et al. 2010). Zusammenfassend tragen sowohl genetisch determinierte Veranlagung als auch Erfahrung zu musikalischer Expertise bei und die relative Balance zwischen diesen beiden Faktoren mag sich in spezifischen Aspekten der vielen verschiedenen musikalischen Fähigkeiten unterscheiden. Weiterhin scheint es so zu sein, dass frühe sensitive Perioden existieren, in welchen musikalische Stimulierung bzw. musikalische Ausbildung erfolgen muss, um so den fruchtbaren Boden zu schaffen, um im späteren Leben eine herausragende Expertise zu entwickeln. Dieses wird am besten durch die *Gerüst-Metapher* illustriert (Steele et al. 2013): Ein früher Ausbildungsbeginn legt den Grundstein für ein „Gebäudegerüst“, auf dem im späteren Leben eine „Wolkenkratzer-ähnliche“ Expertise aufgebaut werden kann, wohingegen ein später Ausbildungsbeginn nur moderate Ergebnisse, selbst nach langem und intensivem Training, ermöglicht. Natürlich können sich diese Gerüste je nach Bereich unterscheiden. Zum Beispiel sind die Voraussetzungen für die sensomotorischen Spitzenleistungen und die atemberaubende Fingerfertigkeit des

legendären chinesischen Pianisten Lang Lang einerseits die genetischen Anlagen, andererseits das sehr intensive frühzeitige Training vor dem Alter von sechs Jahren. Voraussetzungen für emotionale Höchstleistungen, wie sie sich in der stimmlichen Ausdruckskraft der verstorbenen französischen Sängerin Edith Piaf finden, sind neben einer genetischen Prädisposition die zahlreichen emotional tiefgreifenden und teilweise traumatisierenden Erlebnisse im Kindes- und Jugendalter. Das gesangstechnische Niveau, die sensomotorische „Expertise“ spielte bei ihr keine vorrangige Rolle, zumal sie nie eine professionelle Ausbildung als Sängerin erhielt.

Wie wir gesehen haben, bedarf professionelles Musizieren einer Reihe von Fähigkeiten, welche in verschiedenen, jedoch überlappenden Hirnregionen repräsentiert sind. Auditorische Fertigkeiten wie das oben erwähnte absolute Gehör, die Fähigkeit, rhythmische Unterschiede zu erkennen (etwa im „groove“) sowie minimale Tonhöhen zu unterscheiden (z. B. beim Stimmen einer Violine) oder das auditorische Langzeitgedächtnis (z. B. Behalten einer 12-Tonfolge), werden hauptsächlich in den Temporalappen beider Hemisphären, mit einer Tendenz zur Dominanz der rechten Hemisphäre, verarbeitet. Dennoch können übungsabhängige plastische Anpassungen in Zusammenhang mit auditiver und musikalischer Expertise bereits in der aufsteigenden auditorischen Bahn auf Höhe des Hirnstammes nachgewiesen werden (Skoe und Kraus 2013). Sensomotorische Fertigkeiten wie niedrige Zweipunkte-Diskrimination Schwellenwerte und hohe taktile Sensitivität (z. B. des linken kleinen Fingers bei professionellen Violonisten), zweihändige und zweifüßige Koordination (z. B. bei Klavier- oder Orgelspielern), schnelle Fingerbeweglichkeit (z. B. Arpeggios der rechten Hand auf der klassischen Gitarre) oder komplexe Handstellungen (z. B. die linke Hand auf der elektrischen Gitarre) sind in prämotorischen, motorischen und parietalen Kortexbereichen sowie in subkortikalen Hirnstrukturen wie den Basalganglien und dem Cerebellum repräsentiert. Emotionale und performative Fähigkeiten werden durch individualisierte prä- und orbitofrontale Hirnstrukturen sowie vom limbischen System getragen. Selbstwahrnehmung, Antizipation der Folgen des eigenen Handelns, Motivation und Aufmerksamkeitsfokussierung (was alles zum zielorientierten konzentrierten Üben beiträgt) rekrutieren ein weit verzweigtes Netzwerk, welches die lateralen präfrontalen und parietalen Kortizes, limbische Strukturen und besonders Kerne, die an der Motivationssteuerung beteiligt sind (VTA und Nucleus accumbens) mit einschließt. Darüber hinaus sind die im Hippocampus verorteten Gedächtnisstrukturen von großer Bedeutung. All diese Bereiche und die sie verbindenden Nervenfasernetze

unterliegen beim Musizieren funktionellen sowie strukturellen Veränderungen, ein Phänomen, das durch die adaptive Plastizität des Gehirns bedingt ist.

Die Plastizität des Gehirns beschreibt die allgemeine Fähigkeit unseres zentralen Nervensystems, sich im Laufe des Lebens an Umwelteinflüsse und neue Anforderungen anzupassen. Plastizität wird typischerweise bei komplexen Aufgaben, welche stark verhaltensrelevant sind und unter emotionaler und motivationaler Beteiligung gelöst werden müssen, beobachtet. Die lebenslangen Aktivitäten von ausgebildeten Musikern sind ideale Voraussetzungen für Plastizität im Gehirn (als Review-Artikel siehe Schlaug 2015). Im Falle von musikalischer Expertise werden die oben genannten Prozesse von Veränderungen begleitet, welche nicht nur die Funktionen der neuronalen Netzwerke im Gehirn infolge von verstärkten synaptischen Verbindungen betreffen, sondern auch deren Gesamtstruktur. In Bezug auf die Mechanismen und mikrostrukturellen Auswirkungen von Plastizität, sind wir noch weit davon entfernt, die molekularen und zellulären Prozesse, welche diesen Anpassungen zugrunde liegen, in ihrer Ganzheit zu verstehen. Die Plastizität des Gehirns vollzieht sich auf unterschiedlichen Zeitskalen. Zum Beispiel können Effizienz und Größe von Synapsen in einem Zeitfenster von Sekunden bis Minuten verändert werden, während das Wachstum von neuen Synapsen und Dendriten Stunden bis Tage dauern kann. Ein Anstieg der Dichte von grauer Substanz, welche hauptsächlich eine Ausdehnung von Neuronen bei gesteigertem Zellmetabolismus widerspiegelt, benötigt vermutlich mehrere Wochen. Die Dichte der weißen Substanz nimmt infolge von musikalischem Üben ebenfalls zu. Dieser Effekt wird primär auf die Ausdehnung von Myelinzellen zurückgeführt, welche die Nervenfasern (Axone) und Dendriten ummanteln. Unter Bedingungen, die eine schnelle Informationsweiterleitung und hohe zeitliche Präzision verlangen, reagieren diese Myelinzellen mit Wachstum und als Folge davon steigt die Nervenleitgeschwindigkeit und die Genauigkeit der Signalübermittlung. Schließlich können ganze Hirnregionen, welche bei spezifischen Aufgaben beansprucht werden, nach langzeitigem Training an Größe zunehmen. Dies geschieht aufgrund des Wachstums von Strukturen, welche die Nervenfunktionen unterstützen, wie zum Beispiel Blutkapillare und Gliagewebe.

Es gibt vier mögliche Argumente, warum die Auswirkungen auf die Plastizität des Gehirns beim Musizieren ausgeprägter sind als bei anderen Fertigkeiten, die ebenfalls Expertise voraussetzen. Erstens ist die Intensität von zielgerichtetem Üben ausgesprochen hoch: Studenten an deutschen Musikhochschulen haben im Durchschnitt 10 Jahre und 10.000 h mit zielorientiertem Üben verbracht,

um die anspruchsvolle Aufnahmeprüfung zu bestehen (Ericsson et al. 1993). Zweitens beginnt die musikalische Erziehung von denjenigen, die später professionelle Musiker werden, sehr früh, manchmal vor dem sechsten Lebensjahr, wenn das Anpassungsvermögen des zentralen Nervensystems noch am größten ist. Drittens werden musikalische Aktivitäten stark mit Zuständen hoher Erregung und positiven Emotionen, jedoch auch mit Stressfaktoren wie Lampenfieber verbunden. Hierbei unterstützen neuroaktive Hormone, wie zum Beispiel Adrenalin (Erregung), Endorphine (Freude), Dopamin (Belohnung) und Stresshormone (Angst vor Versagen) neuroplastische Anpassungen. Viertens ist das öffentliche Aufführen von Musik häufig an starke soziale Gefühle geknüpft, die man am besten als „Aufgehen in der Menge“ und „Verbundenheit mit dem Publikum“ umschreiben könnte. Die Folge daraus ist ein Anstieg der Oxytozin- und Serotonin-Ausschüttung, was ebenfalls plastische Anpassungen begünstigt.

Trotzdem sollten wir vorsichtig mit der Behauptung sein, dass Musik ausgeprägtere plastische Veränderungen im Gehirn bewirkt als andere professionelle Aktivitäten, da mit der Methode des Gruppenvergleiches auch Selektionseffekte eine Rolle spielen können. Dies könnte zum Beispiel bei Untersuchungen von Gruppen professioneller Pianisten mit „Nicht-Musikern“, wie in unserer Studie von Vaquero et al. (2015), eine Rolle gespielt haben: Pianisten erleben ähnliche kulturelle Anpassung und nehmen auf Grund der stark reglementierten „kanonischen“ Ausbildung an sehr ähnlichen Aktivitäten teil, verglichen mit Gruppen von Nicht-Musikern wie beispielsweise Medizinstudenten. Die Erstgenannten lernen viele Jahre lang dieselben Etüden von Hanon, Czerny und Chopin, was sehr wohl ähnliche Anpassungen des Gehirns zur Folge haben kann. In anderen kreativen Bereichen wie der visuellen Kunst, der Schriftstellerei, der Architektur, Jazz Improvisation und Komposition könnte individualisiertes Lernen verschiedenartigere neuroplastische Auswirkungen haben, welche auf Grund der hohen Variabilität in Gruppenvergleichen nicht auffallen würden.

Gehirnregionen, die beim Musizieren eine Rolle spielen: eine Übersicht

Wie oben beschrieben, erfordert das Spielen eines Instrumentes oder Singen auf professionellem Niveau außergewöhnlich gut ausgebildete auditorische, sensomotorische und emotional-kommunikative Fähigkeiten. Sie werden

über viele Jahre intensiver Übung erworben und abgespeichert und müssen durch weiteres regelmäßiges Üben aufrecht erhalten werden. Zum Erhalt der musikalischen Leistung und zur Perfektionierung im Verlaufe des Lebens bedarf es auditiver Rückkopplung; ebenso müssen „emotionale“ limbische Hirnregionen aktiviert werden, um ein ergreifendes und zu Herzen sprechendes Spiel zu ermöglichen. Professionelles Musizieren beruht somit überwiegend auf einer hoch entwickelten auditorisch-motorisch-emotionalen Integrationsfähigkeit, die einerseits durch erhöhte neuronale Konnektivität, andererseits durch funktionale und strukturelle Anpassung von beteiligten Gehirnarealen wider gespiegelt werden. Es folgt eine kurze Übersicht der zahlreichen Gehirnregionen, die beim Musizieren eine Rolle spielen.

Wahrnehmung von Musik beansprucht *primäre und sekundäre auditorische Areale* (A1, A1) sowie *auditorische Assoziationsareale* (AA) in den beiden Temporallappen. Das primäre auditorische Areal, welches sich im oberen Bereich des Temporallappens im Heschl Gyrus befindet, erhält seinen überwiegenden Input vom kontralateralen Innenohr über die aufsteigende Hörbahn. Das Areal ist hauptsächlich bei der Verarbeitung von auditorischen Grundprozessen beteiligt, wie der Wahrnehmung von Tonhöhe, Lautstärke sowie von Zeitstrukturen und Klangspektren. Der linke primäre auditorische Kortex ist eher auf die rasche Analyse von Zeitstrukturen spezialisiert, wie z. B. den versetzten Stimmeinsatz bei der Artikulation von „da“ oder „ta“. Die rechte Seite dagegen ist hauptsächlich für die spektrale Auflösung von Tönen verantwortlich. Die sekundären auditorischen Areale umgeben den Primärbereich gürtelförmig. Hier werden komplexere auditorische Elemente wie Klangfarbe verarbeitet. Schließlich findet in den auditorischen Assoziationsarealen auditorische Gestaltswahrnehmung statt. Auditorische Gestalten können z. B. als Tonhöhe-Zeit-Muster wie Melodien und Wörter verstanden werden. Bei Rechtshändern, sowie bei ungefähr 95% aller Linkshänder, ist das Wernicke-Areal im linksposterioren Bereich des oberen Temporallappens auf Sprachverständnis spezialisiert.

Im Gegensatz zu der frühen auditiven Verarbeitung von einfachen akustischen Strukturen ist Musikhören eine weitaus komplexere Aufgabe. Musik wird nicht nur als eine sich in der Zeit entfaltende akustische Struktur wahrgenommen, sondern erzeugt auch Assoziationen, Emotionen, Erwartungen usw. Derartige Erfahrungen beruhen auf einem komplexen Zusammenspiel von perzeptuellen, kognitiven und emotionalen Vorgängen. Über die Zeit integriert und oft mit biografischen Erinnerungen verknüpft, ermöglichen sie es uns, starke Emotionen zu empfinden. Diese werden in den Strukturen des limbi-

schen Systems, wie dem ventralen tegmental Bereich des Mesenzephalon oder des Nucleus accumbens im basalen Vorderhirn verarbeitet (Salimpoor et al. 2013). Soziale Emotionen, welche durch das Hören und Spielen von Musik hervorgerufen werden, sind mit dem *Hippocampus*, welcher tief im Temporallappen liegt, und dem dorsolateralen präfrontalen Kortex, überwiegend in der rechten Gehirnhälfte, verknüpft.

Musizieren beruht auf lang geübten Willkürbewegungen, die vier kortikale Bereiche in beiden Gehirnhälften beanspruchen: das *primäre motorische Areal* (M1) im *Gyrus praecentralis*, direkt vor der *Sulcus centralis* gelegen; das *supplementäre motorische Areal* (SMA), vor M1 im Frontallappen und an der Innenseite des Interhemisphärenspalts gelegen; das *cinguläre motorische Areal* (CMA) im Interhemisphärenspalt über dem *Corpus callosum*; und das *prämotorische Areal* (PMA), welches an die laterale Seite des primären motorischen Areals angrenzt (siehe Abb. 1).

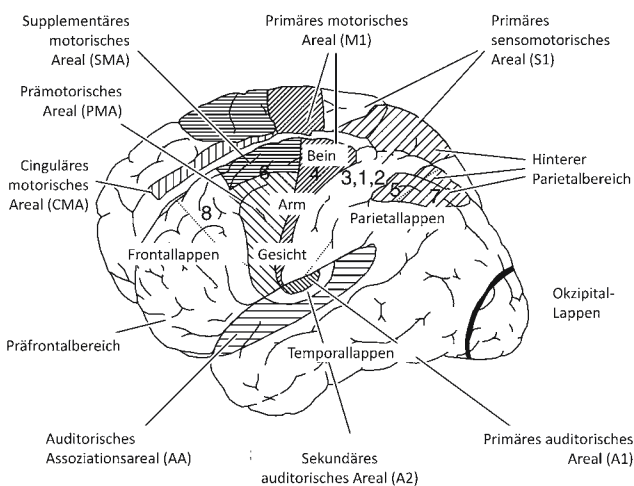


Abb. 1: Gehirnregionen, die an der sensorischen und motorischen Verarbeitung von Musik beteiligt sind. Die linke Gehirnhälfte ist im Vordergrund gezeigt; die rechte Hälfte im Hintergrund. Die Zahlen beziehen sich auf die entsprechenden Brodmann-Areale, eine Bezeichnung von kortikalen Arealen, welche die Feinstruktur des Nervengewebes beschreibt

SMA, PMA und CMA können als *sekundäre motorische Areale* beschrieben werden, da sie überwiegend für die Verarbeitung von Bewegungsmustern und nicht so sehr von einfachen Bewegungsabläufen beansprucht werden. Neben kortikalen Arealen gehören zu den motorischen Systemen auch die subkortikalen Strukturen der Basalganglien und des Cerebellum. Auch ist konstante kinästhetische Rückmeldung erforderlich, um die motorische Aktivität zu kontrollieren; diese kommt vom *primären somatosensorischen Areal* (S1) hinter dem *Sulcus centralis* im

Parietallappen. Dieser ist in vielen Aspekten bei der Verarbeitung von Bewegung involviert und stellt einen Bereich dar, in dem Informationen von zahlreichen sensorischen Regionen zusammentreffen. Im hinteren Parietalbereich werden die Körperkoordinaten im Raum erfasst und berechnet und visuelle Information wird in diese Koordinaten umgesetzt. Bei Musikern wird dieser Bereich stark bei Aufgaben aktiviert, die multisensorische Integration involvieren zum Beispiel während des Spielens von komplexen Musikstücken (Haslinger et al. 2005), der Umsetzung von Tonhöheninformation in Bewegungskordinaten (Brown et al. 2013) und von musikalischer Notierung in die entsprechenden motorischen Ausführungen (Stewart et al. 2003).

Das *primäre motorische Areal* (M1) spiegelt in topografischer Anordnung die Bewegung verschiedener Körperteile wider. Die Abbildung des Beines findet sich an der Ober- und Innenseite der Gehirnhälfte, des Armes im oberen Teil und die der Hand und des Mundes im unteren Teil von M 1. Die Zuordnung von bestimmten Körperteilen zu den entsprechenden Hirnregionen nennt man „somatotopie“ oder „homunculare“ Gliederung. So wie der motorische Homunculus kopfstehend abgebildet wird, befindet sich auch der sensorische Homunculus auf der anderen Seite des *Sulcus centralis*. Die Proportionen sowohl des motorischen als auch des sensorischen Homunculus sind deutlich verzerrt, da sie durch die Dichte an motorischen und sensorischen Innervationen aus den entsprechenden Körperteilen bestimmt werden. Kontrollierte Feinbewegungen der Zunge zum Beispiel benötigen deutlich mehr Nervenfasern, die Informationen zu diesem Muskel weiterleiten als kontrollierte Muskelbewegungen am Rücken. Somit beanspruchen die Hand, Lippen und Zunge fast zwei Drittel der Neuronen in diesem Bereich. Allerdings kann die relative Abbildung von Körperteilen je nach deren Gebrauch modifiziert werden. Außerdem deckt das primäre motorische Areal nicht einzelne Muskeln ab: Die muskulären Repräsentationen sind komplex angeordnet, sodass eher die Ausführung von einfachen Bewegungen als die Aktivierung eines spezifischen Muskels ermöglicht wird. Dies beruht auf der Tatsache, dass eine zweidimensionale Anordnung von Neuronen im M1 dreidimensionale Bewegungen im Raum umsetzen muss (Gentner und Classen 2006). Einfacher ausgedrückt sind unserem Gehirn nicht einzelne Muskeln sondern vielmehr Bewegungsabläufe zugeordnet.

Das *supplementäre motorische Areal* (SMA) ist hauptsächlich an der Erstellung komplexer Bewegungsabläufe beteiligt. Es ist auch für die Verarbeitung von Rhythmus und Tonhöhe von Bedeutung (Hikosaka und Nakamura 2002). Begabte Musiker sowie Nicht-Musiker beanspru-

chen das SMA beim Musizieren oder bei der Vorstellung, Musik zu hören bzw. selbst zu musizieren (de Manzano und Ullén 2012; Herholz und Zatorre 2012). Dies legt nahe, dass das SMA ausschlaggebend für die Fähigkeit von Experten ist, Musik sequenziell, gewissermaßen Ton für Ton zu konzipieren.

Das *prämotorische Areal* (PMA) wird überwiegend dann beansprucht, wenn extern getriggertes Verhalten geplant und vorbereitet wird. Es ist an Lernprozessen, Ausführung und Erkennung von Bewegungen beteiligt und scheint von besonderer Bedeutung für die Bearbeitung von visueller Information zu sein, wenn diese für das Planen von Bewegungsabläufen erforderlich ist. Das PMA ist ebenso für die Verarbeitung von komplexen Rhythmen verantwortlich (Chen et al. 2008b).

Die Rolle des *cingulären motorischen Areals* (CMA) wird noch diskutiert. Elektrostimulation und bildgebende Verfahren veranschaulichen seine Beteiligung an der Auswahl von motorischen Programmen in Situationen, in denen diese ausschlaggebend sind um Belohnung zu erlangen oder Bestrafung zu vermeiden. Dies läßt eine enge Verknüpfung zwischen dem Gyrus cinguli und dem limbischen System, in dem Emotionen verarbeitet werden, vermuten. Das CMA mag somit eine bedeutende Rolle bei der Integration von kortikalen kognitiven und limbisch-emotionalen Abläufen spielen, wie zum Beispiel bei der Fehlerverarbeitung während einer Musikdarbietung.

Die *Basalganglien*, die tief in den Gehirnhälften eingebettet liegen, sind beidseitig über den Thalamus mit den motorischen und sensorischen Kortizes verbunden und bilden somit einen der „Loops“ zwischen kortikalen und sub-kortikalen Arealen. Sie sind unabdingbar für jegliche Art von Willkürmotorik und spielen eine zentrale Rolle bei der Untergliederung von einzelnen Handlungsabläufen. Die Basalganglien stellen die anatomischen Strukturen dar, die hauptsächlich an der Automatisierung von geübten Bewegungen, wie z. B. fortlaufende Fingerbewegungen beteiligt sind. Hier besteht ihre besondere Aufgabe darin, entsprechende motorische Programme auszuwählen und Ziel und Richtung der Willkürbewegungen mit früheren Erfahrungen zu vergleichen. Besonders das mittlere Putamen scheint an der Speicherung von schnellen und automatisierten Bewegungsprogrammen beteiligt zu sein. Es unterliegt plastischen Anpassungen bei professionellen Musikern wie weiter unten noch beschrieben wird. Darüber hinaus werden Informationen zwischen dem Kortex und dem limbischen System, vor allem den Amygdala und dem Nucleus accumbens in den Basalganglien integriert. Somit verarbeiten und kontrollieren die Basalganglien gemeinsam mit dem Cingulum die emotionale Bewertung

von motorischem Verhalten in Bezug auf erwartete Belohnung oder Bestrafung.

Das *Cerebellum* trägt maßgeblich zur zeitlichen Koordinierung und Präzision von Feinbewegungen bei. Es wird angenommen, dass es eine Rolle bei der Fehlerkorrektur und bei dem Erlernen von neuen Fähigkeiten spielt. Das Cerebellum ist vermutlich auch Teil eines Netzwerkes, das die interne Modelle, die Efferenzkopie hervorbringt. Der Ausdruck „internes Modell“ bezieht sich hier auf eine antizipatorische neuronale Repräsentation der sensorischen Folgen eines motorischen Befehls. Das Cerebellum ist nahezu mit allen Gehirnregionen verbunden, inklusive denen, welche für Gedächtnis und höhere kognitive Fähigkeiten bedeutend sind. Darauf basierend wurde postuliert, dass diese Struktur ein universales Kontrollsystem darstellt, welches generell an Lernprozessen und an der Optimierung einer ganzen Reihe von Gehirnfunktionen beteiligt ist (Ramnani 2014).

Auswirkungen des Übens auf Gehirnfunktionen

Die neuronalen Grundlagen der überlegenen *auditiven Verarbeitung* bei Musikern sind gut erforscht. Pantev und seine Kollegen lieferten 1998 erste Hinweise dafür, dass intensives Musizieren rezeptive Funktionen plastisch verändern kann. Sie berechneten mit dem MEG (Magnetoenzephalogramm) die Dipolstärke der evozierten Magnetfelder als Maß für die Größe der angeregten Neuronenpopulationen bei Reaktionen auf Klaviertöne sowie auf Sinustöne gleicher Grundfrequenz und Lautstärke. Bei Musikern ist die Reaktion auf Klaviertöne (jedoch nicht auf reine Töne) um ~25 % höher als bei Nicht-Musikern. In einer Studie mit Violinisten und Trompetern war dieser Effekt am deutlichsten ausgeprägt bei Tönen, die von dem jeweiligen Instrument des Musikers erzeugt wurden (Hirata et al. 1999). Ereigniskorrelierte Potenziale, die auf kleine Änderungen in Rhythmus oder Tonhöhe hervorgerufen werden, sind bei Musikern deutlicher ausgeprägt als bei Nicht-Musikern (Münste et al. 2003). Selbst die Fähigkeit, Töne präzise zu lokalisieren ist der Plastizität unterworfen. Professionelle Dirigenten sind besser als Pianisten in der Lage, Schallquellen in der Peripherie des Hörfeldes aufzulösen. Dies zeigt sich auch in den evozierten Potenzialen, die bei einer Schallwahrnehmungsaufgabe bei Dirigenten in der Peripherie höhere Amplituden hatten als bei Pianisten oder Nicht-Musikern. Derartige funktionelle Anpassungen beschränken sich nicht auf den auditorischen Kortex, sondern können auch in den subkortikalen Bereichen

der aufsteigenden Hörbahn beobachtet werden: Musikalisch geübte Personen weisen eine verstärkte Antwort der Steady-State Hirnstammpotenziale auf als Nicht-Musiker und haben darüber hinaus eine verbesserte Spracherkennungsleistung bei hohem Hintergrundsrauschen (Wong et al. 2007).

Überlegene *somatosensorische Wahrnehmung* stellt eine weitere Grundlage für professionelles Musizieren auf hohem Niveau dar. Hierfür ist der kinästhetische Sinn von besonderer Bedeutung. Dieser ermöglicht Kontrolle und Rückmeldung von Muskeln, Sehnenspannung sowie Gelenkstellung, was wiederum die fortlaufende Überprüfung von Finger, Hand und Lippenstellung im Rahmen der Körper- und Instrumentenkoordinaten (z. B. die Tastatur, das Mundstück) erlaubt. Intensives musikalisches Üben wurde mit einer vergrößerten zentralnervösen Repräsentation von von Finger- oder Handkarten in Verbindung gebracht. Beispielsweise wurde gezeigt, dass die somatosensorische Repräsentation des linken Kleinfingers von Streichern größer als die von Nicht-Musikern ist. Musiker, die in früher Kindheit mit dem Üben des Streichinstruments begonnen haben (<13 Jahre) wiesen ebenfalls eine größere kortikale Repräsentation dieses Fingers auf als diejenigen, die erst später im Leben angefangen haben. Dies zeigt sich auch in Verhaltensdaten, denn Musiker, die früh mit dem Üben begonnen haben, besitzen auch einer niedrigeren Zweipunktunterscheidungsschwelle an den Fingerspitzen. (Ragert et al. 2003).

Veränderungen von *motorischen Funktionen*, die durch den Erwerb von musikalischer Expertise hervorgerufen wurden, können mit elektrophysiologischen Methoden erfasst werden. Befunde sind hier herabgesetzte Schwellenwerte motorischer Erregbarkeit (Ridding et al. 2002, Pascual-Leone 2001), Veränderungen von motorisch rezeptiven Feldern (Pascual-Leone et al. 1994) sowie von sensomotorischer Integration. So werden zum Beispiel auditorische und prämotorische Kortextareale gleichzeitig aktiviert, wenn Anfänger mit dem Klavierspielen beginnen. Bangert und Altenmüller zeigten in longitudinalen Studien, dass die Bildung von derartigen auditiv-sensomotorischen Korepräsentationen weniger als sechs Wochen regelmäßigen Klavierspielens erfordert. Dies zeigt, wie dynamisch Anpassungen im Gehirn musikalische Lernprozesse begleiten (Lahav et al. 2007).

Aktivierung von auditiv-sensomotorischen Korepräsentationen kann bei geübten Pianisten nicht nur durch das Hören von Klaviertönen (Bangert et al. 2006), sondern auch durch die Beobachtung der Fingerbewegungen eines Pianisten auftreten. Wenn Klavierspieler Videosequenzen einer Hand, die sich auf dem Klavier bewegt, sehen, werden zusätzliche Hirnregionen in der motorischen Handa-

rea, im auditiven Kortex und im Parietalkortex aktiviert (Haslinger et al. 2005): Darüber hinaus sind die Repräsentationen der Handregionen im Kleinhirn aktiv. Dieses erweiterte neuronale Netzwerk entspricht im Wesentlichen dem Spiegelneuron-Netzwerk, einer Gruppe von funktionell verbundenen Gebieten, die an der Imitation von Bewegungen und Lernen durch Beobachtung beteiligt sind (Rizzolatti et al. 1996). Gerade in der Musikpädagogik ist Lernen durch Demonstration des Lehrers und Nachahmung des Schülers ein wichtiges pädagogisches Prinzip.

Üben durch Zuhören und/oder Beobachtung kann als besonderer Fall von *mentalem Training* angesehen werden. Unter mentalem Training versteht man in der Musikpädagogik die intensive Vorstellung von Bewegungsabläufen am Instrument und deren klangliches Resultat, ohne die Bewegungen physisch auszuführen. Dabei sind prinzipiell die gleichen Hirnregionen aktiv als wenn die vorgestellte Handlung selbst ausgeführt wird; diese Hirnregionen sind der primäre Motorkortex, der supplementäre Motorkortex und das Cerebellum (Kuitz-Buschbeck et al. 2003). In einer Studie, die das mentale Training von Fingerbewegungen unterschiedlicher Komplexität untersuchte, erhöhte sich die Hirnaktivität mit dem Schwierigkeitsgrad der vorgestellten motorischen Aufgabe. Darüber hinaus hatte kontinuierliches mentales Training über mehrere Tage hinweg zur Folge, dass sich die beteiligten Hirnregionen plastisch anpassten. Obwohl diese Anpassungen weniger ausgeprägt waren als wenn die motorischen Aufgaben tatsächlich ausgeführt wurden, erzielte das mentale Training eine deutliche Verbesserung bei der Ausführung einer Aufgabe.

Viele Studien bedienen sich der funktionellen magnetischen Resonanztomografie (fMRT), um Musiker mit Nicht-Musikern zu vergleichen. Zusammengefasst wurden bei zahlreichen Aufgaben expertiseabhängige Unterschiede der Hirnaktivierung gefunden. Dies betrifft beispielsweise die Fähigkeit, Klänge und Harmonien zu diskriminieren (z. B. Foster und Zatorre 2010), Melodien aus dem Arbeitsgedächtnis abzurufen (z. B. Gaab et al. 2006) oder einfache musikalische Phrasen zu spielen oder zu singen (Bangert et al. 2006; Kleber et al. 2010). Trotz der Vielfalt der Aufgaben war in vielen Studien der hintere Teil des oberen Temporalgyrus unterschiedlich aktiviert. Dieser ist wichtig für die auditorische Gestaltwahrnehmung, für spektrotemporale Verarbeitung und für die Umsetzung von auditorischer Information in motorische Koordinaten. (Warren et al. 2005). Eine vor wenigen Jahren erschienene Arbeit zeigte, dass der linke obere Temporalgyrus eine Region darstellt, die am besten mit den kumulativen Übungsstunden am Instrument korreliert (Ellis et al. 2013). Wie wir weiter unten sehen werden, zeigten morphometrische

Studien, dass in dieser Region Expertise und spezifische auditorische Fähigkeiten mit einer höheren Dichte an grauer Substanz einhergehen (Gaser und Schlaug, 2003).

Die Effekte musikalischen Übens auf die Hirnstruktur

Seit dem Zeitalter der Phrenologie versuchten Neurowissenschaftler, außergewöhnliche Fähigkeiten einer veränderten Hirnanatomie zuzuordnen. So berichtete Auerbach (1906) zu Beginn des 20. Jahrhunderts, dass das mittlere und hintere Drittel des oberen Temporalgyrus größer als die Norm in postmortem Untersuchungen von Gehirnen berühmter Musiker war. Moderne bildgebende Verfahren wie Voxel-basierte Morphometrie (VBM) und Tensor-basierte Morphometrie (TBM) ermöglichen eine genaue Bestimmung des Volumens von grauer und weißer Substanz in vordefinierten Hirnregionen. Unterschiede in Volumen und Richtung von Fasersträngen können mit der Diffusions-Tensor-Bildgebung (DTI) dargestellt werden. Diese liefert Informationen über Mikrostrukturen der weißen Substanz, indem sie die Diffusionseigenschaften von Wassermolekülen misst, welche vorrangig entlang der Myelinscheiden von Axonen fließen. Der Grad der Diffusivität wird als fraktionale Anisotropie (FA) gemessen, ein Parameter, der es erlaubt, Orientierung und Richtung von Axonen sowie deren Myelinisierungsgrad zu bestimmen.

In der *auditorischen Domäne* werden funktionale Anpassungen wie erhöhte Klangsensibilität von anatomischen Veränderungen im primären oder sekundären auditorischen Kortex des oberen Temporalgyrus und des Planum Temporale begleitet (Bermudez et al. 2008; Schneider et al. 2005; Zatorre et al. 2007). Eine Studie von Schneider und Kollegen (2002) an professionellen Musikern, Amateuren und Nicht-Musikern ist von besonderer Bedeutung: Es wurde nicht nur eine Vergrößerung des primären auditorischen Kortex (Heschl Gyus) bei professionellen Musikern gefunden, sondern auch erhöhte auditive Reaktionspotenziale mit dem MEG. Verhaltensstudien mit den drei gleichen Probandengruppen zeigten, dass das Volumen des Heschl Gyus mit dem auditiven Arbeitsgedächtnis und der Fähigkeit zur „Audiation“, das heißt zur mentalen Vorstellung von auditivem Material hochgradig korrelierte. In einer Längsschnittstudie wurde an Kindern nachgewiesen, dass derartige strukturelle Veränderungen kausal mit dem Instrumentalspiel verknüpft sind. (Hyde et al. 2009). Fünfzehn sechsjährige Kinder erhielten 15 Monate lang Klavierunterricht und zeigten daraufhin nicht nur eine verbesserte auditorische Wahrnehmung, sondern

ebenso eine vergrößerte graue Substanz im rechten primären auditorischen Kortex, verglichen mit 16 gleichaltrigen Kontrollen.

Bei Personen, die über *das absolute Gehör* verfügen, wurde eine ausgeprägte linksseitige Asymmetrie des Planum Temporale gefunden (Schlaug et al. 1995a). Ebenso wurde gezeigt, dass bei Musikern mit absolutem Gehör der hintere obere Temporalgyrus mit einer Region innerhalb des mittleren Temporalgyrus verbunden ist, welche mit kategorialer Wahrnehmung assoziiert wird (Loui et al. 2010).

In der *sensomotorischen Domäne* wirkt sich frühes Musizieren deutlich auf die Hirnstruktur aus. Die meisten Untersuchungen wurden an Pianisten gemacht, da sie traditionsgemäß sehr viel üben und das Verhalten, – die Präzision und Geschwindigkeit der Fingerbewegungen, – sehr gut über MIDI-Technologie messbar ist. (Amunts et al. 1997; Bangert et al. 2006). In der ersten Studie, welche strukturelle Unterschiede zwischen Musikern und Nicht-Musikern untersuchte, zeigten Schlaug und Kollegen (Schlaug et al. 1995b), dass professionelle Musiker (Klavierspieler und Streicher) einen vergrößerten Mittelteil des *Corpus callosum* verglichen mit Nicht-Musikern in der Kontrollgruppe aufwiesen. Dies wurde darauf zurückgeführt, dass der Myelinisierungsgrad in den die Hemisphären verbindenden Fasern des Handbereiches beider Gehirnhälften erhöht ist, was mit der hohen Beanspruchung dieser für beidhändige Koordination in Verbindung gebracht wurde. Verschiedene Forschungsgruppen, die sich unterschiedlicher methodischer Ansätze bedienen, konnten diese Ergebnisse replizieren (Öztürk et al. 2002, Gärtner et al. 2014). Ein kausaler Zusammenhang zwischen Klavierüben und einer Vergrößerung des Corpus callosum wurde erneut in der oben erwähnten longitudinalen Studie von Hyde et al. hergestellt. Auch andere Nervenfaserbündel wurden an Musikern untersucht: Mittels der Diffusions-Tensor-Bildgebung (DTI) zeigten Bengtsson und Kollegen (2005) an Klavierspielern, dass die Größe mehrerer Bereiche der weißen Substanz mit Üben in der Kindheit korrelierte. Diese Strukturen schlossen den hinteren Schenkel der inneren Kapsel mit ein, ein Teil des kortikospinalen Traktes, der vom Motorkortex zum Rückenmark absteigt, sowie den Fasciculus arcuatus zwischen dem Temporal- und Frontallappen. Obwohl die Gesamtanzahl der Übungsstunden in der Kindheit geringer als in der Jugend bzw. im Erwachsenenalter war, unterstützen diese Anpassungen die Theorie, dass das zentrale Nervensystem größere plastische Kapazität in den frühen Entwicklungsphasen aufweist. Nichtsdestotrotz berichteten einige Studien eine herabgesetzte fraktionale Anisotropie im kortikospinalen Trakt (Imfeld et al. 2009) sowie im Fasciculus arcu-

atus (Halwani *et al.* 2011). Laut Schlaug (2015) kann man die widersprüchlichen Ergebnisse möglicherweise damit erklären, dass diese Faserstränge bei Nicht-Musikern weniger parallel angeordnet sind aufgrund von erhöhtem axonalem Sprouting sowie vermehrter Axonverzweigung. Hier könnten verbesserte bildgebende Verfahren zukünftig eine höhere Auflösung liefern.

Bezüglich der Größe des *primären Motorkortex* wurden zahlreiche interessante Befunde berichtet. Bei Pianisten war die Tiefe des *Sulcus centralis*, welcher oft als Marker für die Größe des primären Motorkortex verwendet wird, in beiden Gehirnhälften, besonders aber rechts größer als bei Nicht-Musikern (Amunts *et al.* 1997; Schlaug 2001). Es wurde argumentiert, dass dieser Effekt durch jahrelanges Training der nicht-dominanten linken Hand hervorgerufen wurde. Ferner wurde angenommen, dass dieser Effekt für die dominante rechte Hand maskiert wird, da diese durch Schreiben *etc.* bei jedem einem feinmotorischen Training ausgesetzt ist. Wie bereits beim Corpus callosum beobachtet wurde, gab es einen positiven Zusammenhang zwischen der Größe des primären Motorkortex und dem Beginn des Übens. Wiederum wurde ein kausaler Zusammenhang anhand der oben erwähnten longitudinalen Studie an Kindern festgestellt; Kinder, die mit dem Klavierspielen anfangen, wiesen nach 15 Monaten Klavierunterricht eine höhere Dichte an grauer Substanz im rechten motorischen Handareal auf. Eine Untersuchung von Pianisten mittleren Alters offenbarte einige interessante Details bezüglich der Auswirkung von fortgesetztem Üben auf lebenslange Plastizität (Gärtner *et al.* 2014). Pianisten, die weiterhin Konzerte gaben und täglich mindestens drei Stunden lang übten, zeigten nicht nur vergrößerte motorische Handareale, sondern auch größere Fußareale in den sensomotorischen Kortizes beider Gehirnhälften, verglichen mit Pädagogen, die zwar Klavier studiert hatten, jedoch über die letzten zehn Jahre weniger als zwei Stunden pro Tag übten. Dieses Ergebnis weist darauf hin, wie wichtig die Pedalisierung bei Klavierdarbietungen ist. Pedalisierung ist eine hochspezialisierte Fähigkeit, die einer Kontrolle im Bereich von Millimetern und Millisekunden bedarf, um Klangfarbe, Ausdruckskraft und Lautstärke von Klaviermusik angemessen zu nuancieren.

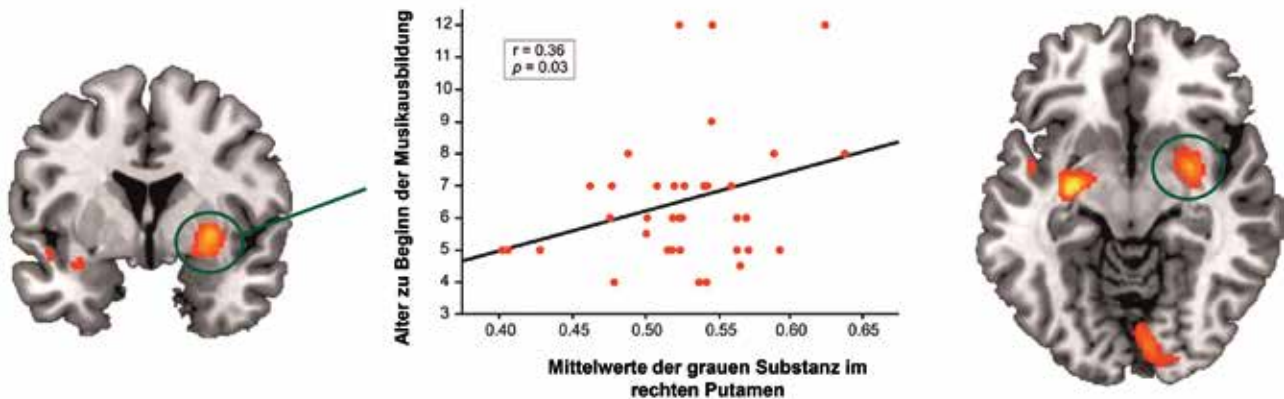
Auch bei Musikern, die unterschiedliche Instrumente spielen, wurden charakteristische Unterschiede in der Hirnstruktur beobachtet (Bangert und Schlaug 2006). Bei Pianisten ist die Omega-förmige Faltung des *Gyrus praecentralis*, welcher mit der Repräsentation von Hand- und Fingerbewegungen assoziiert wird, in der linken Gehirnhälfte ausgeprägter, bei Streichern dagegen in der rechten Hälfte. Dieser strukturelle Unterschied spiegelt eine Anpassung an die spezifischen Anforderungen ver-

schiedener Instrumente wieder. Offensichtlich sind die schnellen und räumlich-zeitlich präzisen Bewegungen der linken Hand von Streichern ein stärkerer Stimulus für plastische Anpassungen als die Bogenbewegungen der rechten Hand, welche fein abgestimmtes Balancieren der Finger am Bogenfrosch und präzise Bewegungen von Handgelenk und Arm erfordern. Gaser und Schlaug verglichen professionelle Musiker, Amateurmusiker und Nicht-Musiker und fanden bei professionellen Musikern ein vergrößertes Volumen der grauen Substanz und zwar nicht nur in primären motorischen, somatosensorischen und prämotorischen Arealen, sondern auch in multisensorischen parietalen Integrationsarealen sowie in Regionen des Kleinhirns. James und Kollegen (James *et al.* 2013) berichteten ein komplexes Muster von vermehrter/verminderter grauer Substanz in Abhängigkeit der Expertise von Musikern bzw. Amateuren. Im Besonderen wiesen Musiker eine höhere Dichte an grauer Substanz in Bereichen auf, welche höheren kognitiven Prozessen zugeordnet sind (wie der *Gyrus fusiformis* oder der untere Frontalgyrus), wohingegen eine Abnahme der grauen Substanz in sensomotorischen Bereichen (wie den perirolandischen und striatalen Arealen) beobachtet wurde. Diese Reduzierungen der grauen Substanz wurden so gedeutet, dass sie die stärkere Automatisierung komplexer Bewegungsmuster bei den geübteren Musikern widerspiegelt.

Es ist inzwischen bekannt, dass mit zunehmender Expertise nicht nur eine Vergrößerung, sondern auch eine Reduzierung von neuronalen Strukturen beobachtet werden kann. Dies wurde erstmals in einer Studie an Pianisten gezeigt, die den Fokus auf das mittlere Putamen in den Basalganglien setzte, einer Hirnregion, die an der Automatisierung von motorischen Programmen beteiligt ist. Granert *et al.* (2011) maßen den Fertigungsgrad des Klavierspiels anhand der zeitlichen Präzision der Fingerbewegungen bei Tonleiterübungen. Diese Autoren zeigten, dass mit zunehmender Präzision der Fingerfeinmotorik das Volumen des mittleren Putamens abnahm. Diese Volumenreduktion wurde mit einem Optimierungsprozess von neuronalen Netzwerken innerhalb des Putamens begründet, wodurch weniger, dafür jedoch effizientere und stabilere dendritische und axonale Verbindungen im Bereich der motorischen Basalganglienschleife entstehen.

Bis vor Kurzem war unklar, bis zu welchem Grad diese strukturellen und funktionalen Änderungen im Gehirn vom Alter, mit dem man musikalische Aktivität aufnimmt, sowie von kumulativen Übungsstunden über bestimmte Zeiträume im Leben, beeinflusst werden. Diese Faktoren wurden oft vermischt und es wurde allgemein angenommen, dass ein früher Beginn von musikalischer Aktivität, kombiniert mit erhöhter lebenslanger Übungszeit,

Hirnregionen, in denen Pianisten **mehr** graue Substanz aufweisen als Nicht-Musiker



Hirnregionen, in denen Pianisten **weniger** graue Substanz aufweisen als Nicht-Musiker

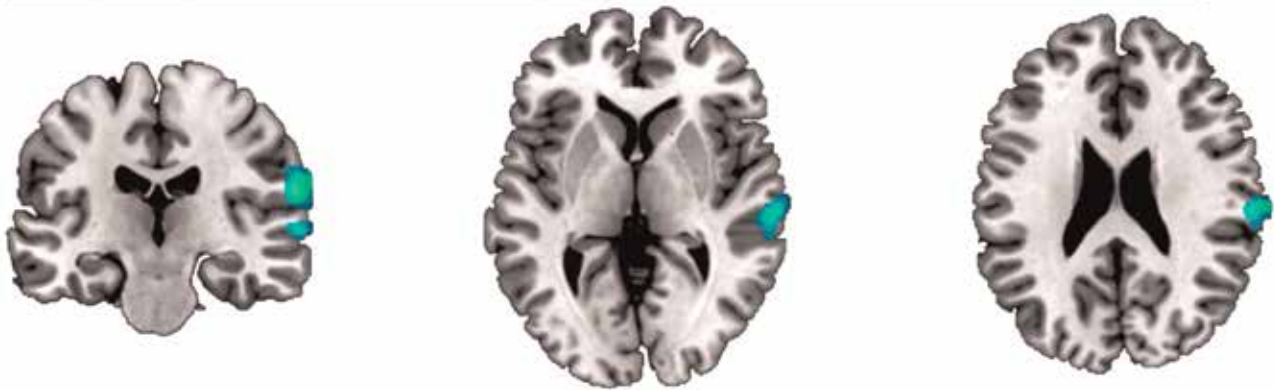


Abb. 2: Zusammenfassung der Ergebnisse aus der Studie an Pianisten von Vaquero et al. 2015. Mit der Erlaubnis von Lucia Vaquero und Antoni Rodríguez-Fornells übernommen. Erläuterungen werden im Text gegeben

in vergrößerter neuronaler Repräsentation resultiert und dadurch auditorische oder sensomotorische Fähigkeiten unterstützt. Steele et al. (2013) waren die Ersten, die die Morphologie des Corpus callosum bei Musikern untersuchten, die früher bzw. später begonnen hatten, das Instrument zu spielen, jedoch die gleiche kumulative Anzahl an Ausbildungs- und Praxisjahren besaßen. Sie fanden heraus, dass die Musiker, welche früh ausgebildet wurden, eine größere Konnektivität im hinteren Teil des Corpus callosum besaßen und dass die fraktionale Anisotropie in diesem Bereich mit dem Alter, mit dem der Unterricht aufgenommen wurde sowie mit sensomotorischer Synchronisierungsleistung korreliert. Sie folgerten daraus, dass musikalisches Training in den ersten sechs Lebensjahren Veränderungen der Konnektivität in der weißen Substanz zur Folge hat, die dann später im Leben als „Gerüst“ dienen, um weitere plastische Anpassungen zu ermöglichen. Inspiriert von dieser Studie und der Tatsache, dass weder die Dichte der grauen Substanz noch

die Größe der spezifischen Gehirnregionen untersucht worden war, entwarfen wir eine ähnliche Morphometrie-studie und untersuchten 36 Spitzenpianisten im Scanner (Vaquero et al. 2015). Wir hielten die kumulative lebenslange Übungszeit konstant, teilten die Probanden aber in eine Gruppe mit 21 Pianisten, die ihren Musikunterricht in den ersten sechs Lebensjahren begonnen hatten und eine weitere Gruppe mit 15 Pianisten, die erst später mit ihrer Ausbildung begonnen hatten. Wir verglichen die Hirnanatomie beider Pianistengruppen mit Medizinstudenten gleichen Alters, die keine Musiker waren. Zusätzlich führten 28 Pianisten der Gruppe Tonleiterübungen aus, um ein objektives Maß ihrer pianistischen Fähigkeiten zu ermöglichen. Verglichen mit Nicht-Musikern zeigten die Pianisten vermehrt graue Substanz in Bereichen, die mit Lernprozessen (Hippocampus), sensomotorischer Kontrolle und Verarbeitung (Putamen und Thalamus), emotionaler Verarbeitung und dem Belohnungssystem (Amygdala) sowie mit auditorischer und Sprachverarbeitung (rech-

ter oberer Temporalkortex) in Zusammenhang gebracht werden. Nichtsdestotrotz zeigten sie auch *weniger* graue Substanz in Bereichen, die mit sensomotorischer Kontrolle (*Gyrus postcentralis*) und Verarbeitung von musikalischen Reizen (rechter oberer Temporalkortex) assoziiert werden, sowieso in Strukturen, die beim Notenlesen beteiligt sind (*Gyrus supramarginalis*). Darüber hinaus wurde bei den Pianisten beobachtet, dass die Größe des rechten Putamens signifikant mit dem Alter korreliert, mit dem die musikalische Ausbildung begonnen wurde: Je früher sie mit dem Klavierspielen begonnen haben, desto kleiner war das Volumen der grauen Substanz im rechten Putamen (siehe Abb. 2). Entsprechend der Studie von Granert et al. (2011), wiesen Pianisten, die bereits früh im Leben mit dem Klavierspielen begonnen haben, eine optimierte Funktionalität von neuronalen Strukturen auf, welche an sensomotorischer Verarbeitung, motorischem Lernen und motorischem Gedächtnis beteiligt sind. Dies spiegelt sich in Verhaltensstudien wider: Diejenigen Klavierspieler, die ihre musikalische Ausbildung in den ersten sechs Lebensjahren aufgenommen hatten, spielten präziser Klavier als die, die später angefangen hatten; das, obwohl alle Pianisten die gleiche kumulative Lebensübezeit am Klavier aufwiesen und beruflich das gleiche Leistungsniveau erreicht hatten. Dies ist ein Hinweis auf die Gültigkeit des deutschen Sprichworts „Was Hänschen nicht lernt, lernt Hans nimmermehr“. Neurowissenschaftlich ist es ein interessantes Phänomen, da es zeigt, dass auch für hochkomplexe motorische Aufgaben sensitive Zeiträume im Nervensystem bestehen (Furuya et al. 2014a).

De-Expertise: Musiker-Dystonie als Syndrom von maladaptiver Plastizität

Neuroplastizität ist nicht immer von Vorteil. Übermäßiges Training, Angst vor Versagen, chronischer Schmerz und andere Stressfaktoren können eine Verschlechterung der feinmotorischen Kontrolle zur Folge haben und einen Prozess der De-Expertise auslösen. Ungefähr ein bis zwei Prozent der professionellen Musiker erleiden einen Verlust der feinmotorischen Kontrolle lang geübter Bewegungen am Instrument. Dies wird als fokale Dystonie, Violinisten- oder Pianistenkrampf bezeichnet. In einigen Fällen ist die fokale Dystonie so einschränkend, dass sie die professionelle Karriere des betroffenen Künstlers vorzeitig beendet. Die vielfältigen Symptome, die den Anfang der Krankheit markieren können, sind u. a. leichter Kontrollverlust in

schnellen Passagen, unwillkürliches Einrollen oder Abstreifen von Fingern (Abb. 3), Präzisionsverlust bei Gabelgriffen von Holzbläsern, Unregelmäßigkeiten bei Trillern, „Kleben“ der Finger auf den Tasten, unfreiwilliges Beugen des Bogendaumens bei Streichern, Einschränkung der Ansatzkontrolle bei Holz- und Blechbläsern in bestimmten Registern. Die meisten Musiker glauben, dass die verminderte Präzision ihrer Bewegungen auf ein technisches Problem zurückzuführen ist. Als Folge intensivieren sie ihren Übungsumfang, was das Problem jedoch häufig nur verstärkt.

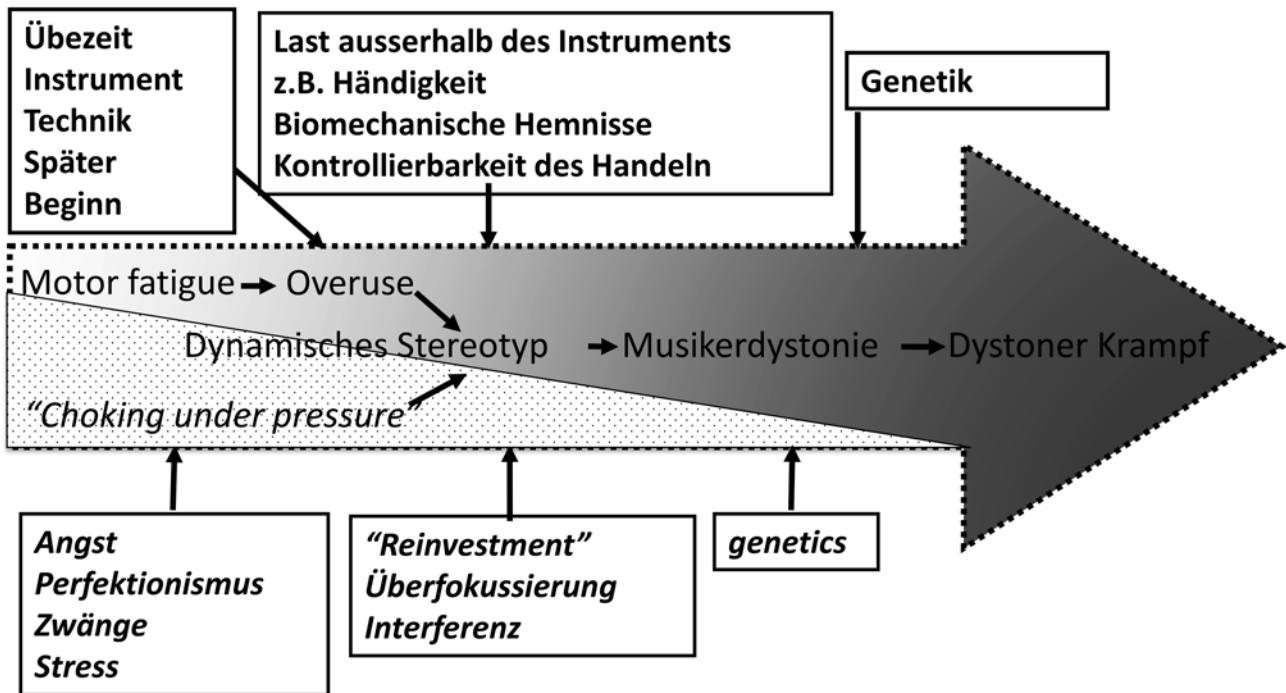


Abb. 3: Typische Muster von dystonen Haltungen bei Pianisten, Violinisten, Posaunisten und Flötenspielern

Musikerdystonien (MD) wurden für fast alle Gruppen von Instrumentalmusikern beschrieben. Es finden sich Spieler von Tasteninstrumenten, Streichinstrumenten, Zupfinstrumenten, Holz- und Blechblasinstrumenten, Schlaginstrumenten und volkstümlichen Instrumenten wie Dudelsack und Akkordeon. In einer epidemiologischen Studie an 369 professionellen deutschen Musikern, die an MD litten, waren Spieler von Tasteninstrumenten mit 27,1% am meisten vertreten, gefolgt von Holzbläsern (21,7%) und Blechbläsern (20,9%). Wenn man diese Instrumentengruppen in einzelne Instrumente aufgliedert, machte das Klavier 22% aus, die Gitarre 15,2%, die Flöte 9,7% und die Geige 7,6% (Lee et al. 2017).

Die relative Seltenheit von bestimmten Instrumenten in diesen Studien legt nahe, dass die spezifischen physischen Anforderungen eines Instrumentes Risikofaktoren für MD darstellen. Wird die relative Anzahl an gesunden professionellen Musikern, die das jeweilige Instrument spielen, berücksichtigt, so sind Harfe, Cello und Kontrabass deutlich unterrepräsentiert und Klavier, Gitarre und Flöte deutlich überrepräsentiert. Vermutlich begünstigen sehr schnelle simultane Fingerbewegungen die Entstehung einer Dystonie, während kraftvolle und eher langsa-

Senso-motorische Trigger-Faktoren



Psychologische Trigger-Faktoren

Abb. 4: Heuristisches Modell, welches das vorgestellte Wechselspiel von sensomotorischen und psychologischen Triggerfaktoren veranschaulicht, die zu unterschiedlichen Bewegungsstörungen beitragen. Psychologische Triggerfaktoren werden hellgrau wiedergegeben; der dunklere Grauton symbolisiert den wachsenden Verlust an feinmotorischer Kontrolle

mere sequenzielle Fingerbewegungen vor einer Dystonie zu schützen scheinen.

Auch die Seite der betroffenen Hand ist bei einer Musikerdystonie kein Zufall. Bei Pianisten und Gitarristen ist die rechte Hand öfter betroffen, bei Violinisten dagegen die linke Hand. Diese Tendenz entspricht den unterschiedlichen technischen Anforderungen jedes Instrumentes. Das virtuose Klavierrepertoire stellt höhere Ansprüche an die rechte als an die linke Hand, da die rechte Hand gewöhnlich schnellere Triller, Arpeggios und Ornamente spielen muss. Oft trägt sie auch die Melodie in der Sopranstimme mit dem dritten, vierten und fünften Finger der rechten Hand (Lehmann und Ericsson 1996). An der Violine sind die technischen Ansprüche an die Finger der linken Hand ausgeprägter. Hier wird eine zeitlich-räumliche Präzision im Millisekunden und Millimeter Bereich für ein professionelles Spiel gefordert. Bei Holzbläsern sind beide Hände ähnlich häufig betroffen. Eine Ausnahme bildet die Flöte, bei der die linke Hand häufiger betroffen ist, da der linke Zeigefinger zusätzlich zum Tastendruck das Gewicht des

Instrumentes stützen muss und der linke Daumen, Ring- und kleine Finger im Vergleich zur rechten Seite außerordentlich aktiv sind.

Das Zusammenspiel von prädisponierenden und auslösenden Faktoren bei der Musikerdystonie wurde von uns ausführlich untersucht (Jabusch und Altenmüller 2004; Jabusch et al. 2004; Ioannou und Altenmüller 2015; Ioannou et al. 2016). Als prädisponierende Faktoren wurden männliches Geschlecht, genetische Disposition und psychologische Merkmale wie vermehrte Angstneigung oder Zwangstörungen (OCD, *obsessive-compulsive-disorder*) dokumentiert. Diese hängen möglicherweise zum Teil miteinander zusammen: Männliches Geschlecht und eine genetische Disposition für Funktionsstörungen von sensomotorischen Netzwerken könnten einen gemeinsamen Ursprung haben, da spezifische Gene auf dem X-Chromosom liegen. Zwangsstörungen und Angstzustände wiederum können Überlastungsverletzungen durch übertriebenes Üben und in der Folge dann Schmerz getriggert eine Dystonie auslösen. Folgende Triggerfaktoren wurden bis jetzt

identifiziert: hohe motorische Beanspruchung, außermusikalische Aktivitäten wie Schreiben und Tippen, ein später Ausbildungsbeginn, das Spielen von klassischer Musik mit hohen Anforderungen an eine präzise zeitlich-räumliche Kontrolle, erhöhte allgemeine psychologische und muskuläre Anspannung und Destabilisierung von überlernten sensomotorischen Programmen aufgrund erzwungener technischer Veränderungen und schließlich sensorische Störungen nach einer Nerven- oder Bindegewebsverletzung (als Review siehe Altenmüller et al. 2015). Das Zusammenspiel von prädisponierenden und auslösenden Faktoren bei der Entwicklung der Musikerdystonie stellt Abb. 4 dar. Entsprechend unserem Modell ist die Entstehung der Musikerdystonie ein schrittweiser Prozess, welcher mit reversiblen Verspannungen und dysfunktionalen Bewegungen, auch als „dynamische Stereotypen“ bezeichnet, beginnt und sich dann stufenweise im sensomotorischen Gedächtnis manifestiert und schließlich automatisiert. Erst dann spricht man von Musikerdystonie, die als schwer zu behandelnde, anhaltende muskuläre Fehlfunktion definiert ist.

Bezüglich prädisponierender Faktoren zeigen demografische Daten ein Überwiegen von männlichen Musikern mit einem Verhältnis männlich/weiblich von 4:1 (Lim et al. 2004). Angeborene Faktoren spielen eine wichtige Rolle, da ein familiäres Auftreten von Dystonie bei Verwandten ersten Grades bei 36 % aller betroffenen Musiker gefunden werden kann (Schmidt et al. 2009). Prämorbid Zwangsstörungen und Angstzustände wurden bei 40 % unserer Patienten gefunden (Ioannou und Altenmüller, 2014; Ioannou et al. 2016). Das durchschnittliche Alter für das Auftreten von Dystoniesymptomen ist 35 Jahre (Lee et al. 2017), wobei die Musiker mit vermehrten Angstzuständen und erhöhtem Stresslevel im Durchschnitt 10 Jahre früher erkranken (Ioannou et al. 2016). Außerdem besteht eine große Variabilität bezüglich des Erstmanifestationsalters der Dystonie, wobei die jüngsten Patienten um das 18. Lebensjahr herum und die Ätesten in ihren Sechzigern erkranken (Altenmüller 2003).

Ein später Ausbildungsbeginn ist ein weiterer wichtiger Triggerfaktor. Musiker mit Dystonie beginnen mit ihrer musikalischen Ausbildung im Durchschnitt mit zehn Jahren. Das Durchschnittsalter des Ausbildungsbeginns bei gesunden Musikern ist sieben Jahre (Schmidt et al. 2013). Dies bestätigt die wichtige Rolle der frühen Optimierung von sensomotorischen Programmen, die es ermöglichen, ein stabiles „Gerüst“ aufzubauen, welches im weiteren Leben ausgebaut und verbessert werden kann. Dieses Phänomen beschreibt der Begriff *Metaplastizität*, der sich auf sensitive Perioden im Leben bezieht, in welchen allgemeine Lernstrategien in bestimmten Bereichen am besten

angeeignet werden (Review in Altenmüller und Furuya 2016). Metaplastizität könnte auch dafür verantwortlich sein, dass eine Änderung der Spieltechnik im späteren Lebensalter, zum Beispiel bei Lehrerwechsel zu einer Destabilisierung von motorischen Programmen und somit zu einer Dystonie führt.

Eine überwältigende Mehrheit von Patienten mit fokaler Dystonie sind klassische Musiker, die strikteste musikalische Vorgaben einhalten müssen und notierte Musik überwiegend reproduzieren. Im Gegensatz dazu besitzen Pop- oder Jazzmusik die Möglichkeit zur Improvisation und damit eine größere Interpretationsfreiheit. Bei klassischer Musik bedarf es maximaler Genauigkeit, welche sowohl durch den Künstler als auch durch das Publikum während der Darbietung genauestens bewertet wird. Daher sind öffentliches Konzertieren mit einem hohen Grad an sozialem Druck verbunden, denn jede Aufführung bewegt sich auf dem schmalen Grat zwischen Erfolg und Versagen.

Physische und psychologische Traumata sind häufig in der Anamnese von Musikern mit fokaler Dystonie zu finden. Beim physischen Trauma wissen wir, dass sensorische Störungen und chronische Schmerzen maladaptive plastische Veränderungen in sensorischen und motorischen Netzwerken auslösen können. Das wurde überzeugend beim komplexen regionalen Schmerzsyndrom gezeigt (Henry et al. 2011). Die wissenschaftliche Aufarbeitung von psychologischer Traumatisierung steckt noch in den Kinderschuhen. Diesbezüglich postulieren Jabusch und Altenmüller (2004), dass akuter und chronischer Stress durch beta-adrenerge Aktivierung, Ausschüttung von Stresshormonen, erhöhten Muskeltonus und assoziatives Lernen die Ausbildung eines dysfunktionalen motorischen Gedächtnisses begünstigen kann.

Zusammenfassend weist das Zusammenspiel zwischen den oben genannten Triggerfaktoren und der Ausbildung einer fokalen Dystonie stark darauf hin, dass Umweltfaktoren eine erhebliche Rolle bei der Pathogenese der Musikerdystonie spielen. Da ein Großteil der Musiker glücklicherweise keine Musikerdystonie entwickeln, scheint allerdings eine genetische Prädisposition sehr wichtig zu sein.

Veränderungen des Gehirns, die mit dem Verlust der sensomotorischen Kontrolle assoziiert werden

Die Ätiologie der fokalen Dystonie ist bis jetzt nicht vollständig aufgeklärt, wird aber wahrscheinlich durch Auffälligkeiten in drei Hauptbereichen charakterisiert:

- a) reduzierte Inhibition in motorischen Systemen auf kortikaler, subkortikaler und spinaler Ebene
- b) Veränderung der sensorischen Wahrnehmung und Integration und
- c) eingeschränkte sensomotorische Integration.

Es wird vermutet, dass all diese Veränderungen primär durch dysfunktionelle Plastizität des Gehirns ausgelöst werden.

Ein *Mangel an Inhibition* ist ein häufiger Befund in Studien an Patienten, die an verschiedensten Formen der Dystonie leiden (Review siehe Lin und Hallett 2009). Feinmotorische Kontrolle im Allgemeinen benötigt eine feine Balance zwischen aktivierenden und hemmenden neuronalen Netzwerken. Das ist besonders wichtig, um präzise und geschmeidige Handbewegungen auszuführen. Für schnelle Fingerbewegungen einzelner Finger beim Klavierspielen wird die selektive und spezifische Aktivierung von Muskeln benötigt, um einzelne Finger in gewünschter Weise zu bewegen und Bewegungen der nicht beteiligten Finger zu hemmen (Furuya et al. 2015). Patienten, die an einer Dystonie der Hand leiden, zeigten in elektromyografischen Messungen eine abnormal verlängerte Aktivität von Muskelsignalen bei gleichzeitiger Kontraktion von antagonistischen Muskelgruppen und einer Überaktivierung von benachbarten Muskeln (Furuya und Altenmüller 2013b). Die fehlende Hemmung konnte auf verschiedenen Ebenen des Nervensystems gefunden werden. Auf spinaler Ebene führt sie zu einer herabgesetzten reziproken Inhibition der antagonistischen Muskelgruppen, was eine Kontraktion beispielsweise von Handgelenksflexoren und Streckern verursacht. Das wiederum löst ein Gefühl von Verspannung und Immobilität aus und führt häufig zu abnormalen Stellungen der Hand mit einer überwiegender Beugung des Handgelenkes aufgrund der relativen Stärke der Beugemuskeln. Abnormale Inhibition konnte ebenfalls mithilfe von nicht-invasiver transkranieller Magnetstimulation auf kortikaler Ebene nachgewiesen werden (Sommer et al. 2002). Interessanterweise konnte abnormale Inhibition in den meisten Fällen bihemisphärisch gezeigt werden, obwohl die Symptome unilateral auftraten. Dies lässt eine eher generalisierte Form des Inhibitionsdefizit vermuten. Schließlich konnte eine fehlende Inhibition bei komplexeren Aufgaben, wie zum Beispiel der Vor-

bereitung einer Handbewegung vor einer Tonleiterübung und der plötzlichen Hemmung einer Bewegung nach einem Stop-Signal bei Pianisten gezeigt werden (Herrojo-Ruiz et al. 2009b). Die allgegenwärtige Demonstration von unzulänglicher Inhibition deutet auf eine gemeinsame zugrunde liegende genetische Ursache hin. Allerdings muss betont werden, dass keiner dieser elektrophysiologischen Effekte eine Diagnose auf individueller Ebene erlaubt, da die Variabilität sowohl bei gesunden Menschen als auch bei Musikern mit fokaler Dystonie enorm hoch ist.

Veränderte sensorische Wahrnehmung kann ebenfalls ein Zeichen für maladaptive Plastizität sein. Mehrere Studien zeigten, dass die Fähigkeit, zwei Stimuli zeitlich und räumlich zu unterscheiden, bei Patienten, die an Musikerdystonie leiden, eingeschränkt ist. Dies ist unabhängig davon, ob die Sinneswahrnehmung über die Fingerspitzen (Dystonie der Hand) oder durch die Lippen (oromandibuläre Dystonie) erfolgt. Dieses Verhaltensdefizit spiegelt sich in der kortikalen somatosensorischen Repräsentation der Finger und Lippen wider. Mithilfe verschiedener funktioneller Bildgebungsverfahren konnte gezeigt werden, dass sich im Bereich des somatosensorischen Kortex die topografischen Bereiche von sensorischen Reizen einzelner Finger bei Patienten mit Musikerdystonie mehr überschneiden als bei gesunden Probanden (Elbert et al. 1998). Gleichmaßen kann die kortikale Repräsentation der Lippen bei Patienten mit oromandibulärer Dystonie verändert sein (Haslinger et al. 2010). Andere Auffälligkeiten sind erhöhte Schwellenwerte bei der Unterscheidung zweier zeitlich kurz aufeinander folgender Reize, ein Marker für eine Fehlfunktion der Basalganglien (Termsarasab et al. 2015). Da bei gesunden Musikern eine vergrößerte sensorische Fingerrepräsentation als adaptive plastische Anpassung gedeutet wird, könnte spekuliert werden, dass diese Veränderungen bei Musikern, welche an Dystonie leiden, über ihr Ziel hinaus schießen. Dies würde den Vorteil der adaptiven Neuroplastizität in einen Nachteil umkehren (Rosenkranz et al. 2005). An dieser Stelle mag es lohnenswert sein, sich ins Gedächtnis zu rufen, dass lokaler Schmerz und verstärkter sensorischer Input als auslösende Faktoren für eine Dystonie beschrieben wurden. Interessanterweise gibt es klare Parallelen bezüglich der abnormalen kortikalen Verarbeitung von sensorischen Informationen und der kortikalen Reorganisation zwischen Patienten mit chronischen Schmerzen und Patienten mit fokaler Dystonie. Ein Tiermodell der fokalen Dystonie in übertrainierten Affen unterstützt diese Beobachtung: Repetitive Bewegungen riefen beide Symptome hervor – Schmerzsyndrome und dystone Bewegungen. Die Kartierung von neuronalen Rezeptiven Feldern zeigte eine verzerrte kortikale somatosensorische Repräsentation, was

vermuten lässt, dass übermäßiges Training und Übungsinduzierte Veränderungen der kortikalen Verarbeitung in der Pathologie der fokalen Dystonie der Hand eine Rolle spielen.

Eingeschränkte *sensomotorische Integration* spielt ebenfalls eine Rolle in der Pathophysiologie der Musikerdystonie. Am besten wird dies durch den sensorischen Trick veranschaulicht: Einige Musiker, welche an einer Dystonie leiden, zeigen eine deutliche Verbesserung ihrer feinmotorischen Kontrolle, wenn sie zum Musizieren Latexhandschuhe anziehen, oder ein Objekt zwischen den Fingern halten (zum Beispiel einen Radiergummi) und somit den somatosensorischen Input verändern. Experimentell führten vibrierende Stimuli zu einer Verschlechterung der Musikerdystonie. In einer Studie, in der transkranielle magnetische Stimulation in Verbindung mit Muskelvibration angewandt wurde, verringerten sich motorisch evozierte Potenziale in agonistischen Muskeln und verstärkten sich in antagonistischen (Rosenkranz et al. 2002). Diese Daten lassen eine veränderte zentrale Integration von sensorischen Reizen bei der Musikerdystonie vermuten, was möglicherweise auf eine fehlerhafte Einbindung des propriozeptiven Inputs in die entsprechenden motorischen Programme zurückzuführen ist. Eine Umkehrung dieses Effektes der sensomotorischen Disintegration ist der Ansatz einiger Re-Training Therapien. Sensorisches Re-Training in Form taktiler Diskriminationsübungen kann eine Verbesserung der motorischen Symptome hervorrufen, was nahelegt, dass die oben genannten sensorischen Auffälligkeiten die motorischen Funktionsstörungen mit verursachen. Interessanterweise ist bei Musikern mit Dystonie eine positive Reaktion auf den sensorischen Trick mit einem besseren Re-Trainingserfolg verbunden (Paulig et al. 2014).

Mit modernen Konnektivitätsmessungen konnte kürzlich gezeigt werden, dass die Musikerdystonie auch eine Fehlsteuerung neuronaler Netzwerke ist. Die Untersuchung neuronaler Konnektivität verschiedene Hirnregionen zeigte, dass Patienten mit Musikerdystonie eine veränderte Netzwerkarchitektur, charakterisiert durch abnormale Vergrößerung oder Verkleinerung von neuronalen Zellverbänden, aufweisen. Diese Veränderungen umfassen eine Störung der Interaktion zwischen Basalganglien und Cerebellum, den Verlust des Informationsaustausches im prämotorischen Kortex, sowie eine deutliche Abnahme an Konnektivität innerhalb der sensomotorischen und frontoparietalen Bereiche (z. B. Strübing et al. 2012; Battistella et al. 2015). Diese Auffälligkeiten waren außerdem durch signifikante Veränderungen der Konnektivität zwischen den primären sensomotorischen und hinteren parietalen Kortexbereichen gekennzeichnet.

Somit verkörpert die Musikerdystonie wahrscheinlich eine Funktionsstörung von großflächigen funktionellen Netzwerken. Jedoch muss die spezifische Bedeutung dieser Netzwerke und deren interindividuellen Variabilität erst noch aufgeklärt werden.

Es gibt im Moment verschiedene Therapieansätze für die Musikerdystonie. Neue Strategien sind darauf ausgerichtet, maladaptive plastischen Veränderungen umzukehren, zum Beispiel über Hemmung von überaktiven motorischen Hirnregionen auf der betroffenen Seite, gepaart mit einer Aktivierung des kontralateralen „gesunden“ motorischen Kortex (Furuya et al. 2014b). Ein Re-Training kann ebenfalls erfolgreich sein, benötigt aber in der Regel mehrere Jahre (van Vugt et al. 2013). Symptomatische Behandlung durch eine temporäre Entspannung der verkrampften Muskeln mittels Injektionen von Botulinum-Toxin war in einigen Fällen erfolgreich; da jedoch die Injektionen regelmäßig alle drei bis fünf Monate für die Zeitdauer der gesamten beruflichen Labufbahn verabreicht werden müssen, ist dieser Ansatz nicht die beste Lösung für junge Patienten. Somit besteht die Herausforderung darin, überhaupt die Entstehung der Dystonie bei jungen Musikern zu verhindern. Ein solches Präventionsprogramm beinhaltet angemessene Übungspläne, ökonomische Technik, eine Verhinderung der Überbeanspruchung von Muskelgruppen und von Schmerzen, mentales Training, Vermeidung von übertriebenem Perfektionismus und psychologische Unterstützung mit Augenmerk auf ein gutes Selbstbewusstsein.

Plastizität des Gehirns als Voraussetzung und Resultat von professioneller Darbietung bei Musikern

In den vorangegangenen Absätzen haben wir gezeigt, dass musikalische Aktivität Plastizität im Gehirn hervorruft. Diese Anpassungen des zentralen Nervensystems sind in den meisten Fällen nutzbringend, können aber unter bestimmten Umständen nachteilig sein, wie am Beispiel der Musikerdystonie veranschaulicht wurde. Das Alter zu Ausbildungsbeginn, die Dauer und Qualität des Übens und begleitende Stressfaktoren oder muskuläre Überbeanspruchung bestimmen die Qualität und Natur (adaptiv oder maladaptiv) dieser Veränderungen im Gehirn. Weiterhin scheinen die sensitiven Phasen nicht nur auf angeborenen Faktoren zu beruhen, sondern unterscheiden sich offensichtlich auch in den verschiedenen sensorischen, motorischen und kognitiven Bereichen. Wir

Metaplastizität bei Musikern

Früher Erwerb von musikalischen Fähigkeiten (vor 7 Jahren) - grün

Später Erwerb von musikalischen Fähigkeiten (nach 7 Jahren) - blau

Musiker, die an Dystonie leiden - rot

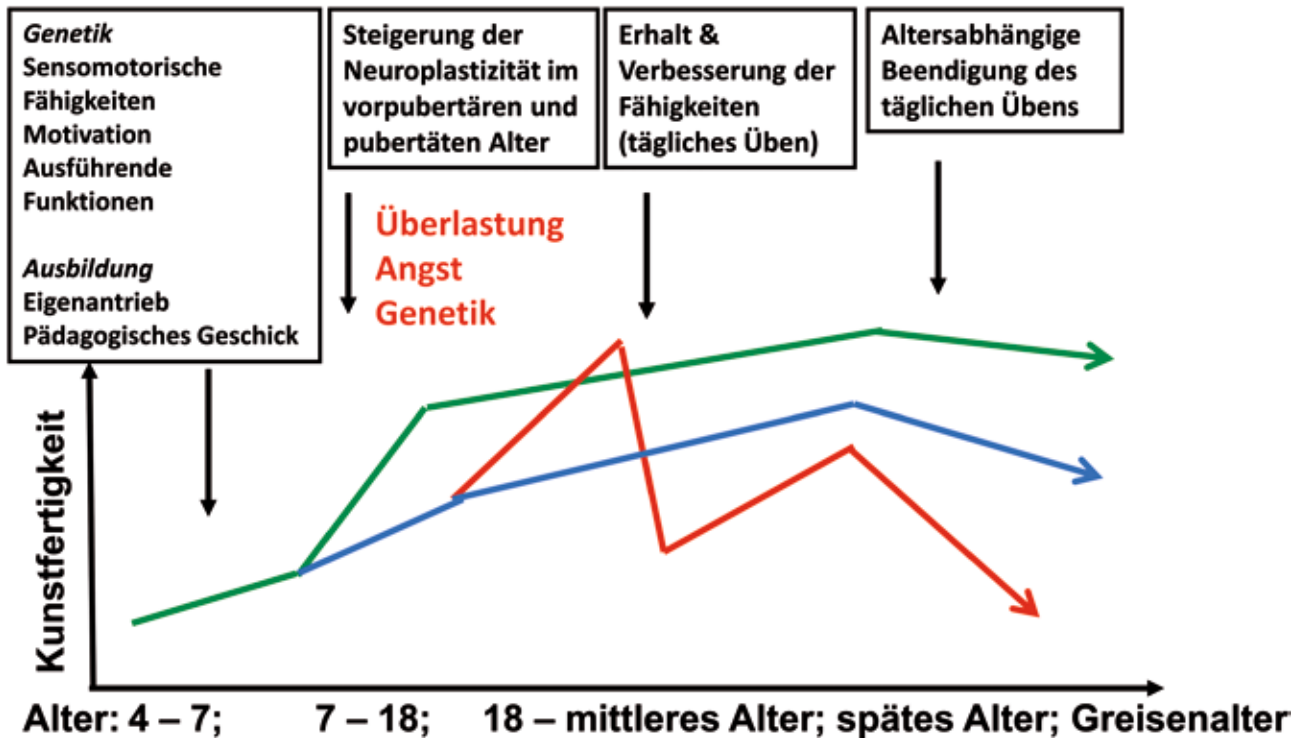


Abb. 5: Verschiedene Zeitstränge des Erlernens einer Fähigkeit bei frühen und bei späten „Anfängern“, und bei Musikern, die an Dystonie leiden. Weitere Erläuterungen im Text

postulieren ein Konzept der Metaplastizität, welches mit der Gerüst-Metapher (siehe oben) umschrieben werden kann: Frühe musikalische Ausbildung stabilisiert das sensomotorische System und wirkt neuroprotektiv in Bezug auf die Entwicklung einer fokalen Dystonie (siehe Abb. 5). Interessanterweise bestehen diese protektiven Effekte das gesamte Leben lang: Die Musiker, welche frühzeitig mit dem Üben beginnen, entwickeln nicht nur überlegene auditorische und sensomotorische Fähigkeiten, sie zeigen auch einen verminderten altersbedingten Abbau sensomotorischer und kognitiver Funktionen (Krampe und Ericsson 1996; Mainz 2000). Zusammenfassend kann man sagen, dass eine intensive musikalische Ausbildung im Kindesalter lebenslange Veränderungen sowohl der Struktur als auch der Funktion des auditorischen, sensomotorischen und emotionalen Systems zur Folge hat. Diese stabilisieren nicht nur den Erwerb musikalischer Fähigkeiten, sondern tragen auch zu einer lebenslang op-

timierten neuronalen Entwicklung bei. In Abb. 5 sind die verschiedenen Zeitstränge des Erlernens eines Musikinstruments bei frühen und bei späten „Anfängern“, und bei Musikern, die an Dystonie leiden schematisch dargestellt. Neuronale Netzwerke, die diese spezifischen Fähigkeiten unterstützen, werden in der Kindheit optimiert. Dies ermöglicht eine effektivere Entwicklung während der Jugendzeit und im Erwachsenenalter. Das Niveau des Könnens verbessert sich kontinuierlich im Erwachsenenalter und erhält sich weitgehend, selbst wenn die Übeaktivität im Alter reduziert wird. Neuronale Netzwerke, die früh optimiert wurden, sind stabiler und weniger anfällig für maladaptive Veränderungen, wie sie bei der Musikerdystonie auftreten. Hier führen der späte Beginn der musikalischen Ausbildung und spezifische Auslösefaktoren zu einer Verschlechterung von sensomotorischen Fähigkeiten.

Wir möchte unser Kapitel mit einer allgemeinen Bemerkung zusammenfassen. Wie oben betont, sind die

komplexen neurophysiologischen Prozesse, die am Musizieren beteiligt sind, nicht auf sensomotorische Netzwerke begrenzt, sondern beziehen das Gedächtnis, Vorstellungsvermögen, Kreativität und – am wichtigsten – emotionale kommunikative Fähigkeiten mit ein. Die genialsten Virtuosen werden nicht ihre Zuhörer berühren, wenn Vorstellungskraft, Farbe, Fantasie und Emotion nicht Teil ihrer künstlerischen Ausdrucksweise sind. Diese Eigenschaften werden häufig nicht in der Übezelle erworben, sondern beruhen auf Erfahrungen des täglichen Lebens, menschlichen Beziehungen, einer anregenden künstlerischen Umgebung, und auf einer emotionalen Tiefe. Solche Faktoren, welche grundlegend die ästhetische Qualität einer musikalischen Darbietung beeinflussen, könnten wissenschaftlich erforscht werden, sind aber beim jetzigen Stand der Forschung den neurowissenschaftlichen Methoden nahezu unzugänglich. Wichtige Schritte diesbezüglich umfassen die Entwicklung von genaueren bildgebenden Verfahren und die Einbindung von individualisierten Erkenntnissen der Hirnmorphologie, des neuronalen Metabolismus, von Konnektivitätsmessungen und Neurotransmitteraktivität (Amunts und Zilles 2015). Zusammen mit experimentellen Paradigmen, welche bedeutsame „ökologische“ Verhaltensparameter liefern, könnte solche Forschung möglicherweise eines Tages das Geheimnis von musikalischer Kreativität und der damit einhergehenden emotionalen Wirkung lüften.

Interessenkonflikt: E. Altenmüller und S. Furuya geben an, dass kein Interessenkonflikt besteht.

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

Literatur

- Altenmüller, E. (2003). Focal dystonia: Advances in brain imaging and understanding of fine motor control in musicians. *Hand Clinics*. *19*, 523–538.
- Altenmüller, E., Furuya S. (2016). Brain Plasticity and the Concept of Metaplasticity in Skilled Musicians. *Adv. Exp. Med. Biol.* 2016; *957*: 197–208
- Altenmüller, E., Ioannou, C.I., Lee, A. (2015). Apollo's curse: neurological causes of motor impairments in musicians. *Prog Brain Res.* *217*, 89–106. doi: 10.1016/bs.pbr.2014.11.022.
- Amunts, K., Zilles, K. (2015). Architectonic Mapping of the Human Brain beyond Brodmann. *Neuron*. *88*, 1086–107. doi: 10.1016/j.neuron.2015.12.001. Review.
- Amunts, K., Schlaug, G., Jäncke, L., Steinmetz, H., Schleicher, A., Dabringhaus, A., & Zilles, K. (1997). Motor cortex and hand motor skills: Structural compliance in the human brain. *Hum. Brain Mapp.* *5*, 206–215.
- Auerbach, S. (1906). Zur Lokalisation des musicalischen Talentes im Gehirn und am Schädel. *Archives of Anatomy and Physiology*, *1906*, 197–230; *1908*, 31–8; *1911*, 1–10; *1913* (Suppl), 89–96
- Baharloo, S., Johnston, P.A., Service, S.K., Gitschier, J., Freimer, N.B., (1998). Absolute pitch: An approach for identification of genetic and nongenetic components. *The American Journal of Human Genetics*. *62*, 224–231.
- Baharloo, S., Service, S.K., Risch, N., Gitschier, J., Freimer, N.B., (2000). Familial aggregation of absolute pitch. *The American Journal of Human Genetics*. *67*, 755–758.
- Bangert, M. and Altenmüller, E. (2003). Mapping perception to action in piano practice: a longitudinal DC-EEG-study. *BMC Neuroscience*. *4*, 26–36.
- Bangert, M., Schlaug, G., (2006). Specialization of the specialized in features of external brain morphology. *Eur. J. Neurosci.* *24*, 1832–1834.
- Bangert, M., Peschel, T., Rotte, M., Drescher, D., Hinrichs, H., Schlaug, G., Heinze, H.J., & Altenmüller, E. (2006). Shared networks for auditory and motor processing in professional pianists: Evidence from fMRI conjunction. *Neuroimage*. *30*, 917–26.
- Battistella, G., Termsarasab, P., Ramdhani, R.A., Fuertinger, S., Simonyan, K. (2015). Isolated Focal Dystonia as a Disorder of Large-Scale Functional Networks Cerebral Cortex. *26*, 1–13.
- Baur, V., Jabusch, H.C., Altenmüller, E. (2011). Behavioral factors influence the phenotype of musician's dystonia. *Mov. Disord.* *26*, 1780–1781.
- Bengtsson, S. L., Nagy, Z., Skare, S., Forsman, L., Forssberg, H., & Ullén, F. (2005). Extensive piano practicing has regionally specific effects on white matter development. *Nat. Neurosci.* *8*, 1148–1150.
- Bermudez, P., Lerch, J.P., Evans, A.C., & Zatorre, R.J. (2008). Neuroanatomical correlates of musicianship as revealed by Cortical Thickness and Voxel-Based Morphometry. *Cereb. Cortex*. *19*, 1583–1596.
- Brown, R.M., Chen, J.L., Hollinger, A., Palmer, C., Penhune, V., and Zatorre, R.J. (2013). Repetition suppression in auditory-motor regions to pitch and temporal structure in music. *Journal of Cognitive Neuroscience*. *25*, 313–328.
- Brown, R.M., Penhune, V.B. and Zatorre, R. (2015). Expert music performance: cognitive, neural, and developmental bases. *Progress in Brain Research*. *217*, 57–86.
- Byl, N.N., Merzenich, M.M., Jenkins, W.M. (1996). A primate genesis model of focal dystonia and repetitive strain injury: I. Learning-induced dedifferentiation of the representation of the hand in the primary somatosensory cortex in adult monkeys. *Neurology*. *47*, 508–520.
- Chen, J.L., Penhune, V.B., Zatorre, R.J. (2008a). Moving on time: Brain network for auditory-motor synchronization is modulated by rhythm complexity and musical training. *Journal of Cognitive Neuroscience*. *20*, 226–239.
- Chen, J.L., Penhune, V.B., Zatorre, R.J. (2008b). Listening to musical rhythms recruits motor regions of the brain. *Cerebral Cortex*. *18*, 2844–54.
- Corrigall, K. A., Schellenberg, E.G., Misura, N.M. (2013). Music training, cognition, and personality. *Frontiers in Psychology*. *4*, 222.
- De Manzano, Ö. and Ullén, F. (2012). Activation and connectivity patterns of the presupplementary and dorsal premotor

- areas during free improvisation of melodies and rhythms. *NeuroImage*, 63, 272–280.
- Elbert, T., Pantev, C., Wienbruch, C., Rockstroh, B., & Taub, E. (1995). Increased cortical representation of the fingers of the left hand in string players. *Science*, 270(5234), 305–307.
- Elbert, T., Candia, V., Altenmüller, E., Rau, H., Rockstroh, B., Pantev, C., Taub, E. (1998). Alteration of digital representations in somatosensory cortex in focal hand dystonia. *NeuroReport* 16, 3571–3575.
- Ellis, R. J., Norton, A., Overy, K., Winner, E., Alsop, D., & Schlaug, G. (2013). Differentiating maturational and training influences on fMRI activation during music processing. *Neuroimage*, 75, 97–107.
- Ericsson, K.A. and Lehmann, A.C. (1996). Expert and exceptional performance: evidence of maximal adaptation to task constraints. *Annual Review of Psychology*, 47, 273–305.
- Ericsson, K.A., Krampe, R.T., Tesch-Römer, C. (1993). The role of deliberate practice in the acquisition of expert performance. *Psychol. Rev.* 100, 363–406.
- Foster, N.E. and Zatorre, R.J. (2010). A role for the intraparietal sulcus in transforming musical pitch information. *Cerebral Cortex*, 20, 1350–1359.
- Furuya, S. and Altenmüller, E. (2013a). Flexibility of movement organization in piano performance. *Frontiers in Human Neuroscience*, 7, 173.
- Furuya, S. and Altenmüller, E. (2013b). Finger-specific loss of independent control of movements in musicians with focal dystonia. *Neuroscience*, 247, 152–163.
- Furuya, S., Klaus, M., Nitsche, M.A., Paulus, W. and Altenmüller, E. (2014a). Ceiling effects prevent further improvement of transcranial stimulation in skilled musicians. *Journal of Neuroscience*, 34, 13834–13839.
- Furuya, S., Nitsche, M.A., Paulus, W. and Altenmüller, E. (2014b). Surmounting retraining limits in musicians' dystonia by transcranial stimulation. *Annals of Neurology*, 75, 700–707.
- Furuya, S., Oku, T., Miyazaki, F., Kinoshita, H. (2015). Secrets of virtuoso: neuromuscular attributes of motor virtuosity in expert musicians. *Sci Rep* 5, 15750 doi: 10.1038/srep15750.
- Gärtner, H., Minnerop, M., Pieperhoff, P., Schleicher, A., Zilles, K., Altenmüller, E., Amunts, K., 2013. Brain morphometry shows effects of long-term musical practice in middle-aged keyboard players. *Front. Psychol.* 4, doi: 10.3389/fpsyg.2013.00636.
- Gaab, N., Gaser, C., & Schlaug, G. (2006). Improvement-related functional plasticity following pitch memory training. *Neuroimage*, 31(1), 255–263.
- Gaser, C. & Schlaug, G. (2003). Brain structures differ between musicians and non-musicians. *J. Neurosci.* 23(27), 9240–9245.
- Gentner, R. and Classen, J. (2006). Modular organization of finger movements by the human central nervous system. *Neuron*, 52, 731–742.
- Granert, O., Peller, M., Jabusch, H.C., Altenmüller, E., Siebner, H.R. (2011). Sensorimotor skills and focal dystonia are linked to putaminal grey-matter volume in pianists. *J. Neurol. Neurosurg. Psychiatry*, 82, 1225–1231.
- Gregersen, P.K., Kowalsky, E., Kohn, N., Marvin, E.W., (2001). Early childhood music education and predisposition to absolute pitch: Teasing apart genes and environment. *American Journal of Medical Genetics*, 98, 280–282.
- Gingras, B., Honing, H., Peretz, I., Trainor, L.J., Fisher, S.E. (2015). Defining the biological bases of individual differences in musicality. *Philos Trans R Soc Lond B Biol Sci.* 370, 20140092. doi: 10.1098/rstb.2014.0092.
- Halwani, G. F., Loui, P., Rüber, T., & Schlaug, G. (2011). Effects of practice and experience on the arcuate fasciculus: comparing singers, instrumentalists, and non-musicians. *Front Psychol.* 2, 156.
- Haslinger, B., Altenmüller, E., Castrop, F., Zimmer, C., Dresel, C. (2010). Sensorimotor overactivity as a pathophysiologic trait of embouchure dystonia. *Neurology* 74, 1790–1797.
- Haslinger, B., Erhard, P., Altenmüller, E., Schroeder, U., Boecker, H. and Ceballos-Baumann, A.O. (2005). Transmodal sensorimotor networks during action observation in professional pianists. *Journal of Cognitive Neuroscience*, 17, 282–293.
- Henry, D.E., Chiodo, A. E., Yang, W. (2011). Central nervous system reorganization in a variety of chronic pain states: a review. *PM R*, 2011 Dec;3(12):1116–25. doi: 10.1016/j.pmrj.2011.05.018.
- Herholz, S.C., and Zatorre, R.J., (2012). Musical training as a framework for brain plasticity: Behavior, function, and structure. *Neuron*, 76, 486–502.
- Herholz, S.C., Coffey, E.B., Pantev, C., Zatorre, R.J. (2016). Dissociation of Neural Networks for Predisposition and for Training-Related Plasticity in Auditory-Motor Learning. *Cerebral Cortex*, 26, 3125–34. doi: 10.1093/cercor/bhv138.
- Herrojo-Ruiz, M., Jabusch, H.C., Altenmüller, E. (2009a). Detecting wrong notes in advance: Neuronal correlates of error monitoring in pianists. *Cerebral Cortex*, 19, 2625–2639.
- Herrojo-Ruiz, M., Senghaas, P., Grossbach, M., Jabusch, H.C., Bangert, M., Hummel, F., Gerloff, C., Altenmüller E. (2009b). Defective inhibition and inter-regional phase synchronization in pianists with musician's dystonia (MD): an EEG study. *Human Brain Mapping* 30, 2689–2700.
- Hikosaka, O. and Nakamura, K. (2002). Central mechanisms of motor skill learning. *Current Opinion in Neurobiology*, 12, 217–222.
- Hirata, Y., Kuriki, S., Pantev, C. (1999). Musicians with absolute pitch show distinct neural activities in the auditory cortex. *NeuroReport*, 10, 999–1002.
- Hyde, K. L., Lerch, J., Norton, A., Forgeard, M., Winner, E., Evans, A. C., & Schlaug, G. (2009). Musical training shapes structural brain development. *J. Neurosci.* 29, 3019–3025.
- Imfeld, A., Oechslin, M. S., Meyer, M., Loenneker, T., & Jäncke, L. (2009). White matter plasticity in the corticospinal tract of musicians: A diffusion tensor imaging study. *Neuroimage*, 46, 600–607.
- Ioannou, C.I. and Altenmüller, E. (2014). Psychological characteristics in musician's dystonia: A new diagnostic classification. *Neuropsychol.* 61, 80–88.
- Ioannou, C.I., Furuya, S., Altenmüller, E. (2016). The impact of stress on motor performance in skilled musicians suffering from focal dystonia: Physiological and psychological characteristics. *Neuropsychologia* 85, 226–36. doi: 10.1016/j.neuropsychologia.2016.03.029.
- Jabusch, H.C., Altenmüller, E. (2004). Anxiety as an aggravating factor during onset of focal dystonia in musicians. *Med. Probl. Perf. Art.*, 19, 75–81.
- Jabusch, H.C., Müller, S.V., Altenmüller, E., (2004). High levels of perfectionism and anxiety in musicians with focal dystonia. *Mov. Disord.*, 19, 990–991.
- James, C. E., Oechslin, M. S., Van De Ville, D., Hauert, C.-A., Descloux, C., & Lazeyras, F. (2013). Musical training intensity

- yields opposite effects on grey matter density in cognitive versus sensorimotor networks. *Brain Struct. Funct.* 219, 53–66. doi: 10.1007/s00429-013-0504-z.
- Kleber, B., Veit, R., Birbaumer, N., Gruzelier, J., Lotze, M. (2010). The brain of opera singers: Experience-dependent changes in functional activation. *Cerebral Cortex*. 20, 1144–1152.
- Krampe, R. and Ericsson, K., (1996). Maintaining excellence: Deliberate practice and elite performance in young and older pianists. *Journal of Experimental Psychology: General*. 125, 331–359.
- Kuhtz-Buschbeck, J.P., Mahnkopf, C., Holzknicht, C., Siebner, H., Ulmer, S. and Jansen, O. (2003). Effector-independent representations of simple and complex imagined finger movements: a combined fMRI and TMS study. *European Journal of Neuroscience*. 18, 3375–3387.
- Lahav, A., Saltzman, E., Schlaug, G. (2007). Action representation of sound: Audiomotor recognition network while listening to newly acquired actions. *Journal of Neuroscience*. 27, 308–314.
- Lee, A., Heiß, P., Eich, C., Ioannou, I.C., Altenmüller, E. (2017, noch nicht erschienen) Phenomenology, risk-factors and treatment outcome in 369 musicians with focal dystonia. Submitted to *Clin Mov Disord*.
- Lehmann, A.C. Ericsson, K. A. (1998). The historical development of expert performance: public performance of music. In: A. Steptoe (Ed.) *Genius and the Mind*. Oxford University Press, Oxford, 67–97
- Lim, V., Altenmüller, E. (2003). Musicians cramp: Instrumental and gender differences. *Med. Probl. Perform. Art.*, 18, 21–27.
- Loui, P., Li, H. C., Hohmann, A., & Schlaug, G. (2010). Enhanced Cortical Connectivity in Absolute Pitch Musicians: A Model for Local Hyperconnectivity. *J Cogn Neurosci*. 54, 521–528.
- Meinz, E.J. (2000). Experience-based attenuation of age-related differences in music cognition tasks. *Psychol Aging* 15, 297–312.
- Mosing, M.A., Madison, G., Pedersen, N.L., Kuja-Halkola, R., Ullen, F., (2014). Practice does not make perfect: No causal effect of music practice on music ability. *Psychological Science*. 43, 1–9.
- Münste, T.F., Kohlmetz, C., Nager, W., Altenmüller, E. (2001) Superior auditory spatial tuning in professional conductors. *Nature* 409: 580.
- Münste, T.F., Nager, W., Beiss, T., Schroeder, C., Altenmüller, E. (2003). Specialization of the specialized: electrophysiological investigations in professional musicians. *Ann. N.Y. Acad. Sci.* 999, 131–139.
- Miyazaki, K. (1988). Musical pitch identification by absolute pitch possessors. *Perception & Psychophysics*, 44, 501–512.
- Oechslin, M. S., Imfeld, A., Loenneker, T., Meyer, M., & Jäncke, L. 2010. The plasticity of the superior longitudinal fasciculus as a function of musical expertise: a diffusion tensor imaging study. *Front. Hum. Neurosci.* 3(76):1–12.
- Oztürk, A. H., Tascioglu, B., Aktekin, M., Kurtoglu, Z., & Erden, I. (2002). Morphometric comparison of the human corpus callosum in professional musicians and non-musicians by using in vivo magnetic resonance imaging. *Journal of Neurology*. 29, 29–34.
- Pantev, C., Oostenveld, R., Engelien, A., Ross, B., Roberts, L. E., & Hoke, M. (1998). Increased auditory cortical representation in musicians. *Nature*, 392, 811–814.
- Pantev, C., Engelien, A., Candia, V., & Elbert, T. (2001). Representational cortex in musicians. Plastic alterations in response to musical practice. *Ann. N.Y. Acad. Sci.* 930, 300–314.
- Pascual-Leone, A. (2001). The brain that plays music and is changed by it. *Ann. N.Y. Acad. Sci.* 930, 315–329.
- Pascual-Leone, A., Grafman, J., Hallett, M. (1994). Modulation of cortical motor output maps during development of implicit and explicit knowledge. *Science*. 263, 1287–1289.
- Paulig, J., Jabusch, H.C., Großbach, M., Boulet, L., Altenmüller, E. (2014). Sensory trick phenomenon improves motor control in pianists with dystonia: Prognostic value of glove-effect. *Front. Psychol.* 5, 1012. Doi: 10.3389/fpsyg.2014.01012
- Ragert, P., Schmidt, A., Altenmüller, E., & Dinse, H. R. (2003). Superior tactile performance and learning in professional pianists: evidence for meta-plasticity in musicians. *Eur. J. Neurosci.* 19(2), 473–478.
- Ramrani, N. (2014). Automatic and controlled processing in the corticocerebellar system. *Progress in Brain Research*. 210, 255–85.
- Ridding, M.C., Brouwer, B., Nordstrom, M.A. (2000). Reduced interhemispheric inhibition in musicians. *Exp. Brain Res.* 133, 249–253.
- Rizzolatti, G., Fadiga, L., Gallese, V., Fogassi, L. (1996). Premotor cortex and the recognition of motor actions. *Brain Res Cogn Brain Res.* 1996 Mar; 3(2):131–141.
- Rosenkranz, K., Altenmüller, E., Siggelkow, S., Dengler, R. (2000). Alteration of sensorimotor integration in musician's cramp: Impaired focussing of proprioception. *Electroenc Clin Neurophysiol* 111, 2036–2041.
- Rosenkranz, K., Williamon, A., Butler, K., Cordivari, C., Lees, A. J., Rothwell, J. C. (2005). Pathophysiological differences between musician's dystonia and writer's cramp. *Brain*, 128, 918–931.
- Salimpoor, V.N., van den Bosch, I., Kovacevic, N., McIntosh, A.R., Dagher, A., Zatorre, R.J. (2013). Interactions between the nucleus accumbens and auditory cortices predict music reward value. *Science* 340, 216–219. doi: 10.1126/science.1231059.
- Schlaug, G. (2001). The brain of musicians: A model for functional and structural plasticity. *Annals of the New York Academy of Sciences*. 930, 281–299.
- Schlaug, G. (2015). Musicians and music making as a model for the study of brain plasticity. *Prog Brain Res.* 217, 37–55. doi: 10.1016/bs.pbr.2014.11.020.
- Schlaug, G., Jäncke, L., Huang, Y., & Steinmetz, H. (1995a). In vivo evidence of structural brain asymmetry in musicians. *Science*. 267 (5198), 699–701.
- Schlaug, G., Jäncke, L., Huang, Y., Staiger, J. F., & Steinmetz, H. 1995b. Increased corpus callosum size in musicians. *Neuropsychologia*. 33, 1047–1055.
- Schneider, P., Scherg, M., Dosch, H. G., Specht, H. J., Gutschalk, A., & Rupp, A. (2002). Morphology of Heschl's gyrus reflects enhanced activation in the auditory cortex of musicians. *Nature Neuroscience*. 5, 688–694.
- Schneider, P., Sluming, V., Roberts, N., Scherg, M., Goebel, R., Specht, H. J., Dosch HG, Bleck S, Stippich C, Rupp A. (2005). Structural and functional asymmetry of lateral Heschl's gyrus reflects pitch perception preference. *Nature Neuroscience*. 8, 1241–1247.
- Schmidt, A., Jabusch, H.C., Altenmüller, E., Hagenah, J., Brüggemann, N., Lohmann, K., Enders, L., Kramer, P.L., Saunders-Pullman, R., Bressman, S.B., Münchau, A.,

- Klein, C. (2009). Etiology of musicians dystonia: Familial or environmental? *Neurology*, *72*, 1248–1254.
- Schmidt, A., Jabusch, H.C., Altenmüller, E., Kasten, M., Klein, C. (2013). Challenges of making music: What causes musician's dystonia? *JAMA Neurol.* *70*, 1456–1459.
- Sergeant, D., (1968). Experimental investigation of absolute pitch. *Journal of Research in Music Education*, *17*, 135–143.
- Skoe, E., Kraus, N. (2013). Musical training heightens auditory brainstem function during sensitive periods in development. *Frontiers in Psychology*, *4*, 622.
- Sommer, M., Ruge, D., Tergau, F., Beuche, W., Altenmüller, E., Paulus, W. (2002). Spatial distribution of intracortical inhibition and facilitation in focal dystonia. *Mov. Disord.* *17*, 1017–1025.
- Steele, C. J., Bailey, J. A., Zatorre, R. J., Penhune, V.B. (2013). Early musical training and white-matter plasticity in the corpus callosum: Evidence for a sensitive period. *J. Neurosci.* *33*, 1282–1290.
- Stewart, L., Henson, R., Kampe, K., Walsch, V., Turner, R., Frith, U. (2003). Brain changes after learning to read and play music. *Neuroimage*, *20*, 71–83.
- Strübing, F., Ruiz, M.H., Jabusch, H.C., Altenmüller, E. (2012). Error monitoring is altered in musician's dystonia: evidence from ERP-based studies. *Ann. N.Y. Acad. Sci.* *1252*, 192–199
- Termsarasab, P., Ramdhani, R. A., Battistella, G., Rubien-Thomas, E., Choy, M., Farwell, I. M., Simonyan, K. (2015). Neural correlates of abnormal sensory discrimination in laryngeal dystonia. *Neuroimage Clin*, *10*, 18–26.
- van Vugt, F.T., Boullet, L., Jabusch, H.C., Altenmüller E. (2014). Musician's dystonia in pianists: Long-term evaluation of retraining and other therapies. *Parkinsonism Rel. Disord.* *20*, 8–12.
- Vaquero, L., Hartmann, K., Ripolles, P., Rojo, N., Sierpowska, J., François, C., Câmara, E., van Vugt, F.T., Mohammadi, B., Samii, A., Münte, T.F., Rodríguez-Fornells, A., Altenmüller, E. (2016) Structural neuroplasticity in expert pianists depends on the age of musical training onset. *Neuroimage* *126*, 106–119 *doi: 10.1016/j.neuroimage.2015.11.008*.
- Warren, J. E., Wise, R. J., Warren, J. D. (2005). Sounds do-able: auditory-motor transformations and the posterior temporal plane. *Trends Neurosci.* *28*, 636–643.
- Wong, P.C.M., Skoe, E., Russo, N.M., Dees, T., Kraus, N. (2007). Musical experience shapes human brainstem encoding of linguistic pitch patterns. *Nature Neuroscience*, *10*, 420–422.
- Zatorre, R. J., Chen, J. L., & Penhune, V. B. (2007). When the brain plays music: Auditory – motor interactions in music perception and production. *Nat. Rev. Neurosci.* *8*, 547–558.

Übersetzung der englischen Version des Artikels von Joo-Hee Wälzlein, Berlin.

Autoreninformationen



Eckart Altenmüller

Hochschule für Musik, Theater und Medien Hannover, Institut für Musikphysiologie und Musikermedizin (IMMM), Emmichplatz 1, 30175 Hannover, Deutschland, Tel: +49-511-3100552, Fax: +49-511-3100557
 Mail: eckart.altenmueller@hmtm-hannover.de
 Web: <http://www.immm.hmtm-hannover.de>

Prof. Dr. med. E. Altenmüller MD, MA ist Universitätsprofessor und Arzt und betreibt aktiv Forschung und eine Konzertkarriere. Er schloss in Medizin und Musik an der Universität Freiburg ab, wo er sein Konzertdiplom in den Meisterklassen von Aurèle Nicollet und William Bennett erlangte. Seine klinische Ausbildung absolvierte er als Neurologe und Neurophysiologe in der neurologischen Abteilung in Freiburg und Tübingen. 1994 wurde er Vorsitzender und Direktor des Instituts für Musikphysiologie und Musikermedizin an der Hochschule für Musik, Theater und Medien Hannover. In dieser Rolle setzte er seine Forschung an sensorisch-motorischem Lernen und Bewegungsstörungen bei Musikern sowie von emotionalen Vorgängen beim Hören von Musik und neurologischer Musiktherapie fort.



Shinichi Furuya

Associate Researcher, SONY Computer Science Laboratory (SONY CSL), Tokyo, JAPAN, Tel: +49-511-3100552, Fax: +49-511-3100557
 Mail: auditory.motor@gmail.com
 Web: www.neuropiano.net

Prof. Dr. S. Furuya ist Professor in der Abteilung für Information und Kommunikationswissenschaften an der Sophia Universität und hat eine Gastprofessur an der Hochschule für Musik, Theater und Medien Hannover inne. Er studierte Maschinenbau an der School of Engineering Science an der Osaka Universität (Bsc), Biomechanik an der Graduate School of Human Science ebenfalls an der Osaka Universität (MS) und motorische Neurowissenschaften an der Graduate School of Medicine an der Osaka Universität (PhD). Er arbeitete dann als postdoktoraler Wissenschaftler an der Kwasei Gakuin Universität (Japan), University of Minnesota (USA) und der Hochschule für Musik, Theater und Medien Hannover (Deutschland). Seine Forschungsinteressen sind neuromuskuläre Mechanismen, die dem Erwerb, der Verfeinerung und der Wiederherstellung von sensorimotorischen Fähigkeiten von Musikern dienen. www.neuropiano.net

Eckart Altenmüller* and Shinichi Furuya

Apollos Gift and Curse: Making Music as a model for Adaptive and Maladaptive Plasticity

DOI 10.1515/nf-2016-A054

Abstract: Musicians with extensive training and playing experience provide an excellent model for studying plasticity of the human brain. The demands placed on the nervous system by music performance are very high and provide a uniquely rich multisensory and motor experience to the player. As confirmed by neuroimaging studies, playing music depends on a strong coupling of perception and action mediated by sensory, motor, and multimodal integration regions distributed throughout the brain. A pianist, for example, must draw on a whole set of complex skills, including translating visual analysis of musical notation into motor movements, coordinating multisensory information with bimanual motor activity, developing fine motor skills in both hands coupled with metric precision, and monitoring auditory feedback to fine-tune a performance as it progresses. This article summarizes research on the effects of musical training on brain function, brain connectivity and brain structure. First we address factors inducing and continuously driving brain plasticity in dedicated musicians, arguing that prolonged goal-directed practice, multi-sensory-motor integration, high arousal, and emotional and social rewards contribute to these plasticity-induced brain adaptations. Subsequently, we briefly review the neuroanatomy and neurophysiology underpinning musical activities. Here we focus on the perception of sound, integration of sound and movement, and the physiology of motor planning and motor control. We then review the literature on functional changes in brain activation and brain connectivity along with the acquisition of musical skills, be they auditory or sensory-motor. In the following section we focus on structural adaptations in the gray matter of the brain and in fiber-tract density associat-

ed with music learning. Here we critically discuss the findings that structural changes are mostly seen when starting musical training after age seven, whereas functional optimization is more effective before this age. We then address the phenomenon of de-expertise, reviewing studies which provide evidence that intensive music-making can induce dysfunctional changes which are accompanied by a degradation of skilled motor behavior, also termed “musician’s dystonia”. This condition, which is frequently highly disabling, mainly affects male classical musicians with a history of compulsive working behavior, anxiety disorder or chronic pain. Functional and structural brain changes in these musicians are suggestive of deficient inhibition and excess excitation in the central nervous system, which leads to co-activation of antagonistic pairs of muscles during performance, reducing movement speed and quality. We conclude with a concise summary of the role of brain plasticity, metaplasticity and maladaptive plasticity in the acquisition and loss of musicians’ expertise.

Keywords: MUSIC; Brain activation; Brain structure; Metaplasticity; Musician’s dystonia

Introduction: Performing music as a driver of brain plasticity

There can be no doubt that performing music at a professional level is one of the most demanding and fascinating human experiences. It involves the precise execution of very fast and, in many instances, extremely complex movements that must be structured and coordinated with continuous auditory, somatosensory and visual feedback. Furthermore, it requires retrieval of musical, motor, and multi-sensory information from both short-term and long-term memory and relies on continuous planning of an on-going performance in working memory. The consequences of motor actions have to be anticipated, monitored and adjusted almost in real-time (Brown et al., 2015). At the same time, music should be expressive, requiring the performance to be enriched with a complex set of innate and acculturated emotional gestures.

*Corresponding author: Eckart Altenmüller, Director, Institute of Music Physiology and Musicians’ Medicine (IMMM), University of Music, Drama and Media, Hanover, Emmichplatz 1, D-30175 Hannover, Germany, Phone: 0049 (0) 511 3100 552, Fax: 0049 (0) 511 3100 557, Mail: eckart.altenmueller@hmtm-hannover.de, Web: www.immm.hmtm-hannover.de

Shinichi Furuya, Associate Researcher, SONY Computer Science Laboratory (SONY CSL), Tokyo, JAPAN, Tel: +49-(0)511-3100-552, FAX: +49-(0)511-3100-557, Email: auditory.motor@gmail.com, Web: www.neuropiano.net

Practice is required to develop all of these skills and to execute these complex tasks. In 1993, Ericsson and his colleagues undertook one of the most influential studies on practice, with students at the Berlin Academy of Music (Ericsson et al. 1993). They considered not only **time invested in practice** but also **quality of practice**, and proposed the concept of “deliberate practice” as a prerequisite for attaining excellence. Deliberate practice combines goal-oriented, structured and effortful practicing with motivation, resources and focused attention. Ericsson and colleagues argued that a major distinction between professional and amateur musicians, and generally between more successful versus less successful learners, is the amount of deliberate practice undertaken during the many years required to develop instrumental skills to a high level (Ericsson and Lehmann, 1996). Extraordinarily skilled musicians therefore exert a great deal more effort and concentration during their practice than less skilled musicians, and are more likely to plan, imagine, monitor and control their playing by focusing their attention on what they are practicing and how it can be improved. Furthermore, they can be eager to build up a network of supportive peers, frequently involving family and friends.

The concept of deliberate practice has been refined since it became clear that not only the **amount** of deliberate practice, but also the **point in life** at which intense goal-directed practice begins are important variables. In the auditory domain for example, sensitive periods – “windows of opportunity” – exist for the acquisition of so-called “absolute” or “perfect” pitch. Absolute pitch denotes the ability to name pitches without a reference pitch. It can be considered as a special case of auditory long term memory and is strongly linked to intense early musical experience, usually before age seven (Baharloo et al., 1998, Miyazaki, 1988; Sergeant, 1968). However, genetic predisposition may play a role since absolute pitch is more common in certain East Asian populations and may run in families (Baharloo et al., 2000; Gregersen et al., 2001). In the sensory-motor domain, early practice before age 7 leads to optimized and more stable motor programs (Furuya et al., 2014a) and to smaller yet more efficient neuronal networks (Vaquero et al.; 2016), compared to practice commencing later in life. This means that for specific sensory-motor skills, such as fast and independent finger movements, sensitive periods exist during development and maturation of the central nervous system, comparable to those for auditory and somatosensory skills (Ragert et al.; 2003).

The issue of **nature vs. nurture**, or genetic predisposition vs. environmental influences and training in musical skills is complex, since the success of training is itself

subject to genetic variability. General observation suggests that outcomes will not be identical for all individuals receiving the same amount of training. Evidence supporting the contribution of pre-existing individual differences comes from a large Swedish twin study showing that the propensity to practice is partially heritable (Mosing et al., 2014). In a series of studies, Schellenberg and colleagues investigated the contribution of cognitive and personality variables to music training, showing that those who engage in music perform better on cognitive tasks, have better educated parents and describe themselves as more “open to experience” on personality scales (Corrigan et al., 2013). Findings are also beginning to accumulate in the music performance domain, indicating that learning outcomes can be predicted in part based on pre-existing structural or functional brain features (Herholz et al.; 2015). A convincing example of dysfunctional genetic predisposition is the inability to acquire auditory skills in congenital amusia, a hereditary condition characterized by absent or highly deficient pitch perception (Gingras et al.; 2015). In the sensory-motor domain, musician’s dystonia, the loss of motor control in skilled movements while playing an instrument, has a strong genetic background in about one third of affected musicians (Schmidt et al.; 2009).

On the other hand, training is clearly necessary for musical expertise, with a large number of studies finding that the length of musical experience is strongly correlated with performance on a range of musical tasks, as well as with brain function and structure (Amunts et al., 1997; Bengtsson et al., 2005; Bermudez et al. 2008; Chen et al. 2008a; Oechslin et al.; 2010). Taken together, both, predisposition and experience contribute to musical expertise, and the relative balance between the two factors may differ in specific aspects of the many different musical sub-skills. Furthermore, it seems that there exist early sensitive periods during which musical stimulation or training of sub-skills has to take place in order to establish fertile ground for growing extra-ordinary expertise later in life. This is best illustrated by the **scaffold metaphor** (Steele et al., 2013): an early start to training develops the “scaffold” for building a “skyscraper-like” level of expertise later in life, whereas a late start of training allows only for moderate results even after long and intense training. Of course these scaffolds may differ from one domain to the next. For example an outstanding virtuoso like the legendary pianist Lang Lang, known for his breathtaking finger dexterity, may require both, highly relevant inherited traits and intense early sensory-motor training. Other musicians such as the late French singer Edith Piaf, known for her emotional expressivity but somehow lacking in tech-

nique, may have started technical exercises late in life but have genetic and biographical conditions allowing them to build up emotional depth, a character trait we feel and value, despite the difficulty in operationalizing it for precise study.

Performing music at a professional level relies on a range of sub-skills, which are represented in different, though overlapping brain networks. Auditory skills such as the above-mentioned perfect pitch, sensitivity to timing variations (e.g. “groove”) and to micro-pitches (e.g. tuning of a violin), or auditory long-term memory (e.g. memorizing a 12-tone series), are mainly processed in the temporal lobes of both hemispheres with a right hemisphere bias. However, signs of auditory and musical expertise can already be detected in the ascending auditory pathway at the brainstem level (Skoe and Kraus, 2013). Sensory-motor skills, such as low two-point discrimination levels and high tactile sensitivity (e.g. left fifth finger in professional violinists), bimanual or quadrupedal coordination (e.g. for piano and organ playing), fast finger movements (e.g. right hand arpeggios on the classical guitar) or complex hand postures (e.g. left hand on the electric guitar), are represented in premotor, motor and parietal cortical areas, and in subcortical brain structures such as the basal ganglia and the cerebellum. Emotional and performance skills are supported by individualized prefrontal and orbitofrontal cortical regions and in the limbic system. Self-monitoring, anticipation of consequences of one’s actions, motivation and focusing attention (all contributing to goal-directed “deliberate” practice), recruit a highly diverse network, including lateral prefrontal cortices, parietal cortices, limbic structures, and particularly motivational pathways, including the accumbens nucleus, and memory structures such as the hippocampus, deep on the base of the temporal lobe. All of these regions and the interconnecting nerve fibers are subject to modifications in function and structure in association with musical practice, a phenomenon termed “brain plasticity”.

Brain plasticity denotes the general ability of our central nervous system to adapt throughout the life span to changing environmental conditions, body biomechanics and new tasks. Brain plasticity is most typically observed for complex tasks with high behavioral relevance and those which activate circuits involved in emotion and motivation. The continued activities of accomplished musicians are ideal for providing the prerequisites of brain plasticity (for a review see Schlaug, 2015). In musical expertise, the above-mentioned processes are accompanied by changes which take place not only in the function of the brain’s neuronal networks, as a result of a strengthening of synaptic connections, but also in its gross structure.

With respect to mechanisms and microstructural effects of plasticity, our understanding of the molecular and cellular processes underlying these adaptations is far from complete. Brain plasticity may occur on different time scales. For example, the efficiency and size of synapses may be modified in a time window of seconds to minutes, while the growth of new synapses and dendrites may require hours to days. An increase in gray matter density, which mainly reflects an enlargement of neurons due to increased metabolism, needs at least several weeks. White matter density also increases as a consequence of musical training. This effect is primarily due to an enlargement of myelin cells which wrap around the nerve fibres (axons) and dendrites, greatly contributing to the velocity of the electrical impulses travelling along them. Under conditions requiring rapid information transfer and high temporal precision these myelin cells adapt by growing, and as a consequence nerve conduction velocity increases. Finally, brain regions involved in specific tasks may also be enlarged after long-term training due to the growth of structures supporting nervous function, for example in the blood vessels that are necessary for oxygen and glucose transportation.

There are four main reasons why researchers believe that these effects on brain plasticity are more pronounced in music performance than in other skilled activities. First, the intensity of goal-directed training is extremely high: students admitted to a German state conservatory have spent an average of 10 years and 10,000 hours of deliberate practice in order to pass the demanding entrance examinations (Ericsson et al., 1993). Second, related to the above, musical training in those individuals who later become professional musicians usually starts very early, sometimes before age six when the adaptability of the central nervous system is at its highest. Third, musical activities are strongly linked to conditions of high arousal and positive emotions, but also to stressors such as music performance anxiety. Here, neuro-active hormones, such as adrenalin (arousal), endorphins (joy), dopamine (rewarding experience) and stress hormones (fear of failure) support neuroplastic adaptations. Fourth, performing music in public is frequently accompanied by strong social feelings best described as a sense of connectedness and meaning. As a consequence, increased release of oxytocin and serotonin will similarly enhance plastic adaptations.

However, we should be careful in claiming that music produces more prominent plastic adaptations in the brain compared to other skilled activities as the methodology of group comparisons in brain plasticity research might produce a bias. For example, group investigations into professional classical pianists compared to “non-musicians”,

such as in our study by Vaquero et al. (2015), might be influenced by differences in sample homogeneity. Pianists experience similar acculturation and take part in highly homogeneous activities due to the canonical nature of their training in comparison to non-musician groups, such as medical students. The former study similar etudes of Hanon, Czerny and Chopin for many years, and this may well produce more uniform brain adaptations, which dominate any individual changes. In other pursuits such as the visual arts, creative writing, architecture, jazz improvisation and music composition, individualized training may produce more diverse effects that are masked in group statistics.

Brain regions involved in performing music: A quick overview

As outlined above, playing a musical instrument or singing at a professional level requires highly refined auditory, sensory-motor, and emotional-communicative skills that are acquired over many years of extensive training, and that have to be stored and maintained through further regular practice. Auditory feedback is needed to improve and perfect performance, and emotion-related brain areas are required to render a performance vivid and touching. Performance-based music-making therefore relies primarily on a highly developed auditory-motor-emotion integration capacity, which is reflected on the one hand in increased neuronal connectivity and on the other hand in functional and structural adaptations of brain areas supporting these activities. In the following, we give a quick overview on the many brain regions involved in making music.

Music perception involves *primary and secondary auditory areas* (A1, A2) and *auditory association areas* (AA) in the two temporal lobes. The primary auditory area, localized in the upper portion of the temporal lobe in Heschl's Gyrus receives its main input from the inner ears via the ascending auditory pathway. It is mainly involved in basic auditory processing such as pitch and loudness perception, perception of time structures, and spectral decomposition. The left primary auditory cortex is specialized in the rapid analysis of time structures, such as differences in voice onset times when articulating “da” or “ta”. The right, on the other hand, deals primarily with the spectral decomposition of sounds. The secondary auditory areas surround the primary area in a belt-like formation. Here, more complex auditory features such as timbre are processed. Finally, in the auditory association areas, auditory gestalt perception takes place. Auditory gestalts

can be understood, for example, as pitch-time patterns like melodies and words. In right-handers, and in about 95% of all left-handers, Wernicke's area in the left posterior portion of the upper temporal lobe is specialized in language decoding.

In contrast to the early auditory processing of simple acoustic structures, listening to music is a far more complex task. Music is experienced not only as an acoustic structure over time, but also as patterns, associations, emotions, expectations and so on. Such experiences rely on a complex set of perceptive, cognitive and emotional operations. Integrated over time, and frequently linked to biographic memories, they enable us to experience strong emotions, processed in structures of the limbic system such as the ventral tegmental area of the mesencephalon or the accumbens nucleus in the basal forebrain (Salimpoor et al., 2013). Memories and social emotions evoked during music listening and playing involve the *hippocampus*, deep in the temporal lobe, and the dorsolateral prefrontal cortex, mainly in the right hemisphere.

Making music relies on voluntary skilled movements which involve four cortical regions in both hemispheres: the *primary motor area* (M1) located in the *precentral gyrus* directly in front of the central sulcus; the *supplementary motor area* (SMA) located anteriorly to M1 of the frontal lobe and the inner (medial) side of the cortex; the *cingulate motor area* (CMA) below the SMA and above the corpus callosum on the inner (medial) side of the hemisphere; and the *premotor area* (PMA), which is located adjacent to the lateral aspect of the primary motor area (see Fig. 1).

SMA, PMA and CMA can be described as *secondary motor areas*, because they are used to process movement patterns rather than simple movements. In addition to cortical regions, the motor system includes the subcortical structures of the basal ganglia, and the cerebellum. Steady kinaesthetic feedback is also required to control any guided motor action and comes from the *primary somatosensory area* (S1) behind the central sulcus in the parietal lobe. This lobe is involved in many aspects of movement processing and is an area where information from multiple sensory regions converges. In the posterior parietal area, body-coordinates in space are monitored and calculated, and visual information is transferred into these coordinates. As far as musicians are concerned, this area is prominently activated during tasks involving multi-sensory integration, for example during sight-reading, the playing of complex pieces of music (Haslinger et al., 2005), and the transformation of musical pitch information into movement coordinates (Brown et al.; 2013) and of musical notation into corresponding motor actions (Stewart et al., 2003).

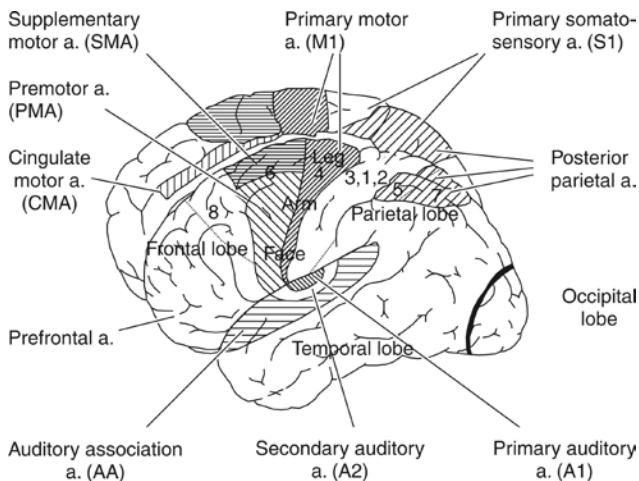


Fig. 1: Brain regions involved in sensory and motor music processing. (The abbreviation “a” stands for “area.”) Left hemisphere is shown in the foreground; right hemisphere in the background. The numbers relate to the respective Brodmann’s areas, a labelling of cortical regions according to the fine structure of the nervous tissue.

The **primary motor area** (M1) represents the movements of body parts distinctly, in systematic order. The representation of the leg is located on the top and the inner side of the hemisphere, the arm in the upper portion, and the hand and mouth in the lower portion of M1. This representation of distinct body parts in corresponding brain regions is called “somatotopic” or “homuncular” order. Just as the motor homunculus is represented upside-down, so too is the sensory homunculus on the other side of the central sulcus. The proportions of both the motor and the sensory homunculi are markedly distorted since they are determined by the density of motor and sensory innervations of the respective body parts. For example, control of fine movements of the tongue requires many more nerve fibres transmitting information to this muscle, compared to control of the muscles of the back. Therefore, the hand, lips and tongue require almost two-thirds of the neurons in this area. However, as further explained below, the relative representation of body parts may be modified by usage. Moreover, the primary motor area does not simply represent individual muscles: multiple muscular representations are arranged in a complex way so as to allow the execution of simple types of movements rather than the activation of a specific muscle. This is a consequence of the fact that a two-dimensional array of neurons in M1 has to code for three-dimensional movements in space (Gentner and Classen, 2006). Put more simply, our brain does not represent muscles but rather movements.

The **supplementary motor area** (SMA) is mainly involved in the sequencing of complex movements and in the triggering of movements based on internal cues. It is

particularly engaged when the execution of a sequential movement depends on internally stored and memorized information. It therefore is also important for both rhythm and pitch processing because of its role in sequencing and the hierarchical organization of movement (Hikosaka and Nakamura, 2002). Skilled musicians and non-musicians engage the SMA either when performing music or when imagining listening to or performing music (de Manzano and Ullén, 2012; Herholz and Zatorre, 2012). This suggests that the SMA may be crucial for experts’ ability to plan music segment-by-segment during performance.

The **premotor area** (PMA) is primarily engaged when externally stimulated behaviour is being planned and prepared. It is involved in the learning, execution and recognition of limb movements and seems to be particularly concerned with the integration of visual information, which is necessary for movement planning. The PMA is also responsible for processing complex rhythms (Chen et al., 2008b).

The function of the **cingulate motor area** (CMA) is still under debate. Electrical stimulation and brain imaging studies demonstrate its involvement in movement selection in situations when movements are critical to obtain reward or avoid punishment. This points towards close links between the cingulate gyrus and the emotion processing limbic system. The CMA may therefore play an important role in mediating cortical cognitive and limbic-emotional functions, for example in error processing during a musical performance (Herrojo-Ruiz et al., 2009a).

The **basal ganglia**, located deep inside the cerebral hemispheres, are inter-connected reciprocally via the thalamus to the motor and sensory cortices, thus constituting a loop of information flow between cortical and sub-cortical areas. They are indispensable for any kind of voluntary action and play a crucial role in organizing sequences of motor actions. The basal ganglia are therefore the structures mainly involved in automation of skilled movements such as sequential finger movements. Here, their special function consists of selecting appropriate motor actions and comparing the goal and course of those actions with previous experience. The middle putamen in particular seems to be involved in storing fast and automated movement programs. It is subject to plastic adaptations in professional musicians, as we will see below. Furthermore, in the basal ganglia the flow of information between the cortex and the limbic emotional systems, in particular the amygdala and the accumbens nucleus, converges. It is therefore assumed that the basal ganglia process and control the emotional evaluation of motor behavior in terms of expected reward or punishment.

The **cerebellum** is an essential contributor to the timing and accuracy of fine-tuned movements. It is thought to play a role in correcting errors and in learning new skills. The cerebellum has been hypothesized to be part of a network including parietal and motor cortex that encodes predictions of the internal models of these skills. The term “internal model” here refers to a neural process that simulates the response of the motor system in order to estimate the outcome of a motor command. The cerebellum is connected to almost all regions of the brain, including those important for memory and higher cognitive functions. Based on this, it has been proposed that this structure serves as a universal control system that contributes to learning, and to optimizing a range of functions across the brain (Ramnani, 2014).

The effects of musical training on brain function

The neural bases of **refined auditory processing** in musicians are well understood. In 1998, Pantev and colleagues provided a first indication that extensive musical training can plastically alter receptive functions (Pantev et al., 1998). Equivalent current dipole strength, a measure of mass neuronal activation, was computed from evoked magnetic fields generated in auditory cortex in response to piano tones and to pure tones of equal fundamental frequency and loudness. In musicians, the responses to piano tones (but not to pure tones) were ~25% larger than in non-musicians. In a study of violinists and trumpeters, this effect was most pronounced for tones from each musician’s own type of instrument (Hirata et al., 1999). In a similar way, evoked neural responses to subtle alterations in rhythm or pitch are much more pronounced in musicians than in non-musicians (Münte et al., 2003). Even functions such as sound localization, that operate on basic acoustic properties, have shown effects of plasticity and expertise amongst different groups of musicians. A conductor, more than any other musician, is likely to depend on spatial localization for successful performance. For example, he might need to guide his attention to a certain player in a large orchestra. Consistent with this, in one study professional conductors were found to be better than pianists and non-musicians at separating adjacent sound sources in the periphery of the auditory field. This behavioral selectivity was paralleled by modulation of evoked brain responses, which were selective for the attended source in conductors, but not in pianists or non-musicians (Münte et al., 2001). These functional ad-

aptations are not restricted to the auditory cortex, but can be observed in subcortical areas of the ascending auditory pathway: musically trained individuals have enhanced brainstem representations of musical sound waveforms (Wong et al., 2007).

Refined **somatosensory perception** constitutes another basis of high-level performance. Here, the kinaesthetic sense is especially important. It allows for control and feedback of muscle and tendon tension as well as joint positions, which enables continuous monitoring of finger, hand and lip position in the frames of body and instrument coordinates (e.g., the keyboard, the mouthpiece). Intensive musical training has also been associated with an expansion of the functional representation of finger or hand maps, as demonstrated in magnetoencephalography (MEG) studies. For example, the somatosensory representation of the left fifth digit in string players was found to be larger than that of non-musicians (Elbert et al., 1995). Musicians who had begun training early in life (<13 years) also demonstrated larger cortical representation of this digit compared to those who started to play their instruments later. This is behaviorally reflected in lower two-point discrimination thresholds at the finger tips of musicians who started their training earlier (Ragert et al. 2003).

In **motor brain function**, changes corresponding to the acquisition of musical expertise can also be observed with electrophysiological methods. These are mainly related to reduced motor excitability thresholds (Ridding et al., 2002, Pascual-Leone 2001), changes in motor receptive fields of trained motor patterns (Pascual-Leone et al., 1994), and changes in sensory-motor integration. For example, auditory and premotor cortices become co-activated when novices learn to play piano. In a longitudinal study, Bangert and Altenmüller (2003) showed that the formation of such multisensory connections between auditory and motor areas needs less than six weeks of regular piano training. This demonstrates how brain adaptations dynamically accompany musical learning processes. A further causal link between training and auditory-motor integration has been shown by findings of enhanced premotor recruitment in generating tonal patterns after specific training on the production of those patterns Lahav et al., 2007).

Activation of **motor co-representations** can occur in trained pianists not only by listening to piano tunes (Bangert et al. 2006), but also by observing pianists’ finger movements. When pianists observed video sequences of a moving hand at the piano, activation was found in additional brain areas as compared to musically naïve subjects (Haslinger et al., 2005): in addition to the hand area in the

primary motor cortex, secondary auditory cortices in the temporal lobe, and polymodal association cortices in the dorso-lateral premotor cortex and the parietal cortex were activated. Furthermore, the hand areas of the cerebellum were active. This extended neuronal network corresponds to a “**mirror neuron network**”, a group of functionally connected areas involved in imitation of movements and learning through observation (Rizzolatti et al., 1996). As a consequence for musical practice, it follows that careful demonstration at the instrument may enhance learning. Teaching methods based on demonstration and imitation are widely used at all levels of musical training, and would appear to be particularly effective in cases where teachers demonstrate an action or series of actions that are carefully and methodically observed by the student.

Practicing through listening and/or observation can be considered as special cases of **mental training**. Narrowly defined, mental training is understood as the vivid imagination of movement sequences without physically performing them. As with observation of actions, principally the same brain regions are active as if the imagined action is performed; that is, the primary motor cortex, the supplementary motor cortex and the cerebellum (Kutz-Buschbeck et al., 2003). In a study investigating mental training of finger movement sequences of different complexities, brain activation increased with the degree of difficulty of the imagined motor task. Furthermore, when continuing mental practice over a period of several days, the involved brain regions showed plastic adaptations. Although these adaptations were less dramatic than if the motor tasks were practiced physically, mental training produced a clear improvement in task performance as assessed by finger-tapping tests.

A large body of research has used functional magnetic resonance imaging (fMRI) to compare musicians and non-musicians. Taken together, differences in activity have been observed across many brain regions when individuals are asked to perform musical tasks involving discrimination (e.g., Foster and Zatorre, 2010) working memory (e.g. Gaab et al., 2006) or production (Bangert et al., 2006, Kleber et al., 2010). Despite the heterogeneity of the tasks used, an area that was commonly differentially activated in many of these studies was the posterior superior temporal gyrus, which is important for auditory gestalt perception, spectrotemporal processing and auditory-motor transformations (Warren et al., 2005). Indeed, a recent study identified the left superior temporal gyrus as the region that is most linked with musical training, in terms of cumulative practice hours (Ellis et al., 2013). As we will see below, morphometric studies have found large amounts of gray matter in this region related to exper-

tise and specific auditory skills, such as the possession of perfect pitch (Gaser and Schlaug, 2003).

The effects of musical training on brain structure

Since the age of phrenology, neuroscientists have tried to relate extraordinary skills to changes in brain anatomy. For example, at the beginning of the twentieth century, Auerbach (1906) reported that the middle and posterior thirds of the superior temporal gyrus were larger than normal in several postmortem studies of the brains of famous musicians. Modern brain-imaging techniques such as high-resolution magnetic resonance imaging (MRI), voxel based morphometry (VBM), and tensor based morphometry (TBM) allow precise determination of gray and white matter volume in predefined brain regions. A relatively new technique that can be used to study differences in fiber tract volume and direction is diffusion tensor imaging (DTI). This provides information about white matter microstructures by measuring diffusion properties of water molecules that move preferentially along the myelin sheets of axons. The degree of diffusivity is quantified as fractional anisotropy (FA), a measure allowing the assessment of orientation and direction of axons and their degree of myelination.

In the **auditory domain** functional adaptations, such as increased sensitivity to sounds, are accompanied by anatomical changes in primary or secondary auditory cortices of the superior temporal gyrus and the temporal plane (Bermudez et al., 2008; Gaser and Schlaug, 2003; Schneider et al., 2005; Zatorre et al., 2007). A study by Schneider and colleagues (2002) in professional musicians, amateurs and non-musicians is especially meaningful: they not only found an enlargement of the primary auditory cortex (Heschl’s gyrus) related to increased cumulative life practice time in professional musicians, but also demonstrated that this enlargement was accompanied by more pronounced neuronal representations for pure tones in the same region, as reflected in the dipole size of evoked neuromagnetic fields. Behavioral tests in the same three groups of subjects revealed that the volume of Heschl’s gyrus was positively related to improved auditory working memory and gestalt perception, as operationalized in a musical aptitude test. These behavioral, functional and anatomical changes have been shown to be causally linked to musical training in a longitudinal study with children (Hyde et al., 2009). Fifteen six-year old children received 15 months of piano training and showed not only

improved auditory perception, but also enlarged gray matter of the right primary auditory cortex as compared to 16 age-matched controls.

In **absolute pitch possessors**, a pronounced leftward asymmetry of the temporal plane was found (Schlaug et al., 1995a). It was also demonstrated that in musicians with absolute pitch, the posterior superior temporal gyrus is connected to a region within the middle temporal gyrus which has been associated with categorical perception (Loui et al., 2010). Thus, the connections between the posterior part of the superior temporal gyrus and the middle temporal gyrus may play a role in determining whether or not someone develops absolute pitch, alongside early exposure to music.

In the **sensory-motor domain**, extensive musical practice during childhood and adolescence might have a strong effect on the maturation and the development of brain structures involved. Keyboard players have been a preferred group to study structural brain changes due to a high demand on bimanual dexterity and the possibility of assessing behavior such as speed and regularity of finger movements with MIDI-technology (Amunts et al., 1997; Bangert et al., 2006). In the first study that examined structural differences between musicians and non-musicians, Schlaug and collaborators (Schlaug et al., 1995b) showed that professional musicians (pianists and string-players) had a larger middle section of the **corpus callosum** compared to a non-musician control group. This was ascribed to an increase in myelination in the crossing fibers of the hand areas of both hemispheres, related to the high demands on bimanual coordination. Different research groups using a range of methodological approaches have replicated this finding (Öztürk et al., 2002, Gärtner et al., 2014). Again, a causal relationship between piano training and enlargement of the corpus callosum was established in the above longitudinal study by Hyde et al. (2009). Other fiber tracts have been investigated in musicians: in a diffusion tensor imaging (DTI) study with pianists, Bengtsson and colleagues (2005) found that the size of several white matter tracts correlated with the estimated amount of musical practice during childhood. These structures included the posterior limb of the internal capsule, a part of the corticospinal tract descending from the motor cortex to the spinal cord, and fiber tracts connecting the temporal and frontal lobes. Although the total number of practice hours during childhood was lower than in adolescence and adulthood, these adaptations support the idea that the central nervous system exhibits greater plastic capacities during early stages of development and maturation periods). However, some studies have reported lower fractional anisotropy in musicians

in the corticospinal tract connecting primary motor areas with the spinal cord (Imfeld et al., 2009), and in the arcuate fasciculus, the fiber tract connecting auditory and pre-motor regions (Halwani et al., 2011). According to Schlaug (2015) these discrepant results may be explained by the fact that these fiber tracts are aligned in a less parallel manner than in non-musicians due to increased axonal sprouting and more branching of axons. Here, future imaging technologies may provide a more fine-grained picture of nervous tissues.

Concerning the size of **primary motor cortex**, various interesting findings have been obtained. In pianists, the depth of the central sulcus, often used as a marker of primary motor cortex size, was larger in both hemispheres but more pronounced on the right hemisphere compared to non-musicians (Amunts et al., 1997; Schlaug, 2001). It was argued that years of manual motor practice of the non-dominant left hand produced this effect. For the dominant right hand this effect was believed to be masked, since it undergoes some form of fine-motor training in everyone who writes and performs other skilled sensory-motor tasks with that hand. As was observed for the corpus callosum, there was a positive correlation between the size of the primary motor cortex and the onset of instrumental musical training. Again, a causal relationship was established in the above-mentioned longitudinal study in child piano novices, with an increase in gray matter density in the right motor hand area associated with 15 months of piano training (Hyde et al., 2009). A recent investigation into middle-aged pianists revealed some interesting details concerning the effect of ongoing expertise on life-long plasticity (Gärtner et al., 2014). Pianists who continued to give concerts and practice for a minimum of three hours a day showed not only larger motor hand areas, but also larger foot areas in the sensory-motor cortices of both hemispheres than pedagogues who had majored in piano performance, but who had practiced for less than two hours a day over the last ten years. This result relates to the important role of pedaling in piano performance. Pedaling is a highly refined skill requiring spatiotemporal control in the range of millimeters and milliseconds in order to adaptively modulate color, expressivity and loudness of the music.

Structural brain differences have been reported in musicians who play different instruments (Bangert and Schlaug, 2006). For keyboard players, the omega-shaped folding of the precentral gyrus, which is associated with hand and finger movement representation, was found to be more prominent in the left hemisphere for keyboard players, but was more prominent in the right hemisphere for string players. This structural difference is likely to re-

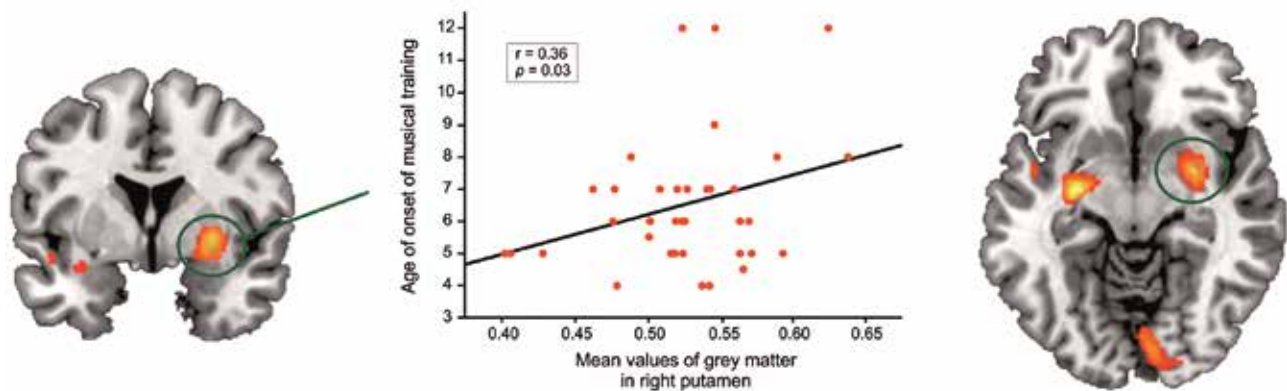
flect an adaptation to the specific demands of different musical instruments. Obviously, the rapid and spatiotemporally precise movements of the left hand in string-players are a stronger stimulus for plastic adaptations compared to the right hand bowing movements requiring the fine-tuned balance of fingers at the frog of the bow, and precise movements of wrist and arm. Gaser and Schlaug (2003) compared professional pianists, amateur musicians and non-musicians and reported increased gray matter (GM) volume in professional musicians not only in primary motor, somatosensory, and premotor areas, but also in multi-sensory parietal integration areas and in cerebellar brain regions. Modeling musical expertise with the same three-group population, James and collaborators (James et al., 2013) reported an intricate pattern of increased/decreased GM. In particular, musicians showed GM density increases in areas related to higher-order cognitive processes (such as the fusiform gyrus or the inferior frontal gyrus), whereas GM decreases were found in sensory-motor regions (such as perirolandic and striatal areas). These reductions in GM were interpreted as reflecting a higher degree of automaticity of motor skills in more expert musicians.

It is now well established that along with increasing expertise, not only enlargement but also reduction of neural structure can be observed. This was first established in a study of pianists targeting the middle putamen in the basal ganglia, a brain region involved in automation of motor programs. Granert and colleagues (2011) measured the skill level of piano playing via temporal accuracy in a scale-playing task. These authors found that the higher the level of piano playing, the smaller the volume of gray matter in the right putamen. This reduction was ascribed to an optimization process of neuronal networks within the putamen, leading to fewer, but more efficient and stable dendritic and axonal connections in this area of the motor basal ganglia loop.

Until recently, it remained an open question, the degree to which these structural and functional brain changes are influenced by age at onset of musical activity and by cumulative practice hours over particular periods of life. These factors have often been confounded and it was generally believed that early commencement of musical activity, along with increased life practice time, resulted in enlarged neural representations underpinning auditory or sensory-motor skills. Steele and colleagues (2013) were the first to investigate the morphology of the corpus callosum such that they could compare its white-matter organization in early- and late-trained musicians who had been matched for years of training and experience. They found that early-trained musicians had greater connectivity in the posterior part of the corpus callosum and that

fractional anisotropy in this region was related both to age at onset of training and to sensory-motor synchronization performance. They concluded that training before the age of 7 years resulted in changes in white-matter connectivity that may serve as a scaffold upon which ongoing experience can build. Inspired by this work, and since in this study neither gray matter density nor the size of specific brain areas were analyzed, we designed a similar brain morphometry study in a group of 36 award-winning professional pianists (Vaquero et al. 2016). We kept cumulative life practice time constant, but split the group into 21 pianists who had started their musical training before age seven, and another group of 15 who had started after that age. We compared brain anatomy between these groups, and between musicians and age-matched medical students who were non-musicians. In addition, 28 pianists from the sample completed a scale-playing task, in order for us to obtain an objective measure of their pianistic abilities and temporal precision. Compared with non-musicians, pianists showed more gray matter in regions associated with learning (hippocampus), sensory and motor control and processing (putamen and thalamus), emotional processing and the reward system (amygdala), and with auditory and language processing (left superior temporal cortex). However, they also showed *less* gray matter in regions involved in sensory and motor control (postcentral gyrus) and processing of musical stimuli (right superior temporal cortex), as well as structures that have been related to music-score reading (supramarginal gyrus). Moreover, among the pianists it was observed that the size of the right putamen correlated significantly with the age at which music training began: the earlier they started to play the piano, the smaller the volume of gray matter in the right putamen (see Fig. 2). In keeping with the interpretation of the results of Granert et al. (2011) reported above, pianists who started earlier in life optimized functionality of neural structures involved in sensory-motor processing, motor learning and motor memory. This is reflected in the behavioral task: those pianists who had started their musical training before age seven played with higher regularity than those who started after that age, even though all of the pianists practiced for the same number of hours around the time of the study and had achieved the same level of proficiency. This is an important scientific proof of common knowledge, expressed in German the proverb “a tree must bend while it is young.” Neuroscientifically it is an interesting phenomenon, showing that even for highly complex motor tasks, sensitive periods in the nervous system exist (Furuya et al. 2014a). However, as we have seen, such windows of opportunity can depend on domain, genetics and continuing training.

Regions in which Pianists show *more* grey matter than Non-musicians



Regions in which Pianists show *less* grey matter than Non-musicians

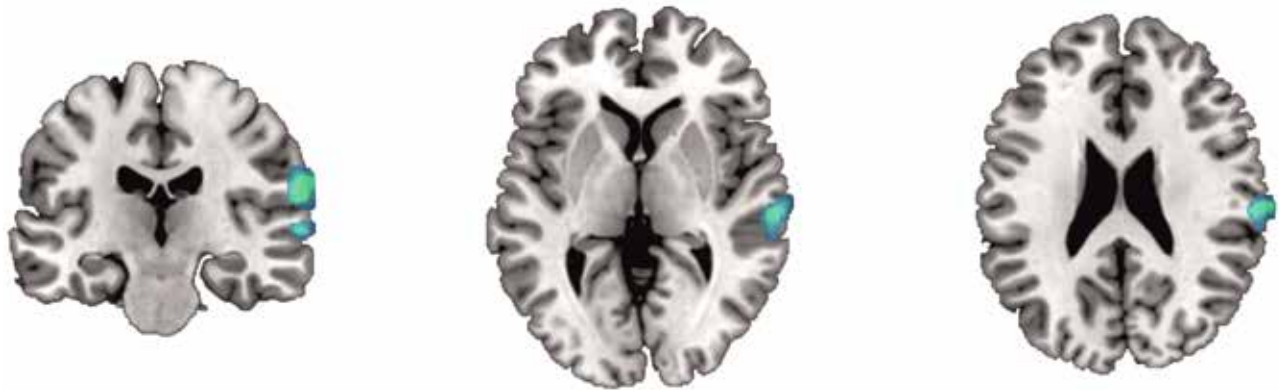


Fig. 2: Summary of the results of the study on pianists by Vaquero et al. (2016). Courtesy of Lucia Vaquero and Antoni Rodriguez-Fornells (with permission). Explanations are given in the text.

De-Expertise: Musician's Dystonia as a syndrome of maladaptive plasticity

Brain plasticity is not always beneficial. Overtraining, fear of failure, chronic pain and other stressors may trigger a deterioration of motor control and initiate a process of de-expertise. Approximately one or two in 100 professional musicians suffer from a loss of voluntary control of their extensively trained, refined, and complex sensory-motor skills. This condition is generally referred to as focal dystonia, violinists' cramp, or pianists' cramp. In many cases, focal dystonia is so disabling that it prematurely ends the artist's professional career (Altenmüller et al., 2015). The various symptoms that can mark the beginning of the disorder include subtle loss of control in fast passages, finger-curling (cf. Fig. 3), lack of precision in forked fingerings in woodwind players, irregularity of

trills, fingers sticking on the keys, involuntary flexion of the bowing thumb in strings, and impairment of control of the embouchure in woodwind and brass players in certain registers. At this stage, most musicians believe that the reduced precision of their movements is due to a technical problem. As a consequence, they intensify their efforts, but this often only exacerbates the problem.

Musician's dystonia (MD) has been described for almost every instrument, including keyboard, strings, plucked instruments, woodwind, brass, percussion and folk instruments such as bagpipes and accordion. In a recent epidemiological study of 369 German professional musicians suffering from MD, keyboard players were most common with 27.1%, followed by woodwinds (21.7%) and brass players (20.9%). When subdividing these instrumental groups into single instruments, piano represented 22% of the total, guitar 15.2%, flute 9.7% and violin 7.6% (Lee et. al., 2017, submitted).



Fig. 3: Typical patterns of dystonic posture in a pianist, violinist, trombonist, and flutist

The relative rarity of certain instruments in these studies, even after accounting for the relative number of professionals playing each in the population, such as double bass, harp and cello, and the over-representation of piano, guitar, and flute suggests that the specific physical demands of the instrument constitute risk factors. For example, fast, fine and simultaneous finger placement in the latter instruments may be more likely to trigger the development of dystonia compared to forceful finger flexion at a lower tempo as required in the former group. It is likely that the distribution of affected hands in musician's dystonia is not random. Among pianists and guitarists the right hand is more frequently involved, among violinists the left hand. These trends correlate with differences in the technical demands imposed by each instrument. The virtuoso piano repertoire demands more from the right hand than the left, as the right hand must usually play faster trills, arpeggios and ornaments. It also often carries the treble melodic line with the 3rd, 4th and 5th fingers (Lehmann and Ericsson, 1996). On the violin the technical demands of the left fingering hand are more pronounced, requiring temporo-spatial precision in the millisecond and millimeter range for professional-level playing. Among woodwind players, both hands are equally likely to be affected. An exception is in flautists, for whom the left hand is more commonly problematic, due to the fact that the left index finger must support the weight of the instrument as well as depress the keys, and that the left thumb, ring and little fingers are extremely active compared to those of the right hand (Baur et al., 2011).

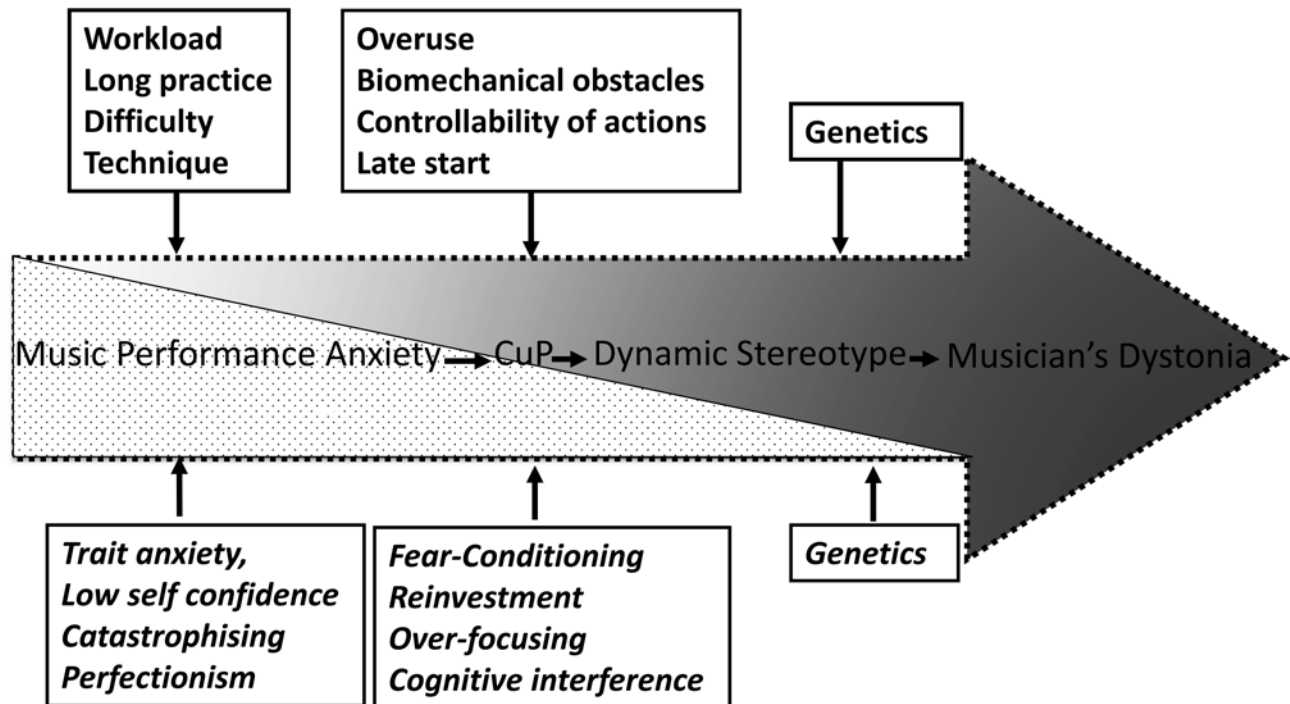
The interplay of predisposing and triggering factors in musician's dystonia has become a topic of intense research (Jabusch and Altenmüller, 2004; Jabusch et al., 2004; Ioannou and Altenmüller, 2015; Ioannou et al., 2016). As predisposing factors, male gender, genetic

susceptibility and psychological traits such as elevated anxiety and obsessive-compulsive-disorder (OCD) have been documented. These may be partly interrelated: male gender and genetic susceptibility for malfunction of sensory-motor pathways may have a common origin, such as certain genes located on the X-chromosome. OCD and anxiety can in turn lead to dystonia-triggering behaviors, such as over-use of muscles and exaggerated, repetitive training. The following triggering factors have been identified: high motor demands, extra-instrumental activities, such as writing and typing (Baur et al., 2011), late onset of training, playing classical music with high demands on precise temporo-spatial control, increased general psychological and muscular tension, and destabilization of overlearned sensory motor programs due to imposed technique changes or sensory disturbances following nerve or soft-tissue injury (for a review see Altenmüller et al., 2015). The interplay of predisposing and triggering factors in the development of musician's dystonia is depicted in Fig. 4. According to our model, the emergence of musician's dystonia is a gradual process, starting with reversible tensions and dysfunctional movements termed "dynamic stereotypes", which are then gradually consolidated in sensory-motor memories and finally automated. Only at this stage would we speak of musician's dystonia, which is defined as a persistent muscular incoordination that is difficult to cure.

With respect to predisposing factors, demographic data demonstrate a preponderance of male musicians with a male/female ratio of about 4:1 (Lim et al., 2004). Hereditary factors play an important role, since a positive family history of dystonia in first-degree relatives can be found in up to 36% of affected musicians (Schmidt et al. 2009). Premorbid OCD and anxiety disorders are found in 40% of our patients (Ioannou and Altenmüller, 2014; Ioannou et al., 2016). The mean age at onset of dystonic symptoms is 35 years (Lee et al. 2016), however those musicians with elevated anxiety and stress levels develop dystonia on average ten years earlier (Ioannou et al. 2016). Furthermore, there is high variability, with the youngest patients developing dystonia at the age of around 18 and the oldest while in their sixties (Altenmüller, 2003).

Late onset of training is another important triggering factor. Musicians with dystonia start their training at an average age of around ten, whereas the mean starting age for healthy musicians is seven (Schmidt et al., 2013). This underlines the important role of early optimization of sensory-motor programs to allow the establishment of a stable scaffold for further improvements over the lifetime. The term **metaplasticity**, referring to sensitive periods in the lifetime during which general learning strategies in specific domains are best acquired, describes this

Sensory-motor triggering factors



Psychological triggering factors

Fig. 4: Heuristic model demonstrating the proposed interplay of sensory-motor and psychological triggering factors and their contribution to the different motor disturbances. The assumed degree of “psychological” triggering factors is displayed as the dotted space; the increasing gray shade symbolizes the increasing degree of loss of motor control.

phenomenon (for a review see Altenmüller and Furuya, 2016). Metaplasticity may also account for the fact that alteration of playing technique at a later age, for example when changing teacher during the transition from school to university, may destabilize motor programs and trigger dystonia.

The genre in which the overwhelming majority of patients suffering from focal dystonia operate is classical music. In contrast to pop or jazz, with improvised structures and great freedom of interpretation, musical constraints are most severe in classical music. This genre requires maximal temporal accuracy (in the range of milliseconds), which is scrutinized by the performing musician as well as by the audience throughout the performance. As a consequence, public performances of classical music can involve a high level of social pressure: here the gap between success and failure is minimal.

Finally, physical and psychological traumata are frequently found in the history of musicians suffering from focal dystonia. With respect to physical traumata, we

know that sensory disturbances and chronic pain may induce maladaptive plastic changes in the brain’s sensory and motor networks, leading to a degradation of motor control. This is best documented in neural studies of the consequences of complex regional pain syndromes (Henry et al., 2011). Research on psychological trauma triggering musician’s dystonia is in its infancy. Here, Jabusch and Altenmüller (2004) proposed that acute and chronic stress may promote dysfunctional motor memory formation via beta-adrenergic activation, stress hormone release, increased muscle tone and associative learning.

In summary, the association between the above-mentioned trigger factors and the development of focal task-specific dystonia is highly suggestive of a strong environmental contribution to the pathogenesis of musician’s dystonia. However, the observation that the majority of performing artists fortunately do not develop musician’s dystonia underlines the important role of underlying genetic predispositions.

Brain changes associated with loss of sensory motor control

The aetiology of focal dystonia is not completely understood at present, but is probably multifactorial. Most studies of focal dystonia reveal abnormalities in three main areas: a) reduced inhibition in the motor system at cortical, subcortical and spinal levels b) altered sensory perception and integration; and 3) impaired sensory-motor integration. All of these changes are believed to primarily originate from dysfunctional brain plasticity.

A **lack of inhibition** is a common finding in studies of patients with all forms of dystonia (for a review see Lin and Hallett, 2009). Fine motor control in general requires a subtle balance in neural circuits between excitation and inhibition. This is particularly important in allowing precise and smooth hand movements. For example, rapid individuated finger movements in piano playing require selective and specific activation of muscles to move the intended finger in the desired manner, and to inhibit movements of uninvolved fingers (Furuya et al., 2015). In patients suffering from hand dystonia, electromyographic recordings have revealed abnormally prolonged muscle firing with co-contraction of antagonistic muscles and overflow of activation to inappropriate muscles (Furuya and Altenmüller, 2013b). Lack of inhibition is found at multiple levels of the nervous system. At the spinal level, it leads to reduced reciprocal inhibition of antagonistic muscle groups producing co-contraction, for example of wrist flexors and extensor muscles. This in turn produces a feeling of stiffness and immobility, and frequently leads to abnormal postures with predominant flexion of the wrist due to the relative strength of the flexor muscles. Abnormal inhibition has also been demonstrated at the cortical level by using non-invasive transcranial magnetic stimulation to measure intracortical inhibition (Sommer et al. 2002). Interestingly, at this level abnormal inhibition is frequently seen in both hemispheres, despite unilateral symptoms. This points towards a more generalized form of inhibition deficit. Finally, lack of inhibition is also seen in more complex tasks, such as when movement preparation is required prior to scale playing, and for sudden movement inhibition following a stop signal in pianists (Herrojo-Ruiz et al., 2009b). The ubiquitous demonstration of deficient inhibition is suggestive of a common underlying genetic cause. However, it has to be emphasized that none of these electrophysiological effects allow diagnosis on an individual level, since the variability in both healthy and dystonic musicians is extremely large.

Altered **sensory perception** may also be a sign of maladaptive brain plasticity. Several studies have demonstrated that the ability to perceive two stimuli as temporally or spatially separate is impaired in patients with musician's dystonia, whether sensation is via the fingertips (in hand dystonia), or the lips (in embouchure dystonia). This behavioral deficit is mirrored in findings of the cortical somatosensory representation of fingers or lips. It has been demonstrated with various functional brain imaging methods that in somatosensory cortex the topographical location of sensory inputs from individual fingers overlap more in patients with musician's cramp than in healthy controls (Elbert et al., 1998). Similarly, lip representation may be altered in patients suffering from embouchure dystonia (Haslinger et al., 2010). Other abnormalities include elevated temporal discrimination thresholds, a marker of basal ganglia dysfunction found to be relevant to the pathogenesis of focal dystonia (Termsarasab et al., 2015). Since in healthy musicians an increase of the size of sensory finger representations has been interpreted as an adaptive plastic change to support the current needs and experiences of the individual (see above, Elbert et al., 1995), it could be speculated that these changes over-develop in musicians suffering from dystonia, shifting brain plasticity from being beneficial to maladaptive (Rosenkranz et al., 2005). In this context it is worth recalling that local pain and intensified sensory input due to nerve entrapment, trauma or muscle overuse have been described as potential triggers of dystonia. Interestingly, there are clear parallels of abnormal cortical processing of sensory information and cortical reorganization between patients with chronic pain and those with focal dystonia. An animal model of focal dystonia established in over-trained monkeys supports this: repetitive movements induced both types of symptoms – pain syndromes as well as dystonic movements. Mapping of neural receptive fields has demonstrated a distortion of cortical somatosensory representations (Byl et al., 1996), suggesting that over-training and practice-induced alterations in cortical processing may play a role in focal hand dystonia.

Impaired **sensory-motor integration** also plays an important role in the pathophysiology of musician's dystonia. This is best illustrated by the “sensory trick” phenomenon: some musicians suffering from dystonia show a marked improvement of fine motor control when playing with a latex glove, or when holding an object (such as a rubber gum) between the fingers, thus changing the somatosensory input. In experimental settings, vibrating stimuli lead to a worsening of musician's dystonia. In one study, when transcranial magnetic stimulation was used in conjunction with muscle vibration, motor evoked po-

tentials decreased in agonist muscles and increased in antagonist muscles (Rosenkranz et al., 2002). These data again suggest an altered central integration of sensory input in musician's dystonia, which might be due to the failure to link the proprioceptive input to the appropriate motor cortical area. Reversing these effects of sensory-motor disintegration is the approach of several retraining therapies. Sensory retraining in the form of tactile discrimination practice can ameliorate motor symptoms, suggesting that the above-mentioned sensory abnormalities may drive the motor disorder. Interestingly, a positive response to the sensory trick phenomenon is linked to a better outcome in attempts to re-educate musicians with dystonia (Paulig et al., 2014).

Innovative brain imaging techniques recently demonstrated that musician's dystonia is also a **network disorder**. Assessment of changes in functional brain-networks and in neural connectivity between different brain regions revealed that patients with musician's dystonia show altered network architecture characterized by abnormal expansion or shrinkage of neural cell assemblies. These changes include the breakdown of basal ganglia–cerebellar interaction, loss of a pivotal region of information transfer in the premotor cortex, and pronounced reduction of connectivity within the sensory-motor and frontoparietal regions (e.g. Strübing et al., 2012, Battistella et al., 2015). These abnormalities have been further characterized by significant connectivity changes in the primary sensory-motor and inferior parietal cortices. Therefore, musician's dystonia likely represents a disorder of large-scale functional networks. However, the specific role of these networks and their inter-individual variability remain to be clarified.

There are currently several treatment methods available for musician's dystonia. Novel strategies aim to reverse the maladaptive plastic changes, for example with inhibition of over-active motor areas on the affected side, alongside activation of the contralateral “healthy” motor cortex, whilst musicians perform in-phase symmetrical finger exercises on a keyboard (Furuya et al. 2014b). Retraining may also be successful, but usually requires several years to succeed (van Vugt et al. 2013). Symptomatic treatment through temporary weakening of the cramping muscles by injecting Botulinum-toxin has proven to be helpful in other cases; however, since the injections need to be applied regularly every three to five months during one's career, this approach does not offer a good solution for young patients. Thus, the challenge is to prevent young musicians from acquiring such a disorder. The components of such a prevention program include reasonable practice schedules, economic technique, prevention of muscle overuse

and pain, mental practice, avoidance of exaggerated perfectionism, and psychological support with respect to self confidence.

Brain plasticity as prerequisite and result of expert performance in musicians

In the preceding paragraphs, we have demonstrated how musical activities, such as learning to master an instrument and to perform in public, induce brain plasticity. These central nervous adaptations are in most cases beneficial but in some circumstances may be detrimental, as illustrated in musician's dystonia. Age at commencement of practice, amount and quality of practice, and accompanying conditions, such as stressors or muscular overuse, determine the quality and nature (adaptive or maladaptive) of these brain changes. Furthermore, the brain's “sensitive periods”, when it is best shaped, seem not only to depend on hereditary factors but also to vary in different sensory, motor and cognitive domains. We propose the concept of metaplasticity, conceptualized above with a scaffold metaphor: early musical training stabilizes the sensory-motor system and provides neuroprotective effects with respect to the development of focal dystonia (see Fig. 5). Interestingly, these effects are maintained for the whole life span: those musicians who start early do not only develop superior auditory and sensory-motor skills, they also show less age-induced decline of sensory-motor and cognitive functions (Krampe and Ericsson, 1996; Meinz, 2000). Taken together, intense musical training in childhood can bring about lifelong change in both structure and functions of auditory, sensory-motor, and emotional systems. These not only enhance musical skill acquisition and guard against disorders triggered by extensive training, but also serve as ingredients for better shaping life-long neuronal development.

We would like to conclude our chapter with a general remark. As emphasized above, the complex neurophysiological processes involved in musical training and expert performance are not restricted to sensory-motor brain circuits, but also involve memory, imagination, creativity and – most importantly – emotional communicative skills. The most brilliant virtuosos will not move their listeners if imagination, color, fantasy and emotion are not part of their artistic expression. These qualities are often not trained solely within a practice studio, but depend on and may be linked to experience from daily life, human rela-

Metaplasticity in musicians

Early start of musical skill acquisition (before age 7)

Late start of musical skill acquisition (after age 7)

Musicians suffering from dystonia

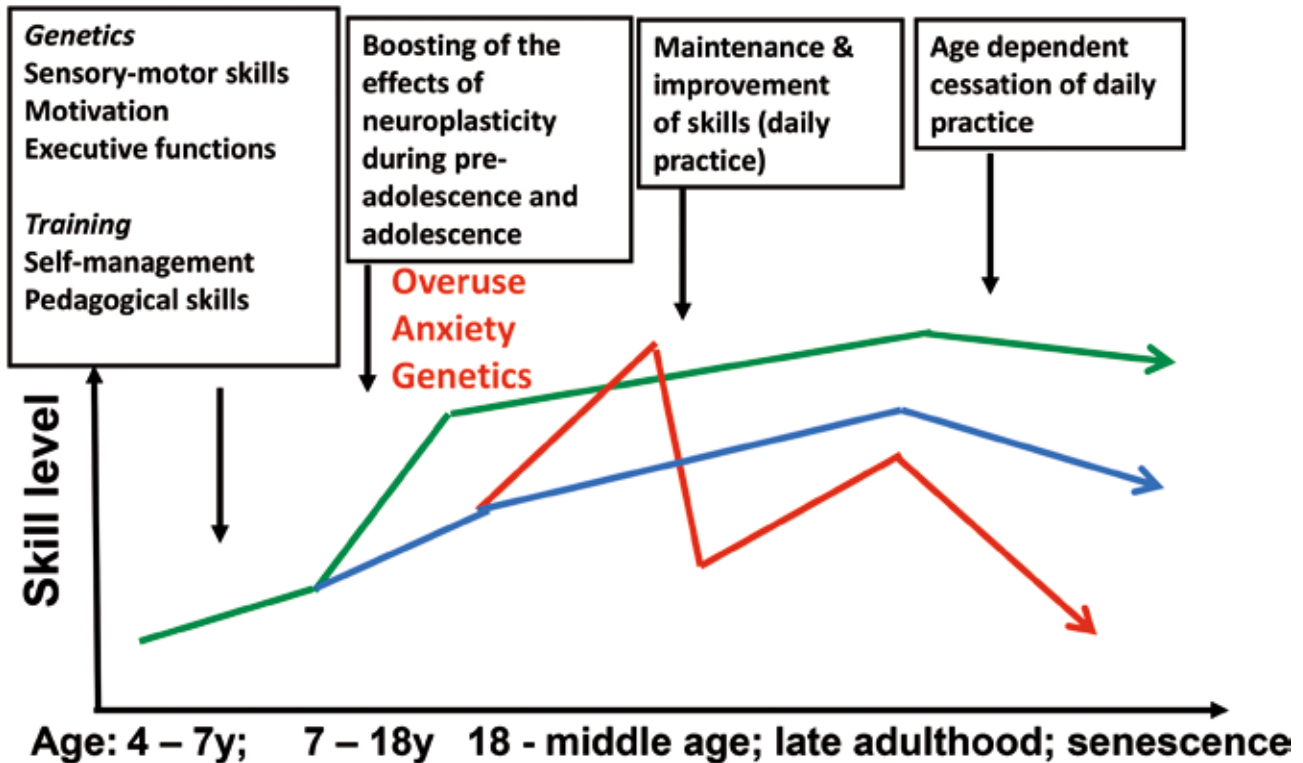


Fig. 5: Different time courses of skill acquisition in earlier and later “starters”, and in musicians suffering from dystonia. Neuronal networks underpinning specific skills are optimized in childhood. This allows more effective acquisition during pre-adolescence and adolescence. Skill level continues to improve during adulthood, and stabilises as related activities cease. Early-optimized neuronal networks are more stable and less susceptible to maladaptive changes, such as occur in musician’s dystonia. Here late inception of training and specific trigger factors may lead to a deterioration of sensory-motor skills.

tionships, a rich artistic environment, an empathetic outlook, and emotional depth. Such factors that profoundly influence the aesthetic quality of music performance can be subject to expertise research, however they are presently inaccessible to neuroscientific methodology. Important steps here will include the development of more fine-grained imaging technologies and the integration of findings from brain morphology, nerve-cell metabolism, connectivity measures and neurotransmitter activities, at the individual level (Amunts und Zilles, 2015). Along with experimental paradigms that include meaningful behavioural measures, such research may eventually enable us to uncover the secrets of musical creativity and its emotional power.

Acknowledgments: The authors would like to thank Dr. Alexander J. Billig for extremely helpful comments, careful language editing and improvement of the original manuscript.

References

- Altenmüller, E. (2003). Focal dystonia: Advances in brain imaging and understanding of fine motor control in musicians. *Hand Clinics*. 19, 523–538.
- Altenmüller, E., Furuya S. (2016). Brain Plasticity and the Concept of Metaplasticity in Skilled Musicians. *Adv. Exp. Med. Biol.* 2016; 957: 197–208

- Altenmüller, E., Ioannou, C.I., Lee, A. (2015). Apollo's curse: neurological causes of motor impairments in musicians. *Prog Brain Res.* 217, 89–106. doi: 10.1016/bs.pbr.2014.11.022.
- Amunts, K., Zilles, K. (2015). Architectonic Mapping of the Human Brain beyond Brodmann. *Neuron.* 88, 1086–107. doi: 10.1016/j.neuron.2015.12.001. Review.
- Amunts, K., Schlaug, G., Jäncke, L., Steinmetz, H., Schleicher, A., Dabringhaus, A., & Zilles, K. (1997). Motor cortex and hand motor skills: Structural compliance in the human brain. *Hum. Brain Mapp.* 5, 206–215.
- Auerbach, S. (1906). Zur Lokalisation des musicalischen Talentes im Gehirn und am Schädel. *Archives of Anatomy and Physiology,* 1906, 197–230; 1908, 31–8; 1911, 1–10; 1913 (Suppl), 89–96
- Baharloo, S., Johnston, P.A., Service, S.K., Gitschier, J., Freimer, N.B., (1998). Absolute pitch: An approach for identification of genetic and nongenetic components. *The American Journal of Human Genetics.* 62, 224–231.
- Baharloo, S., Service, S.K., Risch, N., Gitschier, J., Freimer, N.B., (2000). Familial aggregation of absolute pitch. *The American Journal of Human Genetics.* 67, 755–758.
- Bangert, M. and Altenmüller, E. (2003). Mapping perception to action in piano practice: a longitudinal DC-EEG-study. *BMC Neuroscience.* 4, 26–36.
- Bangert, M., Schlaug, G., (2006). Specialization of the specialized in features of external brain morphology. *Eur. J. Neurosci.* 24, 1832–1834.
- Bangert, M., Peschel, T., Rotte, M., Drescher, D., Hinrichs, H., Schlaug, G., Heinze, H.J., & Altenmüller, E. (2006). Shared networks for auditory and motor processing in professional pianists: Evidence from fMRI conjunction. *Neuroimage.* 30, 917–26.
- Battistella, G., Termsarasab, P., Ramdhani, R.A., Fuertinger, S., Simonyan, K. (2015). Isolated Focal Dystonia as a Disorder of Large-Scale Functional Networks *Cerebral Cortex.* 26, 1–13.
- Baur, V., Jabusch, H.C., Altenmüller, E. (2011). Behavioral factors influence the phenotype of musician's dystonia. *Mov. Disord.* 26, 1780–1781.
- Bengtsson, S. L., Nagy, Z., Skare, S., Forsman, L., Forsberg, H., & Ullén, F. (2005). Extensive piano practicing has regionally specific effects on white matter development. *Nat. Neurosci.* 8, 1148–1150.
- Bermudez, P., Lerch, J.P., Evans, A.C., & Zatorre, R.J. (2008). Neuroanatomical correlates of musicianship as revealed by Cortical Thickness and Voxel-Based Morphometry. *Cereb. Cortex.* 19, 1583–1596.
- Brown, R.M., Chen, J.L., Hollinger, A., Palmer, C., Penhune, V., and Zatorre, R.J. (2013). Repetition suppression in auditory-motor regions to pitch and temporal structure in music. *Journal of Cognitive Neuroscience.* 25, 313–328.
- Brown, R.M., Penhune, V.B. and Zatorre, R. (2015). Expert music performance: cognitive, neural, and developmental bases. *Progress in Brain Research.* 217, 57–86.
- Byl, N.N., Merzenich, M.M., Jenkins, W.M. (1996). A primate genesis model of focal dystonia and repetitive strain injury: I. Learning-induced dedifferentiation of the representation of the hand in the primary somatosensory cortex in adult monkeys. *Neurology.* 47, 508–520.
- Chen, J.L., Penhune, V.B., Zatorre, R.J. (2008a). Moving on time: Brain network for auditory-motor synchronization is modulated by rhythm complexity and musical training. *Journal of Cognitive Neuroscience.* 20, 226–239.
- Chen, J.L., Penhune, V.B., Zatorre, R.J. (2008b). Listening to musical rhythms recruits motor regions of the brain. *Cerebral Cortex.* 18, 2844–54.
- Corrigan, K. A., Schellenberg, E.G., Misura, N.M. (2013). Music training, cognition, and personality. *Frontiers in Psychology.* 4, 222.
- De Manzano, Ö. and Ullén, F. (2012). Activation and connectivity patterns of the presupplementary and dorsal premotor areas during free improvisation of melodies and rhythms. *NeuroImage.* 63, 272–280.
- Elbert, T., Pantev, C., Wienbruch, C., Rockstroh, B., & Taub, E. (1995). Increased cortical representation of the fingers of the left hand in string players. *Science.* 270(5234), 305–307.
- Elbert, T., Candia, V., Altenmüller, E., Rau, H., Rockstroh, B., Pantev, C., Taub, E. (1998). Alteration of digital representations in somatosensory cortex in focal hand dystonia. *NeuroReport* 16, 3571–3575.
- Ellis, R. J., Norton, A., Overy, K., Winner, E., Alsop, D., & Schlaug, G. (2013). Differentiating maturational and training influences on fMRI activation during music processing. *Neuroimage.* 75, 97–107.
- Ericsson, K.A. and Lehmann, A.C. (1996). Expert and exceptional performance: evidence of maximal adaptation to task constraints. *Annual Review of Psychology.* 47, 273–305.
- Ericsson, K.A., Krampe, R.T., Tesch-Römer, C. (1993). The role of deliberate practice in the acquisition of expert performance. *Psychol. Rev.* 100, 363–406.
- Foster, N.E. and Zatorre, R.J. (2010). A role for the intraparietal sulcus in transforming musical pitch information. *Cerebral Cortex.* 20, 1350–1359.
- Furuya, S. and Altenmüller, E. (2013a). Flexibility of movement organization in piano performance. *Frontiers in Human Neuroscience.* 7, 173.
- Furuya, S. and Altenmüller, E. (2013b). Finger-specific loss of independent control of movements in musicians with focal dystonia. *Neuroscience.* 247, 152–163.
- Furuya, S., Klaus, M., Nitsche, M.A., Paulus, W. and Altenmüller, E. (2014a). Ceiling effects prevent further improvement of transcranial stimulation in skilled musicians. *Journal of Neuroscience.* 34, 13834–13839.
- Furuya, S., Nitsche, M.A., Paulus, W. and Altenmüller, E. (2014b). Surmounting retraining limits in musicians' dystonia by transcranial stimulation. *Annals of Neurology.* 75, 700–707.
- Furuya, S., Oku, T., Miyazaki, F., Kinoshita, H. (2015). Secrets of virtuoso: neuromuscular attributes of motor virtuosity in expert musicians. *Sci Rep* 5, 15750 doi: 10.1038/srep15750.
- Gärtner, H., Minnerop, M., Pieperhoff, P., Schleicher, A., Zilles, K., Altenmüller, E., Amunts, K., 2013. Brain morphometry shows effects of long-term musical practice in middle-aged keyboard players. *Front. Psychol.* 4, doi: 10.3389/fpsyg.2013.00636.
- Gaab, N., Gaser, C., & Schlaug, G. (2006). Improvement-related functional plasticity following pitch memory training. *Neuroimage.* 31(1), 255–263.
- Gaser, C. & Schlaug, G. (2003). Brain structures differ between musicians and non-musicians. *J. Neurosci.* 23(27), 9240–9245.
- Gentner, R. and Classen, J. (2006). Modular organization of finger movements by the human central nervous system. *Neuron.* 52, 731–742.

- Granert, O., Peller, M., Jabusch, H.C., Altenmüller, E., Siebner, H.R. (2011). Sensorimotor skills and focal dystonia are linked to putaminal grey-matter volume in pianists. *J. Neurol. Neurosurg. Psychiatry*. *82*, 1225–1231.
- Gregersen, P.K., Kowalsky, E., Kohn, N., Marvin, E.W., (2001). Early childhood music education and predisposition to absolute pitch: Teasing apart genes and environment. *American Journal of Medical Genetics*. *98*, 280–282.
- Gingras, B., Honing, H., Peretz, I., Trainor, L.J., Fisher, S.E. (2015). Defining the biological bases of individual differences in musicality. *Philos Trans R Soc Lond B Biol Sci*. *370*, 20140092. doi: 10.1098/rstb.2014.0092.
- Halwani, G. F., Loui, P., Rüber, T., & Schlaug, G. (2011). Effects of practice and experience on the arcuate fasciculus: comparing singers, instrumentalists, and non-musicians. *Front Psychol*. *2*, 156.
- Haslinger, B., Altenmüller, E., Castrop, F., Zimmer, C., Dresel, C. (2010). Sensorimotor overactivity as a pathophysiologic trait of embouchure dystonia. *Neurology* *74*, 1790–1797.
- Haslinger, B., Erhard, P., Altenmüller, E., Schroeder, U., Boecker, H. and Ceballos-Baumann, A.O. (2005). Transmodal sensorimotor networks during action observation in professional pianists. *Journal of Cognitive Neuroscience*. *17*, 282–293.
- Henry, D.E., Chiodo, A. E., Yang, W. (2011). Central nervous system reorganization in a variety of chronic pain states: a review. *PM R*. *2011 Dec*;3(12):1116–25. doi: 10.1016/j.pmrj.2011.05.018.
- Herholz, S.C., and Zatorre, R.J., (2012). Musical training as a framework for brain plasticity: Behavior, function, and structure. *Neuron*. *76*, 486–502.
- Herholz, S.C., Coffey, E.B., Pantev, C., Zatorre, R.J. (2016). Dissociation of Neural Networks for Predisposition and for Training-Related Plasticity in Auditory-Motor Learning. *Cereb Cortex*. *26*, 3125–34. doi: 10.1093/cercor/bhv138.
- Herrojo-Ruiz, M., Jabusch, H.C., Altenmüller, E. (2009a). Detecting wrong notes in advance: Neuronal correlates of error monitoring in pianists. *Cerebral Cortex*. *19*, 2625–2639.
- Herrojo-Ruiz, M., Senghaas, P., Grossbach, M., Jabusch, H.C., Bangert, M., Hummel, F., Gerloff, C., Altenmüller E. (2009b). Defective inhibition and inter-regional phase synchronization in pianists with musician's dystonia (MD): an EEG study. *Human Brain Mapping* *30*, 2689–2700.
- Hikosaka, O. and Nakamura, K. (2002). Central mechanisms of motor skill learning. *Current Opinion in Neurobiology*, *12*, 217–222.
- Hirata, Y., Kuriki, S., Pantev, C. (1999). Musicians with absolute pitch show distinct neural activities in the auditory cortex. *NeuroReport*, *10*, 999–1002.
- Hyde, K. L., Lerch, J., Norton, A., Forgeard, M., Winner, E., Evans, A. C., & Schlaug, G. (2009). Musical training shapes structural brain development. *J. Neurosci*. *29*, 3019–3025.
- Imfeld, A., Oechslin, M. S., Meyer, M., Loenneker, T., & Jäncke, L. (2009). White matter plasticity in the corticospinal tract of musicians: A diffusion tensor imaging study. *Neuroimage*. *46*, 600–607.
- Ioannou, C.I. and Altenmüller, E. (2014). Psychological characteristics in musician's dystonia: A new diagnostic classification. *Neuropsychol*. *61*, 80–88.
- Ioannou, C.I., Furuya, S., Altenmüller, E. (2016). The impact of stress on motor performance in skilled musicians suffering from focal dystonia: Physiological and psychological characteristics. *Neuropsychologia* *85*, 226–36. doi: 10.1016/j.neuropsychologia.2016.03.029.
- Jabusch, H.C., Altenmüller, E. (2004). Anxiety as an aggravating factor during onset of focal dystonia in musicians. *Med. Probl. Perf. Art.*, *19*, 75–81.
- Jabusch, H.C., Müller, S.V., Altenmüller, E., (2004). High levels of perfectionism and anxiety in musicians with focal dystonia. *Mov. Disord.*, *19*, 990–991.
- James, C. E., Oechslin, M. S., Van De Ville, D., Hauert, C.-A., Descloux, C., & Lazeyras, F. (2013). Musical training intensity yields opposite effects on grey matter density in cognitive versus sensorimotor networks. *Brain Struct. Funct*. *219*, 53–66. doi: 10.1007/s00429-013-0504-z.
- Kleber, B., Veit, R., Birbaumer, N., Gruzelier, J., Lotze, M. (2010). The brain of opera singers: Experience-dependent changes in functional activation. *Cerebral Cortex*. *20*, 1144–1152.
- Krampe, R. and Ericsson, K., (1996). Maintaining excellence: Deliberate practice and elite performance in young and older pianists. *Journal of Experimental Psychology: General*. *125*, 331–359.
- Kuhtz-Buschbeck, J.P., Mahnkopf, C., Holzknecht, C., Siebner, H., Ulmer, S. and Jansen, O. (2003). Effector-independent representations of simple and complex imagined finger movements: a combined fMRI and TMS study. *European Journal of Neuroscience*. *18*, 3375–3387.
- Lahav, A., Saltzman, E., Schlaug, G. (2007). Action representation of sound: Audiomotor recognition network while listening to newly acquired actions. *Journal of Neuroscience*. *27*, 308–314.
- Lee, A., Heiß, P., Eich, C., Ioannou, I.C., Altenmüller, E. (2017, submitted) Phenomenology, risk-factors and treatment outcome in 369 musicians with focal dystonia. Submitted to *Clin Mov Disord*.
- Lehmann, A.C. Ericsson, K. A. (1998). The historical development of expert performance: public performance of music. In: A. Steptoe (Ed.) *Genius and the Mind*. Oxford University Press, Oxford, 67–97
- Lim, V., Altenmüller, E. (2003). Musicians cramp: Instrumental and gender differences. *Med. Probl. Perform. Art.*, *18*, 21–27.
- Loui, P., Li, H. C., Hohmann, A., & Schlaug, G. (2010). Enhanced Cortical Connectivity in Absolute Pitch Musicians: A Model for Local Hyperconnectivity. *J Cogn Neurosci*. *54*, 521–528.
- Meinz, E.J. (2000). Experience-based attenuation of age-related differences in music cognition tasks. *Psychol Aging* *15*, 297–312.
- Mosing, M.A., Madison, G., Pedersen, N.L., Kuja-Halkola, R., Ullen, F., (2014). Practice does not make perfect: No causal effect of music practice on music ability. *Psychological Science*. *43*, 1–9.
- Münste, T.F., Kohlmetz, C., Nager, W., Altenmüller, E. (2001) Superior auditory spatial tuning in professional conductors. *Nature* *409*: 580.
- Münste, T.F., Nager, W., Beiss, T., Schroeder, C., Altenmüller, E. (2003). Specialization of the specialized: electrophysiological investigations in professional musicians. *Ann. N.Y. Acad. Sci*. *999*, 131–139.
- Miyazaki, K. (1988). Musical pitch identification by absolute pitch possessors. *Perception & Psychophysics*, *44*, 501–512.
- Oechslin, M. S., Imfeld, A., Loenneker, T., Meyer, M., & Jäncke, L. 2010. The plasticity of the superior longitudinal fasciculus as a function of musical expertise: a diffusion tensor imaging study. *Front. Hum. Neurosci*. *3(76)*:1–12.

- Oztürk, A. H., Tascioglu, B., Aktekin, M., Kurtoglu, Z., & Erden, I. (2002). Morphometric comparison of the human corpus callosum in professional musicians and non-musicians by using in vivo magnetic resonance imaging. *Journal of Neuro-radiology*, *29*, 29–34.
- Pantev, C., Oostenveld, R., Engelien, A., Ross, B., Roberts, L. E., & Hoke, M. (1998). Increased auditory cortical representation in musicians. *Nature*, *392*, 811–814.
- Pantev, C., Engelien, A., Candia, V., & Elbert, T. (2001). Representational cortex in musicians. Plastic alterations in response to musical practice. *Ann. N.Y. Acad. Sci.* *930*, 300–314.
- Pascual-Leone, A. (2001). The brain that plays music and is changed by it. *Ann. N. Y. Acad. Sci.* *930*, 315–329.
- Pascual-Leone, A., Grafman, J., Hallett, M. (1994). Modulation of cortical motor output maps during development of implicit and explicit knowledge. *Science*, *263*, 1287–1289.
- Paulig, J., Jabusch, H.C., Großbach, M., Boulet, L., Altenmüller, E. (2014). Sensory trick phenomenon improves motor control in pianists with dystonia: Prognostic value of glove-effect. *Front. Psychol.* *5*, 1012. Doi: 10.3389/fpsyg.2014.01012
- Rager, P., Schmidt, A., Altenmüller, E., & Dinse, H. R. (2003). Superior tactile performance and learning in professional pianists: evidence for meta-plasticity in musicians. *Eur. J. Neurosci.* *19*(2), 473–478.
- Ramnani, N. (2014). Automatic and controlled processing in the corticocerebellar system. *Progress in Brain Research*, *210*, 255–85.
- Ridding, M.C., Brouwer, B., Nordstrom, M.A. (2000). Reduced interhemispheric inhibition in musicians. *Exp. Brain Res.* *133*, 249–253.
- Rizzolatti, G., Fadiga, L., Gallese, V., Fogassi, L. (1996). Premotor cortex and the recognition of motor actions. *Brain Res Cogn Brain Res.* 1996 Mar; *3*(2):131–141.
- Rosenkranz, K., Altenmüller, E., Siggelkow, S., Dengler, R. (2000). Alteration of sensorimotor integration in musician's cramp: Impaired focussing of proprioception. *Electroenc Clin Neurophysiol* *111*, 2036–2041.
- Rosenkranz, K., Williamon, A., Butler, K., Cordivari, C., Lees, A. J., Rothwell, J. C. (2005). Pathophysiological differences between musician's dystonia and writer's cramp. *Brain*, *128*, 918–931.
- Salimpoor, V.N., van den Bosch, I., Kovacevic, N., McIntosh, A.R., Dagher, A., Zatorre, R.J. (2013). Interactions between the nucleus accumbens and auditory cortices predict music reward value. *Science* *340*, 216–219. doi: 10.1126/science.1231059.
- Schlaug, G. (2001). The brain of musicians: A model for functional and structural plasticity. *Annals of the New York Academy of Sciences*, *930*, 281–299.
- Schlaug, G. (2015). Musicians and music making as a model for the study of brain plasticity. *Prog Brain Res.* *217*, 37–55. doi: 10.1016/bs.pbr.2014.11.020.
- Schlaug, G., Jäncke, L., Huang, Y., & Steinmetz, H. (1995a). In vivo evidence of structural brain asymmetry in musicians. *Science*, *267* (5198), 699–701.
- Schlaug, G., Jäncke, L., Huang, Y., Staiger, J. F., & Steinmetz, H. 1995b. Increased corpus callosum size in musicians. *Neuropsychologia*, *33*, 1047–1055.
- Schneider, P., Scherg, M., Dosch, H. G., Specht, H. J., Gutschalk, A., & Rupp, A. (2002). Morphology of Heschl's gyrus reflects enhanced activation in the auditory cortex of musicians. *Nature Neuroscience*, *5*, 688–694.
- Schneider, P., Sluming, V., Roberts, N., Scherg, M., Goebel, R., Specht, H. J., Dosch HG, Bleeck S, Stippich C, Rupp A. (2005). Structural and functional asymmetry of lateral Heschl's gyrus reflects pitch perception preference. *Nature Neuroscience*, *8*, 1241–1247.
- Schmidt, A., Jabusch, H.C., Altenmüller, E., Hagenah, J., Brüggemann, N., Lohmann, K., Enders, L., Kramer, P.L., Saunders-Pullman, R., Bressman, S.B., Münchau, A., Klein, C. (2009). Etiology of musicians dystonia: Familial or environmental? *Neurology*, *72*, 1248–1254.
- Schmidt, A., Jabusch, H.C., Altenmüller, E., Kasten, M., Klein, C. (2013). Challenges of making music: What causes musician's dystonia? *JAMA Neurol.* *70*, 1456–1459.
- Sergeant, D., (1968). Experimental investigation of absolute pitch. *Journal of Research in Music Education*, *17*, 135–143.
- Skoe, E., Kraus, N. (2013). Musical training heightens auditory brainstem function during sensitive periods in development. *Frontiers in Psychology*, *4*, 622.
- Sommer, M., Ruge, D., Tergau, F., Beuche, W., Altenmüller, E., Paulus, W. (2002). Spatial distribution of intracortical inhibition and facilitation in focal dystonia. *Mov. Disord.* *17*, 1017–1025.
- Steele, C. J., Bailey, J. A., Zatorre, R. J., Penhune, V.B. (2013). Early musical training and white-matter plasticity in the corpus callosum: Evidence for a sensitive period. *J. Neurosci.* *33*, 1282–1290.
- Stewart, L., Henson, R., Kampe, K., Walsch, V., Turner, R., Frith, U. (2003). Brain changes after learning to read and play music. *Neuroimage*, *20*, 71–83.
- Strübing, F., Ruiz, M.H., Jabusch, H.C., Altenmüller, E. (2012). Error monitoring is altered in musician's dystonia: evidence from ERP-based studies. *Ann. N.Y. Acad. Sci.* *1252*, 192–199
- Termsarasab, P., Ramdhani, R. A., Battistella, G., Rubien-Thomas, E., Choy, M., Farwell, I. M., Simonyan, K. (2015). Neural correlates of abnormal sensory discrimination in laryngeal dystonia. *Neuroimage Clin*, *10*, 18–26.
- van Vugt, F.T., Boulet, L., Jabusch, H.C., Altenmüller E. (2014). Musician's dystonia in pianists: Long-term evaluation of retraining and other therapies. *Parkinsonism Rel. Disord.* *20*, 8–12.
- Vaquero, L., Hartmann, K., Ripolles, P., Rojo, N., Sierpowska, J., François, C., Càmarà, E., van Vugt, F.T., Mohammadi, B., Samii, A., Münte, T.F., Rodríguez-Fornells, A., Altenmüller, E. (2016) Structural neuroplasticity in expert pianists depends on the age of musical training onset. *Neuroimage* *126*, 106–119 doi: 10.1016/j.neuroimage.2015.11.008.
- Warren, J. E., Wise, R. J., Warren, J. D. (2005). Sounds do-able: auditory-motor transformations and the posterior temporal plane. *Trends Neurosci.* *28*, 636–643.
- Wong, P.C.M., Skoe, E., Russo, N.M., Dees, T., Kraus, N. (2007). Musical experience shapes human brainstem encoding of linguistic pitch patterns. *Nature Neuroscience*, *10*, 420–422.
- Zatorre, R. J., Chen, J. L., & Penhune, V. B. (2007). When the brain plays music: Auditory – motor interactions in music perception and production. *Nat. Rev. Neurosci.* *8*, 547–558.

Bionotes

**Eckart Altenmüller**

Director, Institute of Music Physiology and Musicians' Medicine (IMMM), University of Music, Drama and Media, Hanover, Emmichplatz 1, D-30175 Hannover, Germany, Phone: 0049 (0) 511 3100 552, Fax: 0049 (0) 511 3100 557
Mail: eckart.altenmueller@hmtm-hannover.de
Web: www.immm.hmtm-hannover.de

Eckart Altenmüller is a full university professor and medical doctor, and has an active research and concert career. He graduated in Medicine and in Music at the University of Freiburg, where he obtained his concert diploma in the master classes of Aurèle Nicollet and William Bennett. His clinical training was in the Department of Neurology in Freiburg and Tübingen as a neurologist and neurophysiologist. In 1994, he became Chair and Director of the Institute of Music Physiology and Musicians' Medicine at Hannover University of Music, Drama and Media. In this role, he has continued his research into sensory-motor learning and movement disorders in musicians, into emotional processes while listening to music and into neurologic music therapy.

**Shinichi Furuya**

Associate Researcher,
SONY Computer Science Laboratory
(SONY CSL), Tokyo, JAPAN,
Tel: +49-511-3100552,
Fax: +49-511-3100557
Mail: auditory.motor@gmail.com
Web: www.neuropiano.net

Prof. Dr. Shinichi Furuya is an associate professor of Department of Information and Communication Sciences at Sophia University, and holds a position as a guest professor at Institute for Music Physiology and Musician's Medicine at Hannover University of Music, Drama and Media. He studied Mechanical Engineering at School of Engineering Science at Osaka University (BSc), Biomechanics at Graduate School of Human Science at Osaka University (MS), and Motor Neuroscience at Graduate School of Medicine at Osaka University (PhD). He then worked as a postdoctoral associate at Kwasei Gakuin University (Japan), University of Minnesota (USA), and Hannover University of Music, Drama and Media (Germany). His research interest is neuromuscular mechanisms subserving acquisition, sophistication, loss, and restoration of sensorimotor skills in musicians.

Übersichtsartikel

Thomas Elbert*, James Moran und Maggie Schauer*

Lust an Gewalt: appetitive Aggression als Teil der menschlichen Natur

DOI 10.1515/nf-2016-0056

Zusammenfassung: Appetitive Aggression bezeichnet eine biologische Anlage, die zu aggressivem Verhalten motiviert und Gewaltausübung unter positiven Affekt zulässt. Im Gegensatz zur reaktiven Aggression, die hilft, sich einer Bedrohung zu erwehren und begleitende negative emotionale Erregung und Ärger zu reduzieren, erlaubt die appetitive Gewalt die Übertragung von Jagdlust auch auf Menschenjagd und kann bis hin zum Blutrausch führen, dem Töten um seiner selbst Willen. Neben einer Adrenalinwelle begleitet Cortisol- und Endorphinausschüttung dieses meist ethisch inakzeptable Vergnügen. Um die Belohnungssysteme über appetitive Aggression zu aktivieren, muss entsprechend deren moralische und kulturelle Hemmung außer Kraft gesetzt werden, etwa durch Entmenschlichung des Feindes bei bewaffneten Gruppen. Einmal in Gang gesetzt ergibt sich eine positive Rückmeldeschleife: Je mehr Gewalttaten mit Anteilen von positivem Affekt erlebt werden, desto mehr werden sie ausgeübt und desto positiver werden sie empfunden. Die latente Leidenschaft für Kampf und Dominanz kann wohl zumindest in fast allen Männern geweckt werden. Im Kollektiv ermöglicht dies Krieg und Zerstörung bis hin zum Versuch, ganze ethnische Gruppen auszulöschen: „Je mehr wir töteten, desto mehr kamen wir auf den Geschmack weiter zu machen. Wenn man die Gier ungestraft ausleben kann, lässt sie einen nie los. Man konnte sie uns an unseren vom Töten hervorquellenden Augen ablesen. [...] Es war ein unvorhergesehenes Volksvergnügen.“ (aus Hatzfeld, 2004). Appetitive Aggression, die Anlage zur Lust an Gewalt ist also keineswegs eine psychopathologische Besonderheit sondern Teil der menschlichen Natur, Teil des menschlichen Verhaltensrepertoires. Moral, Kultur und das Gewaltmonopol des Staates sind die Wächter, um das Ag-

gressionspotenzial zu regulieren und in wünschenswerte Bereiche zu lenken.

Schlüsselwörter: Gewalt; appetitiv; Aggression; Psychopathie; Neurowissenschaft; Genetik

Einleitung

Der Stammbaum der Menschheit zeigt eine beachtliche Vielfalt. Bemerkenswert ist, dass wo immer Homo sapiens auftauchte, die anderen Arten verschwunden sind. Waren unsere Vorfahren so viel fitter als z. B. die mit größeren Gehirnen ausgestatteten Neanderthaler, oder waren sie einfach skrupellose Jäger, die Hemmungen, Seinesgleichen zu töten, leichter überwinden konnten? Wir wissen wenig über die Art der Begegnungen zwischen Gruppen in prähistorischen Jäger-Sammler-Gemeinschaften. Befragungen bei Mitgliedern von Stammeskulturen etwa im Amazons-Gebiet, die zum Untersuchungszeitpunkt noch keinen Kontakt mit modernen Gesellschaften hatten, lassen vermuten, dass es von jeher Kulturen gab, in denen eine beträchtliche Zahl von Menschen durch die Hand insbesondere von Männern starb (Chagnon, 1968). Die Möglichkeit zur Ausprägung einer kriegerischen Natur bereits unserer in der Steinzeit lebenden Vorfahren lässt sich durch Funde bestätigen, die aus dem Pleistozän/frühen Holozän stammen: Lahr und Kollegen (2016) berichten, dass zehn von zwölf der an einer Uferstelle des Lake Turkana in Kenya gefundenen Skelette Spuren aufwiesen, die einen gewaltsamen Tod durch Menschenhand belegen, ein Massaker also schon in der Jungsteinzeit! Die Annahme liegt nahe, dass die Wurzeln derartig aggressiven Verhaltens eine phylogenetische Komponente aufweisen. Gómez et al. (2016) ermittelten die Prozentzahlen des Todes durch Artgenossen bei den verschiedensten Säugerarten und kommen zu dem Schluss, dass phylogenetisch der Anteil menschlicher Tode durch zwischenmenschliche Gewalt auf 2% anzusetzen sei, eine Rate, die sich auch bei Menschaffen ergibt. Aber natürlich ändert sich das Aus-

*Korrespondenzautoren: Thomas Elbert, Fachbereich Psychologie, Universität Konstanz, Mail: thomas.elbert@uni-konstanz.de

Maggie Schauer, Fachbereich Psychologie, Universität Konstanz, Mail: maggie.schauer@uni-konstanz.de

James K. Moran, Fachbereich Psychologie, Universität Konstanz, Mail: james.moran@uni-konstanz.de

maß letaler Gewalt im Verlauf der Geschichte dramatisch mit den jeweiligen sozio-politischen Organisationen von Gesellschaften. Wir können aber festhalten, dass Menschen in einen Modus versetzt werden können, andere zu töten, und manchmal tun sie das auch, und zwar offensichtlich nicht nur, um sich ihrer eigenen Haut zu erwehren oder einen materiellen Gewinn zu erzielen.

Aggression lebt in zwei Gefühlswelten

Zwei wesensverschiedene Formen von Aggression lassen sich beschreiben (z. B. Fontaine, 2007; McEllistrem, 2004): *Reaktive Aggression* versucht sich einer Bedrohung zu erwehren. Letztere führt zu hohen Arousalwerten bei negativer affektiver Valenz, die durch Emotionen wie etwa Furcht, Ärger, Wut oder Feindseligkeit bestimmt wird. Ist die Bedrohung überwunden, so stellt sich zunehmend Erleichterung ein, das physiologische Arousal geht zurück (linke Seite Abb. 1). Eine andere Art der Aggression kennzeichnet die des ‚Räubers‘. In der Ausführung ist sie häufig pro-aktiv und geplant. Sie erwartet Gewinn, sei es materieller Art (Beute) oder soziales Ansehen und Dominanz (Macht). Vielleicht kann die Vorfreude auf die erwartete Beute einen Teil der Motivation dafür erklären, dass neben der Angst vor negativen Folgen des Kampfes auch positive Gefühle entstehen – aber in vielen Fällen reicht dies nicht aus, um das Verhalten damit zu erklären. Wo etwa bleibt der materielle Gewinn beim Ego-Shooter-Spiel im Vergleich zu einem unblutigen, sozialeren Computerspiel? Oder betrachten wir den steinzeitlichen Jäger auf seinem oft langwierigen und anstrengenden Unterfangen, ein Tier zu verletzen und ihm dann nachzujagen um es endlich zu erledigen: Die Belohnung scheint zu weit entfernt, um Jagdverhalten aufrechtzuerhalten. Die Jagd muss vielmehr selbst motivieren, das Belohnungssystem aktivieren, Entbehrung und Schmerzen muss mit Endorphin-Ausschüttung begegnet werden (rechte Seite Abb. 1). Wenn eine Katze dem Wollknäuel hinterherjagt, ein Fußballmannschaft dem Ball oder ein Jäger auf die Pirsch geht, dann geht es nicht primär um die Wolle, den Ball oder die Beute, dann geht es um den genuin damit verbundenen Spaß, um Kampf- und Jagdlust eben. Diesen aber setzt die jeweilige Kultur und Gesellschaft moralische Grenzen. Bereits Hooligans, obwohl sie sich selbst Regeln unterwerfen (keine Hilfsmittel, keine Waffen, wer am Boden liegt ist tabu) überschreiten die von unserer Gesellschaft akzeptierten Grenzen. „Nun, die Leidenschaft, für Deinen Club zu kämpfen und der damit verbundene



Abb. 1: Nach Einbruch der Dunkelheit noch in einem Township unterwegs – gegenüber eine Gruppe düsterer Gestalten – eine bedrohliche Situation. Das emotionale Arousal steigt, das negative Gefühl auch – man stellt sich auf Kampf oder Flucht ein (linke Seite). Die Gangmitglieder auf der anderen Seite denken darüber nach: geht heute noch was? Mit zunehmender Lust an Auseinandersetzungen steigt bei dieser Gruppe der positive Affekt wie auch das emotionale Arousal. Jetzt bedarf es nur noch einer Rechtfertigung um zuzuschlagen – das zu erwartendes Diebesgut kann aber auch nur einfach eine als beleidigend interpretierbare Geste des Gegenübers sein. In den meisten realen Begegnungen tritt eine Mischung von reaktiver und appetitiver Form der Gewalt auf (Bushman & Anderson, 2001), doch die Gang-Mitglieder berichten uns durchgehend, dass spätestens mit Beginn des Kampfes die Angst, selbst verletzt werden zu können, vollständig schwindet und damit der negative Affekt. Der Blutrausch regiert und macht positive Gefühle.

POMC ist das Precursorprotein für Endorphine als auch für ACTH, das seinerseits Cortisolausschüttung triggert. Aktivierung der Stressachse ist also gekoppelt mit der Schmerzmodulation – beides ist für Jagd und Kampf notwendig. Hecker et al. (2016) zeigen, dass Gewalterfahrung während der Kindheit die Methylierung von POMC verstellt und damit die Sensitivität dieses Systems: Jungen, die während ihrer Entwicklung Gewalt erfahren, werden auch später gewaltbereiter.

Adrenalin-Rausch waren unglaublich. Aber ich glaube nicht, dass man diese Sucht verstehen kann...“ berichtet Fußball-Hooligan Brown in seinem Buch *Villains* (Brown und Brittle, 2006). Philip Winkler beschreibt in seinem Roman *Hool*, das besondere Gefühl dieser Vorfreude, das schon vor dem Schlagabtausch einsetzt: „als würde im Bauch irgendetwas zu schweben beginnen“ (Winkler, 2016). Philosophen, Naturwissenschaftler und Psychologen beschrieben das Ausüben von ‚Gewalt nur um der Lust willen‘ als psychopathologisch. „Krank“ oder „radikalisiert“, das sei, wer dieses moralische Tabu nicht einhalten kann oder will. Diese Form der Gewaltbereitschaft zählt zu den „niederen Instinkten“, über die nicht gesprochen wird – mit hoher Dunkelziffer. Juristisch als besonders niederträchtig bewertet, bleibt sie zu allen Zeiten aber

latent hochattraktiv und lässt sich bei entsprechender Vorbedingung schnell wecken, wenn die Legitimation da ist. Daten aus diversen Kontexten zeigen, dass potenziell in allen Menschen die Lust an Attacke, Kampf und Menschenjagd geweckt werden kann, sogar bis hin zum Bluttausch ‚zum ‚Combat High‘. Wir bezeichnen dies als ‚Appetitive Aggression‘ (Elbert et. al., 2010; Weierstall und Elbert, 2011; Elbert et. al., 2017); ein Konzept, das sich aus unseren Studien mit Kämpfern in Konfliktregionen, aus Untersuchungen von Gangstern in Townships und von Kindersoldaten und Straßenkindern entwickeln lässt: Krieger in allen Szenarien berichten, dass nach einer Gewöhnungs- und Übergangsphase, in der Kampf und Töten zunächst als schrecklich und mit körperlichen Übelempfindungen wahrgenommen werden, wiederholte Gewaltausübung mit zunehmend positivem Affekt besetzt erlebt wird: *„Es ist mir ein Bedürfnis geworden, Bomben zu werfen. Das prickelt einem ordentlich, das ist ein feines Gefühl. Das ist ebenso schön, wie einen abzuschießen“* (berichtet ein Soldat der Wehrmacht, zitiert nach Neitzel und Welzer, 2011). Solche Aussagen finden wir mit hoher Frequenz in allen Kriegsszenarien wieder, so auch bei Untersuchungen des Genozids in Ruanda: *„Je mehr wir töteten, desto mehr kamen wir auf den Geschmack, weiter zu machen. Wenn man die Gier ungestraft ausleben kann, lässt sie einen nie los. Man konnte sie uns an unseren vom Töten hervorquellenden Augen ablesen. [...] Es war ein unvorhergesehenes Volksvergnügen.“* (aus *Zeit der Macheten, Gespräche mit den Tätern des Völkermordes in Ruanda* von Hatzfeld, 2004). In unseren repräsentativen Interviews bei den Kämpfern im Osten Kongos, im Norden Ugandas oder in Kolumbien sind immer wieder Aussagen wie diese zu hören: *„Wir saßen zusammen, mein Onkel und ich, wir sprachen über unsere Heldentaten und dann kam das Verlangen nach Kampf, ein drängendes Bedürfnis. Es konnte 7 Uhr nachts sein, also wenn es schon dunkel war, dass wir die Gewehre nahmen und hinausgingen zum Töten.“* (Interview Schauer; aus Elbert et al., 2013). Die Berichte positiven Affekts während Jagd, Kampf und Töten und auch schon bereits in der Vorbereitung darauf, finden sich auch außerhalb kriegerischer Auseinandersetzungen, so z. B. bei unseren klinischen Interviews mit Gangstern in den Townships Südafrikas (Weierstall et al., 2013). Auch dort betrifft es nicht nur einen kleinen Bruchteil von Personen, vielmehr schließt sich die Mehrheit der Jungs den Gangs an. Sicherlich vielfach eine situative Notwendigkeit, aber die jungen Männer berichten auch vom Thrill des gemeinsamen Angriffs und der Lust am Jagen der anderen Gangs.

Die Fähigkeit zur *Jagd* in der Gruppe und einzeln, die Prädisposition zur appetitiven Aggression, ist biologisch angelegt, sie ist Teil unserer menschlichen Natur und

geplanter Angriff und Tötung kann unter gegebenen Umständen massiv hervortreten und das Verhalten ganzer Volksgruppen bestimmen. Im Menschen ist aber auch die Fähigkeit zur Moral, zur Regulation unserer Belohnungssysteme genetisch angelegt. Das sich entwickelnde Kind will moralische Regeln lernen, will im Spiel erfahren, was „fair-play“ und was nicht erlaubt ist. Während also appetitive Aggression eine biologisch angelegte Verhaltensweise ist, die durch moralische Einschränkungen, durch Gebräuche und Gesetze geregelt wird, so ist diese Kontrolle doch komplexer als eine Hobbesian Gegenüberstellung von Individuum und Gesellschaft: So manifestiert sich die evolutionär ausgebildete Fähigkeit zu Moralität und Sozialverhalten bereits in früher Kindheit (Tomasello und Vaish, 2013). Die Auflösung des Konflikts zwischen dem Wunsch nach kooperativem prosozialem Verhalten und dem Drang nach appetitiver Aggression ist somit schon beim Kind eine Aufgabe für Individuum als auch Gesellschaft.

Jede Gesellschaft regelt über gelernte Normen Sexualverhalten, Drogenkonsum und Aggression, Verhalten also in drei zentralen Bereichen, die unser Belohnungssystem aktivieren. In Friedenszeiten ist dann appetitiv aggressives Verhalten auf sportliche Auseinandersetzungen oder die virtuelle Welt beschränkt. Wobei selbst gewalthaltige Computerspiele attraktiver werden, wenn sie moralisch akzeptabel sind, der Spieler eine Legitimation zu Töten sieht: Zombies oder die virtuelle Bedrohung der Welt müssen natürlich bekämpft werden, das darf dann auch Spaß machen. Menschen reagieren also nicht nur in Notwehr und im wütenden Affekt auf Bedrohung und Angriff, sondern können unter bestimmten Umständen (Jugendlichkeit, Legitimation, Gruppenkonsens, Belohnung etc.) die Hemmung vor Gewaltausübung und grausamer Erniedrigung eines anderen Mensch überwinden. Studien der Yanomami, der größten indogenen Volksgruppe des Amazonas-Gebiets, deren soziale Normen kein Tötungsverbot für Mitglieder anderer Stämme verlangen, geben an, dass 4 von 10 Männern über 25 Jahre sich an Tötungen beteiligt hatten und, dass ungefähr jeder dritte Mann eines gewaltsamen Todes sterben musste (Chagnon, 1968). Auch wenn man Chagnons Klassiker wegen kolonialer Voreingenommenheit seiner Interpretationen kritisieren mag, so belegen diese wie andere Daten im gesamten Verlauf der Geschichte und für alle Kulturen und Völker, was Einstein bereits 1920 an Freud schrieb: *„Die Mordlust steckt uns im Blut. Der Krieg streift uns die späteren Kulturauflagerungen ab ...“* (Einstein und Freud, 2005).

Neurobiologie der Appetitiven Aggression

Wie bei allen Verhaltensformen, arbeiten auch im Bereich der Aggression viele Hirnstrukturen in Orchestrierung. Diese reichen von vegetativen Zentren, die u. a. muskuläre und Atemfunktion auf Kampfbereitschaft stellen bis hin zu höheren Funktionen der Einschätzung etwa sozialer Bedrohung. Für den Bereich der reaktiven Aggression liegen dafür ausgearbeitete und gut belegte Tiermodelle vor (Blair, 2004; Panksepp, 1998; Weiger und Bear, 1988). Zu den relevanten Strukturen gehört der Hypothalamus, der zusammen mit dem im Tegmentum gelegenen periaquäduktalen Grau den Körper auf Stressreaktionen vorbereitet. So moduliert dieser Kernkomplex auch die endorphinerge (opioid-analoge), absteigende Schmerzunterdrückung – ein wichtiger Regulationsmechanismus im Kampf. Dabei sendet er Efferenzen zu den serotonergen Raphé-Kernen und koordiniert in Zusammenspiel mit der Amygdala Angst- und Fluchtreflexe (Gregg und Siegel, 2001). Die Mandelkerne erhalten dabei relevante sensorische Information teilweise vermutlich direkt vom Thalamus, um so schnellstens reagieren zu können (LeDoux, 1996). Reaktive Aggression bedeutet Verteidigung und ist daher Teil der Verteidigungskaskade, eines biologisch vorbereiteten Verhaltensrepertoires mit stereotypischen behavioralen, affektiven und kognitiven Reaktionen auf Bedrohung. Wenn der Reiz zu bedrohlich, zu plötzlich, zu nahe erscheint, dann wird von der sympathisch dominierten Kampf-Flucht-Reaktion auf eine parasympathisch dominierte, schlaaffe Immobilität mit vasovagaler Synkope bis hin zur Ohnmacht umgeschaltet, um Verletzung zu minimieren (Schauer und Elbert, 2010). Im Übergang erlaubt tonische Immobilität noch die Rückkehr zu Alarmreaktion und Flucht, allerdings unter Inkaufnahme eines hohen dualen autonomen Tonus, d. h. mit dem Risiko von kardialem Versagen.

Tierstudien belegen den Unterschied zwischen defensiver, reaktiver Aggression einerseits und Jagdverhalten andererseits. Jeder Katzenbesitzer kennt den Unterschied von seinem Tier (Abb. 2). Ausgelöst kann das Verhalten auch durch Stimulation unterschiedlicher Bereiche im Hypothalamus werden: Der laterale Hypothalamus potenziert Jagen und appetitive Aggression, dagegen führt Stimulation im medialen Bereich zu defensivem Verhalten mit reaktiver Aggression. Die medialen und lateralen Nuclei des Hypothalamus spielen analoge Rollen bei anderen Säugern, einschließlich derjenigen von Ratten, Mäusen, Hamstern und Primaten (zus. fassend Haller, 2013).

Hypothalamisches Umschalten zwischen Reaktiver und appetitiver Aggression (Verteidigung) (Jagd)

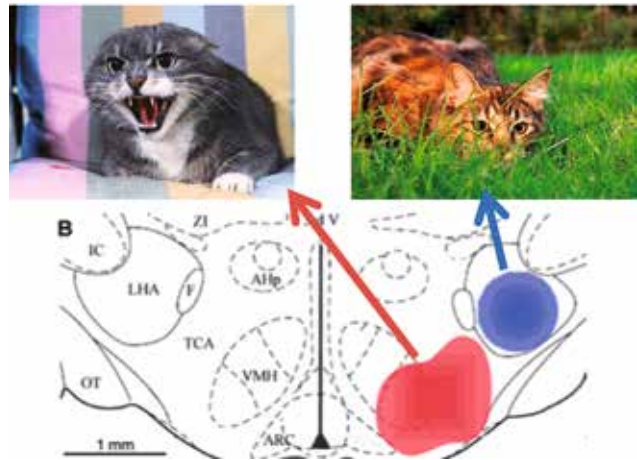


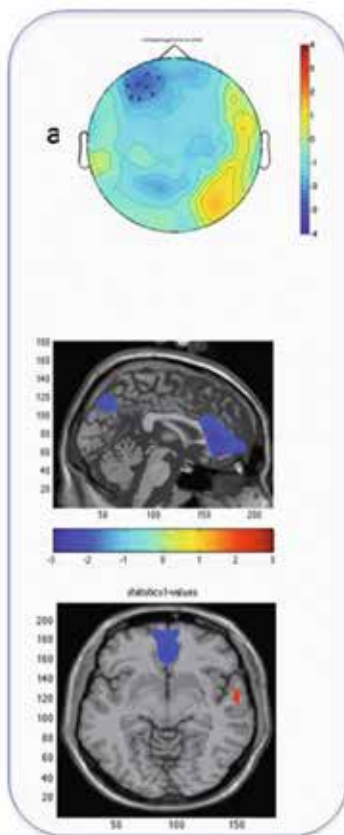
Abb. 2: Hypothalamisches Umschalten zwischen reaktiver (links, Verteidigung) und appetitiver Aggression (rechts, Jagd) bei der Katze

Allerdings dürfte sich, wie von Gómez et al. (2016) ausgeführt, Jagdverhalten entlang unterschiedlicher evolutionärer Pfade entwickelt haben. Daher sind Tiermodelle, welche die neuronale Regulation von Aggression beschreiben, nur begrenzt auf den Menschen übertragbar, vor allem, wenn es um die Ausprägung von intraspezifischer Aggression geht, die sich zwischen den Säugerarten in ihrer phylogenetischen Entwicklung unterscheidet (Gomez et al., 2016). Es bleibt nachzuweisen, dass Menschen den in Abb. 2 dargestellten hypothalamischen Umschaltmechanismus zwischen reaktiver und appetitiver Aggression bedienen. Bei hypothalamischen Besonderheiten, die bei klinisch aggressiven Personen berichtet worden sind (Koch et al., 2007; Kuhlmann et al., 2013), dürfte es sich eher um Gehirnanomalitäten handeln.

Reaktive wie appetitive Aggression werden beim Menschen mit Sicherheit auch durch eine Reihe höherer, flexibler und insbesondere kortikaler Strukturen geregelt. Unsere Studien (Moran et al., 2014) legen nahe, dass dabei die beiden Formen durch zwei unterschiedliche und verzweigte Netzwerke an Konnektivitäten reguliert werden (Abb. 3).

Wie bei sexuellen Reizen oder Gabe von Drogen vermuten wir, dass auch bei appetitiver, aber nicht bei reaktiver Aggression die dopaminergen Bahnen die aus dem Tegmentum in limbische (Nc. accumbens) und frontokortikale Bereiche ziehen und dabei Erwartung von Belohnung signalisieren aktiviert werden. Entsprechend muss

Theta-rhythm: 4-6 Hz



Delta-rhythm: 1-3 Hz

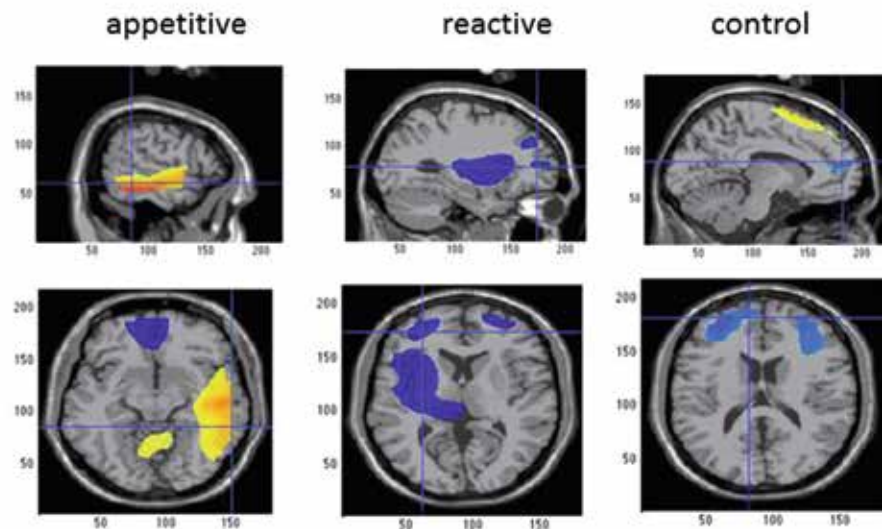


Abb. 3: In einer Laborstudie induzierten wir (Moran et al., 2014) die zwei wesensverschiedenen Formen der Aggression über eine imaginatives Rollenspiel. Die studentischen Versuchspersonen versetzten sich dabei in die Lage eines Angeklagten, der getötet hatte, einmal in reaktiver Form (Totschlag) und einmal aus Mordlust. Die Induktion der Vorstellung des Geschehens durch eine Beschreibung war dabei vollständig identisch. Und dennoch unterscheidet die Hirnaktivität diese beiden Spiegelungen menschlichen Verhaltens in den oszillatorischen Rhythmen in einem Netzwerk neuronaler Strukturen. a) Unterschied im Thetarhythmus zwischen der Spiegelung appetitiver und reaktiver Gewalt weist auf frontale Areale hin. b) zeigt frontale aber auch temporale Veränderungen, im Deltaband, welche an durch Testosteron-modulierbaren Gebiete der grauen Substanz erinnern lässt (Lombardo et al., 2012). Das führt zur Hypothese, dass die durch Sexualhormone induzierten Gehirnmodifikationen einen Einfluss auf stereotypisches männliches Aggressionsverhalten haben können. Zudem wird vermutet, dass Testosteron die Aktivierung des Belohnungssystems durch (appetitive) Gewaltausübung verstärken kann (Welker, 2015).

es eine Hemmung geben, welche appetitive Reaktion einschränkt. Aus Untersuchungen zur reaktiven Aggression wissen wir, dass der ventromediale/orbitofrontale präfrontale Kortex aber auch der anteriore Gyrus cinguli (ACC) in diesem Kontext sowohl die Amygdala als auch den Hypothalamus hemmen können (e.g. Blair, 2013). Letzterer wirkt seinerseits auf das Tegmentum, insbesondere auch das zentrale Höhlengrau. Eine hemmende Wirkung des präfrontalen Kortex auch bei appetitiver Aggression liegt nahe und wird auch durch unsere Daten gestützt (s. Abb. 3). Daneben sind tempero-parietale Regionen vor allem der rechten Hemisphäre aktiv, wenn appetitive Aggression stimuliert wird. Insgesamt kann man also wohl appetitive Aggression den Systemen belohnungserwartender

der Annäherung zuschreiben und die reaktive Aggression der verteidigungsbedingtem Rückzug, bzw. Vermeidungsverhalten. Und letztlich tragen alle neuronalen Strukturen zu diesen beiden Überleben und Fitness sichernden motivationalen Akteuren bei.

Genetik von appetitiv aggressivem Verhalten

Die biologischen Anlagen für beide Formen aggressiver Reaktionsbereitschaft sind zwar bei allen Menschen vorhanden, sie werden aber durch genetische Varianten in

Interaktion mit entsprechenden Umweltbedingungen unterschiedlich deutlich ausgeprägt, wie dies etwa Zwillings- und Familienstudien nahe legen. Die Regulation monoaminerg Neurotransmitter spielt dabei – wie bereits ausgeführt – eine wichtige Rolle und in der Tat wurden Polymorphismen des Serotonin-Transporters (*5-HTT*) mit Aggression in Verbindung gebracht, bisher ohne jedoch die Dichotomie des Affekts bei Aggression zu berücksichtigen. Ein entsprechender Genotyp wird sich aber in einer friedlichen Umwelt in seinem Phänotyp kaum von jenem mit geringer aggressionsfördernden Erbanlagen unterscheiden. Erst in Umwelten, die aggressives Verhalten fördern oder gar fordern wird der Genotyp phänotypische Erscheinung bedingen. So ist beispielsweise bekannt, dass Kinder mit unterschiedlicher Genexpression von MAO verstoffwechselnden Enzymen veränderte Kontrolle (Konnektivitäten) zwischen präfrontalen Arealen und der Amygdala aufweisen. Sie reagieren dann sensitiver auf soziale Bedrohung. Aber eine Funktionseinschränkung ergibt sich erst wenn diese Kinder auch belastende Erfahrungen ausgesetzt werden (Buckholtz und Meyer-Lindenberg, 2008; Caspi et al., 2002; für Zusammenhang mit Alkoholkonsum s. auch Heinz et al., 2011). Es ist also notwendig, die Entwicklung aggressiven Verhaltens in einem Kontext zu untersuchen, wo Gewalterleben an der Tagesordnung ist. Wir untersuchten zusammen mit südafrikanischen Kollegen 295 Gangmitglieder in den Townships Südafrikas (Xulu et al., 2015). Die Gangmitgliedschaft stellt dort eine Art Lebensversicherung dar und entsprechend müssen sich auch diejenigen den Gangs anschließen, die daran zunächst wenig Gefallen finden. Wir teilten die Personen danach ein, ob sie hohe oder niedere Scores auf der Appetitiven Aggression Skala (Weierstall und Elbert, 2011) aufwiesen. Die *5-HTT* genetischen Varianten in der Promoterregion (*5-HTTLPR*) und in Intron 2 (*STin2*) wurden genotypisiert und auf genetische Assoziationen analysiert. Während appetitive Aggression nicht mit dem *5-HTTLPR* Polymorphismus zusammenhing, waren die *STin2* Varianten signifikant damit assoziiert: Das 10-repeat allele of *STin2* fand sich nur bei Personen mit hoher appetitiver Aggression (Xulu et al., 2015). Diese Befunde bedürfen der Replikation, legen aber nahe, dass reaktive und appetitive Aggressionsbereitschaft durch unterschiedliche genetische Varianten gefördert werden, was deren konzeptionellen Unterschied validiert.

Empathie und Psychopathie

Während unserer Studien in den Kriegsgebieten z.B. Ugandas, Afghanistans aber auch aus Presseberichten, man denke an den IS, erfahren wir von den schlimmsten Grausamkeiten. Kulturübergreifend wird gefoltert, es werden Ohren und Nasen abgeschnitten und Genitalien verstümmelt. Wie und warum, so fragen wir uns, können Menschen so grausam sein – verspüren manche denn gar kein Mitleid mit dem Opfer? Offensichtlich gibt es eine Verbindung zwischen Empathie – also Einfühlung und Positionswechsel – und Gewaltausübung. Quälen und Töten anderer Menschen erfordert einerseits die Überwindung der moralischen Hemmschwellen. Andererseits darf sich der Täter auch nicht in das Opfer hineinversetzen. Psychopathen, so wird oftmals vorschnell konstatiert, seien unfähig zur Empathie und deshalb fällt ihnen emotionsloses kaltes Töten leicht. Diese Behauptung aber ist nach Datenlage haltlos. Erstens erfolgt Töten nicht emotionslos – es ist immer affektgeladen. Allerdings kann die Valenz eben auch positiv (appetitiv) sein. Zweitens sind statistische Korrelationen von Empathiefähigkeit mit Gewaltausübung schwach (Vachon et al., 2014). Vielmehr bedeutet die Fähigkeit zur Gewaltausübung die gezielte Regulation von Empathie. Eine Dehumanisierung des Feindes als ‚Affe‘ oder ‚Ratte‘ (Grossman, 1996; Staub, 2006) sind typische Beispiele. Im ruandischen Völkermord wurden ja „nur“ 1 Mio ‚Kakerlaken‘, wurde ‚Ungeziefer‘ umgebracht, der 2. Krieg an der Ostfront wurde gegen ‚Untermenschen‘ geführt. Das erleichtert Kriegstreiberei, denn nicht nur geht die Empathie verloren, sondern auch moralisch ist es ja unbedenklich, sogar erforderlich, das Ungeziefer, die Terroristen, die Ungläubigen zu vernichten.

Aus der Dehumanisierung einerseits und biologischer Anlage zu appetitiver Aggression andererseits also resultiert dann nicht nur die Fähigkeit, den Feind ohne Empathie, sondern auch mit Lust abzuschlachten. Diese Eigenschaft wird aber rasch als abnormale und pathologische Form gesehen, die nur krankhafte Personen, Psychopathen eben, entwickeln können (Hare und Neumann, 2008). Tatsächlich spricht für eine Abnormalität eine Veränderung in den Belohnung zugeordneten Strukturen des Gehirns (Buckholtz et al., 2010; Carre et al., 2013) als auch in Bereichen, die bei empathischem Einfühlen aktiviert werden (Blair, 2005, 2013; Marsh et al., 2013). Diese Veränderungen müssen aber nicht angeboren sein. Ein Kind, das in einer gewalthaltigen Umwelt aufwächst, wird andere moralische Hemmschwellen entwickeln und dabei lernen, seine Empathie auszuschalten. Der Erwerb dieser Fähigkeit wird genauso, wie das Erlernen anderer Skills Hirnstruktur und –organisation ändern (Elbert und

Rockstroh, 2004; Elbert et al., 2006). In der Tat berichten kriminelle Personen in friedlichen Gesellschaften – wenn mit Checklisten nachgefragt – in der Regel ein erhebliches Ausmaß an Gewalterfahrungen. Unsere Studien an burundischen Ex-Kombattanten zeigen, dass bei Jungen die appetitive Aggression und damit die Lust auf Gewalthandlung mit erfahrener harscher Disziplin und Misshandlung deutlich ansteigt (z. B. Augsburger et al., 2017). Dem ist nicht so bei Kämpferinnen, die häufig von sexueller Gewalterfahrung berichtet haben (Augsburger et al., 2017). In jedem Fall aber führt Kampferfahrung dann dazu, dass appetitive Aggression massiv zunimmt, um gleiche Werte bei Kämpfern und bei den in den Kampf gezwungenen Frauen zu erreichen (Meyer-Parlapanis et al., 2015). In friedlichen Gesellschaften erreichen Frauen nur ein Zehntel dieses Wertes, Männer immerhin noch ein Viertel. Und es sind entsprechend dann eben Männer, die zu Hooligans werden, Kämpfe auf den Finanzmärkten inszenieren oder in Martial Arts sich gegenseitig blutig nieder ringen.

„Für einen richtigen Mann ist kämpfen alles. Wenn ich den Klang der Geschosse höre, wünschte ich, ich wäre unter den Kämpfern. Da ist dieser Durst zu kämpfen in mir. Es ist wie der Durst einer Person nach Coke. Erst wenn Du das Coca Cola trinkst, ist Dein Durst gestillt.“ (Ex-Kombattant interviewt von Dr. Tobias Hecker in Elbert et al. 2013)

Funding: Dr. Thomas Elbert, Dr. James Moran und Dr. Magie Schauer (Klinische Psychologie, Universität Konstanz und vivo international) arbeiten mit Überlebenden organisierter Gewalt in Deutschland aber auch mit Exkombattanten in Krisen- und Kriegsregionen im Bereich von Trauma und Aggression. Ihre Forschungen und Hilfsmaßnahmen wurden und werden vom Europäischen Flüchtlingsfonds (EFF)/Asyl- und Migrationsfonds (AMIF), dem UN-Fund for Torture Survivors, der Deutschen Forschungsgemeinschaft, dem European Research Council (ERC advanced grant) und The International Bank for Reconstruction and Development / The World Bank unterstützt.

Literatur

- Augsburger, M., Meyer-Parlapanis, D., Elbert, T., Nandi, C., Bambonye, M., Crombach, A. (2017). Surrendering to the call of violence – Sex-linked biographical influences on the development of appetitive aggression. (in press).
- Blair, R. J. (2005). Responding to the emotions of others: dissociating forms of empathy through the study of typical and psychiatric populations. *Conscious Cogn*, 14(4), 698–718.
- Blair, R. J. (2013). The neurobiology of psychopathic traits in youths. *Nat Rev Neurosci*, 14(11), 786–799.
- Blair, R. J. (2004). The roles of orbital frontal cortex in the modulation of antisocial behavior. *Brain and Cognition*, 55(1), 198–208.
- Brown, D., und Brittle, P. (2008). Villains: the inside story of the Aston Villa's hooligan gang Wrea Green: Milo Books.
- Buckholtz, J. W., und Meyer-Lindenberg, A. (2008). MAOA and the neurogenetic architecture of human aggression. *Trends in Neurosciences*, 31(3), 120–129. <http://doi.org/10.1016/j.tins.2007.12.006>
- Buckholtz, J. W., Treadway, M. T., Cowan, R. L., Woodward, N. D., Benning, S. D., Li, R., et al., Shelby, E. S. (2010). Mesolimbic dopamine reward system hypersensitivity in individuals with psychopathic traits. *Nat Neurosci*, 13(4), 419–421.
- Carre, J. M., Hyde, L. W., Neumann, C. S., Viding, E., und Hariri, A. R. (2013). The neural signatures of distinct psychopathic traits. *Soc Neurosci*, 8(2), 122–135.
- Caspi, A., McClay, J., Moffitt, T. E., Mill, J., Martin, J., Craig, I. W., ... & Poulton, R. (2002). Role of genotype in the cycle of violence in maltreated children. *Science*, 297(5582), 851–854.
- Chagnon N. A., (1968). Yanomamö. The fierce People. New York: Holt, Rinehart and Winston.
- Decety, J., und Lamm, C. (2007). The role of the right temporo-parietal junction in social interaction: how low-level computational processes contribute to meta-cognition. *The Neuroscientist*.
- Einstein, A. und Freud, S. (2005). Warum Krieg?: Ein Briefwechsel. Zürich: Diogenes.
- Elbert, T., Moran, J. K., und Schauer, M. (2017). Appetitive Aggression, in B. J. Bushman (Ed.) "Aggression and Violence: A Social Psychological Perspective (Frontiers of Social Psychology)", New York: Psychology Press, pp. 119–136.
- Elbert, T., und Rockstroh, B. (2004). Reorganization of human cerebral cortex: the range of changes following use and injury. *The Neuroscientist*, 10(2), 129–141.
- Elbert, T., Rockstroh, B., Kolassa, I. T., Schauer, M., und Neuner, F. (2006). The influence of organized violence and terror on brain and mind: A co-constructive perspective: n P. Baltes, P. Reuter-Lorenz, F. Rösler (Eds.), *Lifespan Development and the Brain: The perspective of Biocultural Co-Constructivism*. Cambridge University Press, pp. 326–349.
- Elbert, T., und Schauer, M. (2002). Psychological trauma: Burnt into memory. *Nature*, 419(6910), 883–883.
- Elbert, T., Schauer, M., Hinkel, H., Riedke, H., Maedl, A., Winkler, N., Hermenau, K., Lancaster, P., Hecker, T. (2013). Sexual and gender-based violence in the Kivu provinces of the DRC. Washington DC: The International Bank for Reconstruction and Development / The World Bank.
- Elbert, T., Schauer, M. (2014). Epigenetic, neural and cognitive memories of traumatic stress and violence. In: Cooper S., Ratele K. (eds) *Psychology Serving Humanity: Proceedings of the 30th International Congress of Psychology: Volume 2: Western Psychology*. East Sussex, New York: Psychology Press, pp. 215–227.
- Elbert, T., Schauer, M., Neuner, F. (2015). Narrative Exposure Therapy (NET) – reorganizing memories of traumatic stress, fear and violence. In: Schnyder U, Cloitre M (eds.) *Evidence based treatments for trauma-related psychological disorders*. Berlin, Heidelberg, New York, Tokio: Springer, pp. 229–253.

- Elbert, T., Weierstall, R., und Schauer, M. (2010). Fascination violence: On mind and brain of man hunters. *Eur Arch Psychiatry Clin Neurosci*, 260 Suppl 2, S100–105.
- Fontaine, R. G. (2007). Disentangling the psychology and law of instrumental and reactive subtypes of aggression. *Psychology, Public Policy, and Law*, 13(2), 143–165.
- Gómez, J. M., Verdú, M., González-Megías, A., und Méndez, M. (2016). The phylogenetic roots of human lethal violence. *Nature*.
- Gregg, T. R., und Siegel, A. (2001). Brain structures and neurotransmitters regulating aggression in cats: Implications for human aggression. *Progress in Neuro-Psychopharmacology and Biological Psychiatry*, 25(1), 91–140. [http://doi.org/10.1016/S0278-5846\(00\)00150-0](http://doi.org/10.1016/S0278-5846(00)00150-0)
- Grossman, D. (1996). *On Killing: The Psychological Cost of Learning to Kill in War and Society*. New York: Little Brown and Company.
- Haller, J. (2013). The neurobiology of abnormal manifestations of aggression – a review of hypothalamic mechanisms in cats, rodents, and humans. *Brain Res Bull*, 93, 97–109.
- Hare, R. D., und Neumann, C. S. (2008). Psychopathy as a clinical and empirical construct. *Annu Rev Clin Psychol*, 4, 217–246.
- Hatzfeld, J. (2004). *Zeit der Mächten: Gespräche mit den Tätern des Völkermordes in Ruanda*. Gießen: Haland und Wirth im Psychosozial-Verlag.
- Heinz, A. J., Beck, A., Meyer-Lindenberg, A., Sterzer, P., und Heinz, A. (2011). Cognitive and neurobiological mechanisms of alcohol-related aggression. *Nature Reviews. Neuroscience*, 12(7), 400–13. <http://doi.org/10.1038/nrn3042>
- Koch, W., Schaaff, N., Pöpperl, G., Mulert, C., Juckel, G., Reicherzer, M., et al., Tatsch, K. (2007). [I–123] ADAM and SPECT in patients with borderline personality disorder and healthy control subjects. *Journal of psychiatry and neuroscience*, 32(4), 234.
- Kuhlmann, A., Bertsch, K., Schmidinger, I., Thomann, P. A., und Herpertz, S. C. (2013). Morphometric differences in central stress-regulating structures between women with and without borderline personality disorder. *J Psychiatry Neurosci*, 38(2), 129–137.
- Lahr, M. M., Rivera, F., Power, R. K., Mounier, A., Copsey, B., Crivellaro, F., et al., Leakey, A. (2016). Inter-group violence among early Holocene hunter-gatherers of West Turkana, Kenya. *Nature*, 529(7586), 394–398.
- LeDoux, J. (1996). *The emotional brain: The mysterious underpinnings of emotional life*. New York: Simon and Schuster.
- Lombardo, M. V., Ashwin, E., Auyeung, B., Chakrabarti, B., Taylor, K., Hackett, G., et al., Baron-Cohen, S. (2012). Fetal testosterone influences sexually dimorphic gray matter in the human brain. *The Journal of neuroscience*, 32(2), 674–680.
- MacNair, R. (2001). Psychological reverberations for the killers: preliminary historical evidence for perpetration-induced traumatic stress. *J Genocide Res*, 3(2), 273–282.
- Marsh, A. A., Finger, E. C., Fowler, K. A., Adalio, C. J., Jurkowitz, I. T., Schechter, J. C., et al., Blair, R. J. (2013). Empathic responsiveness in amygdala and anterior cingulate cortex in youths with psychopathic traits. *J Child Psychol Psychiatry*, 54(8), 900–910. [doi: 10.1111/jcpp.12063](http://doi.org/10.1111/jcpp.12063)
- McEllistrem, J. E. (2004). Affective and predatory violence: A bimodal classification system of human aggression and violence. *Aggression and Violent Behavior*, 10, 1–30.
- Meyer-Parlapanis, D., Weierstall, R., Nandi, C., Bambonyé, M., Elbert, T., und Crombach, A. (2015). Appetitive Aggression in Women: Comparing Male and Female War Combatants. *Frontiers in Psychology*, 6, 1972. <http://doi.org/10.3389/fpsyg.2015.01972>
- Moran, J. K., Weierstall, R., und Elbert, T. (2014). Differences in brain circuitry for appetitive and reactive aggression as revealed by realistic auditory scripts. *Front Behav Neurosci*, 8. <https://doi.org/10.3389/fnbeh.2014.00425>
- Neitzel, S., und Welzer, H. (2011). *Soldaten: On Fighting, Killing and Dying*. Frankfurt am Main: S. Fischer Verlag
- Panksepp, J. (1998). *Affective neuroscience: The foundations of human and animal emotions*. New York: Oxford University Press.
- Schauer, M., und Elbert, T. (2010). Dissociation Following Traumatic Stress. *Zeitschrift für Psychologie / Journal of Psychology*, 218(2), 109–127.
- Somit, A. (1990). Humans, Chimps, and Bonobos: The biological bases of aggression, war, and peacemaking. *The Journal of Conflict Resolution*, 34(3), 553–582.
- Staub, E. (2006). Reconciliation after genocide, mass killing, or intractable conflict: Understanding the roots of violence, psychological recovery, and steps toward a general theory. *Political Psychology*, 27(6), 867–894.
- Tomasello, M., und Vaish, A. (2013). Origins of human cooperation and morality. *Annu Rev Psychol*, 64, 231–255. <http://doi.org/10.1146/annurev-psych-113011-143812>
- Vachon, D. D., Lynam, D. R., und Johnson, J. A. (2014). The (non) relation between empathy and aggression: Surprising results from a meta-analysis. *Psychological Bulletin*, 140(3), 751.
- Weierstall, R., Hinsberger, M., Kammer, D., Holtzhausen, L., Madikane, S., und Elbert, T. (2013). Appetitive aggression and adaptation to a violent environment among youth offenders. *Peace and Conflict: Journal of Peace Psychology*, 19(2), 138.
- Weierstall, R., und Elbert, T. (2011). The Appetitive Aggression Scale—development of an instrument for the assessment of human's attraction to violence. *Eur J Psychotraumatol*, 2. [doi: 10.3402/ejpt.v2i0.8430](http://doi.org/10.3402/ejpt.v2i0.8430)
- Weiger, W. A., und Bear, D. M. (1988). An approach to the neurology of aggression. *J Psychiatr Res*, 22(2), 85–98.
- Winkler, P. (2016). *Hool*. Berlin: Aufbau-Verlag.
- Xulu, K., Sommer, J., Hinsberger, M., Weierstall, R., Elbert, T., Seedat, S., Hemmings, S. (2015). Genetic investigation of appetitive aggression in South African former young offenders: The involvement of serotonin transporter gene. *SOUTH AFRICAN JOURNAL OF PSYCHIATRY* 21 (3), 118–118

Autoreninformationen



Thomas Elbert
 Fachbereich Psychologie,
 Universität Konstanz
 Mail: thomas.elbert@uni-konstanz.de

Dr. Thomas Elbert studierte Psychologie, Mathematik und Physik an den Universitäten München und Tübingen. 1978 wurde er in Tübingen promoviert, wo er anschließend – unterbrochen von Gastprofessuren an der Pennsylvania State University und an der Universität Stanford – bis 1989 lehrte. Danach leitete er als Professor an der medizinischen Fakultät der Universität Münster eine Klinische Forschergruppe im neurowissenschaftlichen Bereich. Seit 1995 ist er Professor für Klinische Psychologie und Verhaltensneurowissenschaften an der Universität Konstanz. Gemeinsam mit Prof. Dres. Frank Neuner und Maggie Schauer entwickelte er die Narrative Expositionstherapie (NET) zur Reduzierung traumatischer Stress-Symptome, die auch im Rahmen von Feldstudien in Krisenregionen in Afrika und Asien erfolgreich getestet wurde. Seine Untersuchungen zur „Psychobiologie menschlicher Gewalt- und Tötungsbereitschaft“ fördert die DFG seit 2010 als Reinhart Koselleck-Projekt. Elbert ist *Hector-Fellow*, Mitglied der *Deutschen Akademie der Wissenschaften Leopoldina*, der *Berlin-Brandenburgische Akademie der Wissenschaften* sowie *OCSE Professor in the National Italian Commission for Scientific Qualification* und hält Honorarprofessuren an der *Université Lumière* in Burundi und der *Mbarara University of Science and Technology* in Uganda.



James K. Moran
 Fachbereich Psychologie,
 Universität Konstanz
 Mail: james.moran@uni-konstanz.de

Dr. James K. Moran studierte Psychologie und Philosophie an Macquarie University in Sydney, Australien, gefolgt von einem Masterabschluss in Psychologie und hat die nachfolgende Promotion an der Universität Konstanz mit Auszeichnung abgeschlossen. Seine gegenwärtigen Forschungen umfassen neuropsychologische und physiologische Folgen von traumatischen Stresserfahrungen als auch von Aggressions- und Tötungsbereitschaft, insbesondere bei Mitgliedern bewaffneter Gruppen. Dazu hat Dr. Moran sowohl Laboruntersuchungen mit bildgebenden Verfahren, als auch neuropsychologische Studien in Kriegs- und Krisengebieten Ostafrikas durchgeführt.



Maggie Schauer
 Fachbereich Psychologie,
 Universität Konstanz
 Mail: maggie.schauer@uni-konstanz.de

Dr. Maggie Schauer ist klinische Psychologin, spezialisiert im Bereich von Traumafolgestörungen. Sie leitet das *Kompetenzzentrum Psychotraumatologie* an der Universität Konstanz. Ihre Forschungs Kooperationen befassen sich mit multipler und komplexer Traumatisierung sowie zu transgenerationalen Folgen von Gewalt und Vernachlässigung. Dr. Schauer arbeitet mit Kindern und erwachsenen Überlebenden organisierter und familiärer Gewalt. Zusammen mit Prof. Dres. Frank Neuner und Thomas Elbert hat sie die Narrative Expositionstherapie (NET) begründet, zur Behandlung von Traumafolgestörungen nach multipler und komplexer Traumatisierung. Schauer koordiniert Therapie- und Hilfsprojekten in Kriegs- und Krisengebieten, in Flüchtlingslagern nach humanitären- und Naturkatastrophen und in Demobilisierungsprojekten für Kindersoldaten und mit Überlebenden von Folter und Menschenrechtsverletzungen in den Herkunftsländern und in Deutschland mit Flüchtlingen und Asylbewerbern. Sie ist Gründungsmitglied von *vivo international* (www.vivo.org), einer NGO zur Prävention und Behandlung von traumatischem Stress und im Gründungsvorstand und Beirat des Babyforums, ein Netzwerk von Fachkräften zur Betreuung von Schwangeren, Vorsorge bei Kindwohlgefährdung und Frühe Hilfen.

Thomas Elbert*, James Moran and Maggie Schauer*

Lust for violence: Appetitive aggression as a fundamental part of human nature

DOI 10.1515/nf-2016-A056

Abstract: Appetitive aggression describes a biologically-driven form of aggressive behaviour and violence characterized by positive affect. In contrast to reactive aggression, which has the function of resisting a threat, and reducing concomitant negative emotional arousal and anger, appetitive aggression underlies the pleasure of violence. A prototypical example is hunting, which can in turn transfer to the hunting of humans and can even result in bloodlust, and killing for its own sake. At the physiological level, this morally illicit pleasure is accompanied by an adrenalin surge, the release of cortisol and endorphins. In order to activate reward systems via appetitive aggression, their moral and cultural restraints need to be overridden. For example, armed groups work to dehumanize the enemy. Once initiated, a positive feedback loop is generated: As the individual commits more acts of violence with elements of positive affect, the tendency to commit them grows, and they begin to be perceived more positively. A latent passion for fighting and dominance can probably be evoked in almost all men and in some women. The cumulative outcome of whole groups, tribes, or communities enacting this aggression is war and destruction, to the point of trying to extinguish entire ethnic groups: “... and yes, human beings, hundreds of thousands of otherwise normal people, not professional killers, did it.” (from “The Killers in Rwanda Speak” by Jean Hatzfeld, 2005). Thus, appetitive aggression, the disposition towards a lust for violence, is by no means a psychopathological anomaly but an intrinsic part of the human behavioural repertoire. Morality, culture and the state monopoly on violence constitute the guards that regulate aggression potential and to channel it into socially useful forms.

Keywords: Violence; Aggression; Psychopathy; Neuroscience; GENETICS

Introduction

The genealogy of mankind displays a remarkable diversity. It is striking that wherever *Homo sapiens* appeared, other species disappeared. Were our ancestors so much fitter than for example Neanderthals, who were equipped with larger brains, or were they simply ruthless hunters, who were able to overcome constraints to kill their own kind more easily? We know only little about the encounters between groups in prehistoric hunter-gatherer communities. Surveying members of tribal cultures for example in the Amazon region, who had not come into contact with other societies at the time of investigation, suggests that there have always been cultures in which a considerable number of human beings have died primarily at the hands of other men (Chagnon, 1968). Discoveries that date back to the Pleistocene/early Holocene, have confirmed the possibility that our ancestors back in the Stone Age had a violent nature: Lahr and colleagues (2016) reported that ten out of twelve skeletons found at the bank of Lake Turkana in Kenya, showed signs of a violent death at the hands of other humans – thus people were massacring each other as early as the New Stone Age! It is not unreasonable to posit that such aggressive behaviour is governed by phylogenetic elements. Gómez et al. (2016) investigated the percentage of death caused by members of the same species in various mammals and concluded that phylogenetically the percentage of human deaths through interpersonal violence is 2%, a rate, which can also be observed in apes. But of course, the extent of lethal violence dramatically varies throughout the course of history, depending on the various socio-political organisations of different societies. We nevertheless assert that humans can be put into a mode in which they can and do kill others; and this not strictly in self-defence or to obtain material gain, but rather for the pleasure of the act itself.

Aggression exists in two worlds of feeling

Two essentially different forms of aggression can be described (e.g. Fontaine, 2007; McEllistrem, 2004): *Reactive*

*Corresponding authors: Thomas Elbert, Department of Psychology, University Konstanz, Mail: thomas.elbert@uni-konstanz.de

Maggie Schauer, Department of Psychology, University Konstanz, Mail: maggie.schauer@uni-konstanz.de

James K. Moran, Department of Psychology, University Konstanz, Mail: james.moran@uni-konstanz.de

aggression functions to resist a threat. This leads to high levels of arousal with negative affective valence, which is determined by emotions like fear, anger, rage or hostility. Once the threat is overcome, relief is increasingly felt and the physiological arousal diminishes (Fig. 1, left part). A different type of aggression is the one of a ‘predator’. If executed it is often pro-active and intended. It seeks reward, which could be material (prey) or social, in the form of maintaining a reputation or establishing dominance (power). Perhaps anticipation of the expected prey can explain part of the motivation, so that besides fear of negative consequences of the fight there are also positive feelings – but in many cases this is not enough to explain the actual behaviour. Where, for example is the material gain of the first-person shooter game in comparison to more social computer games without any bloodshed? Alternately let us look at hunters in the Stone Age with their often arduous and exhausting endeavours to track an animal, hunt it down, and then finally execute it: The reward is too far away to motivate the hunting behaviour. Rather, the hunt itself must motivate and activate the reward system; deprivation and pain must be met with release of endorphins (Fig. 1, right side). When a cat chases a ball of wool, a football team runs after the ball, or a hunter goes deer-stalking, then it is not actually about the wool, the ball or the prey but about the genuine enjoyment of pursuit; in some contexts this becomes the lust for fighting and hunting. However, the relevant culture and society sets the moral boundaries for that lust. Hooligans exceed the threshold of our societally accepted boundaries, although they obey their own set of rules (no tools, no weapons, once someone is on the ground that person is off limits). “Now, the passion to fight for your club and the adrenaline rush that comes with it was unbelievable. But I don’t think that this addiction can be understood ...” football hooligan Brown reports in his book *Villians* (Brown and Brittle, 2006). In his novel *Hool* Philip Winkler describes this special feeling of anticipation, which sets in prior to the exchange of blows: “as something would start to float in your stomach” (Winkler, 2016). Philosophers, natural scientists and psychologists traditionally characterise the practise of “violence only for the sake of lust” as psychopathological. Someone who is unable or unwilling to comply with this moral taboo is “sick” or “radicalised”. This propensity towards violence is seen as a base instinct, and shrouded in taboo. Although legally judged as particularly heinous, a latent desire is still there in the population and can be easily sparked with the right social and psychological circumstances. Data from diverse contexts show that lust to attack, fight and hunt, including extreme states of “bloodlust”, and “Combat High”, can be potentially awoken in

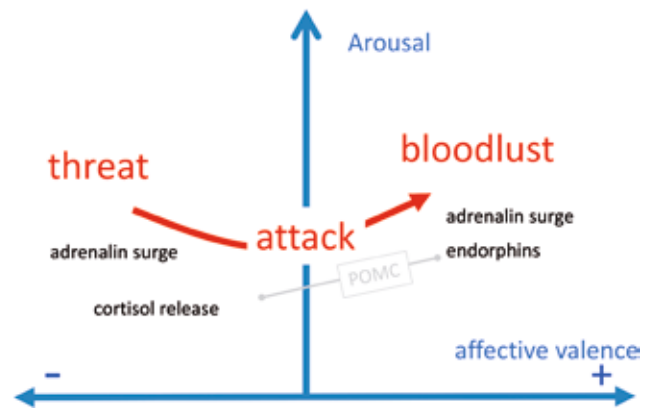


Fig. 1: Imagine being out in one of the townships after nightfall – opposite a group of dangerous-looking men – a threatening situation. The emotional arousal increases, alongside the negative feelings – one is getting prepared for fight or flight (left side). The gang members on the other side are mulling over the possibilities: is there still anything interesting to do right now? A collective lust to fight grows within the group, positive affect and emotional arousal rises. Now they only need an excuse to act on it – maybe the person on the other side stole something? However, a mere gesture of the person perceived as insulting, will suffice. In most encounters in real life there is a mixture of reactive and appetitive forms of violence (Bushman & Anderson, 2001), but gang members continuously report that as soon as the fight begins, the fear of getting hurt and the negative affect completely vanishes. Bloodlust has the upper hand and produces positive feelings. POMC is the precursor protein for certain endorphins as well as for ACTH, which in turn triggers cortisol release. Thus, activation of the stress axis is linked to pain modulation – both necessary for hunting and fighting. Hecker et al. (2016) show that experienced violence during childhood modifies the methylation of POMC and therefore the sensitivity of this system: boys who experience violence in their early lives will develop a greater readiness for violence later in life.

nearly all people, at least when male. We describe this as ‘appetitive aggression’ (Elbert et al., 2010; Weierstall and Elbert, 2011; Elbert et al., 2017), a concept that can be developed from our studies of fighting in conflict regions, from surveys of gang members in townships and from child soldiers and street children. Fighters in every scenario report that after a phase of habituation and transition, in which fighting and killing is perceived as horrendous and accompanied with physical discomfort, repeated acts of violence are felt with an increasingly positive affect: “It has become an urge for me to throw bombs. It is arousing, it is a fine feeling. It is just as nice as shooting someone” (a soldier of the armed forces reports, cited after Neitzel and Welzer, 2011 [our translation]). Such statements are found with a high frequency in all war scenarios, such as in investigations into the genocide in Rwanda: “The more we killed, the more motivated we were to keep doing it. When you can act on your desires without consequence, then it

never lets you go. You could recognize us by our dead eyes. ... It was an unexpected collective pleasure.” (from *Time of the machetes, conversations with perpetrators of the genocide in Rwanda* by Hatzfeld, 2005). During our representative interviews with fighters in East Congo, in North Uganda or in Columbia we keep hearing statements like the following: “*We were sitting together, my uncle and me, we were talking about our glorious fights and then the need for fighting, the urge came up in us. It could be even at 7 o'clock at night, when it was already dark, that we took the guns then and went to kill.*” (Interview by Schauer; from Elbert et al., 2013). Reports of positive affect during hunting, fighting and killing, as well as during preparation for these acts can be found outside of the context of war. For example, appetitive aggression was ubiquitous in our clinical interviews with gang-affiliated youths in the townships of South Africa (Weierstall et al., 2013). The prevalence of appetitive aggression is not limited to a small fraction of persons, in fact the majority of boys join the gangs. Of course, in many cases this can be seen as a situational necessity, but the young men also speak of the thrill of the joint attack and the lust to chase the other gangs.

We argue that capability to *hunt* in a group and also on your own, that is, the predisposition for appetitive aggression, is biologically determined. It is an intrinsic part of the human behavioural repertoire, and prepared attacks and killings can emerge under certain circumstances, driving the behaviour of whole ethnic groups. Yet, the capability for moral behaviour, for regulation of our reward systems is also genetically determined. The developing child wants to learn moral rules, wants to know what constitutes “fair-play” and what is not permitted. While appetitive aggression is a biologically determined behaviour, regulated by moral constraints, by customs and laws, this control is a lot more complex than the classic Hobbesian opposition of the individual and society: the evolutionarily developed capability for morality and social behaviour manifests itself by early childhood (Tomasello and Vaish, 2013). Thus, the challenge of resolving the conflict between the ambition for cooperative pro-social behaviour and the urge for appetitive aggression begins early in life for both the individual and society.

Every society uses acquired norms to control sexual behaviour, drug consumption and aggression, behaviour of three central areas, activating our reward system. In times of peace, appetitive aggressive behaviour is restricted to athletic competition or entertainment. Even violent computer games become more attractive when they are morally acceptable, when the player has legitimate reason to kill: zombies or a threat to the virtual world obviously have to be fought against, you are even allowed to

enjoy this. People not only react in self-defence and anger to threat and attack, but, under certain circumstances (youth, legitimation, group consensus, reward, etc.), can overcome the restraint against acts of violence and gruesome humiliation of another human being. Studies on the largest indigenous tribe in the Amazon region, the Yanomami, whose social norms do not forbid the killing of members of other tribes, reveal that 4 out of 10 men over 25 years had participated in killings and that approximately every third man died a violent death (Chagnon, 1968). Even though one has to bear in mind an implicit colonial bias in Chagnon's interpretations, it and many other reports across cultures and historical epochs vividly demonstrates for all cultures and peoples, the truth of the following words of Einstein, written to Freud in 1920: “The lust to kill is in our blood. War wipes away the later acquired cultural norms ...” (Einstein and Freud, 2005).

Neurobiology of appetitive aggression

As in all types of behaviour, a variety of coordinated brain structures underlie the activation of aggression. These range from the lowest vegetative centres, which for example govern muscular and respiratory functions, to higher functions, such as the assessment of a social threat. There are well established and validated animal models for the area of reactive aggression (Blair, 2004; Panksepp, 1998; Weiger and Bear, 1988). One of the relevant structures is the hypothalamus, which prepares the body for stress reactions, together with the periaqueductal grey, located in the tegmentum. This core complex also modulates the endophinergic (opioid-analogue), efferent pain suppression – an important regulatory mechanism during fighting. It sends efferents to the serotonergic Raphé nuclei and coordinates together with the amygdala fear and flight reflexes (Gregg and Siegel, 2001). The latter probably receives relevant sensory information in part directly from the thalamus in order to react as quickly as possible (LeDoux, 1996). Reactive aggression is part of the defence cascade, a biologically prepared behavioural repertoire with stereotyped behavioural, affective and cognitive reactions to threat. If the stimulus seems too menacing, too sudden, too proximate, the sympathetically dominated fight-and-flight-reaction switches to a parasympathetically dominated tonic immobility with vasovagal syncope, which can progress as far as fainting in order to minimise injury (Schauer and Elbert, 2010). During the transition, phase tonic immobility allows a return to alarm reaction

and flight, albeit with a high dual autonomic tone, which includes the risk of cardiac failure.

Animal studies demonstrate the difference between defensive, reactive aggression on the one hand and hunting behaviour on the other hand. Every cat owner can tell the difference between the two from their own pet (Fig. 2). The behaviour can also be triggered by stimulation of different areas in the hypothalamus: the lateral hypothalamus potentiates hunting and appetitive aggression, whereas stimulation of the medial area results in defensive behaviour with reactive aggression. The medial and lateral nuclei of the hypothalamus play an analogue role in other mammals including rats, mice, hamster and primates (summary Haller, 2013).

Hypothalamic switch between reactive and appetitive aggression

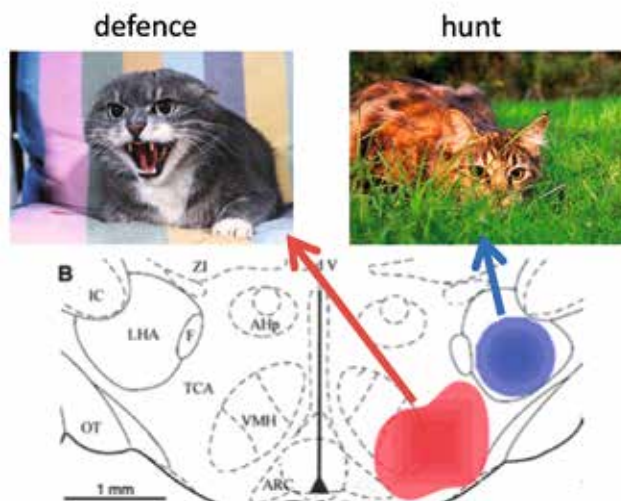


Fig. 2: Hypothalamic switch between reactive (left, defence) and appetitive aggression (right, hunting) in a cat

Hunting behaviour has probably evolved along various evolutionary paths, as suggested by Gómez et al. (2016). This is also the reason why animal models, representing neuronal regulation of aggression, only hold limited transferability to humans, especially when intraspecific aggression is involved, which differs between mammal species in regard to its phylogenetic development (Gómez et al, 2016). We do not know whether humans have an analogous hypothalamic shift mechanism between reactive and appetitive aggression (Fig. 2). Hypothalamic peculiarities, which have been reported in clinically aggressive persons (Koch et al., 2007; Kuhlmann et al., 2013) more likely represent brain anomalies.

Reactive and appetitive aggression in humans is certainly also regulated by a series of higher, flexible functions including cortical regions (Moran et al., 2014). Our studies imply that these two types of aggression are regulated by two distinct networks of connectivity (Fig. 3).

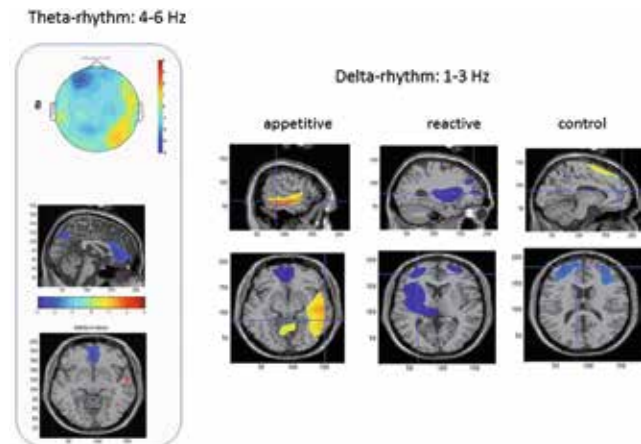


Fig. 3: In a lab-based study we (Moran et al., 2014) induced the two essentially different forms of aggression via an imaginary role-play. The student participants put themselves in the position of a criminal who has killed another man, in one condition with a reactive motivation (manslaughter), and in another with the lust to kill. The portrayal of the killing itself was completely identical for both groups. Nevertheless the brain activity discriminates these two reflections of human behaviour in the oscillatory rhythms in a neuronal network. a) difference in the theta-rhythm between the reflection of appetitive and reactive violence points to frontal areas. b) shows frontal as well as temporal changes in the delta rhythm, which resemble testosterone-modulated areas in the grey matter (Lombardo et al., 2012). This leads to the hypothesis that the modifications of the brain, induced by sexual hormones, could influence stereotypical male aggression behaviour. Further it is speculated that testosterone enhances activation of the reward system through (appetitive) acts of violence (Welker, 2015).

We postulate that dopaminergic pathways are activated for appetitive but not for reactive aggression, similar to activation by sexual stimuli or drug intake. These pathways run from the tegmentum to limbic structures (Nc. accumbens) and frontal cortical areas and thereby signify reward expectation. Accordingly, there must be some form of inhibition, restricting appetitive reactions. Based on studies of reactive aggression, we know that in this context, the ventromedial/orbitofrontal prefrontal cortex as well as the anterior cingulate gyrus (ACC), can inhibit the amygdala and the hypothalamus (e.g. Blair, 2013). The latter in turn affects the tegmentum, in particular the periaqueductal grey. An inhibitory effect of the prefrontal cortex is also likely in appetitive aggression and is supported by our data (Fig. 3). Further, temporoparietal regions are

activated, mainly in the right hemisphere, when appetitive aggression is evoked. Overall one can relate appetitive aggression to the systems of reward expecting approaches and reactive aggression to defensive withdrawal and avoidance behaviour. Ultimately, all neuronal structures contribute to those two motivational players, ensuring survival and fitness.

Genetics of appetitive aggressive behaviour

The biological basis of both forms of aggressive responsiveness exists in all humans but is differentially pronounced by genetic variants interlinked with relevant environmental factors as was shown in twin and family studies. As already discussed, regulation of monoaminergic neurotransmitters plays an important role and in fact, polymorphisms of the serotonin transporter (*5-HTT*) have been linked to aggression, however so far without considering the dichotomy of affect in aggression. In a peaceful environment however, a certain genotype will not differ from one with an aggression-prone predisposition. It is not until placed in an environment that promotes aggressive behaviour or even demands it, that the genotype influences phenotypical appearance. For example, it is known that children with differential gene expression of MAO metabolising enzymes show altered control (connectivity) between prefrontal areas and the amygdala. They respond in a more sensitive way to social threats. However, impaired function can only be observed if these children are exposed to disturbing experiences (Buckholtz and Meyer-Lindenberg, 2008; Caspi et al., 2002; for correlation with alcohol consumption see also Heinz et al., 2011). Thus, it is necessary to study development of aggressive behaviour in a context where experiencing violence is a daily struggle. Together with South African colleagues, led by Soraya Seedat, we investigated 295 gang members in the townships of South Africa (Xulu et al., 2015). There, being member of a gang serves as kind of a life insurance, so even those who initially show little enthusiasm have to join the gangs. We divided the persons according to their score on the appetitive aggression scale (Weierstall and Ebert, 2011). The *5-HTT* genetic variants in the promotor region (*5-HTTLPR*) and in intron 2 (*STin2*) were genotyped and analysed for genetic associations. While appetitive aggression did not show any correlation with the *5-HTTLPR* polymorphism, the *STin2* variants revealed significant associations: the 10-repeat allele of *Stin2* was only detected in persons with high appetitive aggression (Xulu et al.,

2015). These findings need to be replicated, but they also suggest that reactive and appetitive readiness for aggression is promoted by genetic variants, which validates their conceptual difference.

Empathy and psychopathy

We have heard testimony of horrendous atrocities in our studies in war regions in e.g. Uganda, Afghanistan, press reports are filled with similar crimes, at the time of writing, those of the IS stand out as particularly gruesome. Across different cultures, humans are tortured, ears and noses are cut off, and genitals are mutilated. We ask ourselves how can humans be so barbarous – do they not have any mercy for their victims? There is an intuitive connection between empathy – meaning compassion and understanding of another’s perspective – and violence. On the one hand, torturing and killing other people requires one to overcome moral thresholds. On the other, the perpetrator cannot put himself in the position of his victim. It is a commonplace belief that psychopaths are unable to feel empathy and therefore can easily kill someone without any emotions involved. However, based on current data, these assumptions cannot be supported. Firstly, the act of killing is never without emotion – it is always affect-laden. But, valence can also be positive (appetitive). Secondly, the statistical correlation between capability for empathy and violence is weak (Vachon et al., 2014). In fact, capability for violence implies the specific regulation of empathy. A typical example is the dehumanisation of the enemy as ‘monkey’ or ‘rat’ (Grossman, 1996; Staub, 2006). During the genocide in Rwanda “only” 1 million ‘cockroaches’, or ‘vermin’ were killed, the German battles at the Eastern front during the second world war were fought against ‘Untermenschen – subhuman beings’. This simplifies war-mongering because not only does empathy disappear but it also becomes morally unobjectionable, even necessary to wipe out the vermin, the terrorists, the non-believers.

Between the dehumanisation on the one hand and the biological predisposition for appetitive aggression on the other, it is not only the capability to view the enemy without empathy that emerges, but also the capability to passionately kill him. This attribute is dismissively viewed as abnormal and pathological; only present within sick individuals or psychopaths (Hare and Neumann, 2008). As a matter of fact, altered structures of the reward system in the brain (Buckholtz et al., 2010; Carre et al., 2013) as well as changes in areas activated during empathy (Blair, 2005, 2013; Marsh et al., 2013), imply abnormality. Yet,

those changes are not necessarily congenital. A child, who grows up in a violent environment will develop different moral thresholds and at the same time will learn to ignore his empathy. Acquisition of this skill will change brain structure and organisation in the same way other learning processes do (Elbert and Rockstroh, 2004; Elbert et al., 2006). In fact, criminal persons in peaceful environments report a considerable degree of earlier experienced violence when questioned with a check list. Our studies on Burundian ex-combatants revealed that appetitive aggression and therefore lust for violent acts sharply increases in boys who experienced harsh discipline and abuse (e.g. Augsburgers et al., 2017). This is not the case for female combatants, who often reported sexual violence (Augsburgers et al., 2017). However, combat experience results in a massive increase in appetitive aggression, which reaches parity in male and female combatants (Meyer-Parlapanis et al., 2015). In peaceful societies, women only show one tenth of this value, men only one fourth. These differences between civilian men and women could explain why it is primarily the men who turn into hooligans, who stage fights on the financial market, or who beat each other bloody in martial arts bouts.

“For a real man fighting means everything. When I hear the sound of bullets I wish I was among the combatants. There is this thirst to fight in me. It is like one person’s thirst for a coke. It is only when you drink the coke that your thirst is quenched.” (Ex-combatant, interviewed by Dr. Tobias Hecker in Elbert et al. 2013).

Funding: Dr. Thomas Elbert, Dr. James Moran, and Dr. Maggie Schauer (Clinical psychology, University Konstanz and in vivo international) work together with survivors of organized violence in Germany as well as with ex-combatants in crisis and war regions in the field of trauma and aggression. Their research and aid measures are supported by the European Refugee Fund, the European Asylum, Migration and Integration Fund (AMIF), the UN fund for Torture Survivors, the German Research Foundation, the European Research Council (ERC advanced grant) and the International Bank for Reconstruction and Development/ The World Bank.

References

Augsburger, M., Meyer-Parlapanis, D., Elbert, T., Nandi, C., Bambonye, M., Crombach, A. (2017). Surrendering to the call of violence – Sex-linked biographical influences on the development of appetitive aggression. (in press).

- Blair, R. J. (2005). Responding to the emotions of others: dissociating forms of empathy through the study of typical and psychiatric populations. *Conscious Cogn*, *14*(4), 698–718.
- Blair, R. J. (2013). The neurobiology of psychopathic traits in youths. *Nat Rev Neurosci*, *14*(11), 786–799.
- Blair, R. J. (2004). The roles of orbital frontal cortex in the modulation of antisocial behavior. *Brain and Cognition*, *55*(1), 198–208.
- Brown, D., and Brittle, P. (2008). Villains: the inside story of the Aston Villa’s hooligan gang Wrea Green: Milo Books.
- Buckholtz, J. W., and Meyer-Lindenberg, A. (2008). MAOA and the neurogenetic architecture of human aggression. *Trends in Neurosciences*, *31*(3), 120–129. <http://doi.org/10.1016/j.tins.2007.12.006>
- Buckholtz, J. W., Treadway, M. T., Cowan, R. L., Woodward, N. D., Benning, S. D., Li, R., et al., Shelby, E. S. (2010). Mesolimbic dopamine reward system hypersensitivity in individuals with psychopathic traits. *Nat Neurosci*, *13*(4), 419–421.
- Carre, J. M., Hyde, L. W., Neumann, C. S., Viding, E., and Hariri, A. R. (2013). The neural signatures of distinct psychopathic traits. *Soc Neurosci*, *8*(2), 122–135.
- Caspi, A., McClay, J., Moffitt, T. E., Mill, J., Martin, J., Craig, I. W., ... & Poulton, R. (2002). Role of genotype in the cycle of violence in maltreated children. *Science*, *297*(5582), 851–854.
- Chagnon N. A., (1968). Yanomamö. The fierce People. New York: Holt, Rinehart and Winston.
- Decety, J., and Lamm, C. (2007). The role of the right temporoparietal junction in social interaction: how low-level computational processes contribute to meta-cognition. *The Neuroscientist*.
- Einstein, A. and Freud, S. (2005). Warum Krieg?: Ein Briefwechsel. Zürich: Diogenes.
- Elbert, T., Moran, J. K., and Schauer, M. (2017). Appetitive Aggression, in B. J. Bushman (Ed.) “Aggression and Violence: A Social Psychological Perspective (Frontiers of Social Psychology)”, New York: Psychology Press, pp. 119–136.
- Elbert, T., and Rockstroh, B. (2004). Reorganization of human cerebral cortex: the range of changes following use and injury. *The Neuroscientist*, *10*(2), 129–141.
- Elbert, T., Rockstroh, B., Kolassa, I. T., Schauer, M., and Neuner, F. (2006). The influence of organized violence and terror on brain and mind: A co-constructive perspective: n P. Baltes, P. Reuter-Lorenz, F. Rösler (Eds.), *Lifespan Development and the Brain: The perspective of Biocultural Co-Constructivism*. Cambridge University Press, pp. 326–349.
- Elbert, T., and Schauer, M. (2002). Psychological trauma: Burnt into memory. *Nature*, *419*(6910), 883–883.
- Elbert, T., Schauer, M., Hinkel, H., Riedke, H., Maedl, A., Winkler, N., Hermenau, K., Lancaster, P., Hecker, T. (2013). Sexual and gender-based violence in the Kivu provinces of the DRC. Washington DC: The International Bank for Reconstruction and Development / The World Bank.
- Elbert, T., Schauer, M. (2014). Epigenetic, neural and cognitive memories of traumatic stress and violence. In: Cooper S., Ratele K. (eds) *Psychology Serving Humanity: Proceedings of the 30th International Congress of Psychology: Volume 2: Western Psychology*. East Sussex, New York: Psychology Press, pp. 215–227.
- Elbert, T., Schauer, M., Neuner, F. (2015). Narrative Exposure Therapy (NET) – reorganizing memories of traumatic stress, fear and

- violence. In: Schnyder U, Cloitre M (eds.) Evidence based treatments for trauma-related psychological disorders. Berlin, Heidelberg, New York, Tokio: Springer, pp. 229–253.
- Elbert, T., Weierstall, R., and Schauer, M. (2010). Fascination violence: On mind and brain of man hunters. *Eur Arch Psychiatry Clin Neurosci*, *260 Suppl 2*, S100–105.
- Fontaine, R. G. (2007). Disentangling the psychology and law of instrumental and reactive subtypes of aggression. *Psychology, Public Policy, and Law*, *13*(2), 143–165.
- Gómez, J. M., Verdú, M., González-Megías, A., and Méndez, M. (2016). The phylogenetic roots of human lethal violence. *Nature*.
- Gregg, T. R., and Siegel, A. (2001). Brain structures and neurotransmitters regulating aggression in cats: Implications for human aggression. *Progress in Neuro-Psychopharmacology and Biological Psychiatry*, *25*(1), 91–140. [http://doi.org/10.1016/S0278-5846\(00\)00150-0](http://doi.org/10.1016/S0278-5846(00)00150-0)
- Grossman, D. (1996). *On Killing: The Psychological Cost of Learning to Kill in War and Society*. New York: Little Brown and Company.
- Haller, J. (2013). The neurobiology of abnormal manifestations of aggression – a review of hypothalamic mechanisms in cats, rodents, and humans. *Brain Res Bull*, *93*, 97–109.
- Hare, R. D., and Neumann, C. S. (2008). Psychopathy as a clinical and empirical construct. *Annu Rev Clin Psychol*, *4*, 217–246.
- Hatzfeld, J. (2005). *Machete season: The killers in Rwanda speak*. Macmillan.
- Heinz, A. J., Beck, A., Meyer-Lindenberg, A., Sterzer, P., and Heinz, A. (2011). Cognitive and neurobiological mechanisms of alcohol-related aggression. *Nature Reviews. Neuroscience*, *12*(7), 400–13. <http://doi.org/10.1038/nrn3042>
- Koch, W., Schaaff, N., Pöppel, G., Mulert, C., Juckel, G., Reicherzer, M., et al., Tatsch, K. (2007). [I–123] ADAM and SPECT in patients with borderline personality disorder and healthy control subjects. *Journal of psychiatry and neuroscience*, *32*(4), 234.
- Kuhlmann, A., Bertsch, K., Schmidinger, I., Thomann, P. A., and Herpertz, S. C. (2013). Morphometric differences in central stress-regulating structures between women with and without borderline personality disorder. *J Psychiatry Neurosci*, *38*(2), 129–137.
- Lahr, M. M., Rivera, F., Power, R. K., Mounier, A., Copsey, B., Crivellaro, F., et al., Leakey, A. (2016). Inter-group violence among early Holocene hunter-gatherers of West Turkana, Kenya. *Nature*, *529*(7586), 394–398.
- LeDoux, J. (1996). *The emotional brain: The mysterious underpinnings of emotional life*. New York: Simon and Schuster.
- Lombardo, M. V., Ashwin, E., Auyeung, B., Chakrabarti, B., Taylor, K., Hackett, G., et al., Baron-Cohen, S. (2012). Fetal testosterone influences sexually dimorphic gray matter in the human brain. *The Journal of neuroscience*, *32*(2), 674–680.
- MacNair, R. (2001). Psychological reverberations for the killers: preliminary historical evidence for perpetration-induced traumatic stress. *J Genocide Res*, *3*(2), 273–282.
- Marsh, A. A., Finger, E. C., Fowler, K. A., Adalio, C. J., Jurkowitz, I. T., Schechter, J. C., et al., Blair, R. J. (2013). Empathic responsiveness in amygdala and anterior cingulate cortex in youths with psychopathic traits. *J Child Psychol Psychiatry*, *54*(8), 900–910. [doi: 10.1111/jcpp.12063](http://doi.org/10.1111/jcpp.12063)
- McEllistrem, J. E. (2004). Affective and predatory violence: A bimodal classification system of human aggression and violence. *Aggression and Violent Behavior*, *10*, 1–30.
- Meyer-Parlapanis, D., Weierstall, R., Nandi, C., Bambonyé, M., Elbert, T., and Crombach, A. (2015). Appetitive Aggression in Women: Comparing Male and Female War Combatants. *Frontiers in Psychology*, *6*, 1972. <http://doi.org/10.3389/fpsyg.2015.01972>
- Moran, J. K., Weierstall, R., and Elbert, T. (2014). Differences in brain circuitry for appetitive and reactive aggression as revealed by realistic auditory scripts. *Front Behav Neurosci*, *8*. <https://doi.org/10.3389/fnbeh.2014.00425>
- Neitzel, S., and Welzer, H. (2011). *Soldaten: On Fighting, Killing and Dying*. Frankfurt am Main: S. Fischer Verlag
- Panksepp, J. (1998). *Affective neuroscience: The foundations of human and animal emotions*. New York: Oxford University Press.
- Schauer, M., and Elbert, T. (2010). Dissociation Following Traumatic Stress. *Zeitschrift für Psychologie / Journal of Psychology*, *218*(2), 109–127.
- Somit, A. (1990). Humans, Chimps, and Bonobos: The biological bases of aggression, war, and peacemaking. *The Journal of Conflict Resolution*, *34*(3), 553–582.
- Staub, E. (2006). Reconciliation after genocide, mass killing, or intractable conflict: Understanding the roots of violence, psychological recovery, and steps toward a general theory. *Political Psychology*, *27*(6), 867–894.
- Tomasello, M., and Vaish, A. (2013). Origins of human cooperation and morality. *Annu Rev Psychol*, *64*, 231–255. <http://doi.org/10.1146/annurev-psych-113011-143812>
- Vachon, D. D., Lynam, D. R., and Johnson, J. A. (2014). The (non) relation between empathy and aggression: Surprising results from a meta-analysis. *Psychological Bulletin*, *140*(3), 751.
- Weierstall, R., Hinsberger, M., Kaminer, D., Holtzhausen, L., Madikane, S., and Elbert, T. (2013). Appetitive aggression and adaptation to a violent environment among youth offenders. *Peace and Conflict: Journal of Peace Psychology*, *19*(2), 138.
- Weierstall, R., and Elbert, T. (2011). The Appetitive Aggression Scale-development of an instrument for the assessment of human's attraction to violence. *Eur J Psychotraumatol*, *2*. [doi: 10.3402/ejpt.v2i0.8430](http://doi.org/10.3402/ejpt.v2i0.8430)
- Weiger, W. A., and Bear, D. M. (1988). An approach to the neurology of aggression. *J Psychiatr Res*, *22*(2), 85–98.
- Winkler, P. (2016). *Hool*. Berlin: Aufbau-Verlag.
- Xulu, K., Sommer, J., Hinsberger, M., Weierstall, R., Elbert, T., Seedat, S., Hemmings, S. (2015). Genetic investigation of appetitive aggression in South African former young offenders: The involvement of serotonin transporter gene. *SOUTH AFRICAN JOURNAL OF PSYCHIATRY* *21* (3), 118–118

Bionotes



Thomas Elbert
Department of Psychology,
University Konstanz
Mail: thomas.elbert@uni-konstanz.de

Thomas Elbert studied psychology, mathematics and physics at the Universities of Munich and Tübingen. He received his PhD in Tübingen in 1978 and taught there until 1989 with intermittent visiting professorships at Pennsylvania State University and Stanford University. He then became head of a clinical research group in the field of neuroscience at the Medical Faculty of University of Münster. Since 1995 he has been Professor of Clinical Psychology and Behavioural Neuroscience at the University of Konstanz. Together with Prof. Dr. Frank Neuner and Dr. Maggie Schauer he developed the narrative exposure therapy (NET) in order to treat traumatic stress symptoms; NET has also been successfully tested in field studies in crisis regions in Africa and Asia. His studies on the “psychobiology of human readiness for violence and killing” have been funded since 2010 by the German research foundation (*Deutsche Forschungsgemeinschaft*, DFG) as a Reinhart Koselleck project. Professor Elbert is *Hector fellow*, member of the *German academy of sciences Leopoldina*, the *Berlin-Brandenburg Academy of Sciences* as well as *OCSE Professor* in the *National Italian Commission for Scientific Qualification* and holds honorary professorships at the *Université Lumière* in Burundi and the *Mbarara University of Science and Technology* in Uganda.



James K. Moran
Department of Psychology,
University Konstanz
Mail: james.moran@uni-konstanz.de

Dr. James K. Moran studied Psychology and Philosophy at Macquarie University in Sydney, Australia, completed his Master’s Degree as a clinical psychologist at the University of Konstanz, and subsequently completed a PhD on the neuropsychological and physiological consequences of traumatic experiences as well as aggression and violence, focusing on members of armed groups. Dr. Moran has investigated these questions both via neuropsychological imaging techniques in laboratory experiments, as well as in the field in war and crisis regions in East Africa.



Maggie Schauer
Department of Psychology,
University Konstanz
Mail: maggie.schauer@uni-konstanz.de

Dr. Maggie Schauer is a clinical psychologist specializing in trauma-related disorders. She is the director of the Centre of Excellence for Psychotraumatology at the University of Konstanz. Her research projects are focused on multiple and complex traumatization as well as the transgenerational consequences of violence and neglect. Dr. Schauer works with child and adult survivors of organized and domestic violence. In collaboration with Professors Frank Neuner and Thomas Elbert, she developed Narrative Exposure Therapy (NET), an intervention for the treatment of trauma-related disorders after multiple and complex trauma. Dr. Schauer coordinates Therapy and Social Interventions in war and crisis regions, in refugee camps after humanitarian crises and natural disasters, in demobilization projects for child soldiers. She is also active in treating survivors of torture and human rights violations both in their land of origins, and in Germany with refugees and asylum seekers. She is a founding member of *vivo international* (www.vivo.org), an NGO for the prevention and treatment of traumatic stress. She is a founding member and advisor of the *Babyforum*, a network of experts specialized in the care of pregnant women, child welfare, and early intervention.

Übersichtsartikel

Fang Zheng, Andrea S. Link und Christian Alzheimer*

Bedeutung von Activin für Kognition, Affekt und neuronales Überleben

DOI 10.1515/nf-2016-0058

Zusammenfassung: Activin ist ein multifunktionales regulatorisches Protein und gehört zur Transforming Growth Factor- β -Familie. Im adulten Gehirn fördert Activin neuronales Überleben bei akuter und chronischer Schädigung. Der Faktor reguliert neuronale Schaltkreise aber auch unter physiologischen Bedingungen. Activin soll hier als ein Master-Molekül vorgestellt werden, das erregende und hemmende Synapsen im ZNS in einer Weise beeinflusst, die kognitive Leistungen fördert und die Gemütslage stabilisiert. Activin unterstützt Lernen und Gedächtnis durch Verstärkung der synaptischen Plastizität, wobei NMDA-Rezeptoren und die Dendriten-Morphologie wichtige Angriffspunkte darstellen. Eine gentechnische Blockade des Activin-Signalwegs senkt über eine Veränderung der GABA-Wirkung das Angstverhalten. Außerdem mehren sich Hinweise, dass Activin als endogenes Antidepressivum und Mediator antidepressiver Therapien fungieren könnte.

Schlüsselwörter: Activin; Hippocampus; Lernen und Gedächtnis; Angst; Depression

Einführung

Der deutsche Hirnforscher Wolf Singer hat das Gehirn als „Orchester ohne Dirigent“ bezeichnet, als ein hochkom-

***Korrespondenzautor: Christian Alzheimer**, Institut für Physiologie und Pathophysiologie, Friedrich-Alexander-Universität Erlangen-Nürnberg, Universitätsstr. 17, 91054 Erlangen, Deutschland, Tel: +49-9131-8522400, FAX: +49-9131-8522497, Mail: Christian.Alzheimer@fau.de

Fang Zheng, Institut für Physiologie und Pathophysiologie, Friedrich-Alexander-Universität Erlangen-Nürnberg, Universitätsstr. 17, 91054 Erlangen, Deutschland, Mail: zheng@physiologie1.uni-erlangen.de

Andrea Link, Institut für Physiologie und Pathophysiologie, Friedrich-Alexander-Universität Erlangen-Nürnberg, Universitätsstr. 17, 91054 Erlangen, Deutschland, Mail: andrea.link@fau.de

plexes, nichtlinear arbeitendes System mit der Fähigkeit zur dynamischen Selbstorganisation, das auch ohne jede übergeordnete Instanz in der Lage ist, Neurone aus all den Hirnregionen, die sich gerade mit einer Wahrnehmung oder Aufgabe beschäftigen, kurzfristig zu einem ad-hoc Ensemble zusammenzubringen (Singer, 2005). Als Mechanismus des *Binding* wird ein räumlich und zeitlich hochsynchrones bioelektrisches Erregungsmuster der beteiligten Nervenzellen angenommen. Die Frage stellt sich, wie es bei zeitlich ausgedehnten Vorgängen aussieht, wenn es etwa bei der allmählichen Erkundung einer neuen, die Sinne vielfältig anregenden Umgebung zu plastischen Veränderungen in den beteiligten Hirnstrukturen kommt, die Lernen und Gedächtnis fördern und einer depressiven Verstimmung entgegenwirken. Noch längerfristig gedacht steht zu fragen, welche Prozesse dafür verantwortlich sind, dass sich die neuronalen Netzwerke, die für kognitive Leistungen oder emotionales Gleichgewicht sorgen, auch nach einer Auslenkung wieder im Grundzustand einpendeln. Auch hier scheint kein einzelner Dirigent am Werk zu sein, aber es gibt übergreifende Steuerungsmechanismen, die eine Vielzahl von Einzelprozessen miteinander koordinieren, um die erwünschten Effekte zu erzielen. Wir wollen in dieser Übersichtsarbeit einen derart zentral wirksamen, regulatorischen Faktor, nämlich Activin, vorstellen. Wir werden dabei herausarbeiten, dass Activin als eine Art Master-Molekül fungiert, das einzelne Elemente in neuronalen Schaltkreisen so aufeinander abstimmt, dass deren *Performance* in Hinblick auf unser Denken und Fühlen optimiert wird. Es ist bemerkenswert, dass Activin darüber hinaus sowohl im akut als auch chronisch erkrankten Gehirn ein beachtliches neuroprotektives Potenzial entfalten kann.

Activin, Activin-Rezeptoren und Signaltransduktion

Activin ist ein Mitglied der großen Transforming Growth Factor β (TGF- β) Familie (s. Kasten 1). Ursprünglich wurde Activin als endokrin wirksamer Faktor ovariellen Ur-

sprungs beschrieben, der in der Hypophyse die Freisetzung des Follikel-stimulierenden Hormons (FSH) fördert und so als Gegenspieler des schon früher entdeckten Inhibins wirkt (daher der Name). Inzwischen wissen wir, dass Activin als multifunktionales regulatorisches Protein ein breites Spektrum von biologischen Wirkungen sowohl in der Embryonalentwicklung als auch in vielen ausdifferenzierten Geweben und Organen entfaltet, die insbesondere Proliferation, Differenzierung, Apoptose, Entzündungsprozesse, Immunantwort und Reparaturvorgänge betreffen.

Die TGF- β Familie

Die menschliche TGF- β -Familie besteht aus über 30 Mitgliedern. Dazu zählen die TGF- β s selbst (TGF- β 1-3), die Activine und Inhibine, die *Bone Morphogenetic Proteins* (BMPs), die *Growth and Differentiation Factors* (GDFs), *Nodal*, *Lefty* und die *Müllerian Inhibiting Substance* (MIS). Es handelt sich um kleine sezernierte Signalmoleküle mit dimerer Struktur, welche die Entwicklung vieler Organe und Gewebe steuern. Im adulten Körper regulieren und koordinieren sie eine kaum überschaubare Vielfalt von Prozessen in diversen Geweben und Organsystemen, die insbesondere mit Gewebshomöostase und -reparatur, mit Entzündungsvorgängen und mit der Krebsentstehung zu tun haben.

Wenn wir von Activin im Singular reden, ist das eigentlich ungenau, denn der Faktor kommt in verschiedenen Varianten vor. Die am besten charakterisierten Activine bestehen aus zwei über Disulfid-Brücken verbundenen β A- oder β B-Untereinheiten und können als die Homodimere Activin A (β A/ β A) bzw. Activin B (β B/ β B) oder als das Heterodimer Activin AB (β A/ β B) in Erscheinung treten. Die bisherigen Befunde sprechen dafür, dass im Gehirn Activin A die entscheidende Rolle spielt. Wenn wir im Folgenden der Einfachheit halber Activin schreiben, ist damit Activin A gemeint. Das in Neuronen oder auch Gliazellen gebildete und wahrscheinlich konstitutiv freigesetzte Activin entfaltet seine Wirkung über einen tetrameren Komplex aus Typ II Activin-Rezeptoren (ActRIIA, ActRIIB) und Typ I Activin-Rezeptoren (vor allem ActRIB, aber auch ActRIC), die jeweils intrazelluläre Serin-Threonin-Kinase-Domänen besitzen. Das Schema in Abb. 1 illustriert den Activin-Signalweg. Nach Bindung von Activin an Typ II-Rezeptoren werden Typ I-Rezeptoren rekrutiert, transphosphoryliert und dadurch in die Lage versetzt, selbst wiederum die intrazellulären Signalmoleküle SMAD2 und SMAD3 zu phosphorylieren. Nach deren Assoziation mit SMAD4 wird der ganze Komplex in den Kern transloziert und kann dort die Expression von bislang im Gehirn noch weitgehend unbekanntem Zielgenen regulieren.

Die Stärke und Dauer der Activin-Wirkung wird auf mehreren Ebenen strikt kontrolliert. Das schon erwähnte

Inhibin kompetiert mit Activin um die Rezeptorbindung, während Follistatin im Extrazellulärraum Activin abfängt. SMAD7 verhindert die Phosphorylierung von SMAD2/3 durch die Typ I-Rezeptoren. Einen vergleichbaren Effekt übt das Protein PMEPA1 aus. Interessanterweise konnten wir *PMEPA1* kürzlich als ein erstes Zielgen von Activin im Gehirn identifizieren (Link et al., 2016a). Hier ist offenbar eine Feedback-Hemmung des Activin-Signalwegs implementiert. Neben der kanonischen, SMAD-vermittelten Signaltransduktion kann Activin über seine Rezeptoren auch auf andere, etwa die von *Mitogen-activated protein* (MAP)-Kinase- und Phosphoinositid-3-Kinase (PI3K)-vermittelten Signalkaskaden Einfluss nehmen.

Activin und die molekularen Mechanismen von Lernen und Gedächtnis

Langdauernde Steigerungen in der Übertragungsfunktion von exzitatorischen Nervenzell-Synapsen, die Glutamat als Neurotransmitter benutzen, gelten als ein wesentlicher neurobiologischer Mechanismus von Lernen und Gedächtnisbildung. Die langfristige Erhöhung der synaptischen Effizienz wird als Langzeit-Potenzierung (*long-term potentiation*, LTP) bezeichnet. Sie stellt ein neuronales Korrelat der neugebildeten Gedächtnisspur dar. Damit LTP überhaupt initiiert werden kann, muss die Synapse mit einem besonderen Reizmuster aktiviert werden, das zur Öffnung eines Subtyps der Glutamat-Rezeptoren, nämlich der NMDA-Rezeptor-Kanäle führt. Das einströmende Ca^{2+} setzt eine Signalkaskade in Gang, die zur Etablierung von LTP führt. Die pharmakologische oder gentechnische Ausschaltung des NMDA-Rezeptors verhindert nicht nur LTP, sondern beeinträchtigt auch das Lernverhalten. Die kausale Verknüpfung von LTP und Gedächtnisbildung ist am intensivsten im Hippocampus untersucht worden, der essenzielle Bedeutung für das räumliche und vor allem das deklarative, also in Worten fassbare Gedächtnis besitzt. Mehrere experimentelle Befunde zeigen, dass Activin in Mäusen LTP und Lernen fördert (Kriegelstein et al., 2011). Die Hemmung des Activin-Signalwegs durch eine gezielte postnatale Expression von dominant-negativen ActRIB-Rezeptoren (dnActRIB) rief eine signifikante Reduktion der hippocampalen LTP hervor (Muller et al., 2006). Ebenso verhinderte die Überexpression des extrazellulären Activin-Fängers Follistatin hippocampale LTP und führte zu Defiziten in einem kontextabhängigen Lerntest (Ageta et al., 2010). Activin-Rezeptoren finden sich in dendritischen Dornfortsätzen (*Spines*) und sind dort offenbar in der Lage, NMDA-Rezeptoren zu phosphorylieren, wahr-

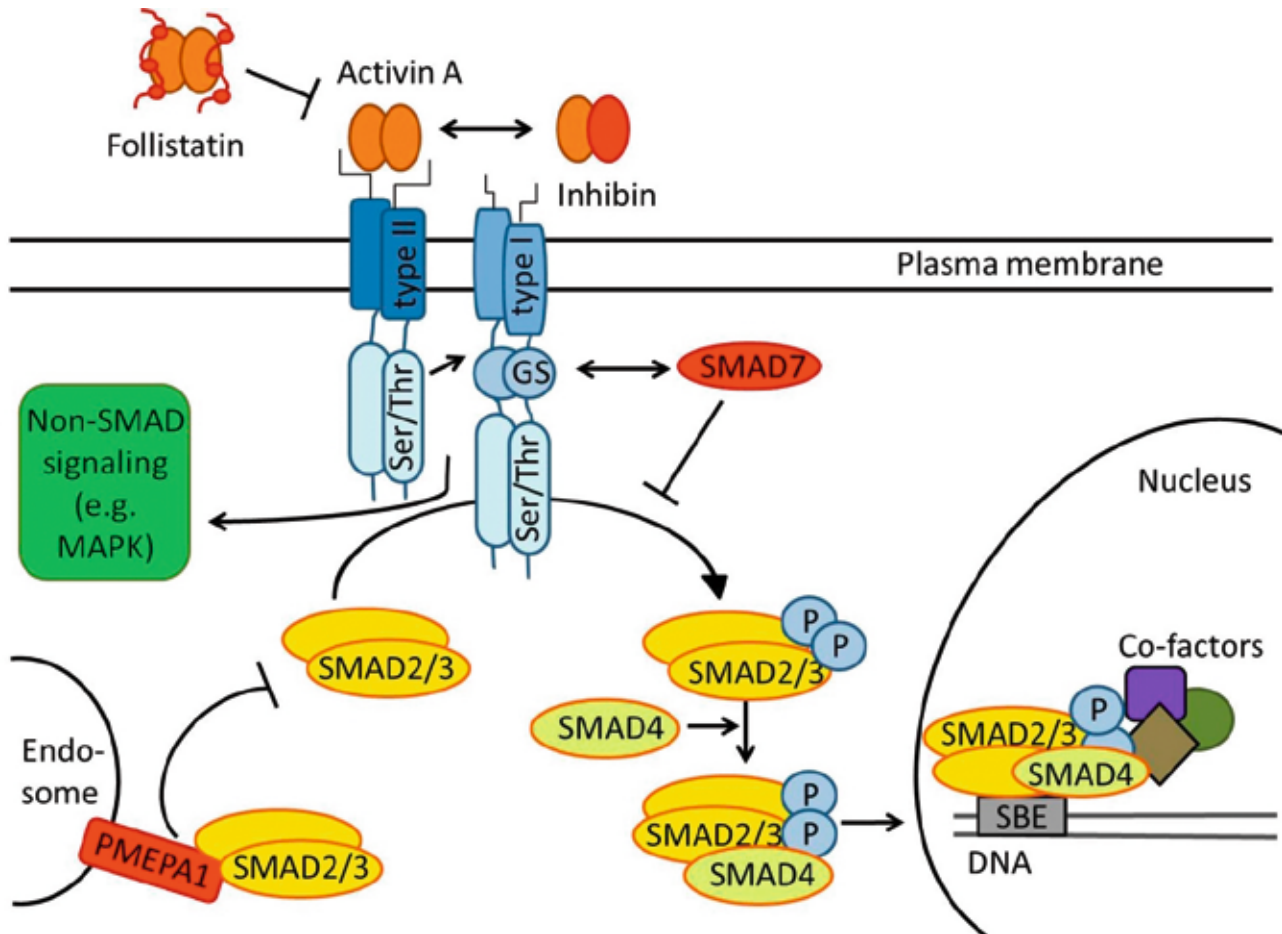


Abb. 1: Schema der Activin-Signalwege. Ausmaß und Dauer der Wirkung von Activin werden auf mehreren Ebenen strikt kontrolliert (jeweils in Rot dargestellt). Dazu zählen auf der extrazellulären Seite Follistatin und Inhibin, im Zytosol SMAD7 und PMEPA1. Neben dem kanonischen Signalweg über SMAD-Proteine kann Activin auch auf andere Signalwege wie die MAP-Kinasen wirken. Weitere Erklärungen im Text. Abkürzungen: MAPK, mitogen activated protein kinase; PMEPA1, prostate transmembrane protein, androgen induced 1; SBE, SMAD-binding element.

scheinlich über einen nicht-SMAD-abhängigen Signalweg. Diese Befunde legen nahe, dass die Stärkung der LTP (und der Gedächtnisbildung) über eine Steigerung der NMDA-Rezeptor-Antwort auf freigesetztes Glutamat zustande kommt (Abb. 2). Dazu kommt, dass Activin auch die Zahl und Form der *Spines* in einer für die langdauernde Potenzierung günstigen Weise verändert, also auch das morphologische Substrat der Gedächtnisspur positiv beeinflussen kann.

Activin, GABA-Rezeptoren und Angstverhalten

Bei den schon erwähnten Mäusen, deren Neurone im Vorderhirn dominant-negative Rezeptoren vom Typ ActRIB

exprimieren (dnActRIB-Maus), fiel in Verhaltenstests eine markante Reduktion des spontanen Angstverhaltens auf (Zheng et al., 2009). Dieser überraschende Befund ist in Abb. 3 illustriert. Der Versuch ist so aufgebaut, dass die Maus die Wahl hat, in einer geschützten Umgebung (der Box) zu verbleiben, oder den erhöhten und hellbeleuchteten Balken, der von der Box ausgeht, zu erkunden. Es handelt sich um ein typisches Konfliktparadigma zwischen Sicherheitsbedürfnis einerseits und Neugier andererseits. Sind die normalen Mäuse recht vorsichtig und verlassen die sichere Box innerhalb einer fünfminütigen Testzeit im Schnitt nur zwei- bis dreimal und dann auch nur für eine kurze Weile, erwiesen sich die dnActRIB-Mäuse als deutlich risikofreudiger. Die Ängstlichkeit der normalen Mäuse ließ sich erheblich durch die Gabe von Diazepam senken, einem klinisch weithin eingesetzten Anxiolytikum, das zur Gruppe der Benzodiazepine gehört. Das sowieso schon

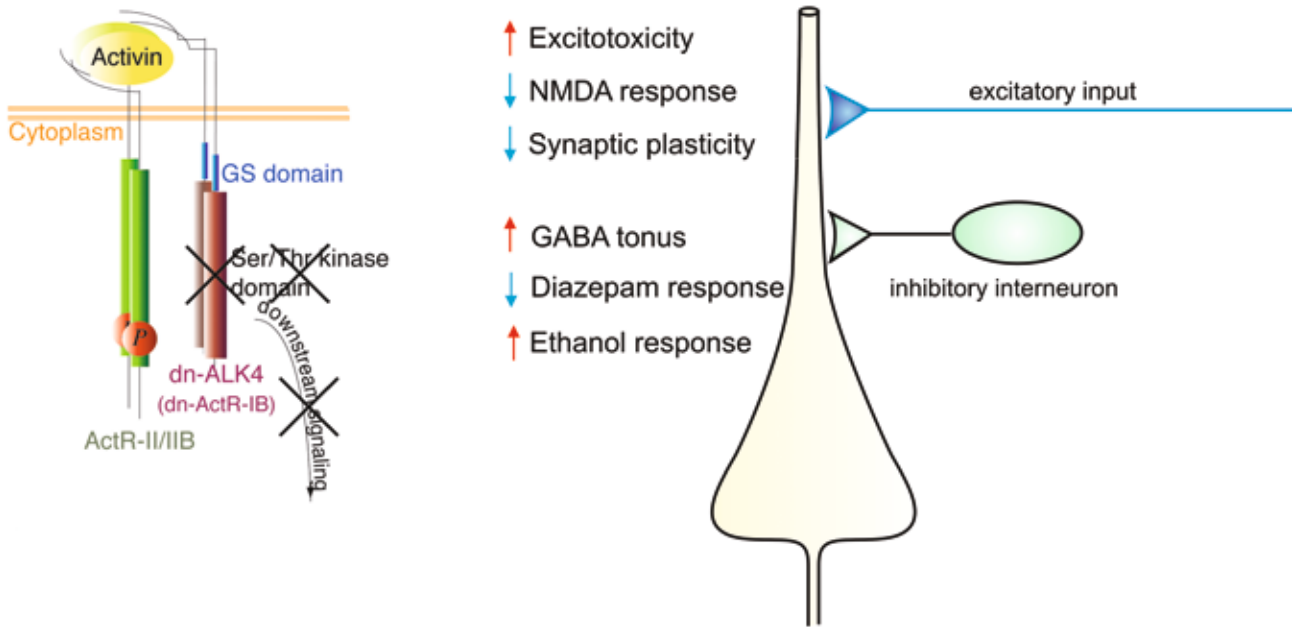


Abb. 2: Einfluss von Activin auf die Physiologie und Pharmakologie von ZNS-Synapsen. Linkerhand ist der Activin-Rezeptorkomplex illustriert, der die dominant-negative Mutante des Activin-Rezeptors IB (dn-ActR-IB, auch als dn-ALK4 bezeichnet) enthält, bei dem die komplette Kinase-Domäne fehlt. Die Überexpression des mutanten Rezeptors blockiert den Activin-Signalweg. Die wichtigsten Folgen für die erregende und hemmende synaptische Übertragung sind rechterhand wiedergegeben.

geminderte Angstverhalten der dnActRIB-Mäuse ließ sich dagegen durch Diazepam nicht weiter reduzieren (Abb. 3).

Da Benzodiazepine anxiolytisch wirken, indem sie die Wirkung des hemmenden Neurotransmitters GABA am GABA_A-Rezeptor verstärken, lag es nahe, in Hippocampuschnitten von normalen und dnActRIB-Mäusen die Funktion der GABAergen Synapsen vergleichend zu untersuchen (Zheng et al., 2009). Tatsächlich fehlte die typischerweise robuste Verstärkung des GABA_A-Rezeptor-abhängigen Chloridstroms durch Diazepam in den Hippocampusneuronen, die keinen intakten Activin-Signalweg mehr besaßen. Daneben fand sich in diesen Neuronen ein deutlich stärkerer, durch extrasynaptisch lokalisierte GABA_A-Rezeptoren hervorgerufener inhibitorischer Tonus (Abb. 2). Interessanterweise wird dieser GABA-Tonus mit der Regulation des Angstverhaltens in Zusammenhang gebracht. Schließlich stellte sich heraus, dass bei Fehlen des Activin-Signalwegs die GABA_B-Rezeptor-vermittelte Aktivierung von Kaliumströmen durch *G protein-activated, inwardly rectifying K⁺* (GIRK)-Kanäle verstärkt ist. Das passt ebenfalls gut ins Bild, weiß man doch, dass Substanzen, die den GABA_B-Rezeptor positiv modulieren, das Angstverhalten mindern. Damit lassen sich für die beiden markanten Verhaltensauffälligkeiten der dnActRIB-Mäuse, also deren niedrige Ängstlichkeit und die fehlende anxiolytische Diazepam-Wirkung, die zugrunde liegenden Mechanismen auf Ebene der GABA_A- und GABA_B-Rezeptoren

finden. Offensichtlich reguliert Activin die Funktion der beiden GABA-Rezeptoren in einer Weise, die Risikoscheu und Neugier in eine für das eigene Überleben vorteilhafte Balance bringen. Wir würden dementsprechend erwarten, dass das risikofreudige Draufgängertum der Mäuse, deren Activin-Signalweg unterbrochen ist, sie in der freien Wildbahn zur leichten Beute machen würde.

Activin, Alkohol und Suchtverhalten

Da Alkohol ein positiver allosterischer Modulator des GABA_A-Rezeptors ist und über diesen Mechanismus einen Teil seiner zentralnervösen Wirkungen entfaltet, zu denen auch die Anxiolyse gehört, stellte sich angesichts der Vorbefunde zur Diazepam-Wirkung die Frage, ob Activin auch regulierend auf die Steigerung der GABAergen Hemmung durch Alkohol wirkt (Zheng et al., 2016). Während Activin, wie wir gerade gesehen haben, den Effekt von Diazepam am GABA_A-Rezeptor fördert, ist es mit Alkohol genau anders herum. Im Vergleich zum Kontrollpräparat fand sich in Hippocampusneuronen von dnActRIB-Mäusen eine signifikante Linksverschiebung der Alkoholwirkung auf GABA_A-Rezeptor-vermittelte synaptische Ströme (Abb. 2). Dadurch verstärkt Alkohol die GABAergen Synapsen bereits bei Konzentrationen ≤ 30 mM (17 mM entspricht

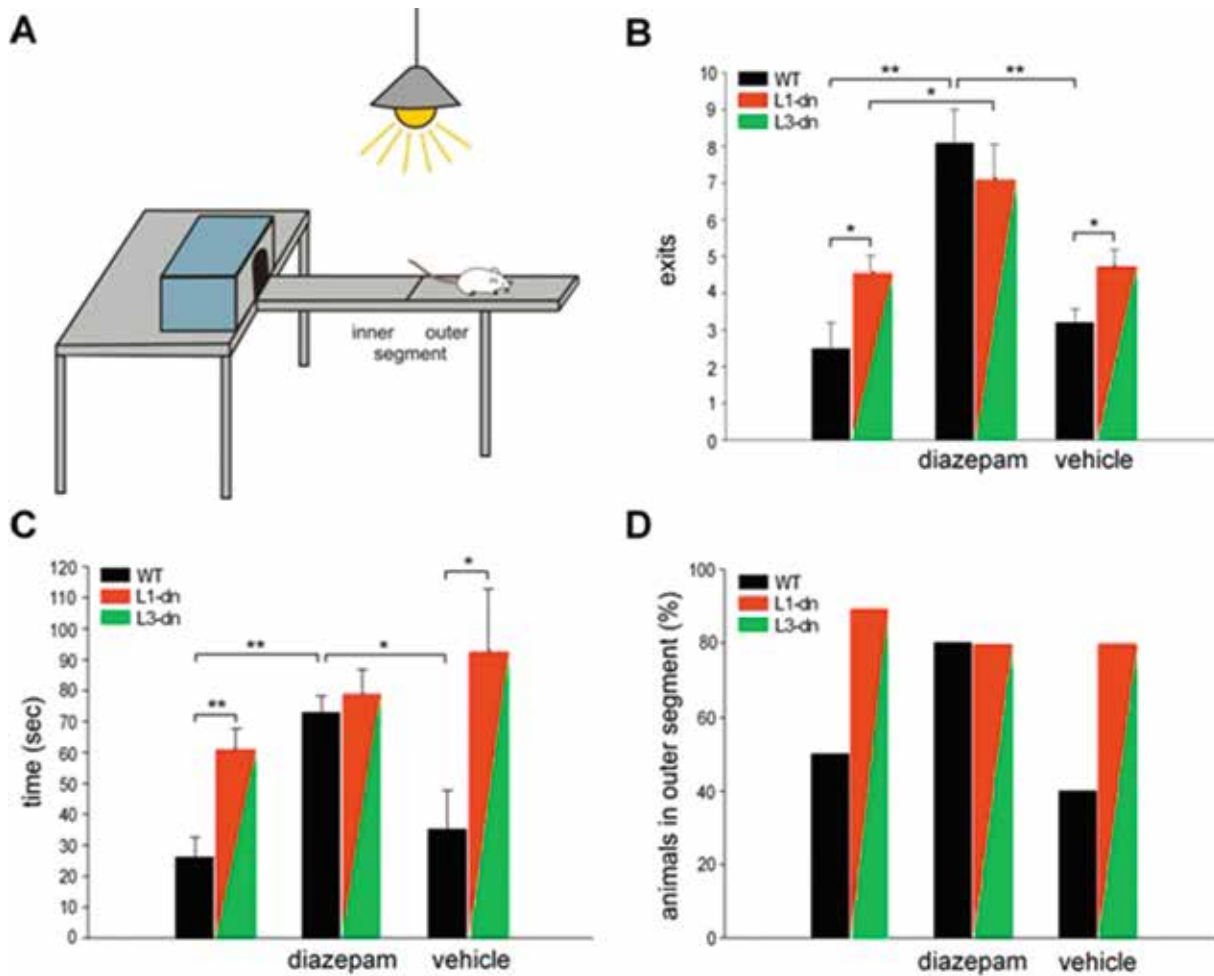


Abb. 3: Blockade des Activin-Signalwegs vermindert spontanes Angstverhalten. A, Aufbau des *Light-Dark-Exploration-Tests* zur Untersuchung des Angstverhaltens von Mäusen. B-D, die Histogramme zeigen die Zahl der Exits der Mäuse aus der Box (B), die gesamten Exit-Zeit (C) und die Prozentzahl der Tiere, die das äußere Segment des Balkens betreten haben (D), jeweils über einen Zeitraum von 5 Minuten, für Kontrolltiere (WT, schwarze Säulen) und zwei *dnActRIB*-Mauslinien (L1-dn, L3-dn, rot-grüne Säulen), ohne Behandlung (linke Säulenpaare), mit Diazepam (mittlere Säulenpaare) bzw. reiner Trägersubstanz als Kontrolle (*vehicle*, rechte Säulenpaare). Die Befunde der beiden mutanten Mauslinien wurden zusammengefasst, da keine Unterschiede bestanden. * $P < 0.05$, ** $P < 0.01$ (nachgedruckt aus Zheng et al., 2009, mit freundlicher Genehmigung des Verlags).

0.8%), die normalerweise noch ohne potenzierende Wirkung sind. Auf der molekularen Ebene scheint Activin die Alkoholempfindlichkeit der GABAergen Synapsen über einen nicht-SMAD-abhängigen Signalweg zu dämpfen, der über die Proteinkinase C epsilon (PKCε) läuft. Auf der Verhaltensebene rief Alkohol in *dnActRIB*-Mäusen eine deutlich stärkere Sedierung hervor als in Kontrolltieren, das Suchtpotenzial von Alkohol war dagegen in den *dnActRIB*-Mäusen nicht verändert.

Eine kürzlich veröffentlichte Studie hat den kanonischen (SMAD-vermittelten) Activin-Signalweg für die charakteristischen Symptome nach Kokain-Entzug verantwortlich gemacht, also das immer stärker werdende Verlangen nach der Droge (*Craving*) und die damit verbun-

dene Rückfallgefahr (Gancarz et al., 2015). Sieben Tage nach Kokain-Entzug fand sich im Nucleus accumbens, einem wichtigen Teil des mesolimbischen Belohnungssystems, eine deutliche Steigerung der SMAD3-Phosphorylierung. Nach Injektion von rekombinantem Activin in den Nucleus accumbens verabreichten sich die Mäuse deutlich mehr Kokain, während die Expression einer dominant-negativen Variante von SMAD3 (*dnSMAD3*) mittels eines viralen Vektors den gegenteiligen Effekt hervorrief. Interessanterweise unterdrückte *dnSMAD3* auch die Zunahme von dendritischen *Spines* in Neuronen des Nucleus accumbens, die typischerweise mit der Ausbildung von Kokain-*Craving* assoziiert ist. Angesichts dieser Befunde scheint es denkbar, dass Kokain die Induktion plastischer

Veränderungen durch Activin, die, wie wir oben gesehen haben, im Dienste von Lernen und Gedächtnis stehen, hier gleichsam für eigene Zwecke kapert.

Activin als endogenes Antidepressivum?

Angesichts der ausgeprägten Komorbidität von Angststörungen und Depression verwundert es nicht, dass Activin auch bei depressiven Erkrankungen eine Rolle spielt. Antidepressiva stimulieren den Activin-Signalweg ebenso wie die Elektrokrampftherapie (EKT), die bei schwerer, pharmakoresistenter Depression eingesetzt wird (Link et al., 2016b). Dass dies zu den therapeutischen Effekten der beiden Behandlungsformen beiträgt, wird durch Verhaltenstests unterstrichen, in denen die Injektion von rekombinantem Activin in den Gyrus dentatus des Hippocampus das depressionsartige Verhalten von Ratten signifikant reduzierte (Dow et al., 2005). Da es bei der EKT zu einer enormen, aber im Wesentlichen auf den Gyrus dentatus beschränkten Hochregulation von Activin kommt (Abb. 4c), stellt sich die Frage, ob der Faktor auf die in dieser Region stattfindende adulte Neurogenese Einfluss nehmen kann. In der Tat führt die Injektion von Activin zu einer deutlich gesteigerten Proliferation der neuronalen Stamm- und Vorläuferzellen im Gyrus dentatus. Wenn man der Hypothese folgt, wonach eine adäquate adulte Neurogenese im Gyrus dentatus für ein stabiles und ausgeglichenes Gemüt essenziell ist, könnte in der Steigerung der Neurogenese ein wichtiger antidepressiver Mechanismus liegen, der durch das massive Anschalten des Activin-Signalwegs angetrieben wird.

Interessanterweise kann das Activin-System auch ohne antidepressive Medikation oder EKT angeregt werden. Bringt man Mäuse aus ihrem normalen „Käfig-Alltag“ in eine stimulierende, mit Spielzeug, Röhren und Verstecken angereicherte Umgebung, ein sog. *Enriched Environment (EE)*, so sieht man bereits nach 2 Stunden einen erheblichen Anstieg von Activin, der nach 4–6 Stunden sein Maximum erreicht und über 24 Stunden wieder abklingt (s. Abb. 4) (Link et al., 2016a). Da bekannt ist, dass durch EE allein schon antidepressive Wirkungen erzielt werden können, liegt es nahe, die hierbei auftretende Steigerung des Activin-Signalwegs als endogenen antidepressiven Mechanismus anzusehen. Neben Activin wird im gleichen experimentellen Setting auch die Expression des *Brain-Derived Neurotrophic Factor (BDNF)* erhöht, wenngleich der Anstieg schwächer ausfällt. Die Parallele ist insofern bemerkenswert, als BDNF seit Langem nicht nur eine pro-

minente Rolle bei synaptischer Plastizität, Lernen und Gedächtnis spielt, sondern ebenso als wichtiger Mediator antidepressiver Effekte hervorgetreten ist. Die starke Überlappung der Wirkspektren lässt vermuten, dass die beiden Faktoren in der Lage sein sollten, synergistische Effekte sowohl auf kognitive Leistungen wie auf affektives Verhalten auszuüben.

Activin als neuroprotektiver Faktor

Historisch gesehen wurde Activin im Gehirn zunächst als neurotropher und -protektiver Faktor charakterisiert. Dieser Befund hat sich inzwischen in einer Vielzahl von Modellen der akuten und chronischen Hirnschädigung bewahrheitet. Bei der akuten exzitotoxischen Hippocampusläsion der Maus kommt es zu einem raschen Anstieg von endogenem Activin, wodurch das Ausmaß der Läsion begrenzt wird (Muller et al., 2006). Wird rekombinantes Activin über eine osmotische Minipumpe in den Ventrikel prä-appliziert, verhindert dies den exzitotoxischen Zelltod im Hippocampus (Tretter et al., 2000). Von besonderem klinischem Interesse ist der Befund aus einem Schlaganfall-Modell der Maus, wonach die einmalige intracerebroventrikuläre Gabe von Activin selbst sechs Stunden *nach* dem schädigenden Ereignis noch ausreicht, um das Läsionsvolumen zu reduzieren (Mukerji et al., 2009). Auch in Parkinsonmodellen erwies sich Activin als neuroprotektiv, ein Hinweis, dass der Faktor auch bei chronisch neurodegenerativen Erkrankungen therapeutisches Potenzial besitzen könnte. In einer eleganten Studie haben Hilmar Bading und Mitarbeiter kürzlich einen sehr interessanten Mechanismus entdeckt, bei dem das sequenzielle Zusammenwirken von BDNF und Activin die Aktivierung von neurotoxisch wirkenden, extrasynaptischen NMDA-Rezeptoren reduziert (Lau et al., 2015). Die Signalkette ist in Abb. 5 schematisch illustriert. Nach diesen Befunden würde jede Beeinträchtigung des BDNF-Activin-Synergismus die heikle Balance zwischen den *synaptischen* NMDA-Rezeptoren, die das neuronale Überleben fördern, und den *extrasynaptischen* NMDA-Rezeptoren, die dem neuronalen Zelltod Vorschub leisten, zugunsten letzterer verschieben. Besteht eine derartige Dysbalance über längere Zeit, könnte sie einen wichtigen pathogenetischen Mechanismus für neurodegenerative Erkrankungen darstellen.

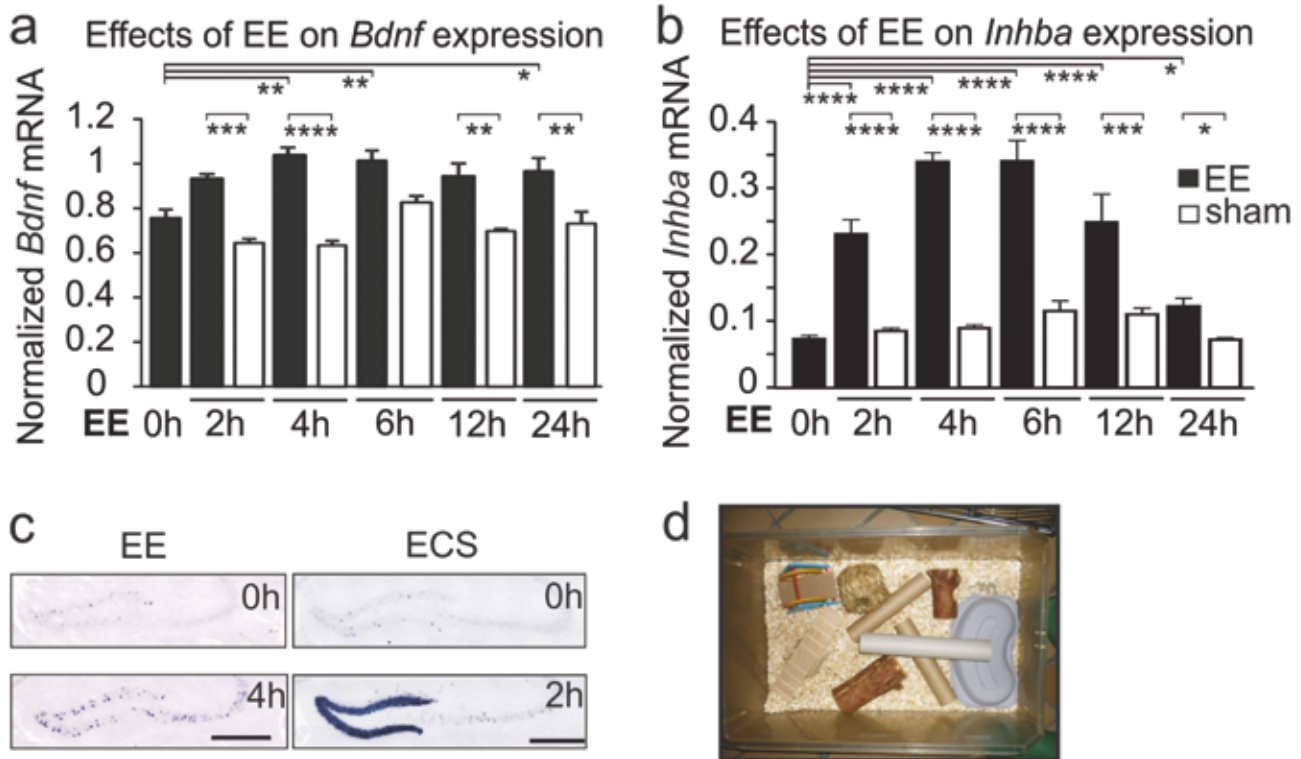


Abb. 4: Exploration einer stimulierenden Umgebung (Enriched Environment, EE) erhöht die Expression von *Bdnf*-mRNA (a) und von *Inhba*-mRNA, die für die Activin β A-Untereinheit kodiert (b). Die mRNA-Spiegel wurden mittels RT-qPCR bestimmt und auf den Mittelwert von *Tbp*, *Hprt* und *Rpl13a* normalisiert. Die Mäuse wurden in Käfige gesetzt, die mit Spielzeug, Tunneln und Verstecken ausgestattet waren (d). Die Funktionalität der Activin-Hochregulation wurde anhand erhöhter SMAD2/3-Phosphorylierung nachgewiesen (nicht gezeigt). Die *in situ*-Hybridisierung der Activin β A-mRNA zeigt eine über den Gyrus dentatus und die CA3-Region punktförmig verstreute Hochregulation nach vierstündigem Aufenthalt im Spielkäfig (c, links). Dagegen beobachtete man nach *Electroconvulsive Seizures* (ECS), einem Nager-Modell für die Elektrokrampftherapie bei Patienten mit schwerer Depression, einen massiven, aber hauptsächlich auf den Gyrus dentatus beschränkten Anstieg der β A-mRNA (c, rechts). (Modifiziert nach Link et al., 2016a)

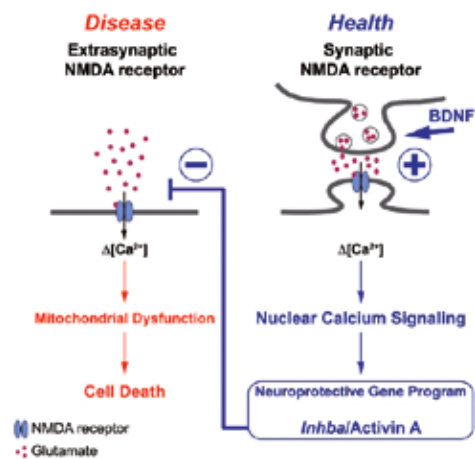


Abb. 5: Schema der neuroprotektiven Interaktion zwischen BDNF und Activin. Durch den Synergismus der beiden Faktoren können die Neurone vor der Aktivierung der neurotoxisch wirkenden extrasynaptischen NMDA-Rezeptoren geschützt werden. (Nachgedruckt aus Lau et al., 2015, mit freundlicher Genehmigung des Verlags)

Ausblick

Die allmähliche Entschlüsselung der unerwartet vielfältigen Wirkungen von Activin im gesunden und erkrankten Gehirn des Erwachsenen zeigt eine Reihe von erstaunlichen Parallelen zu dem Wirkspektrum des etablierten und eingehend erforschten Proteins BDNF. Das reicht von synaptischer Plastizität, Lernen und Gedächtnis über Suchtverhalten, Gemüteskrankungen bis hin zu neurodegenerativen Krankheiten. Inwieweit die Effekte, welche die beiden Faktoren bei jeweils vergleichbarer Zielrichtung in den unterschiedlichen Bereichen ausüben, auf weitgehend unabhängigen oder eng miteinander abgestimmten Signalwegen beruhen, ist eine spannende Frage für die zukünftige Forschung.

Danksagung: Die Autoren danken Frau Prof. Sabine Werner, Institute of Molecular Health Sciences, ETH Zürich, für hilfreiche Diskussionen und Kommentare zu dem Ma-

nuskript. Folgende Institutionen und Stiftungen haben unsere Forschung über die Jahre maßgeblich gefördert: Deutsche Forschungsgemeinschaft, DFG-GRK2162/1, Bundesministerium für Bildung und Forschung, Johannes und Frieda Marohn-Stiftung, Emerging Field Initiative der FAU, Dr. Ernst und Anita Bauer-Stiftung und Jürgen Manchot-Stiftung.

Literatur

- Ageta H., Ikegami S., Miura M., Masuda M., Migishima R., Hino T., Takashima N., Murayama A., Sugino H., Setou M., Kida S., Yokoyama M., Hasegawa Y., Tsuchida K., Aosaki T., Inokuchi K. (2010). Activin plays a key role in the maintenance of long-term memory and late-LTP. *Learn Mem* 17: 176–185.
- Dow A.L., Russell D.S., Duman R.S. (2005). Regulation of activin mRNA and Smad2 phosphorylation by antidepressant treatment in the rat brain: effects in behavioral models. *J Neurosci*. 25: 4908–4916.
- Gancarz A.M., Wang Z.J., Schroeder G.L., Damez-Werno D., Braunscheidel K.M., Mueller L.E., Humby M.S., Caccamise A., Martin J.A., Dietz K.C., Neve R.L., Dietz D.M. (2015). Activin receptor signaling regulates cocaine-primed behavioral and morphological plasticity. *Nat Neurosci*. 18: 959–961.
- Kriegelstein K., Zheng F., Unsicker K., Alzheimer C. (2011). More than being protective: functional roles for TGF-beta/activin signaling pathways at central synapses. *Trends Neurosci*. 34: 421–429.
- Lau D., Bengtson C.P., Buchthal B., Bading H. (2015). BDNF Reduces Toxic Extrasynaptic NMDA Receptor Signaling via Synaptic NMDA Receptors and Nuclear-Calcium-Induced Transcription of *inhba/Activin A*. *Cell Rep* 12: 1353–1366.
- Link A.S., Kurinna S., Havlicek S., Lehnert S., Reichel M., Kornhuber J., Winner B., Huth T., Zheng F., Werner S., Alzheimer C. (2016a). *Kdm6b* and *Pmepa1* as Targets of Bioelectrically and Behaviorally Induced Activin A Signaling. *Mol Neurobiol* 53: 4210–4225.
- Link A.S., Zheng F., Alzheimer C. (2016b). Activin Signaling in the Pathogenesis and Therapy of Neuropsychiatric Diseases. *Front Mol Neurosci*. 9: 32.
- Mukerji S.S., Rainey R.N., Rhodes J.L., Hall A.K. (2009). Delayed activin A administration attenuates tissue death after transient focal cerebral ischemia and is associated with decreased stress-responsive kinase activation. *J Neurochem* 111: 1138–1148.
- Muller M.R., Zheng F., Werner S., Alzheimer C. (2006). Transgenic Mice Expressing Dominant-negative Activin Receptor IB in Forebrain Neurons Reveal Novel Functions of Activin at Glutamatergic Synapses. *J Biol Chem* 281: 29076–29084.
- Singer W. (2005). Das Gehirn – ein Orchester ohne Dirigent. *MaxPlanckFORSCHUNG* 2/2005: 15–18.
- Tretter Y.P., Hertel M., Munz B., ten Bruggencate G., Werner S., Alzheimer C. (2000). Induction of activin A is essential for the neuroprotective action of basic fibroblast growth factor in vivo. *Nat Med* 6: 812–815.
- Zheng F., Adelsberger H., Muller M.R., Fritschy J.M., Werner S., Alzheimer C. (2009). Activin tunes GABAergic neurotransmission and modulates anxiety-like behavior. *Mol Psychiatry* 14: 332–346.
- Zheng F., Puppel A., Huber S.E., Link A.S., Eulenburg V., van Brederode J.F., Muller C.P., Alzheimer C. (2016). Activin Controls Ethanol Potentiation of Inhibitory Synaptic Transmission Through GABAA Receptors and Concomitant Behavioral Sedation. *Neuropsychopharmacology* 41: 2024–2033.

Autoreninformationen



Fang Zheng

Institut für Physiologie und Pathophysiologie, Friedrich-Alexander-Universität Erlangen-Nürnberg, Universitätsstr. 17, 91054 Erlangen, Deutschland
Mail: zheng@physiologie1.uni-erlangen.de

Fang Zheng hat an der Nanjing Universität (China, 1986-1990) Physiologie studiert und 1999 an der National University Singapore in Neurophysiologie promoviert. Dazwischen hat sie im Rahmen eines Master-Programms am Shanghai Brain Research Institute (Chinesische Akademie für Wissenschaften) zusätzliche Kenntnisse auf dem Gebiet der Neuroanatomie erworben. Nach der Promotion hat sie als Postdoktorandin im Labor von Prof. Steve Johnson an der Oregon Health & Science University (USA) gearbeitet und sich dort elektrophysiologischen Untersuchungen an Hirnschnittpräparaten zugewandt. Seit 2003 leitet sie die Arbeitsgruppe für Hirnschnitt-Elektrophysiologie bei Prof. Christian Alzheimer, zunächst an der Universität zu Kiel und anschließend an der Friedrich-Alexander-Universität Erlangen-Nürnberg.



Andrea Link

Institut für Physiologie und Pathophysiologie, Friedrich-Alexander-Universität Erlangen-Nürnberg, Universitätsstr. 17, 91054 Erlangen, Deutschland
Mail: andrea.link@fau.de

Andrea Link hat in Erlangen Molekulare Medizin studiert. Anschließend hat sie am Institut für Physiologie und Pathophysiologie unter der Leitung von Prof. Alzheimer die Effekte von Activin im ZNS während ihrer Promotion untersucht. Nach einer kurzen Phase als Postdoktorandin am selbigen Institut ist sie nun wissenschaftliche Koordinatorin des DFG-geförderten Graduiertenkollegs GRK2162 mit dem Schwerpunkt „*Neurodevelopment and Vulnerability of the Central Nervous System*“.

**Christian Alzheimer**

Institut für Physiologie und Pathophysiologie, Friedrich-Alexander-Universität Erlangen-Nürnberg, Universitätsstr. 17, 91054 Erlangen, Deutschland,
Tel: +49-9131-8522400,
FAX: +49-9131-8522497
Mail: Christian.Alzheimer@fau.de

Christian Alzheimer hat in München Humanmedizin studiert und am Max-Planck-Institut für Psychiatrie promoviert. Nach der ärztlichen Approbation 1985 hat er als Wissenschaftler am Physiologischen Institut der Ludwig-Maximilians-Universität in München und am *Department of Physiology and Biophysics* der *University of Washington* in Seattle (USA) gearbeitet. Nach der Habilitation im Fach Physiologie 1995 und einem Heisenberg-Stipendium der Deutschen Forschungsgemeinschaft war er zunächst Professor für Physiologie und Direktor am Physiologischen Institut der Universität Kiel, bevor er 2008 auf einen Lehrstuhl für Physiologie der Friedrich-Alexander-Universität Erlangen-Nürnberg berufen wurde und dort seither das Institut für Physiologie und Pathophysiologie leitet. Derzeit fungiert er als Sprecher des Interdisziplinären Zentrums für Neurowissenschaften (IZN) der Universität. Sein Forschungsgebiet sind die zellulären und synaptischen Grundlagen höherer Hirnfunktionen im gesunden und erkrankten Gehirn.

Fang Zheng, Andrea S. Link and Christian Alzheimer*

Role of activin in cognitive functions, affective behavior and neuronal survival

DOI 10.1515/nf-2016-A058

Abstract: The multifunctional regulatory protein activin is a member of the transforming growth factor- β family. In the adult brain, activin serves as a neuroprotective factor in acute and chronic brain damage, but it also regulates brain circuits under physiological conditions. This review will highlight activin as a master molecule at excitatory and inhibitory CNS synapses and discuss how synaptic tuning by activin impacts on cognitive functions and affective behavior. By augmenting NMDA receptor function and adjusting spine morphology and density, activin strengthens hippocampal long-term potentiation (LTP), leading to improved performance in rodent learning and memory tasks. Disruption of activin signaling not only impairs cognitive functions, but also engenders a low-anxiety phenotype, which has been linked to alterations in GABAergic inhibition. Finally, accumulating evidence implicates activin as a putative endogenous antidepressant as well as a target of antidepressant treatment.

Keywords: Activin; Hippocampus; Learning and Memory; Anxiety; Depression

Introduction

The German brain researcher Wolf Singer once called the brain an “orchestra without conductor” (Singer, 2005). This statement implies that the brain operates as a highly complex, nonlinear and self-organized system. One telling feature of this system is that it is capable of binding nerve

cells, which perform a certain function such as object recognition or memory recall into *ad hoc*, task-related neuronal assemblies. A specific pattern of bioelectrical activity that is highly synchronized in space and time is thought to group the neurons together, which thus become members of the assembly. One might ask what mechanisms are at work when it comes to more prolonged processes, such as the gradual exploration of a new and stimulating environment, a behavior which is expected to promote neuronal plasticity, foster learning and memory, and counteract depression. Or, on an even more extended time scale, what principles serve to maintain the stability of neuronal networks involved in cognitive functions and affective behavior? Here as well, not a single conductor is responsible, but there is evidence for overarching factors which govern and coordinate a multitude of cellular and molecular events. In this review, we will introduce activin as such a master molecule and describe how this factor tunes elements of brain circuits in a fashion that has a direct impact on cognition and mood. We will also demonstrate that activin, beyond its many functions in the normal operations of the brain, serves as a potent neuroprotective factor in acute and chronic brain damage.

Activin and activin receptor signaling

Activin is a member of the large transforming growth factor- β (TGF- β) family (see Box 1). It was originally recognized as an endocrine factor of ovarian origin which augments the release of follicle-stimulating hormone (FSH) from the pituitary gland.

*Corresponding author: Christian Alzheimer, Institute of Physiology and Pathophysiology, Friedrich-Alexander-University Erlangen-Nürnberg, Universitätsstr. 17, 91054 Erlangen, Germany, Tel: +49-9131-8522400, FAX: +49-9131-8522497, Mail: Christian.Alzheimer@fau.de

Fang Zheng, Institute of Physiology and Pathophysiology, Friedrich-Alexander-University Erlangen-Nürnberg, Universitätsstr. 17, 91054 Erlangen, Germany, Mail: zheng@physiologie1.uni-erlangen.de

Andrea Link, Institute of Physiology and Pathophysiology, Friedrich-Alexander-University Erlangen-Nürnberg, Universitätsstr. 17, 91054 Erlangen, Germany, Mail: andrea.link@fau.de

The TGF- β family

The human TGF- β family comprises more than 30 members, including the TGF- β s themselves (TGF- β 1-3), the activins and inhibins, the bone morphogenetic proteins (BMPs), the growth and differentiation factors (GDFs), Nodal, Lefty, and Müllerian inhibiting substance (MIS). The factors are small secreted signaling molecules of dimeric structure, which control and regulate the development of many tissues and organs. In the adult, they regulate and coordinate numerous processes in a variety of tissues and organ systems, with a particular emphasis on tissue homeostasis and repair, inflammation and oncogenesis.

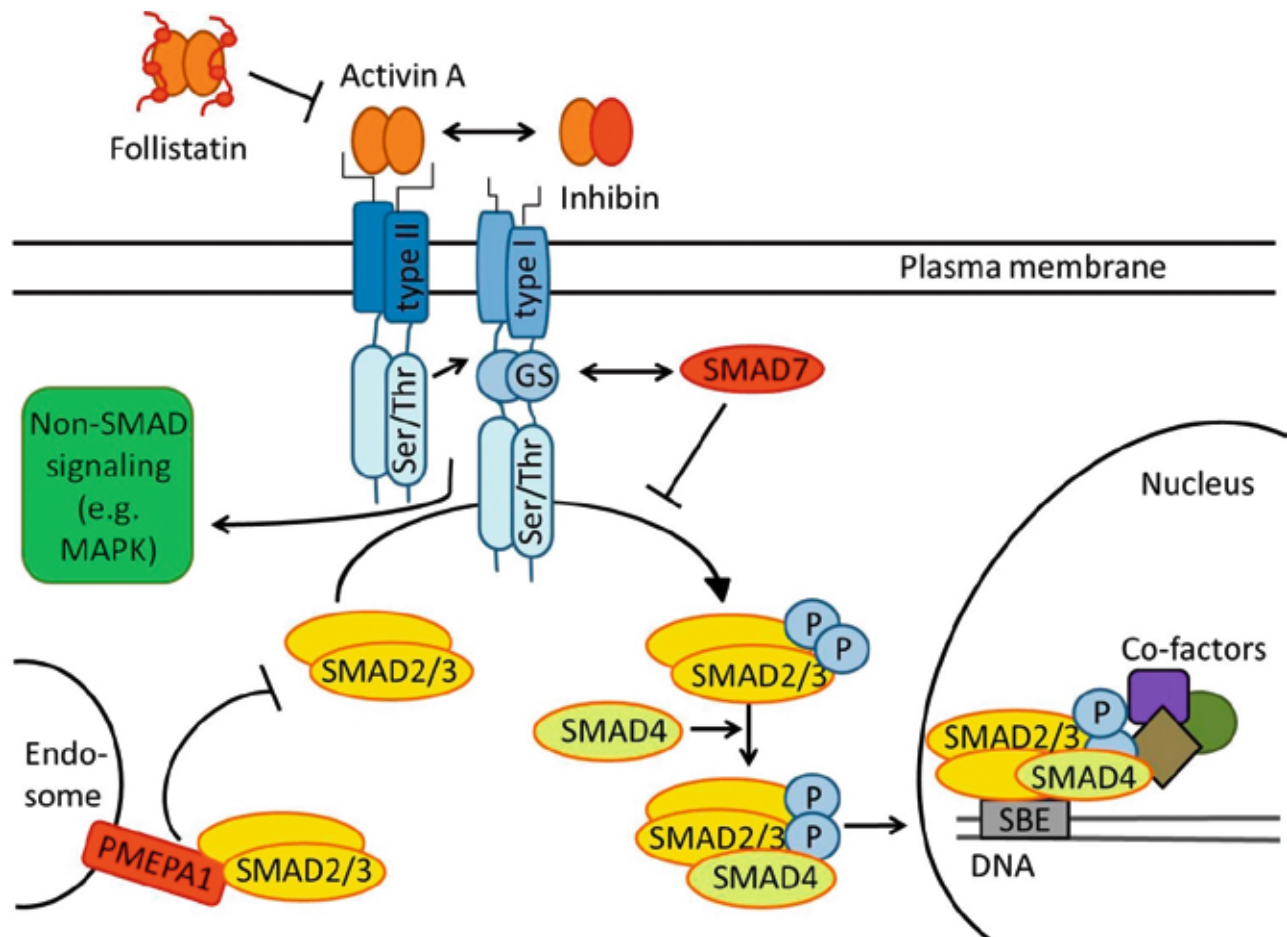


Fig. 1: Schematic drawing of activin receptor signaling pathways. Note that activin signaling is strictly regulated by extracellular inhibitors like follistatin and inhibin, the transmembrane antagonist PMEPA1, and the cytoplasmic inhibitor SMAD7. All inhibitors are colored in red. For further explanation see text. Abbreviations: MAPK, mitogen-activated protein kinase; PMEPA1, prostate transmembrane protein, androgen induced 1; SBE, SMAD-binding element.

Because the factor counteracted the effect of the previously identified protein inhibin, it was named “activin”. By now, activin has been established as a multifunctional regulatory protein with a broad spectrum of biological effects in developing as well as in mature tissues and organ systems. Activin has been shown to play a major role in proliferation, differentiation, apoptosis, inflammation, immunoregulation, tissue homeostasis and repair. Correctly speaking, we should not refer to activin in the singular, since several variants of activin exist. The best characterized activins are the homodimeric proteins activin A and activin B, which contain two disulfide-linked β A- or β B-subunits, respectively (the heterodimer activin AB has one β A- and one β B-subunit). In the brain, activin A is the most abundant and functionally prevailing representative of the activins. For the sake of simplicity, we will therefore denote activin A in this review as activin. After its release from neurons and glial cells, which presumably occurs in

a constitutive fashion under homeostatic conditions, activin signals through a tetrameric complex of type II activin receptors (ActRIIA, ActRIIB) and type I receptors (mainly ActRIIB, but also ActRIC), which both contain serine-threonine kinase domains. The schematic drawing of Fig. 1 depicts the pathways of activin receptor signaling. Once activin is bound to type II receptors, type I receptors are recruited and trans-phosphorylated, which in turn enables them to phosphorylate the intracellular signaling proteins SMAD2 and SMAD3. After assembling with SMAD4, the SMAD complex translocates to the nucleus, where it regulates the expression of target genes, which are still mostly unknown in the brain. Importantly, the strength and duration of activin receptor signaling is strictly controlled at several levels. The already mentioned inhibin competes with activin for receptor binding, whereas follistatin intercepts activin and prevents binding. SMAD7 blocks phosphorylation of SMAD2/3 by type I receptors.

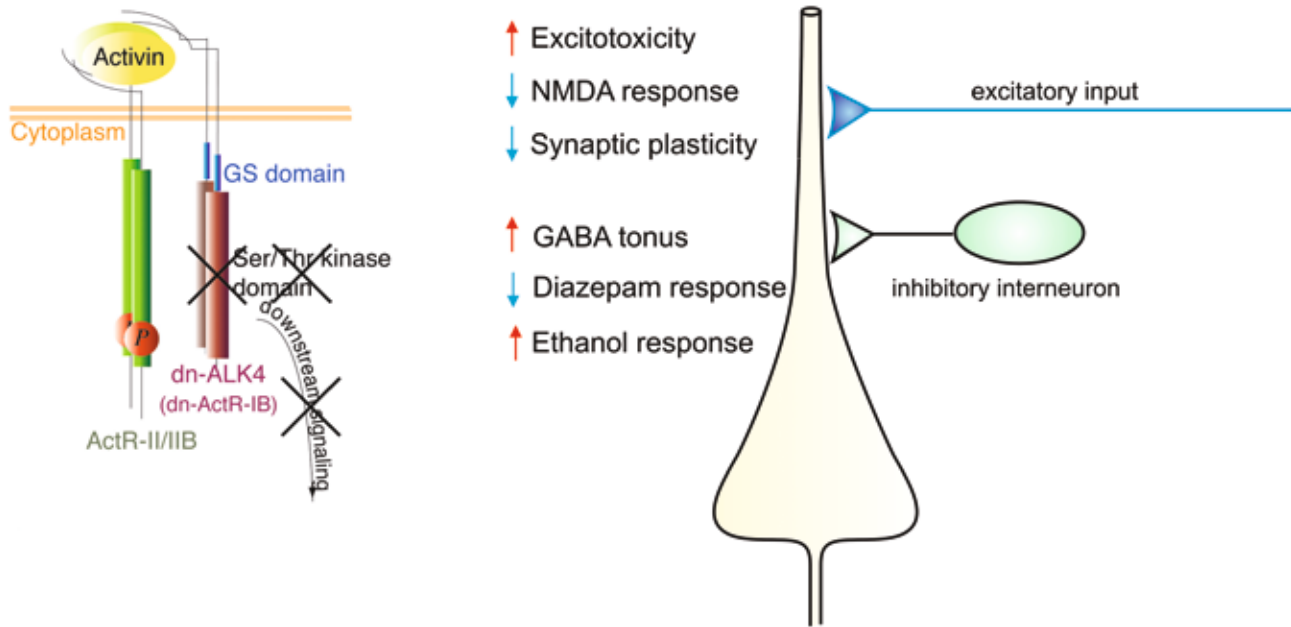


Fig. 2: Activin impacts on synaptic physiology and pharmacology. Summary of major changes at excitatory and inhibitory synapses (right-hand side) after disruption of activin receptor signaling by expression of a dominant-negative mutant of the type I activin receptor IB (dn-ActR-IB, also called dn-ALK4), in which the complete kinase domain of the receptor was deleted (left-hand side).

A similar effect is attributable to the protein PMEPA1. Interestingly, we recently identified *PMEPA1* as one of the first target genes of activin in the brain, suggesting that it serves as a feedback inhibitor of activin signaling (Link et al., 2016a). In addition to the canonical, SMAD-dependent signaling, activin can also activate other pathways, such as the mitogen-activated protein kinase (MAPK) or phosphoinositide-3-kinase (PI3K) signaling cascades.

Activin and the molecular underpinnings of learning and memory

A long lasting enhancement of synaptic transmission at excitatory synapses, which use glutamate to convey information, is widely recognized as an important neurobiological mechanism of learning and memory. The lasting increase in synaptic efficiency is called long-term potentiation (LTP) and considered a neurophysiologic correlate of newly formed memory traces. LTP is induced by specific stimulation patterns, which lead to the activation of NMDA receptors (NMDA-Rs), a subtype of glutamate receptor channels. The influx of Ca^{2+} through NMDA-Rs triggers signaling cascades, which serve to establish LTP. The genetic or pharmacologic suppression of NMDA-R function not only abrogates LTP, but also impairs learning and memory.

The causal links between LTP and memory formation have been interrogated most thoroughly in the hippocampus, a brain region essential for spatial and, more so, declarative memory. Several studies have shown that activin promotes LTP and learning in mice (Kriegstein et al., 2011). Disruption of activin signaling in transgenic mice through a postnatal expression of a dominant-negative activin receptor IB (dnActRIB) mutant in forebrain neurons diminished hippocampal LTP (Fig. 2) (Muller et al., 2006). In a similar vein, over-expression of the activin-intercepting protein follistatin (see above) abrogated LTP and impaired the behavioral performance in a context-dependent learning task (Ageta et al., 2010). Notably, activin receptors are present in dendritic spines, where they augment NMDA-R function, and thus LTP, through a non-SMAD-dependent signaling conduit. In addition, activin was found to increase the number of spines and change their shape, thereby also supporting the morphological underpinnings of memory consolidation.

Activin, GABA receptors and anxiety

The above mentioned dnActRIB mice display a pronounced low-anxiety phenotype. This behavioral alteration became particularly prominent in the light-dark exploration test, which explores unconditioned anxiety

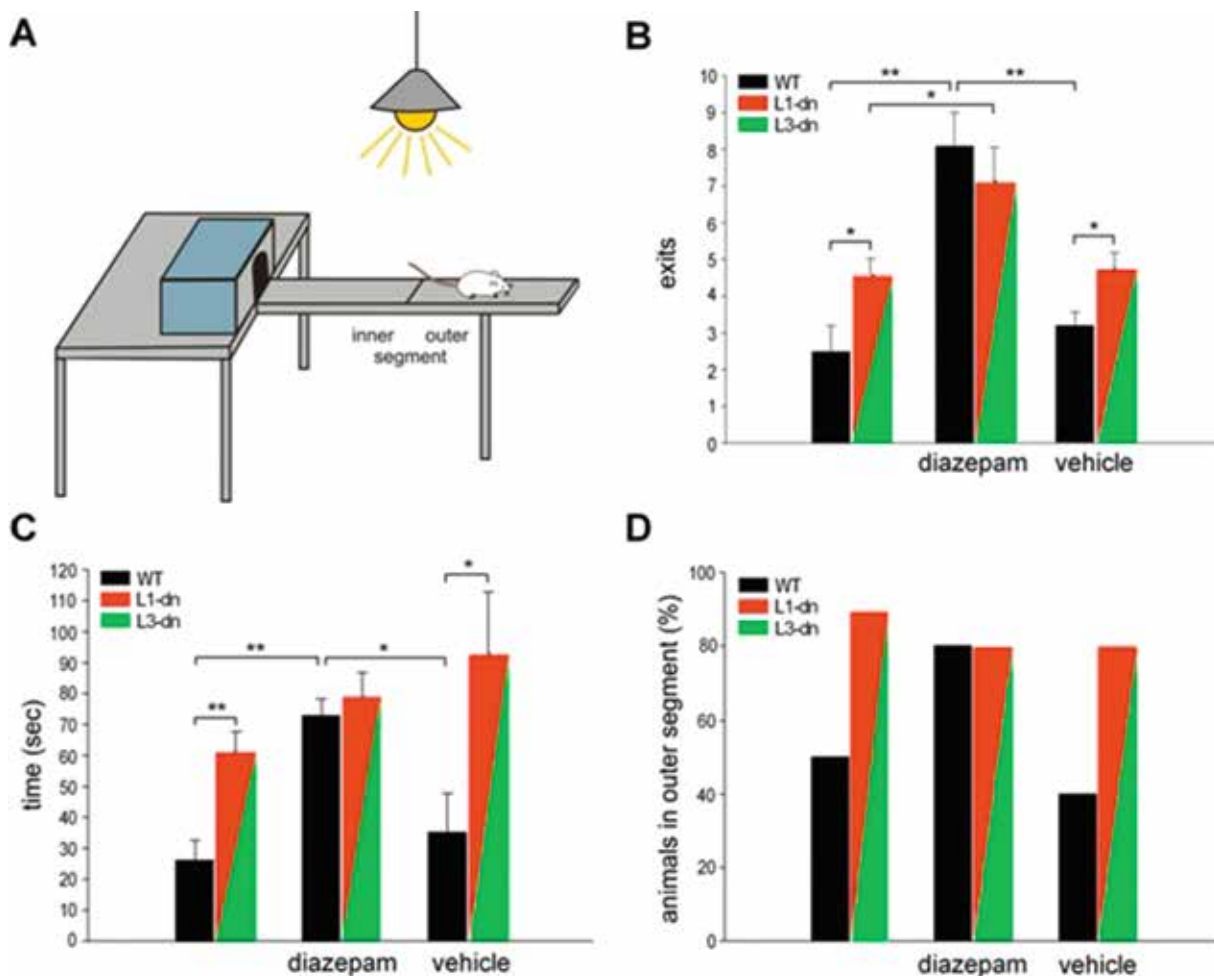


Fig. 3: Low-anxiety phenotype after forebrain-specific disruption of activin receptor signaling. **A**, Schematic drawing of test apparatus to investigate light-dark exploration behavior. **B-D**, Histograms of exits from the box (**B**), time spent on the open bar (**C**), and percentage of animals entering outer segment (**D**), over a 5 min test period for wild type animals (WT, black columns) and two lines of dnActRIB mice (L1-dn, L3-dn, green/red columns) without treatment (left columns), with diazepam (middle columns) or with vehicle (right columns). Data from the two mutant lines were pooled. * $P < 0.05$, ** $P < 0.01$ (reprinted, with permission, from Zheng et al., 2009).

(Zheng et al., 2009). In this test, the mouse is placed inside a dark box and may either stay in the safe surroundings of the box or explore the well-lit and elevated (and thus aversive) bar, which extends from the opening of the box (Fig. 3). The test subjects mice to a characteristic conflict paradigm between the innate drive to explore a novel environment and the potential threats this environment poses. Whereas wild type mice behaved rather cautiously in this test and left the box only two or three times during a 5 min test period, and then only briefly, dnActRIB mice proved much more curious and venturesome. The anxiety-like behavior of the wild type mice was reduced substantially by diazepam, a benzodiazepine which is in wide clinical use as an anxiolytic drug. In contrast, the already low level of anxiety in dnActRIB mice was not further reduced by diazepam (Fig. 3).

Since the anxiolytic effect of diazepam has been attributed to its action as a positive allosteric modulator of GABA_A receptors (GABA_A-Rs), it seemed obvious to explore and compare the physiology and pharmacology of GABAergic synapses in hippocampal slices from wild type and dnActRIB mice (Zheng et al., 2009). In agreement with the behavioral findings from dnActRIB mice, diazepam failed to produce the prominent potentiation of GABA_A-R responses that was typically obtained in wild type neurons (Fig. 2). In addition, mutant neurons exhibited a significantly stronger inhibitory tonus compared to their wild type counterparts. This tonus is mediated by extrasynaptic GABA_A-Rs and has been implicated in the regulation of anxiety-like behavior. Finally, disruption of activin signaling was found to enhance the G protein-activated, inwardly rectifying K⁺ (GIRK) current response to GABA_B-R

activation. This finding fits nicely into the picture, since drugs that act as positive modulators at GABA_B-Rs exhibit anxiolytic properties. Taken together, the low-anxiety phenotype of dnActRIB mice and their lacking response to diazepam can be ascribed to alterations in GABA_A-R and GABA_B-R function. It thus appears that activin regulates the properties of the two GABA receptor types in a fashion that ensures a survival-promoting balance between explorative curiosity and the need for safety. Based on their daredevil behavior, we would expect dnActRIB mice, if released in the wild, to become easy prey for cats and other enemies.

Activin, alcohol and drug addiction

Like diazepam, alcohol is a positive allosteric modulator of GABA_A-Rs, and this mechanism is thought to make a major contribution to the CNS effects of alcohol, which include anxiolysis. Would activin then regulate the effect of alcohol at GABA_A-Rs in a manner similar to that of diazepam? Surprisingly, the opposite is true, in that activin signaling *dampens* the potentiating effect of alcohol at GABA_A-Rs (Zheng et al., 2016). In contrast to wild type neurons, dnActRIB neurons proved more sensitive to the effect of alcohol on GABA_A-R currents, causing a leftward shift of the dose-response relationship. In other words, disruption of activin signaling makes synaptic GABA_A-Rs sensitive to alcohol at concentrations ≤ 30 mM (17 mM equals 0.8‰), which do not normally affect their function (Fig. 2). Activin appears to regulate the alcohol sensitivity of GABA_A-Rs through a non-SMAD pathway, which involves protein kinase C epsilon (PKC ϵ). On the behavioral level, alcohol produced stronger sedation in dnActRIB mice than in wild type mice, whereas the reinforcing effects of alcohol were not affected.

A recent study implicated the canonical (SMAD-dependent) signaling pathway of activin in drug craving and relapse after cocaine withdrawal (Gancarz et al., 2015). The authors of this study reported that, after 7 days of cocaine withdrawal, phosphorylation of SMAD3 was strongly and specifically increased in the Nucleus accumbens, an important part of the mesolimbic reward system. Intra-accumbal injection of recombinant activin enhanced drug self-administration, whereas viral over-expression of dominant-negative SMAD3 (dnSMAD3) produced the opposite effect. Notably, dnSMAD3 also prevented the increase in dendritic spines in accumbal neurons, which is normally an important feature of the maladaptive processes underlying the endurance of cocaine-seeking behavior.

It is tempting to speculate that cocaine hijacks pathways of activin signaling that are meant to engender synaptic plasticity in support of learning and memory to re-instate drug self-administration.

Activin as an endogenous antidepressant?

In view of the extensive co-morbidity of anxiety and depression, it is not surprising that activin has also been implicated in the latter. Activin signaling is stimulated by antidepressant drugs as well as by electroconvulsive therapy (ECT), which is clinically used in major, pharmacoresistant depression (Link et al., 2016b). The therapeutic benefits of activin signaling are underscored by behavioral tests, in which injection of recombinant activin into the dentate gyrus of rodent hippocampus alleviated depression-like behavior (Dow et al., 2005). In a mouse model of ECT, a massive increase in activin signaling was observed, which was largely restricted to the dentate gyrus (Fig. 4c). This raises the question of whether activin might have an impact on adult neurogenesis in this area, which has been advanced as a target of antidepressant treatment. Injection of activin into the dentate gyrus enhanced indeed neural stem/precursor cell proliferation. According to the (not undisputed) hypothesis that adequate adult neurogenesis in the dentate gyrus is a prerequisite for balanced mood and stable affective behavior, it seems conceivable that the antidepressant efficacy of drugs and ECT is causally linked to the strong induction of activin signaling.

Interestingly, a remarkable activation of activin signaling can also be achieved by behavioral means. If mice were transferred from their regular cages into larger cages enriched with shelters, toys and tunnels, the active exploration of such an enriched environment (EE) led to a substantial rise in activin expression and subsequent signaling (as indicated by increased SMAD2/3 phosphorylation) in the hippocampus within 2 hours (Link et al., 2016a). Activin levels peaked after 4–6 hours and then declined over 24 hours (Fig. 4b). It is worth noting that exposure to EE is recognized as a measure to produce antidepressant-like effects. It seems therefore plausible to assume that the EE-associated induction of activin signaling serves as an endogenous antidepressant mechanism. The same behavioral setting also up-regulated the expression of *bdnf*, albeit to a lesser degree (Fig. 4a). This parallel is remarkable, since BDNF is widely recognized as a major player in synaptic plasticity, learning and memory, as well as in antidepressant treatment. The striking overlap in the

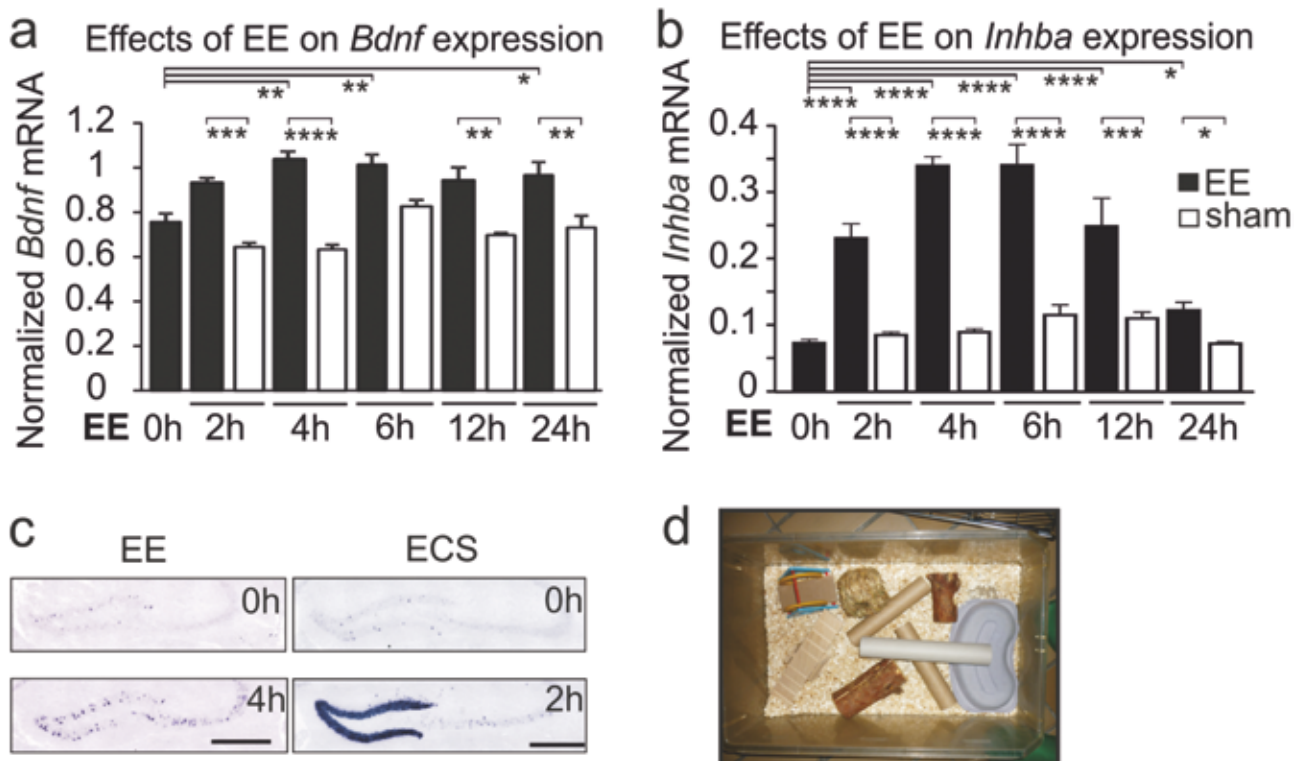


Fig. 4: Exposure of mice to an enriched environment (EE) increased expression of *Bdnf*-mRNA (a) and *Inhba*-mRNA, which encodes the activin β A subunit (b). mRNA levels were determined by RT-qPCR and normalized to the mean of *Tbp*, *Hprt*, and *Rpl13a*. Mice were placed in cages equipped with shelters, toys and tunnels (d) and sacrificed at the time points indicated. Production of functionally active activin was confirmed by Western blotting showing increased SMAD2/3 phosphorylation (data not illustrated). (c) In-situ hybridization revealed scattered up-regulation of activin β A in the dentate gyrus and the CA3 region of the hippocampus after 4 h of EE (left-hand side). By comparison, electroconvulsive seizures (ECS), a mouse equivalent of electroconvulsive therapy in major depression, produced a dramatic increase in activin β A-mRNA that was mainly confined to the dentate gyrus (right-hand side). (Modified after Link et al., 2016a)

profiles of activin and BDNF suggests that the two factors should be well positioned to exert synergistic effects on cognitive functions and affective behavior.

Activin as a neuroprotective factor

In the brain, activin was initially identified as a neurotrophic and -protective factor, a property that has been confirmed and extended by now in many models of acute and chronic brain injury. Acute focal lesions of the mouse hippocampus induce a strong up-regulation of endogenous activin, which confines the volume of the lesion (Muller et al., 2006). Pre-application of recombinant activin via osmotic mini-pumps into the ventricle proved essential to avert neuronal cell death in the hippocampus after injection of an excitotoxic substance (Tretter et al., 2000). From a clinical point of view, findings from a mouse stroke model are of particular interest, in which a single intracerebroventricular injection of activin was ef-

fective in reducing the size of the tissue damage up to 6 hours after the ischemic insult (Mukerji et al., 2009). Activin exhibited also neuroprotective effects in animal models of Parkinson's disease, suggesting potential therapeutic benefits in neurodegenerative diseases. In an elegant study, Hilmar Bading and co-workers just elucidated an intriguing mechanism, in which the sequential interplay between BDNF and activin diminishes the activation of extrasynaptic NMDA-Rs, which are known to trigger pro-death pathways (Lau et al., 2015). The signaling chain is illustrated in Fig. 5. According to this scheme, any perturbation of the synergistic interaction of BDNF and activin would be expected to tilt the delicate balance between survival-promoting *synaptic* NMDA-Rs and neurotoxic *extrasynaptic* NMDA-Rs towards the latter. If persisting over longer time, the prevalence of signaling through extrasynaptic NMDA receptors might well constitute a major pathogenic process in neurodegenerative diseases.

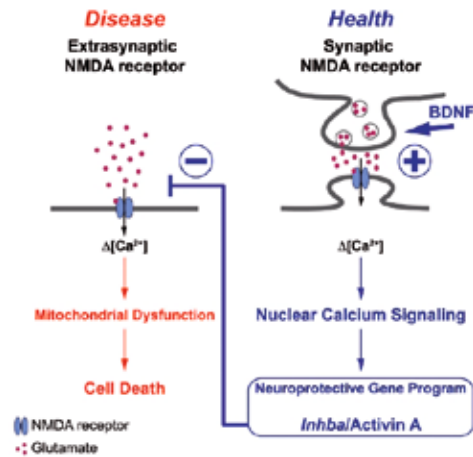


Fig. 5: Schematic drawing of the neuroprotective interplay between BDNF and activin. The synergistic collaboration of the two factors affords neuroprotection by shielding neurons from neurotoxic pathways mediated by the activation of extrasynaptic NMDA receptors. (The graphical abstract was reprinted, with permission, from Lau et al., 2015).

Outlook

The gradual elucidation of the unexpectedly broad spectrum of effects of activin in the normal and diseased brain reveals a number of striking parallels to the profile of the well-established and extensively studied regulatory protein BDNF. The commonalities range from synaptic plasticity, learning and memory to drug addiction, mood disorders and neurodegenerative diseases. It will be an intriguing topic for future research to explore to what extent these factors join forces to achieve common goals in the brain functions they control and protect.

Acknowledgments: The authors thank Prof. Sabine Werner, Institute of Molecular Health Sciences, ETH Zurich, for helpful discussions and comments on the manuscript. Our research was supported by the Deutsche Forschungsgemeinschaft, DFG-GRK2162/1, the Bundesministerium für Bildung und Forschung, the Johannes und Frieda Marohn-Stiftung, the Neurotrition Project of the FAU Emerging Field Initiative, the Dr. Ernst und Anita Bauer Stiftung, and the Jürgen Manchot Stiftung.

References

- Ageta H., Ikegami S., Miura M., Masuda M., Migishima R., Hino T., Takashima N., Murayama A., Sugino H., Setou M., Kida S., Yokoyama M., Hasegawa Y., Tsuchida K., Aosaki T., Inokuchi K. (2010). Activin plays a key role in the maintenance of long-term memory and late-LTP. *Learn Mem* 17: 176–185.
- Dow A.L., Russell D.S., Duman R.S. (2005). Regulation of activin mRNA and Smad2 phosphorylation by antidepressant treatment in the rat brain: effects in behavioral models. *J Neurosci*. 25: 4908–4916.
- Gancarz A.M., Wang Z.J., Schroeder G.L., Damez-Werno D., Braunscheidel K.M., Mueller L.E., Humby M.S., Caccamise A., Martin J.A., Dietz K.C., Neve R.L., Dietz D.M. (2015). Activin receptor signaling regulates cocaine-primed behavioral and morphological plasticity. *Nat Neurosci*. 18: 959–961.
- Kriegelstein K., Zheng F., Unsicker K., Alzheimer C. (2011). More than being protective: functional roles for TGF-beta/activin signaling pathways at central synapses. *Trends Neurosci*. 34: 421–429.
- Lau D., Bengtson C.P., Buchthal B., Bading H. (2015). BDNF Reduces Toxic Extrasynaptic NMDA Receptor Signaling via Synaptic NMDA Receptors and Nuclear-Calcium-Induced Transcription of *inhba/Activin A*. *Cell Rep* 12: 1353–1366.
- Link A.S., Kurinna S., Havlicek S., Lehnert S., Reichel M., Kornhuber J., Winner B., Huth T., Zheng F., Werner S., Alzheimer C. (2016a). *Kdm6b* and *Pmepa1* as Targets of Bioelectrically and Behaviorally Induced Activin A Signaling. *Mol Neurobiol* 53: 4210–4225.
- Link A.S., Zheng F., Alzheimer C. (2016b). Activin Signaling in the Pathogenesis and Therapy of Neuropsychiatric Diseases. *Front Mol Neurosci*. 9: 32.
- Mukerji S.S., Rainey R.N., Rhodes J.L., Hall A.K. (2009). Delayed activin A administration attenuates tissue death after transient focal cerebral ischemia and is associated with decreased stress-responsive kinase activation. *J Neurochem* 111: 1138–1148.
- Muller M.R., Zheng F., Werner S., Alzheimer C. (2006). Transgenic Mice Expressing Dominant-negative Activin Receptor IB in Forebrain Neurons Reveal Novel Functions of Activin at Glutamatergic Synapses. *J Biol Chem* 281: 29076–29084.
- Singer W. (2005). *Das Gehirn – ein Orchester ohne Dirigent*. *MaxPlanckFORSCHUNG* 2/2005: 15–18.
- Tretter Y.P., Hertel M., Munz B., ten Bruggencate G., Werner S., Alzheimer C. (2000). Induction of activin A is essential for the neuroprotective action of basic fibroblast growth factor in vivo. *Nat Med* 6: 812–815.
- Zheng F., Adelsberger H., Muller M.R., Fritschy J.M., Werner S., Alzheimer C. (2009). Activin tunes GABAergic neurotransmission and modulates anxiety-like behavior. *Mol Psychiatry* 14: 332–346.
- Zheng F., Puppel A., Huber S.E., Link A.S., Eulenburg V., van Brederode J.F., Muller C.P., Alzheimer C. (2016). Activin Controls Ethanol Potentiation of Inhibitory Synaptic Transmission Through GABAA Receptors and Concomitant Behavioral Sedation. *Neuropsychopharmacology* 41: 2024–2033.

Bionotes



Fang Zheng

Institute of Physiology and Pathophysiology, Friedrich-Alexander-University Erlangen-Nürnberg, Universitätsstr. 17, 91054 Erlangen, Germany
Mail: zheng@physiologie1.uni-erlangen.de

Fang Zheng studied physiology at Nanjing University, PR China, from 1986-1990. Recognizing the importance of anatomy during her work in neurophysiology, she devoted the master program to neuroanatomy at Shanghai Brain Research Institute, Chinese Academy of Sciences. She then moved to Singapore and obtained her PhD in neurophysiology at National University of Singapore in 1999. Her expertise in brain-slice electrophysiology started with postdoctoral training in Prof. Steve Johnson's lab at Oregon Health & Science University, USA. She leads the slice electrophysiology group since she joined Prof. Alzheimer's lab at the University of Kiel in 2003, and later moved with him to Erlangen.



Andrea Link

Institute of Physiology and Pathophysiology, Friedrich-Alexander-University Erlangen-Nürnberg, Universitätsstr. 17, 91054 Erlangen, Germany
Mail: andrea.link@fau.de

Andrea Link studied molecular medicine in Erlangen. Subsequently she investigated the effects of activin in the CNS during her PhD thesis under the supervision of Prof. Alzheimer in the Institute of Physiology and Pathophysiology. After a short post-doc period at the same Institute, she now works as a scientific coordinator of the DFG-funded research training group 2162 with focus on "Neurodevelopment and Vulnerability of the Central Nervous System".



Christian Alzheimer

Institute of Physiology and Pathophysiology, Friedrich-Alexander-University Erlangen-Nürnberg, Universitätsstr. 17, 91054 Erlangen, Germany,
Tel: +49-9131-8522400,
FAX: +49-9131-8522497
Mail: Christian.Alzheimer@fau.de

Christian Alzheimer studied medicine in Munich and performed his MD thesis work at the Max-Planck-Institute for Psychiatry. After receiving his license to practice as physician (*Approbation*) in 1985, he worked as a scientist at the Institute of Physiology of the University of Munich and at the Department of Physiology and Biophysics of the University of Washington in Seattle (USA). After his *Habilitation* in physiology (1995) and a Heisenberg fellowship of the German Research Council, he became Professor of Physiology and Director at the Institute of Physiology of the University of Kiel. Since 2008, he holds a chair in physiology and heads the Institute of Physiology and Pathophysiology of the Friedrich-Alexander University Erlangen-Nürnberg. He is currently speaker of the Interdisciplinary Center for Neuroscience in Erlangen. His main research interests are the cellular and synaptic underpinnings of higher brain functions in the normal and diseased brain.

Übersichtsartikel

Philipp Berens* und Thomas Euler*

Neuronale Vielfalt in der Netzhaut

DOI 10.1515/nf-2016-0055

Zusammenfassung: Die Netzhaut im Auge führt bereits komplexe Berechnungen aus, um nur verhaltensrelevante Informationen aus unserer Umgebung an das Gehirn weiterzuleiten. Diese Berechnungen werden von zahlreichen Zelltypen durchgeführt, die sich zu komplexen Schaltkreisen zusammenschließen. Neue experimentelle und statistische Methoden erlauben es, die neuronale Vielfalt in der Netzhaut detailliert zu erfassen und zu verstehen – das Ziel, eine vollständige Liste der Zelltypen und damit der „Bauteile“ der Netzhaut zu erstellen, rückt nun in greifbare Nähe. In diesem Artikel geben wir einen Überblick über den aktuellen Stand dieses Unterfangens und zeigen mögliche zukünftige Forschungsrichtungen auf.

Schlüsselwörter: Netzhaut, Zelltyp, Auge, Neuronale Schaltkreise, Netzwerke

Einleitung

Die Netzhaut ist ein dünnes Nervengewebe, das die Innenseite unseres Auges auskleidet. Dieses Gewebe ist weitaus komplexer, als es den Anschein hat, ermöglicht es doch, dass Sehen bereits im Auge beginnt: Die Netzhaut (Retina) wandelt die Lichtmuster, die aus der Außenwelt ins Auge fallen, zunächst in Nervensignale um. Diese Signale werden jedoch nicht direkt ans Gehirn weitergeleitet, sondern bereits vorverarbeitet. Im Gegensatz zu einer einfachen Kamera, die abspeichert, wie hell oder dunkel welche „Pixel“ des Bildes sind, extrahiert die Retina bereits komplexe Merkmale unserer visuellen Umgebung. Dabei

„konzentriert“ sie sich auf wichtige Bildeigenschaften, zum Beispiel solche, die für unser Überleben wichtig sein könnten, und nur diese werden ans Gehirn weitergeleitet.

Diese Berechnungen erledigt die Retina auf einer „Hardware“, die aus fünf Nervenzellklassen besteht (Abb. 1): Photorezeptoren sind lichtempfindliche Zellen in der äußeren Netzhaut. Sie wandeln Licht bestimmter Wellenlängen in elektrochemische Signale um und leiten diese an die Bipolarzellen weiter, die die Verbindung zwischen der äußeren und der inneren Retina herstellen. Die Bipolarzellen kontaktieren die sogenannten retinalen Ganglienzellen, die das Signal über ihre Axone ins Gehirn schicken. Dieser „vertikale“ Signalweg wird durch laterale Verbindungen in der äußeren Retina durch Horizontalzellen und in der inneren Retina durch Amakrinzellen moduliert. Wie wir später sehen werden, spielen gerade die Amakrinzellen eine wichtige Rolle bei der Verarbeitung der visuellen Information durch die Retina.

Der grundlegende Aufbau der Retina erscheint vergleichsweise einfach. Die Komplexität entsteht dadurch, dass jede dieser Zellklassen aus bis zu mehreren Dutzend Zelltypen besteht. So gibt es beispielsweise im Menschen vier Typen von Photorezeptoren, in der Maus drei. Die Zelltypen einer Klasse befinden sich an der gleichen Position im retinalen Schaltkreis, können sich dabei aber erheblich in ihrer Morphologie und Physiologie, ihrer genetischen Ausprägung und ihren Verbindungen mit anderen Zellen (Konnektivität) unterscheiden. Die Anzahl der Zelltypen nimmt von Verrechnungsstufe zu Verrechnungsstufe zu – wenigen Typen von Photorezeptoren und Horizontalzellen stehen je nach Spezies bereits 10-15 Bipolarzellen und mehrere Dutzend Amakrin- bzw. Ganglienzellen gegenüber. Dies legt die Vermutung nahe, dass die Auffächerung in immer mehr Typen die zunehmende Divergenz der Signalwege widerspiegelt.

*Korrespondenzautoren: Philipp Berens, Forschungsinstitut für Augenheilkunde/Bernstein Center for Computational Neuroscience/Centrum für Integrative Neurowissenschaften, Otfried-Müller-Str. 25, 72076 Tübingen, Tel: +49-7071-2988833, Mail: philipp.berens@uni-tuebingen.de

Thomas Euler, Forschungsinstitut für Augenheilkunde/Bernstein Center for Computational Neuroscience/Centrum für Integrative Neurowissenschaften, Otfried-Müller-Str. 25, 72076 Tübingen, Tel: +49-7071-2985028, Mail: thomas.euler@uni-tuebingen.de

Was ist ein Zelltyp?

Der Versuch, die Zelltypen des Gehirns – und der Netzhaut – zu identifizieren und deren jeweilige Funktion zu klären, hat in den letzten Jahren große Aufmerksamkeit erfahren. Nicht zuletzt verspricht man sich von einer voll-

ständigen Liste aller Zelltypen eines Systems eine drastische Komplexitätsreduktion: Es wäre damit nicht mehr nötig, jede Zelle als Individuum zu verstehen; es würde genügen, die „Bauteile“ des Gehirns und ihre Rolle in den komplexen Netzwerken, die sie bilden, zu beschreiben.

Im vorangegangenen Abschnitt haben wir uns darauf verlassen, dass der Leser ein intuitives Verständnis davon hat, was ein Zelltyp ist. Es lohnt jedoch, sich etwas genauer damit zu beschäftigen, was man heute darunter versteht. Als Zelltyp bezeichnen wir im Allgemeinen Zellen, die sich hinsichtlich ihrer Morphologie, Funktion bzw. Physiologie und Genetik untereinander ähnlicher sind als anderen Zellen (Seung and Sümbül, 2014). Dabei geht man davon aus, dass Zelltypen tatsächlich diskret sind, d. h. sie haben – trotz aller Diversität – einen Kern gemeinsamer Eigenschaften. Hier ist die Zellklasse der Photorezeptoren ein anschauliches Beispiel: Stäbchen- und Zapfenphotorezeptoren besitzen die gleiche grundlegende Funktion (Transduktion von Licht in elektrochemische Signale) und einen ähnlichen Aufbau (Außen- und Innensegment, Zellkörper und synaptisches Endfüßchen), unterscheiden sich aber wesentlich in ihrer Lichtempfindlichkeit. Die verschiedenen Typen von Zapfen hingegen lassen sich morphologisch oft nicht verlässlich unterscheiden, können aber erhebliche Unterschiede in der spektralen Empfindlichkeit ihres Sehpigments aufweisen.

Im besten Fall können Zelltypen bezüglich jedes einzelnen dieser Kriterien definiert werden. Bestimmte Variationen dürfen dabei auftreten, so zum Beispiel ist oft die Größe des Dendritenbaums von Ganglienzellen – manchmal auch dessen Form (Sümbül et al., 2014) – eine Funktion der Position auf der Retina. Dies gilt auch für die Maus (Bleckert et al., 2014), ist aber bei den Primaten extrem: Während die sogenannten *midget*-Ganglienzellen in der Fovea nur einen einzigen Dendriten besitzen, der über eine einzelne Bipolarzelle einen einzelnen Zapfenphotorezeptor kontaktiert, haben ihre peripheren Kollegen ausgeprägte Dendritenbäume mit mehreren Bipolarzellen, die jeweils mehrere Zapfen kontaktieren (Kolb and Marshak, 2003). Trotzdem spricht man hier von einem Zelltyp. Eine offene Frage ist, in wieweit auch die Konnektivität einer Zelle ein typdefinierendes Merkmal darstellt und ob Zellen eines Typs im Prinzip auch unterschiedliche Konnektivitäts- und Projektionsmuster aufweisen können. Hier sind die retinalen Ganglienzellen ein prominentes Beispiel: Wenn sich zwei Ganglienzellen ausschließlich in ihrem Projektionsziel im Gehirn unterscheiden (siehe auch Robles et al., 2014), sind es dann zwei unabhängige Typen?

Neue experimentelle Methoden machen es möglich, all diese verschiedenen Eigenschaften eines Zelltyps zu

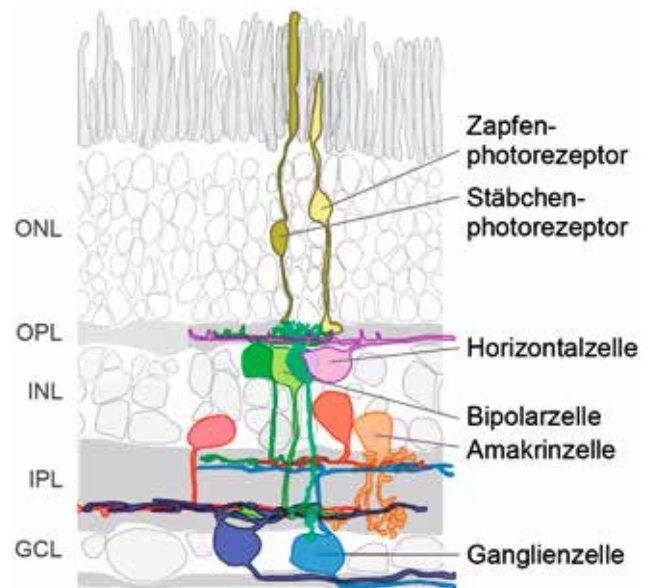


Abb. 1: Schematische Darstellung einer Netzhaut im Vertikalschnitt. Zwei plexiforme Schichten mit synaptischen Verknüpfungen (OPL, outer plexiform layer; IPL, inner plexiform layer) trennen drei zelluläre Schichten, die äußere und innere Körnerschicht (ONL, outer nuclear layer; INL, inner nuclear layer) sowie die Ganglienzellschicht (GCL, ganglion cell layer). Zapfen- und Stäbchenphotorezeptoren (gelb) liefern Lichtsignale an die Dendriten der Bipolarzellen (grün), welche wiederum Ausgangssynapsen mit den Dendriten der Ganglienzellen (blau) herstellen. Deren Axone formen den Sehnerven. Horizontalzellen (violett) und Amakrinzellen (orange-rot) modulieren die Eingangssignale der Bipolar- und Ganglienzellen in der OPL bzw. der IPL.

untersuchen: Einzel-Zell-Transkriptomik erlaubt es beispielsweise mit hoher Genauigkeit zu messen, welche Gene in einzelnen Zellen exprimiert werden (Macosko et al., 2015; Shekhar et al., 2016), während hochauflösende elektronenmikroskopische (EM) Aufnahmen die Rekonstruktion aller Zellen in einem Gewebestück (Helmstaedter et al., 2013) erlauben. Zwei-Photonen-Mikroskopie macht in Kombination mit synthetischen und genetisch-kodierten Aktivitätsindikatoren groß angelegte funktionelle Messungen im intakten Gewebe möglich (Baden et al., 2016; Franke et al., 2017).

Nicht zuletzt wegen dieser neuen experimentellen Möglichkeiten hat unser Verständnis der Zelltypen in der Retina in den letzten Jahren große Fortschritte gemacht. Sie erlauben es, qualitative hochwertige Daten im Hochdurchsatzverfahren zu sammeln; zudem stehen Techniken aus dem Bereich Maschinelles Lernen bereit, um diese großen Datensätze teilautomatisch zu verarbeiten. Die Netzhaut eignet sich im Übrigen besonders gut dafür, prinzipielle Fragen der Zelltyp-Klassifikation zu untersuchen (Seung and Sümbül, 2014): nicht nur ist das Gewebe

vergleichsweise zugänglich für experimentelle Untersuchung, es ist auch strukturell sehr klar in Schichten organisiert (Abb. 1). Außerdem gibt es ein klares, überprüfbares Kriterium: Man nimmt an, dass Zellen eines Typs die Retina als Mosaik vollständig abdecken. Aktuell ist der Erfolg dieser Bemühungen sehr schön bei den Bipolarzellen der Maus zu sehen, wo die bestehende Klassifikation in 14 Typen zu vollständigen Mosaiken für alle Typen führt.

Bipolarzellen

Bei den Säugetieren bilden nach den Amakrin- und den Ganglienzellen die Bipolarzellen die drittgrößte Zellklasse in der Retina. Bereits in seinem Werk „Die Retina der Wirbelthiere“ von 1894 zeichnete Santiago Ramón y Cajal Bipolarzellen mit ihrem charakteristischen morphologischen Merkmal: Sie schicken Dendritenbaum und Axon in entgegengesetzte Richtungen. Der Begriff „Bipolarzelle“ geht dabei wohl auf einen Studenten Golgis namens Tartuferi zurück (Tartuferi, 1887). Heute gelten die Bipolarzellen der Maus mit 14 Typen als abschließend klassifiziert (Abb. 2). Aber auch in anderen Säugermodellen, wie z. B. Kaninchen, Erdhörnchen und Makaken, ist die Klassifizierung der Bipolarzellen weit fortgeschritten (Euler et al., 2014).

Zunächst unterscheidet man Bipolarzellen, die überwiegend Zapfen kontaktieren, von solchen, die überwiegend Stäbchen kontaktieren (Abb. 2A). Letztere bilden einen homogenen Typ, die Stäbchen-Bipolarzelle (*rod bipolar cell*, RBC). Zapfen-Bipolarzellen (*cone bipolar cell*, CBC) können weiter in On- und Off-CBCs unterteilt werden: On-CBCs (und auch die RBC) depolarisieren beim Anschalten von Licht, während Off-CBCs beim Abschalten von Licht depolarisieren (Abb. 2B,C). Heute geht man davon aus, dass es fünf verschiedene Typen von Off-CBCs und acht Typen von On-CBCs gibt. Diese Einteilung in On und Off ist allerdings eine Vereinfachung, da sie nur für sehr einfache Lichtreize gilt; auf komplexere Stimuli können die Zellen durchaus auch umgekehrt antworten.

Neben der Polarität ihrer Lichtantwort unterscheiden sich CBCs auch in ihrer Morphologie: Off-CBCs entsenden ihre Axone in die oberen Schichten der zentralen synaptischen Matrix der Netzhaut, der sogenannten inneren plexiformen Schicht (*inner plexiform layer*, IPL; Abb. 2A,D). Die Axone der On-CBCs dagegen enden in den unteren IPL-Schichten. Manche weitere Unterteilungen lassen sich anhand der Morphologie leicht vornehmen: So unterscheiden sich beispielsweise die Off-CBC-Typen 1 und 2 deutlich von den Typen 3A/3B und 4, da deren Axone

etwas tiefer enden (Abb. 2A). Andere Unterscheidungen dagegen sind deutlich subtiler: Typen 3A, 3B und 4 senden ihre Axone beispielsweise in sehr ähnliche Schichten der IPL, eine Klassifikation beim Vergleich einzelner Exemplare ist kaum möglich. Die Typen konnten erst mithilfe von immunohistochemischen Markern getrennt werden (Mataruga et al., 2007), eine Aufteilung, die kürzlich auf Grund von Unterschieden in der Genexpression bestätigt wurde (Shekhar et al., 2016) (Abb. 2E,F). Erst ein größerer Satz von rekonstruierten Bipolarzellen aus EM-Daten erlaubte robuste anatomische Korrelate dieser Unterteilung zu finden (Kim et al., 2014). Insbesondere bilden alle drei Typen (3A, 3B und 4) vollständige Mosaiken (Abb. 2D).

Da die Unterscheidung zwischen sehr ähnlich aussehenden Bipolarzelltypen nicht ganz einfach ist, verwundert es nicht, dass sich die Zahl der Bipolarzelltypen auf Grund neuer experimenteller Verfahren in den letzten Jahren deutlich erhöht hat – noch um das Jahr 2000 ging man von nur neun gesicherten Typen aus (Ghosh et al., 2004). Fortschritte brachten hier neben neuen immunohistochemischen Markern (siehe oben und Wässle et al., 2009) zunächst vor allem EM-basierte Analysen, mithilfe derer es gelang, die On-CBCs in der Mitte der IPL vollständig in die Typen 5T, 5O, 5I und X zu klassifizieren (Helmstaedter et al., 2013; Greene et al., 2016).

Kürzlich wurden systematisch sowohl funktionelle als auch genetische „Fingerabdrücke“ aller 14 Bipolarzelltypen in der Maus ermittelt (Franke et al., 2017; Shekhar et al., 2016) (Abb. 2B bzw. 2E,F) und ihre Konnektivität mit Photorezeptoren im Detail beschrieben (Behrens et al., 2016) (Abb. 2A). Dabei ergaben sich weder aus den Transkriptom-Daten noch anhand funktionellen Messungen Hinweise darauf hin, dass sich die Bipolar-Zelltypen noch weiter unterteilen lassen. Dies passt auch zum „Mosaik-Kriterium“ der Zelltypen in der Retina: Jede weitere Unterteilung würde Zelltypen erzeugen, die nicht dicht genug auf der Netzhaut verteilt wären, um vollständige Mosaiken zu erzeugen.

Interessanterweise scheinen die funktionellen Eigenschaften der Bipolarzellen weniger von ihren dendritischen Eingängen bestimmt zu werden, als von den Amakrinzell-Signalen, die am Axonterminals system eintreffen. Kürzlich wurde gezeigt, dass alle On- und Off-CBCs jeweils sehr ähnlich auf kleine, lokalisierte Lichtreize antworten, sich die Antworten aber stark unterschieden, sobald großflächige Lichtreize präsentiert wurden (Franke et al., 2017) (Abb. 2B). Diese Dekorrelation wird durch laterale, antagonistische Interaktionen zwischen Bipolar- und Amakrinzellen verursacht; und auch Wechselwirkungen zwischen verschiedenen Typen von Amakrinzellen spielen hier eine wichtige Rolle (siehe Abschnitt „Amakrinzellen“). Der Ein-

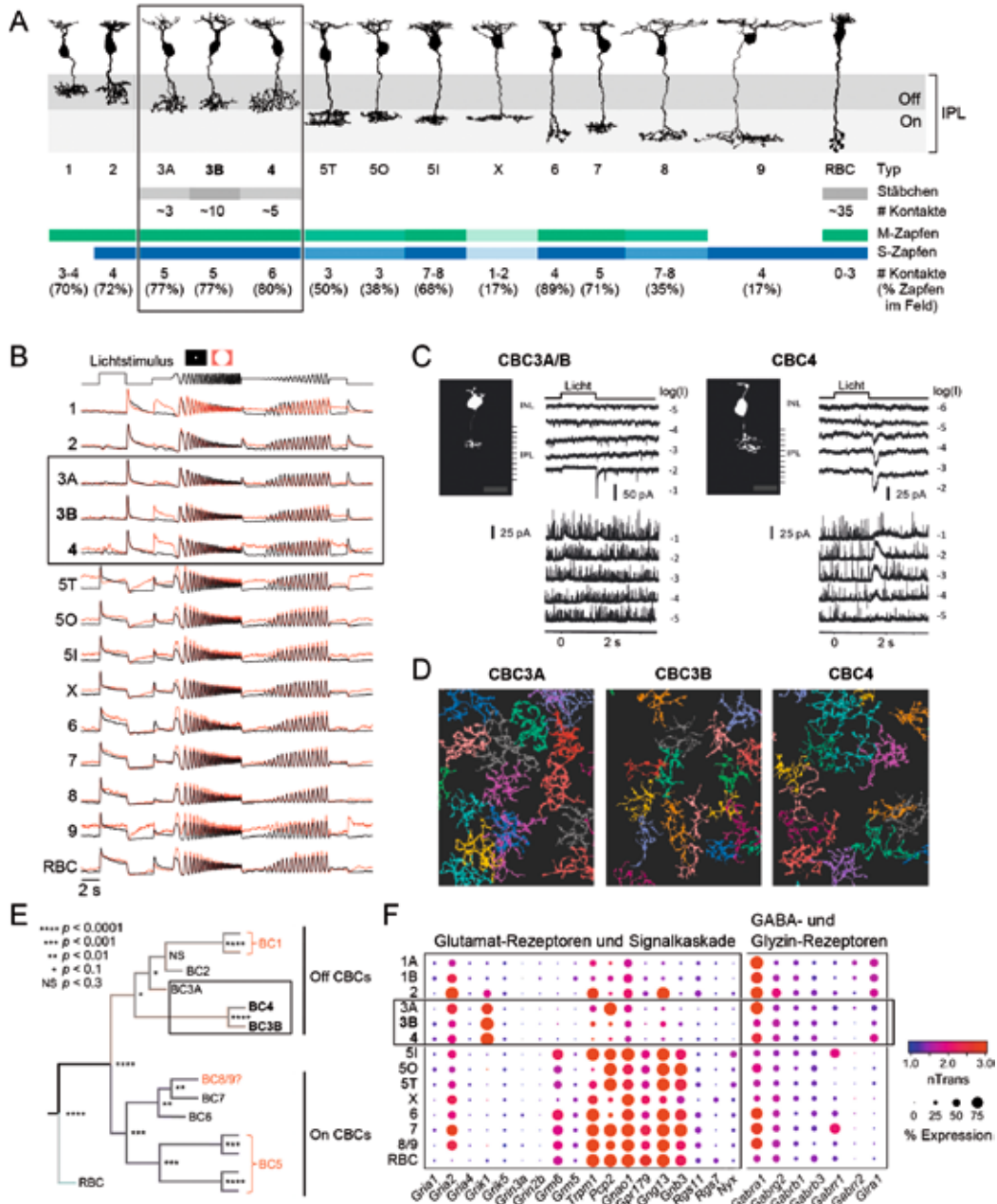


Abb. 2: Übersicht der Bipolarzellen in der Netzhaut der Maus und ihrer jeweiligen morphologischen, funktionellen und genetischen Besonderheiten. Zur Illustration der Unterschiede zwischen den Typen sind die Off-Zapfen-Bipolarzellen (*cone bipolar cells*, CBCs) 3A, 3B und 4 beispielhaft hervorgehoben (siehe Rahmen). **A:** Morphologie der 14 Bipolarzelltypen (im Vertikalschnitt) und Anzahl bzw. Dichte ihrer synaptischen Kontakte mit Stäbchen- und Zapfenphotorezeptoren; letztere kommen in der Maus als zwei spektrale Typen („grün“ und „blau“) vor. (IPL, *inner plexiform layer*; RBC, *rod bipolar cell*). **B:** Überlagerte Glutamat-Antworten der Bipolarzelltypen auf kleine (schwarz) und große Lichtreize (rot); der Helligkeitsverlauf der Lichtreize ist über den Antworten dargestellt. **C:** Beispiele für elektrische Einzelzellmessungen an CBC3A/B (links) und CBC4 (rechts) Bipolarzellen; neben den mit Farbstoff gefüllten Zellen sind Licht-induzierte Ströme bei verschiedenen Helligkeiten dargestellt. Durch das „Festklemmen“ des Membranpotenzials der Zelle (*voltage-clamp*) auf bestimmte Spannungen können die exzitatorischen (oben) bzw. die inhibitorischen synaptischen Ströme (unten) charakterisiert werden. **D:** Verteilung der axonalen Endfüßchen (Axonterminalsysteme) von CBC3A, 3B und 4 in Aufsicht. Die Mosaik weisen Lücken auf, da dieser Datensatz bisher noch nicht vollständig rekonstruiert wurde. **E:** Die genetische Verwandtschaft der Bipolarzelltypen illustriert als Dendrogramm. Der Abstand zum nächsten gemeinsamen Verzweigungspunkt ist ein Maß für die genetische Ähnlichkeit zwischen zwei Typen. **F:** Vergleich der Expressionsmuster von Genen, die bei der synaptischen Transmission eine wichtige Rolle spielen; darunter Rezeptoren für die Neurotransmitter Glutamat, GABA und Glyzin. Modifizierte Abbildungen mit freundlicher Genehmigung aus (Behrens et al., 2016) (A), (Kim et al., 2014) (B), siehe auch museum.eyewire.org; (Pang et al., 2012) (C); (Franke et al., 2017)(D); und (Shekhar et al., 2016) (E, F).

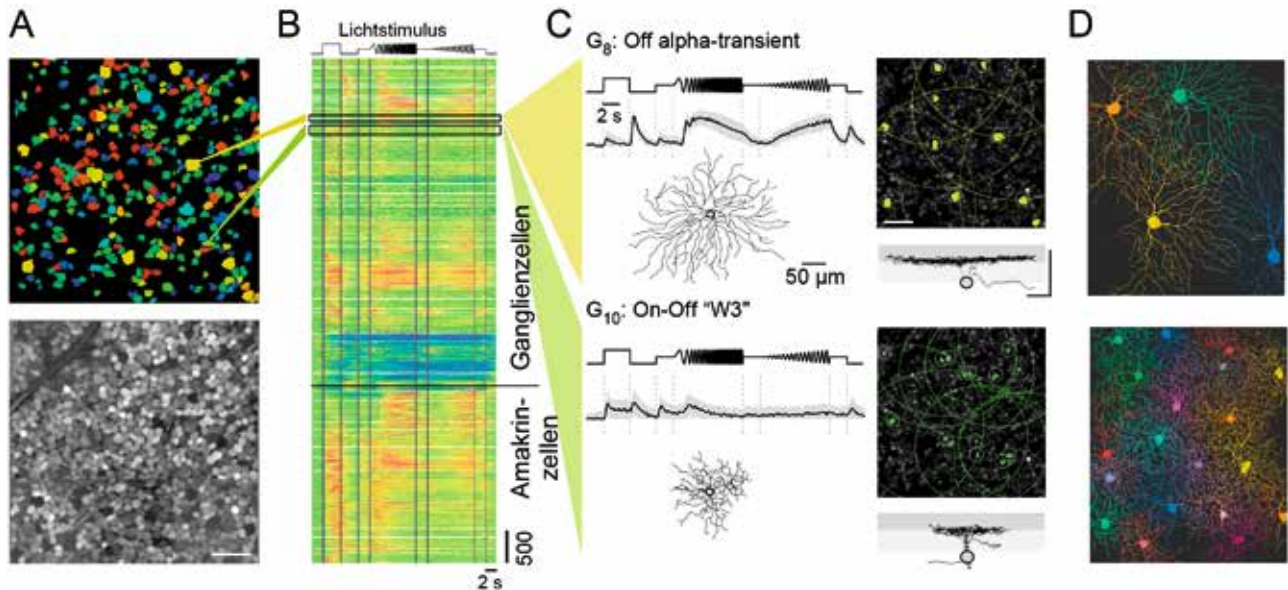


Abb. 3: Funktionelle und morphologische Charakterisierung von Ganglienzellen in der Netzhaut der Maus. **A:** Ganglienzellschicht einer lebenden Mäuseretina in Aufsicht: Die Farben markieren die verschiedenen funktionell definierten Ganglienzelltypen (oben), darunter ist derselbe Ausschnitt so gezeigt, wie er unter dem Zwei-Photonen-Mikroskop erscheint, wenn die Retina mit einem fluoreszierenden Aktivitätsindikator „gefärbt“ wurde. **B:** Lichtantworten von mehr als 11.000 Zellen; jeder Block stellt einen Zelltyp dar (rot zeigt hohe, blau geringe Aktivität an). Die Ganglienzellschicht enthält neben Ganglienzellen auch ca. ein Drittel Amakrinzellen. **C:** Lichtantworten (links oben), Zellkörperverteilung (rechts oben) sowie Morphologie in Aufsicht (links unten) und im Vertikalschnitt (rechts unten) von zwei Typen von Ganglienzellen: Die sogenannten transienten Off-alpha-Zellen reagieren sehr empfindlich auf jegliche Kontraständerung in ihrem rezeptiven Feld, während die On-Off „W3“-Zellen bevorzugt kleine dunkle Objekte signalisieren, die sich in der oberen Gesichtsfeldhälfte bewegen. **D:** Mosaik der beiden Ganglienzelltypen (aus C) in Aufsicht. Die Lücken an den Rändern der Bilder kommen dadurch zustande, dass die Somata der Zellen, die hier ihre Dendritenbäume haben, außerhalb des Gewebeblocks liegen und daher nicht rekonstruiert werden konnten. Modifizierte Abbildungen in A-C mit freundlicher Genehmigung aus (Baden et al., 2016); Abbildung in D von museum.eyewire.org mit freundlicher Genehmigung von S. Seung).

fluss der Amakrinzellen ist so stark, dass die Bipolarzellen auch ohne dendritischen Eingang antworten können (dann mit umgekehrtem Vorzeichen).

Neben Bipolarzelltypen mit klassischer Morphologie förderten die Analysen der letzten Jahre auch einige „Merkwürdigkeiten“ zu Tage, die nicht so recht ins Schema von Zellklassen zu passen scheinen: So gibt es beispielsweise in der Mäusenetzhaut eine Zelle, die zwar das genetische Profil einer Bipolarzelle aufweist und die Bipolarzell-typischen Bandsynapsen (*ribbons*) besitzt, aber zumindest im adulten Stadium über keine Dendriten verfügt und somit eigentlich eine „Monopolarzelle“ ist (Della Santina et al., 2016; Shekhar et al., 2016). Das Axonterminalsystem der sogenannten GluMI (*glutamatergic monopolar interneuron*) weist Ähnlichkeit mit Typ 1- und Typ 2-CBCs auf. Nicht ganz so extrem ist der kürzlich entdeckte Bipolarzelltyp X (Helmstaedter et al., 2013): Anders als ihre klassischen Kollegen, kontaktiert die CBCX nur sehr wenige Photorezeptoren gemessen an der Größe ihres Dendritenbaums (Behrens et al., 2016) (siehe letzte Zeile in Abb. 2A).

Ganglienzellen

Ähnliche Fortschritte konnten auch bei der Klassifikation der Ganglienzellen erzielt werden, wenn auch diese bei weitem noch nicht als abgeschlossen betrachtet werden kann (Abb. 3). Ähnlich wie die Bipolarzellen, werden Ganglienzellen klassisch nach ihrer Antwort auf das An- oder Ausschalten von Licht in On-, Off- und On-Off-Typen unterteilt. Gleichzeitig zeigen viele Ganglienzelltypen aber auch komplexere Antwortmuster (siehe auch Gollisch and Meister, 2010): zum Beispiel reagiert ein Typ rasch und heftig auf jegliche Veränderung in dessen rezeptiven Feld (z. B. die Off alpha-transient-Zelle, siehe Abb. 3C,D, oben; van Wyk et al., 2009), während ein anderer Typ bevorzugt auf kleine dunkle „Objekte“ reagieren, die sich am Himmel bewegen (z. B. On-Off „W3“-Zelle, Abb. 3C,D, unten; Zhang et al., 2012). Während frühere Studien nur etwa 10 bis maximal 20 Ganglienzelltypen unterschieden, geht man heute davon aus, dass es mehrere Dutzend Ganglienzelltypen gibt (Sanes and Masland, 2015).

Morphologisch unterscheiden sich Ganglienzelltypen insbesondere hinsichtlich der IPL-Schicht, in die sie ihre Dendriten entsenden. Die Dendriten einiger Typen verzweigen sich nur innerhalb eines schmalen Bandes in einer spezifischen IPL-Tiefe (*monostratifiziert*), während andere Dendriten ausbilden, die in zwei Bändern enden (*bistratifiziert*) oder eher diffus stratifizieren. Anatomische Studien legten daher schon länger nahe, dass es deutlich mehr als 10 bis 20 Ganglienzelltypen geben muss (Sümbül et al., 2014). Die volle funktionelle Vielfalt der Ganglienzellen demonstrierte kürzlich eine physiologische Studie, die auf Kalzium-Aktivitätsmessungen mittels Zwei-Photonen-Mikroskopie basierte. Dort wurden die Antworten von mehr als 11.000 Zellen auf einen standardisierten Satz an visuellen Reizen aufgezeichnet und mit statistischen Verfahren analysiert (Abb. 3A-C). Die Ergebnisse weisen auf deutlich mehr als 30 Ganglienzelltypen in der Mäuse-netzhaut hin (Baden et al., 2016). Aktuelle anatomische Arbeiten bestätigen das entstehende Bild: Auf der Webseite museum.eyewire.org ist der Stand einer großangelegten Studie zugänglich, deren Ziel es ist, Ganglienzellen basierend auf einem EM-Datensatz zu rekonstruieren und morphologisch zu klassifizieren (Abb. 3D).

Um eine Verbindung zwischen funktionell und anatomisch definierten Zelltypen herzustellen, sind „Verbindungsdaten“ notwendig, beispielsweise lichtmikroskopisch rekonstruierte Zellen, die zuvor physiologisch gemessen wurden. Exemplarisch wurde dies bereits von Baden und Kollegen (Baden et al., 2016) durchgeführt; auf Grund der hohen Anzahl von Typen und der Variabilität zwischen den Exemplaren eines Typs wird für eine genaue Zuordnung aber ein weit größerer Datensatz benötigt. Nützlich könnte hierfür die Kombination von funktioneller Zwei-Photonen-Mikroskopie mit anschließender EM-Rekonstruktion des Gewebes sein (Briggman et al., 2011). Ebenfalls benötigt werden genauere Beschreibungen der Berechnungen, die bestimmte Ganglienzelltypen und ihre Schaltkreise durchführen. Während die Studie von Baden und Kollegen (Baden et al., 2016) einen „Fingerabdruck“ jeder Zelle liefert, ist damit natürlich keineswegs die vollständige Funktion des Zelltyps beschrieben. Für solche Beschreibungen sind in der Regel gezielte Einzelzellmessungen notwendig, die von der zunehmenden Verfügbarkeit genetisch veränderter Mauslinien profitieren, in denen bestimmte Zelltypen oder kleine Gruppen von Zelltypen genetisch markiert sind (z. B. Rousso et al., 2016).

Offen ist auch, ob sich die Anzahl der Ganglienzelltypen aufgrund von weiteren Datentypen, die mit anderen experimentellen Ansätzen generiert werden, weiter erhöht. Anders als für die Bipolarzelle (Abb. 2F), gibt es für die Ganglienzellen bisher keine umfassende Tran-

skriptom-Analyse, also der von den Zellen exprimierten Gene. Zu erwarten ist eine Erhöhung der Typenzahl allerdings eher nur in geringem Umfang, da viele der bereits beschriebenen Typen die geforderte „Mosaikeigenschaft“ von Netzhautzellen erfüllen (siehe z. B. Abb. 3D). Dies schließt nicht die Existenz spärlich verteilter oder nur regional präsen-ter Ganglienzelltypen aus (siehe auch Ausblick). Eine weitere offene Frage ist, ob sich die Ganglienzellen anhand ihrer Projektionsmuster weiter unterteilen lassen. Die Axone der Ganglienzellen projizieren in unterschiedlichste Gehirnareale, in der Maus sind das über 40 (Morin and Studholme, 2014). Im Zebrafisch konnte gezeigt werden, dass sich tatsächlich Zellen mit scheinbar identischer dendritischer Morphologie unterschiedlichen Projektionstypen im Gehirn zuordnen lassen (Robles et al., 2014).

Amakrinzellen

Über die Amakrinzellen ist bisher vergleichsweise wenig bekannt – dabei bilden diese mit mehr als 40 Typen vermutlich die vielfältigste Zellklasse der Retina (Masland, 2012). Ursprünglich dachte man, diese Klasse von Interneuronen besäße keine Axone – „amakrin“ kommt aus dem Griechischen und bedeutet „ohne langen Fortsatz“. Tatsächlich haben die meisten Amakrinzellen keine Axone im klassischen Sinne; ihre Dendriten besitzen sowohl Eingangs- als auch Ausgangssynapsen. Je nach Zelltyp können diese Synapsen räumlich segregiert sein, oder sich auf demselben Dendritenast mischen. Eine Gruppe, die sogenannten polyaxonalen Amakrinzellen, besitzt aber auch echte Axone, und zwar gleich mehrere davon (Lin and Masland, 2006). Trotz der „gemischten“ Funktion der Fortsätze vieler Amakrinzellen sprechen wir der Einfachheit halber im Folgenden von „Dendriten“.

Von wenigen Ausnahmen abgesehen, wirken Amakrinzellen inhibitorisch, das heißt, sie unterdrücken die Aktivität anderer Neurone in der inneren Retina. Je nachdem, welchen hemmenden Neurotransmitter sie ausschütten (Glyzin oder GABA), werden sie grob in „glyzinerge“ und „GABAerge“ Zellen unterteilt. In Säugetieren sind die Dendritenbäume der glyzinerger Zellen meist klein (*narrow-field*), die der GABAergen Zellen eher groß (*wide-field*) – bei anderen Wirbeltieren kann das umgekehrt sein.

Wide-field Amakrinzellen können Signale über weite Distanzen übertragen; die hierzu gehörigen polyaxonalen Typen haben Axone, die mehrere Millimeter lang werden können (Lin and Masland, 2006). *Wide-field* Amakrinzellen sind für die räumlichen Verrechnung von visueller

Information wichtig. Beispielsweise spielen sie eine entscheidende Rolle bei der Entstehung der funktionellen Antwortvielfalt der Bipolarzellen (Eggers and Lukasiewicz, 2011; Franke et al., 2017). Im Gegensatz dazu transportieren *narrow-field* Amakrinzellen Signale vertikal durch die innere Retina, beispielsweise von der On- in die Off-Schicht der IPL oder andersherum (*cross-over inhibition*, Werblin, 2010). Ihre Aktivität hat ebenfalls Einfluss auf die funktionelle Vielfalt der Bipolarzellen: Sie regulieren die Stärke der GABAergen Inhibition, die auf die Bipolarzellen wirkt.

In beiden Gruppen von Amakrinzellen können zahlreiche weitere Zelltypen unterschieden werden (MacNeil and Masland, 1998). Die genaue Funktion der meisten ist allerdings völlig unklar, nicht zuletzt, weil Amakrinzellen auf Grund ihrer Lage in der inneren Retina und ihrer morphologischen Vielfalt bis vor Kurzem experimentell sehr schlecht zugänglich waren. Erst seit einigen Jahren können Amakrinzellen und ihre Funktion z. B. mittels Zwei-Photonen-Messungen (Euler et al., 2002) genauer untersucht werden. Diese Technik erlaubt direkte Messung von Aktivität in den Amakrinzellendriten, die wegen ihrer Doppelfunktion als synaptisches Ein- und Ausgangselement oft die eigentliche Verarbeitungseinheit (*computational unit*) der Zelle darstellen (*dendritic processing*, Euler und Denk, 2001).

Zu den besser untersuchten Amakrinzelltypen gehören die AII- und die A17-Amakrinzellen, die im Zentrum der Verarbeitung von Stäbchenphotorezeptorsignalen stehen (Bloomfield and Dacheux, 2001). Ebenfalls sehr gut untersucht ist die sogenannte *starburst*-Amakrinzelle (SAC), die eine entscheidende Rolle bei der Entstehung der Richtungsselektivität bestimmter Ganglienzellen spielt (Borst and Euler, 2011). Diese Ganglienzellen antworten am stärksten, wenn sich ein bewegter Reiz in einer bestimmten Richtung durch ihr rezeptives Feld bewegt, aber kaum, wenn die Bewegungsrichtung umgekehrt ist („Null-Richtung“). Diese Berechnung findet hauptsächlich in den vorgeschalteten SACs statt, und dort lokal in deren sternförmig angeordneten Dendritenästen: Jeder dieser Dendriten wird aktiv und schüttet GABA aus, wenn sich ein Reiz vom Zellkörper der SAC in Richtung Dendritenspitze bewegt (Euler et al., 2002). SACs sind asymmetrisch mit den richtungsselektiven Ganglienzellen verbunden (Briggman et al., 2011) und definieren damit deren Null-Richtung: SACs legen quasi ein Veto ein, d. h. hemmen die Aktivität, wenn sich ein Reiz in der „falschen“ Richtung über die Ganglienzelle bewegt. An der eigentlichen Richtungsberechnung in den SAC-Dendriten sind wahrscheinlich eine Reihe von Mechanismen beteiligt, darunter aktive Membrankanäle (Hausselt et al., 2007, die wechselseitige Hemmung im

SAC-Netzwerk (Ding et al., 2016) und möglicherweise auch zeitliche Differenzen im Bipolarzelleingang (Kim et al., 2014; Greene et al., 2016). Es gibt sogar Hinweise darauf, dass die SACs unterschiedlicher Säugerarten unterschiedliche Mechanismen implementieren (Ding et al., 2016).

Eine Besonderheit der Amakrinzellen ist, dass viele einen zweiten Neurotransmitter ausschütten, wie z. B. Dopamin oder verschiedene Neuropeptide. Hier kommt es zu der etwas bizarren Situation, dass eine Amakrinzelle sowohl einen inhibitorischen als auch einen exzitatorischen Transmitter verwendet – so z. B. bei den SACs (siehe oben) GABA und Acetylcholin oder bei den sogenannten vGluT3-Amakrinzellen Glyzin und Glutamat (Haverkamp and Wässle, 2004). Neuere Arbeiten an vGluT3-Amakrinzellen illustrieren, wie spezifisch und lokal Amakrinzellen in das Netzwerk der inneren Retina eingreifen können (Lee et al., 2014, 2015; Tien et al., 2016): Die Zellen stratifizieren in der Mitte der IPL und erhalten so synaptische Eingänge von On- und Off-Bipolarzellen. Sie sind an mindestens vier verschiedenen Schaltkreisen beteiligt: Sie hemmen mittels Glyzin Ganglienzellen, die bei homogenen Reizen antworten (*uniformity detectors*), und erregen mittels Glutamat drei andere Ganglienzelltypen, darunter die oben erwähnten richtungsselektiven Ganglienzellen.

Alle bisher genauer untersuchten Amakrinzellen spielten sehr spezifische Rollen in einem oder sogar mehreren Schaltkreisen. Ob das auch für die übrigen ungefähr 30 Typen gilt, ist unklar, auch da systematische, breit angelegte Studien wie die zu den Bipolar- und Ganglienzellen bisher fehlen. Da es aber eher unwahrscheinlich ist, dass die bisher 5 bis 10 untersuchten Typen zufällig die „interessantesten“ sind, erwarten wir in Bezug auf die funktionelle Vielfalt von Amakrinzellen viele spannende Erkenntnisse. Fortschritte im Bereich der Einzelzelltranskriptomik und der Anatomie auf der Basis großer EM-Datensätze lassen darauf hoffen, dass es bald möglich sein wird, auch diese schwer zu erfassende Zellklasse der Retina besser zu verstehen. Essenziell wird hier das Verständnis der Konnektivität sein, da die synaptischen Netzwerke, die Amakrinzellen mit Bipolar- und Ganglienzellen aber vor allem auch miteinander bilden, sehr komplex sein können.

Ausblick

Ungefähr einmal jede Dekade wird die Retina für „gelöst“ erklärt. Dieser Eindruck kommt vielleicht dadurch zustande, dass tatsächlich viel über das Modellsystem Retina bekannt ist, und es daher erscheint, als ob nun „nur

noch“ die Detailfragen ergänzt werden müssten. Aber gerade die Dichte des Wissens über die Netzhaut ermöglicht Fragen – wie z. B. nach generellen Prinzipien sensorischer Signalverarbeitung – in einer Tiefe anzugehen, die so in nur wenigen anderen Systemen möglich ist. Ein Beispiel ist hier der Stäbchenschaltkreis (Bloomfield and Dacheux, 2001), dessen Verschaltung und Funktion so umfassend beschrieben wurde, dass sich u. a. die Rolle molekularer Netzwerke in Zellkompartimenten (Grimes et al., 2010) auf die Gesamtfunktion des Stäbchen-Sehens im physiologischen Kontext untersuchen lassen. In anderen Worten, nur in einem grundsätzlichen „verstandenen“ System lassen sich die Prinzipien neuronaler Berechnungen auf zellulärer Ebene und im Kontext des lokalen Netzwerks im Detail verstehen. Verliert man die Besonderheiten der Netzhaut nicht aus dem Auge – wie z. B. die räumlichen Gegebenheiten, die ein vergleichsweise dünnes und transparentes Gewebe erfordern, oder das wahrscheinliche Fehlen von „echter“ synaptischer Plastizität zumindest im erwachsenen Zustand – so bietet sich die Retina in vielen Aspekten durchaus als ausgezeichnete „Blaupause“ für Schaltkreise und Berechnungen in anderen, komplexeren Teilen des Gehirns an.

Eine Frage, die bei der Retina eingehender untersucht ist als in den meisten anderen Systemen vergleichbarer Komplexität, ist die nach Zelltypen bzw. -klassen. Wie wir oben ausführlich diskutierten, findet derzeit durch neue technische Möglichkeiten eine interessante Entwicklung statt: So rückt auf der einen Seite eine komplette Aufstellung der „Bauteile“ eines Systems, einschließlich ihrer spezifischen Eigenschaften und Konnektivität, in greifbarer Nähe; auf der anderen Seite häufen sich die Fälle, bei denen die Typdefinition verschwimmt. Ein Beispiel ist hier die sogenannte JAM-B-Ganglienzelle (Kim et al., 2008). Ihre auffälligste morphologische Eigenschaft ist, dass ihre Dendriten in Bezug auf den Zellkörper in der dorsalen Retinahälfte asymmetrisch nach „unten“ in Richtung ventrale Retina deuten. Diese Asymmetrie verschwindet, je weiter ventral die Zellen lokalisiert sind. Funktionelle Arbeiten zeigen, dass die JAM-B-Zellen in der dorsalen Retina (schwach) richtungsselektiv antworten (Kim et al., 2008), während ihre Gegenstücke in der ventralen Retinahälfte dies kaum tun, sondern eher antagonistisch auf farbige Lichtreize reagieren (Joesch and Meister, 2016). Man geht davon aus, dass die JAM-B-Zellen genetisch einen Typ darstellen, der aber je nach Kontext (dorsal: asymmetrische Dendriten; ventral: starke Expression des blauen Sehpigments in den Zapfen) anders antwortet. Ob hier derselbe Typ von Ganglienzelle tatsächlich diese unterschiedliche Informationen aus dem oberen und unteren Gesichtsfeld der Maus an das Gehirn liefert, ist noch unklar. Allerdings

häufen sich die Hinweise dafür, dass auch weniger visuell orientierte Tiere wie Mäuse funktionell spezialisierte Netzhautbereiche besitzen (Baden et al., 2013; Bleckert et al., 2014).

Auch in Bezug auf die Amakrinzellen sind sicherlich noch Überraschungen zu erwarten; zum einen wegen ihrer morphologischen Vielfalt und der Tatsache, dass bisher jeder genauer untersuchte Amakrinzelltyp eine andere, sehr spezielle Funktion ausführt. Zum anderen, da Amakrinzellen je nach Kontext (z. B. Umgebungshelligkeit) sogar zwischen mehreren Funktionen hin- und herschalten können. Hier ist vor allem die AII-Amakrinzelle zu nennen, die bei schwachem Licht zentraler Knotenpunkt im primären Schaltkreis für Stäbchensignale ist (Bloomfield and Dacheux, 2001), und bei hellem Licht Teil eines Schaltkreises, der spezifisch auf sich nähernde, dunkle Objekte reagiert (looming detector, Münch et al., 2009).

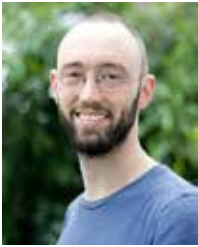
Zusammengefasst haben wir einen Überblick über Fortschritte im Bereich der Klassifikation der Zelltypen der Netzhaut gegeben und mögliche Richtungen aufgezeigt, in denen weitere Innovationen und spannende Ergebnisse zu erwarten sind.

Literatur

- Baden T., Berens P., Franke K., Román Rosón M., Bethge M., Euler T. (2016). The functional diversity of retinal ganglion cells in the mouse. *Nature* 529:345–350.
- Baden T., Schubert T., Chang L., Wei T., Zaichuk M., Wissinger B., Euler T. (2013). A tale of two retinal domains: near-optimal sampling of achromatic contrasts in natural scenes through asymmetric photoreceptor distribution. *Neuron* 80:1206–1217.
- Behrens C., Schubert T., Haverkamp S., Euler T. (2016). Connectivity map of bipolar cells and photoreceptors in the mouse retina. *eLife* doi: 10.7554/eLife.20041.
- Bleckert A., Schwartz GW, Turner MH, Rieke F., Wong ROL (2014). Visual space is represented by nonmatching topographies of distinct mouse retinal ganglion cell types. *Curr Biol* 24:310–315.
- Bloomfield SA, Dacheux RF (2001). Rod vision: Pathways and processing in the mammalian retina. *Prog Retin Eye Res* 20:351–384.
- Borst A., Euler T. (2011). Seeing things in motion: models, circuits, and mechanisms. *Neuron* 71:974–994.
- Briggman KL, Helmstaedter M., Denk W. (2011). Wiring specificity in the direction-selectivity circuit of the retina. *Nature* 471:183–188.
- Della Santina L., Kuo SP, Yoshimatsu T., Okawa H., Suzuki SC, Hoon M., Tsuboyama K., Rieke F., Wong ROL (2016). Glutamatergic Monopolar Interneurons Provide a Novel Pathway of Excitation in the Mouse Retina. *Curr Biol* 26(15):2070–2077.
- Ding H., Smith RG, Poleg-Polsky A., Diamond JS, Briggman KL (2016). Species-specific wiring for direction selectivity in the mammalian retina. *Nature* 535:105–110.

- Eggers ED, Lukasiewicz PD (2011). Multiple pathways of inhibition shape bipolar cell responses in the retina. *Vis Neurosci* 28:95–108.
- Euler T., Denk W. (2001). Dendritic processing. *Curr Opin Neurobiol* 11:415–422.
- Euler T., Detwiler PB, Denk W. (2002). Directionally selective calcium signals in dendrites of starburst amacrine cells. *Nature* 418:845–852.
- Euler T., Haverkamp S., Schubert T., Baden T. (2014). Retinal bipolar cells: elementary building blocks of vision. *Nat Rev Neurosci* 15:507–519.
- Franke K., Berens P., Schubert T., Bethge M., Euler T., Baden T. (2017). Balanced excitation and inhibition decorrelates visual feature representation in the mammalian inner retina. *Nature* 542:439–444.
- Ghosh KK, Bujan S., Haverkamp S., Feigenspan A., Wässle H. (2004). Types of Bipolar Cells in the Mouse Retina. *J Comp Neurol* 469:70–82.
- Gollisch T., Meister M. (2010). Eye smarter than scientists believed: neural computations in circuits of the retina. *Neuron* 65:150–164.
- Greene MJ, Kim JS, Seung HS (2016). Analogous Convergence of Sustained and Transient Inputs in Parallel On and Off Pathways for Retinal Motion Computation. *Cell Rep*:1892–1900.
- Grimes WN, Zhang J., Graydon CW, Kachar B., Diamond JS (2010). Retinal Parallel Processors: More than 100 Independent Microcircuits Operate within a Single Interneuron. *Neuron* 65:873–885.
- Hausselet SE, Euler T., Detwiler PB, Denk W. (2007). A Dendrite-Autonomous Mechanism for Direction Selectivity in Retinal Starburst Amacrine Cells. *PLoS Biol* 5:e185.
- Haverkamp S., Wässle H. (2004). Characterization of an amacrine cell type of the mammalian retina immunoreactive for vesicular glutamate transporter 3. *J Comp Neurol* 468:251–263.
- Helmstaedter M., Briggman KL, Turaga SC, Jain V., Seung HS, Denk W. (2013). Connectomic reconstruction of the inner plexiform layer in the mouse retina. *Nature* 500:168–174.
- Joesch M., Meister M. (2016). A neuronal circuit for colour vision based on rod–cone opponency. *Nature*:1–15.
- Kim I-J, Zhang Y., Yamagata M., Meister M., Sanes JR (2008). Molecular identification of a retinal cell type that responds to upward motion. *Nature* 452:478–482.
- Kim JS, Greene MJ, Zlateski A., Lee K., Richardson M., Turaga SC, Purcaro M., Balkam M., Robinson A., Behabadi BF, Campos M., Denk W., Seung HS (2014). Space-time wiring specificity supports direction selectivity in the retina. *Nature* 509:331–336.
- Kolb H., Marshak DW (2003). The midget pathway of the primate retina. *Doc Ophthalmology* 106:67–81.
- Lee S., Chen L., Chen M., Ye M., Seal RP, Zhou ZJ (2014). An Unconventional Glutamatergic Circuit in the Retina Formed by vGluT3 Amacrine Cells. *Neuron* 84:708–715.
- Lee S., Zhang Y., Chen M., Zhou ZJ (2015). Segregated Glycine-Glutamate Co-transmission from vGluT3 Amacrine Cells to Contrast-Suppressed and Contrast-Enhanced Retinal Circuits. *Neuron* 90:27–34.
- Lin B., Masland RH (2006). Populations of wide-field amacrine cells in the mouse retina. *J Comp Neurol* 499:797–809.
- MacNeil MA, Masland RH (1998). Extreme diversity among amacrine cells: Implications for function. *Neuron* 20:971–982.
- Macosko EZ, Basu A., Satija R., Nemes J., Shekhar K., Goldman M., Tirosh I., Bialas AR, Kamitaki N., Martersteck EM, Trombetta JJ, Weitz DA, Sanes JR, Shalek AK, Regev A., McCarroll SA (2015). Highly Parallel Genome-wide Expression Profiling of Individual Cells Using Nanoliter Droplets. *Cell* 161:1202–1214.
- Masland RH (2012). The Neuronal Organization of the Retina. *Neuron* 76:266–280.
- Mataruga A., Kremmer E., Müller F. (2007). Type 3a and type 3b OFF cone bipolar cells provide for the alternative rod pathway in the mouse retina. *J Comp Neurol* 502:1123–1137.
- Morin LP, Studholme KM (2014). Retinofugal projections in the mouse. *J Comp Neurol* 522:3733–3753.
- Münch TA, da Silveira RA, Siebert S., Viney TJ, Awatramani GB, Roska B. (2009). Approach sensitivity in the retina processed by a multifunctional neural circuit. *Nat Neurosci* 12:1308–1316.
- Pang J-J, Gao F., Wu SM (2012). Ionotropic glutamate receptors mediate OFF responses in light-adapted ON bipolar cells. *Vision Res* 68:48–58.
- Robles E., Laurell E., Baier H. (2014). The retinal projectome reveals brain-area-specific visual representations generated by ganglion cell diversity. *Curr Biol* 24:2085–2096.
- Rousso DLL, Qiao M., Kagan RDD, Yamagata M., Palmiter RDD, Sanes JRR (2016). Two Pairs of ON and OFF Retinal Ganglion Cells Are Defined by Intersectoral Patterns of Transcription Factor Expression. *Cell Rep*:1–15.
- Sanes JR, Masland RH (2015). The Types of Retinal Ganglion Cells: Current Status and Implications for Neuronal Classification. *Annu Rev Neurosci* 38:221–246.
- Seung HS, Sümbül U. (2014). Neuronal Cell Types and Connectivity: Lessons from the Retina. *Neuron* 83:1262–1272.
- Shekhar K., Lapan SW, Whitney IE, Tran NM, Macosko EZ, Kowalczyk M., Adiconis X., Levin JZ, Nemes J., Goldman M., McCarroll SA, Cepko CL, Regev A., Sanes JR (2016). Comprehensive Classification of Retinal Bipolar Neurons by Single-Cell Transcriptomics. *Cell* 166:1308–1323.e30.
- Sümbül U., Song S., McCulloch K., Becker M., Lin B., Sanes JR, Masland RH, Seung HS, Sumbul U. (2014). A genetic and computational approach to structurally classify neuronal types. *Nat Commun* 5:3512.
- Tartuferi F. (1887). Sull'anatomia della retina. *Int Monatschrift für Anat und Physiol*:421–441.
- Tien N-W, Kim T., Kerschensteiner D. (2016). Target-Specific Glycinergic Transmission from vGluT3-Expressing Amacrine Cells Shapes Suppressive Contrast Responses in the Retina. *Cell Rep* 15:1369–1375.
- van Wyk M., Wässle H., Taylor WR (2009). Receptive field properties of ON- and OFF-ganglion cells in the mouse retina. *Vis Neurosci* 26:297–308.
- Wässle H., Puller C., Müller F., Haverkamp S. (2009). Cone contacts, mosaics, and territories of bipolar cells in the mouse retina. *J Neurosci* 29:106–117.
- Werblin FS (2010). Six different roles for crossover inhibition in the retina: correcting the nonlinearities of synaptic transmission. *Vis Neurosci* 27:1–8.
- Zhang Y., Kim I-J, Sanes JR, Meister M. (2012). The most numerous ganglion cell type of the mouse retina is a selective feature detector. *Proc. Natl. Acad. Sci. U.S.A.* 109:E2391-8.

Autoreninformationen



Philipp Berens
 Forschungsinstitut für Augenheilkunde /
 Bernstein Center for Computational
 Neuroscience / Centrum für Integrative
 Neurowissenschaften
 Otfried-Müller-Str. 25
 72076 Tübingen
 Tel: +49-7071-2988833
 Mail: philipp.berens@uni-tuebingen.de

Philipp Berens ist Gruppenleiter für „Neural Data Science for Vision Research“ am Forschungsinstitut für Augenheilkunde der Universität Tübingen und ist mit dem Bernstein Zentrum für Computational Neuroscience und dem Centrum für Integrative Neurowissenschaften der Universität Tübingen affiliert. Er promovierte am Max-Planck-Institut für Biologische Kybernetik in Tübingen und am Baylor College of Medicine in Houston. Er war Postdoktorand am Bernstein Zentrum für Computational Neuroscience in Tübingen.



Thomas Euler
 Forschungsinstitut für Augenheilkunde /
 Bernstein Center for Computational
 Neuroscience / Centrum für Integrative
 Neurowissenschaften
 Otfried-Müller-Str. 25
 72076 Tübingen
 Tel: +49-7071-2985028
 Mail: thomas.euler@uni-tuebingen.de

Thomas Euler ist seit 2009 Professor für „Ophthalmic Research“ am Forschungsinstitut für Augenheilkunde und am Centrum für Integrative Neurowissenschaften (CIN) der Universität Tübingen und ist mit dem Bernstein Zentrum für Computational Neuroscience affiliert. Er promovierte an der Universität in Mainz und am Max-Planck-Institut für Hirnforschung in Frankfurt, war Postdoktorand am Massachusetts General Hospital / Harvard Medical School in Boston, USA, und am Max-Planck-Institut für Medizinische Forschung in Heidelberg, wo er später Gruppenleiter wurde.

Philipp Berens* and Thomas Euler*

Neuronal Diversity In The Retina

DOI 10.1515/nf-2016-A055

Abstract: The retina in the eye performs complex computations, to transmit only behaviourally relevant information about our visual environment to the brain. These computations are implemented by numerous different cell types that form complex circuits. New experimental and computational methods make it possible to study the cellular diversity of the retina in detail – the goal of obtaining a complete list of all the cell types in the retina and, thus, its “building blocks”, is within reach. We review the current state of this endeavour and highlight possible directions for future research.

Keywords: Retina, Eye, Cell Types, Networks, Neural circuits

Introduction

The retina is a thin sheet of neural tissue which lines the back of the eye. Despite its superficial simplicity, the retina is a complex structure, transforming patterns of light into nerve signals and initiating visual processing. These light signals are not merely transmitted to the brain, but undergo considerable processing to isolate and enhance stimulus features – in stark contrast to a photo camera, which simply captures the brightness of the pixels in an image.

The retina performs these computations on neural hardware consisting of five classes of neurons (Fig. 1). Photoreceptors are light-sensitive cells in the outer retina. They transform light of particular wavelengths into electrochemical signals and forward these to the bipolar cells, which form the link between the outer and the inner retina. Bipolar cells contact retinal ganglion cells, which

send the signal via their axons to the brain. This “vertical” pathway is modulated by lateral connections with horizontal cells and amacrine cells in the inner and outer retina, respectively. As we discuss below, amacrine cells in particular play an important though so far little understood role in retinal visual processing.

The basic structure of the retina appears to be comparatively simple – complexity arises from the fact that each of the five cell classes consists of up to several dozens of cell types, which interact in many different ways. There are, for example, four types of photoreceptors in humans, and three in mice. The cell types belonging to the same class share a particular position in the circuitry, but can differ substantially in their morphology, physiology, genetic profile and in their connections with other cells. The number of cell types increases through subsequent stages of processing – only few types of photoreceptors and horizontal cells are followed by more than a dozen bipolar cells and yet more amacrine and ganglion cells. This sequence suggests that the large increase in the number of types reflects the increasing divergence of signal processing pathways.

What is a cell type?

The retina, much like the cortex, is an incredibly complex structure and in order to understand it we must decompose it into its constituent parts – the cell types from which its circuitry is built. Once cell types are identified and described, one can begin exploring their interaction and contribution to the neural circuits. From this should emerge a more integrated understanding of the principles underlying the retinal system and its contribution to visual processing.

So far we have relied on the reader’s intuitive notion of a “type”, but this concept benefits from clear definition. In general, we refer to a group of cells as a type if they share particular features with respect to their morphology, function, physiology and genetics, in particular when these features distinguish them from other cells (Seung and Sümbül, 2014). We typically assume that cell types are discrete, such that they possess a robust set of common properties. A good example is the class of photoreceptors. Cone and rod photoreceptors have the same basic function (the transduction of light into electrochemical signals)

*Corresponding authors: Philipp Berens, Institute for Ophthalmic Research/Bernstein Center for Computational Neuroscience/Center for Integrative Neuroscience, University of Tübingen, 72076 Tübingen, Germany, Tel: +49-7071-2988833, Mail: philipp.berens@uni-tuebingen.de

Thomas Euler, Institute for Ophthalmic Research/Bernstein Center for Computational Neuroscience/Center for Integrative Neuroscience, University of Tübingen, 72076 Tübingen, Germany, Tel: +49-7071-2985028, Mail: thomas.euler@uni-tuebingen.de

and a similar structure (an inner and outer segment, a cell body and a synaptic terminal) – but they differ dramatically with respect to their light sensitivity. While the different types of cones cannot be differentiated anatomically, they show substantial differences in the wavelengths of light which drive their activity.

Ideally, cell types should be defined with respect to each of these criteria alone, although a degree of variation within a single type is permissible. For example, size and form of the dendritic arbours of ganglion cells are a function of their location on the retina. This is true for the mouse (Bleckert et al., 2014; Sümbül et al., 2014), but is even more pronounced in primates – the so-called “midget” ganglion cell in the fovea only has a single dendrite contacting via a single bipolar cell a single cone photoreceptor, whereas midget cells located in the periphery feature elaborate dendritic arbors with multiple bipolar cells each contacting several cones (Kolb and Marshak, 2003). Nevertheless, we speak of a single type. In addition, it is unclear whether connectivity is a type-defining criterion and if cells of one type can, in principle, show substantially different connectivity and projection patterns. Retinal ganglion cells are a prominent example. If two ganglion cell types differ only in their projection targets in the brain (Robles et al., 2014), should they be considered two independent types?

New experimental methods make it possible to study the different properties of cell types in detail. Single-cell transcriptomics allows us to measure with high accuracy which genes are expressed in individual cells (Macosko et al., 2015; Shekhar et al., 2016), while high-resolution electron microscopy (EM) enables the reconstruction of all cells in a piece of tissue (Helmstaedter et al., 2013). In combination with synthetic and genetic activity indicators, two-photon microscopy makes large scale functional studies in intact tissue possible (Baden et al., 2016; Franke et al., 2017).

Our understanding of retinal cell types has advanced considerably in recent years, not least because of these experimental advances, which allow large, quantitatively precise datasets to be collected; in addition, techniques from machine learning facilitate the processing of such large and complex datasets in a semi-automated way. The retina is particularly well suited to study the principle questions of cell type classification (Seung and Sümbül, 2014). Not only is the tissue comparably accessible for experimental investigation, it also possesses a clearly layered structure (Fig. 1). Helpfully, there is a clear, testable criterion: it is thought that each cell type covers the retina in a complete mosaic. The current success of this research program can nicely be illustrated in the bipolar cells of the

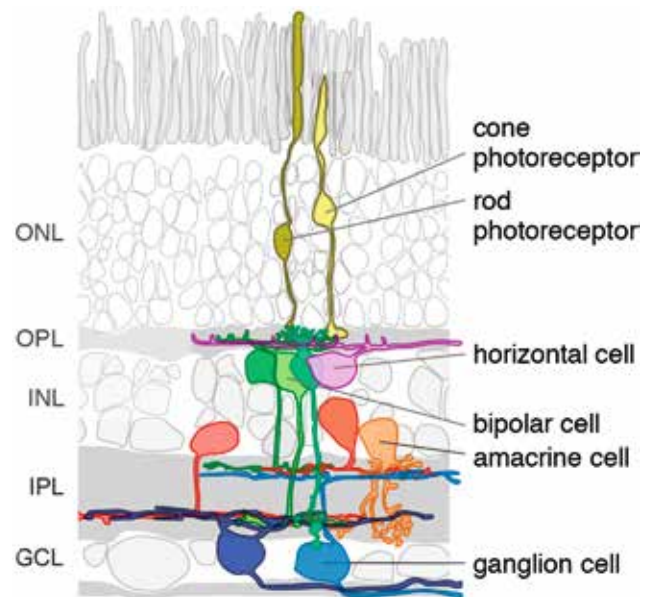


Fig. 1: Schematic of the retina, vertical section. Two plexiform layers with synaptic connections (OPL, outer plexiform layer; IPL, inner plexiform layer) separate three cellular layers, the inner and the outer nuclear layer (INL, ONL) and the ganglion cell layer (GCL). Cone and rod photoreceptors (yellow) send light signals to the dendrites of the bipolar cells (green), which form synapses with the dendrites of the ganglion cells (blue). Their axons form the optic nerve. Horizontal cells (purple) and amacrine cells (orange-red) modulate the signals of bipolar and ganglion cells in the OPL and the IPL, respectively.

mouse, where the current classification leads to 14 types with complete mosaics.

Bipolar Cells

In mammals, bipolar cells form the third most diverse cell class in the retina, after amacrine and ganglion cells. In his seminal work “The Structure of the Mammalian Retina”, Santiago Ramón y Cajal drew bipolar cells with their characteristic morphological features, projecting dendrites in one direction, and an axon in the opposite. The term “bipolar cell”, though, dates back to a student of Golgi called Tartuferi (Tartuferi, 1887). Today, the classification of mouse bipolar cells can be considered complete at a count of 14 types, and classification in other mammalian model systems like rabbit, ground squirrel and macaque is very advanced (for an overview and discussion see Euler et al., 2014).

Typically, the first distinguishing feature of bipolar cells is whether they contact mostly cones or mostly rods (Fig. 2A). The latter bipolar cells form a single homoge-

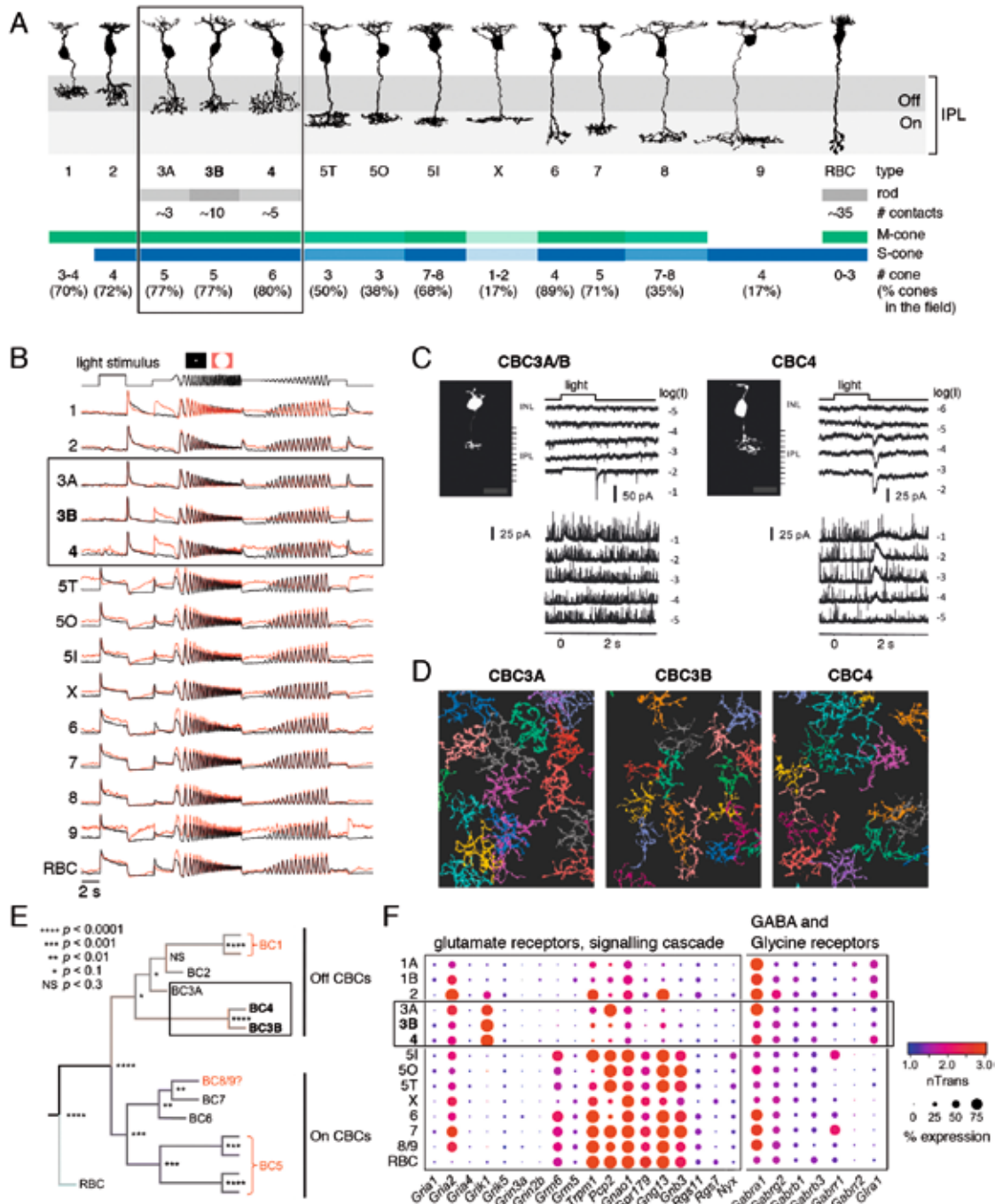


Fig. 2: Overview of the bipolar cells of the mouse retina and their respective morphological, functional and genetic properties. For illustration, Off-cone-BC (CBC) types 3A, 3B and 4 are highlighted (frame). **A:** Morphology of 14 BC types (in vertical section) and number/density of their synaptic contacts to rod and cone photoreceptors; the latter come in two spectral types in mice (green/blue) (IPL, inner plexiform layer; RBC, rod bipolar cell). **B:** Superimposed glutamate responses of bipolar cell types to small (black) and large (red) light stimuli; the light intensity of the stimulus is shown above the responses. **C:** Examples for electrical single-cell recordings of CBC3A/B (left) and CBC4 (right); in addition to the filled cells, light-induced currents at different light levels are shown. By clamping the membrane potential of the cell (voltage-clamp) to certain voltages, excitatory (top) and inhibitory (bottom) synaptic currents can be isolated. **D:** Distribution of axon terminal systems of CBC3A, 3B and 4 in top view. Mosaics have gaps, as the dataset has not been completely reconstructed. **E:** Genetic relationships between BC types illustrated as a dendrogram. The distance to the nearest branch point is a measure of genetic similarity between types. **F:** Comparison of gene expression patterns for genes important in synaptic transmission, including receptors for glutamate, GABA and glycine. Modified figures with permission taken from (Behrens et al., 2016) (A), (Franke et al., 2017) (B); (Pang et al., 2012) (C); (Kim et al., 2014) (D), see also museum.eyewire.org; and (Shekhar et al., 2016) (E, F).

nous type, the rod bipolar cell (RBC). Cone bipolar cells (CBCs) can be separated further into On- and Off-CBCs: On-CBCs (as well as RBCs) depolarize to light increments, while Off-CBCs depolarize to light decrements (Fig. 2B, C). Today we distinguish five Off-CBC types and eight On-CBC types. Note, however, that the labels “On” and “Off” are a simplification that holds only for very simple light stimuli, and that responses to more complex stimuli can in fact be of the opposite polarity.

Besides response polarity, CBCs also differ in their morphology. Off-CBCs send their axons into the upper layers of the primary synaptic region of the retina, the inner plexiform layer (IPL; Fig. 2A,D). By contrast, axons of On-CBCs end in the lowest IPL layers. Further distinctions can be made according to the morphology of the cells in a straightforward way. For example, Off-CBC types 1 and 2 can be easily distinguished from types 3A/3B and 4, as their axons terminate deeper in the IPL (Fig. 2A). Other distinctions are more subtle. For example, types 3A, 3B and 4 send their axons to a very similar depth in the IPL, such that classification of single examples based on morphologies is very difficult. Eventually, these types were separated based on specific immunohistochemical markers (Mataruga et al., 2007). This classification was recently confirmed using single cell transcriptomics (Shekhar et al., 2016) and with a large set of reconstructed bipolar cells from EM-data, it was possible to find a robust anatomical correlate of these splits (Kim et al., 2014). Importantly, all three types (3A, 3B and 4) form complete mosaics (Fig. 2D).

As it is difficult to distinguish bipolar cell types with similar morphology, it is not surprising that the number of bipolar cell types has gone up in recent years due to the availability of new experimental techniques – only a decade or so ago, mere nine types had been described (Ghosh et al., 2004). Advances were first made through new immunohistochemical markers (see above and Wässle et al., 2009) and EM-based analysis, which were used to completely classify the On-CBC types in the middle of the IPL into types 5T, 5O, 5I and X (Helmstaedter et al., 2013; Greene et al., 2016).

Recently, functional as well as genetic „fingerprints“ for all 14 BC types in the mouse were identified (Franke et al., 2017; Shekhar et al., 2016) (Fig. 2B and 2E,F, respectively) and their connectivity with photoreceptors was described in detail (Behrens et al., 2016). Neither transcriptome data nor functional measurements indicate that bipolar cell types need to be split further. This also fits with the “mosaic criterion” for cell types in the retina, as any further distinction would create sparse cell types which are not dense enough to cover the retina’s surface.

Interestingly, the functional properties of bipolar cells seem less determined by their dendritic input, but rather by inhibitory amacrine cell input they receive at their axon terminal system. Recently, it was demonstrated that all On- and Off-CBCs respond very similarly to small, localized light stimuli, but strongly differ with regards to their response properties when large light stimuli are used (Franke et al., 2017). This decorrelation is caused by lateral antagonistic interactions between bipolar and amacrine cells, although interactions between amacrine cells also play a major role (see below). The influence of amacrine cells is so strong that it can even make bipolar cells respond (with opposite polarity) to light stimuli without dendritic input.

In addition to bipolar cells with classical morphology, recent studies have presented several peculiarities that do not fit the contemporary understanding of retinal cell classes. For example, there is a cell type in the mouse retina that exhibits the genetic profile of a bipolar cell as well as ribbon synapses, which also are typical for bipolar cells. In the adult animal, however, this cell type does not have dendrites and might more accurately be called a “monopolar” neuron (Della Santina et al., 2016; Shekhar et al., 2016). The terminal system of this glutamatergic monopolar interneuron (GluMI) has some resemblance to type 1 and type 2 CBCs. Not quite as extreme is the recently discovered X-type CBC (Helmstaedter et al., 2013), which, in contrast to its more “traditional” colleagues, contacts only a small proportion of the cone photoreceptors within the reach of its dendritic arbour (Behrens et al., 2016).

Ganglion Cells

Similar advances could also be achieved in classifying ganglion cells, although this cannot yet be considered complete. Similarly to bipolar cells, ganglion cells were classically divided by their response to light on- and/or offset, into On-, Off- and On-Off types. At the same time, many types of ganglion cells also show more complex response patterns (see also Gollisch and Meister, 2010). For example, one type responds quickly and vigorously to any luminance change in its receptive field (called Off alpha transient, see Fig. 3C,D, top; van Wyk et al., 2009), while another type prefers small dark objects moving in the sky (On-Off „W3“, Fig. 3C,D, bottom; Zhang et al., 2012). While early studies identified between 10 and 20 types of ganglion cell, today it is generally agreed that there are well over 30 types (Sanes and Masland, 2015).

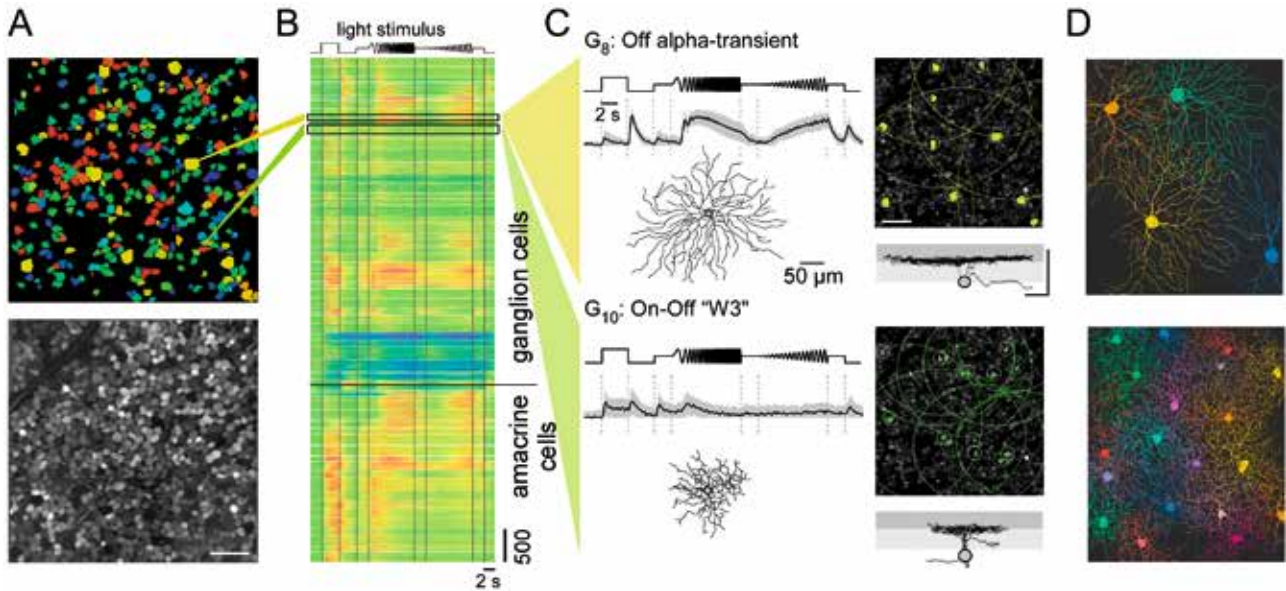


Fig. 3: Functional and morphological characterization of retinal ganglion cells in the mouse. **A:** Ganglion cell layer of a mouse retina in top view: the colours indicate different functionally defined ganglion cell types (top). Below, the same region of the retina is shown as seen in the two-photon microscope, when cells have been “stained” with a fluorescent activity indicator. **B:** Light responses of more than 11,000 cells; each block indicates a ganglion cell type (red: high activity, blue: low activity). The ganglion cell layer includes also somata of amacrine cells, making up for about 1/3 of the total number of cells. **C:** Light responses (top left), soma distribution (top right) as well as morphology in top view (bottom left) and vertical section (bottom right) of two types of ganglion cell: transient Off alpha cells respond to any contrast change in their receptive field, while On-Off “W3” cells prefer small dark objects moving in the upper visual field. **D:** Mosaic of the two ganglion cell types (from C) in top view. The gaps at the borders are caused by cells with the cell body outside of the reconstructed piece of tissue. Modified figures in A-C with permission from (Baden et al., 2016); Figure in D from museum.eyewire.org with permission from S. Seung).

From a morphological point of view, ganglion cell types predominantly differ with respect to the IPL level in which their dendrites stratify. The dendrites of some types only ramify in a narrow band of the IPL (*monostratified*), while others form dendrites stratifying in two bands (*bistratified*) or diffusely. For this reason, anatomical studies have suggested that there should be more than 10 to 20 ganglion cell types (Sümbül et al., 2014). The full functional diversity of retinal ganglion cell types was recently demonstrated in a physiological study based on calcium imaging with two-photon microscopy. The responses of more than 11,000 cells to a standardized set of visual stimuli were recorded and then analysed with statistical methods. The results indicate that there are substantially more than 30 ganglion cell types in the mouse retina (Baden et al., 2016). Current anatomical studies confirm this emerging picture. On the website museum.eyewire.org one can explore the current state of a large-scale anatomical study which aims to reconstruct and classify ganglion cells from an EM data set (Fig. 3D).

To integrate functional and anatomical cell types, we need data where both kinds of information are available, perhaps with cells reconstructed through light microscopy

that have additionally been studied physiologically. This has been done by Baden et al. (2016) for a few exemplary types; but due to the considerable diversity and the variability between each example within a single type much more data are required to achieve a one-to-one mapping. A combination of functional two-photon imaging with subsequent EM-reconstruction of the tissue could be useful in this regard (Briggman et al., 2011). Similarly desirable is a precise characterization of the computations performed by specific ganglion cell types within their circuits – while the study of Baden and co-workers (2016) provided a “fingerprint” for each cell, this is only a coarse and incomplete description of the function of each type. For such studies, targeted single-cell physiology will probably be necessary, which could profit from the increasing availability of transgenic mouse lines in which certain types or small groups of types are genetically labelled (Rouso et al., 2016).

It is also an open question whether the number of ganglion cell types will increase further based on additional data modalities. For example, there has not yet been an exhaustive study based on single-cell transcriptomics. However, we expect the number of types to increase only

slightly, as many of the reported types match the criteria of forming a mosaic. This does not preclude the existence of sparsely distributed or regionally specialized cell types (see also Outlook). Finally, it is unclear if ganglion cells can be further divided based on their projection patterns. Axons of ganglion cells project to widely differing brain areas, with more than 40 of such target area in the mouse (Morin and Studholme, 2014). It has been shown that in the zebrafish, ganglion cells with apparently identical dendritic morphology could be assigned to different projection types in the brain (Robles et al., 2014).

Amacrine Cells

Comparatively little is known about amacrine cells, although with more than 40 cell types, they likely form the most diverse class of cells in the retina (Masland, 2012). Originally, scientists believed that this class of interneurons would not have axons – the name has etymological roots in ancient Greek, where “amakrin” means “without long fibre”. Indeed, most amacrine cell types do not have an axon in the classical sense. Their dendrites receive input as well as make output synapses. Depending on the cell type, these can be spatially segregated or mixed on the same dendritic branch. One curious group, the polyaxonal amacrine cells, in fact possesses multiple axons (Lin and Masland, 2006). For simplicity, we will refer to the processes of amacrine cells as “dendrites”.

Barring a few exceptions, amacrine cells are inhibitory; they suppress the activity of other neurons in the inner retina. Depending on their neurotransmitter (glycine or GABA), they are roughly divided into “glycinergic” and “GABAergic” cells. In mammals, the dendritic trees of glycinergic cells are mostly small (*narrow field*), while the GABAergic cells are rather large (*wide field*) – in other vertebrates this may be different.

Wide-field amacrine cells can signal over large distances. The polyaxonal types belong to this group and have axons which extend for several millimetres (Lin and Masland, 2006). Wide-field amacrine cells are thus well suited for spatial computations. For example, they play a major role in setting up the functional response diversity of bipolar cells (Eggers and Lukasiewicz, 2011; Franke et al., 2017). In contrast, narrow field amacrine cells carry signals vertically through the inner retina, for example from the On- to the Off-layer of the IPL or vice versa (cross-over inhibition, Werblin, 2010). Their activity also influences the functional diversity of bipolar cells as they

regulate the strength of GABAergic inhibition acting upon the bipolar cell axon terminals.

Within both groups of amacrine cells, several cell types can be distinguished (MacNeil and Masland, 1998). The exact function of most of these is completely unclear, not the least because amacrine cells are experimentally hard to access due to their location in the inner retina and their morphological diversity. It has only been possible for a few years to study amacrine cells and their function in detail using, for example, two-photon microscopy (Euler et al., 2002). This technique allows direct measurements of activity in amacrine cell dendrites, which in many cases can be considered the fundamental computational unit of the cell (Euler and Denk, 2001).

Among the better understood amacrine cell types are the AII and the A17 amacrine cells, both of which are at the heart of the processing of rod photoreceptor signals (Bloomfield and Dacheux, 2001). Similarly well studied is the starburst amacrine cell (SAC), which plays a major role in the circuits underlying the computation of direction selectivity observed in certain ganglion cell types (Borst and Euler, 2011). These ganglion cells respond vigorously when a moving stimulus crosses their receptive field in a certain direction, but hardly at all if it moves in the opposite (“null”) direction. The computation mainly takes place not in the ganglion cells, but through local processing on the SAC’s star-shaped dendritic branches. Each branch becomes active and releases GABA if a stimulus moves outwards from the SAC soma towards the tip of the dendrite (Euler et al., 2002). SACs are asymmetrically coupled via GABAergic synapses to the direction-selective ganglion cells (Briggman et al., 2011) and thereby determine their null direction: SACs inhibit the activity if the stimulus moves in the „wrong“ direction across the ganglion cell’s receptive field. Several mechanisms are likely involved in the computation of direction selectivity in the SAC-dendrites, including active membrane channels (Hausselt et al., 2007), reciprocal inhibition in SAC network (Ding et al., 2016) and possibly temporal differences in the inputs from bipolar cells (Kim et al., 2014; Greene et al., 2016). There is even evidence that SACs in different mammalian species might use distinct mechanisms (Ding et al., 2016).

A special feature of many amacrine cells is that they release a second neurotransmitter, such as dopamine or different neuropeptides. Some can even release both an excitatory and an inhibitory transmitter, such as GABA and acetylcholine in the case of the SACs. Likewise, so-called vGluT3 amacrine cells release glycine and glutamate (Haverkamp and Wässle, 2004). Recent studies of the vGluT3 amacrine cells show how specific and local amacrine cells can influence the networks of the inner ret-

ina (Lee et al., 2014, 2015; Tien et al., 2016). These cells stratify in the middle of the IPL and receive synaptic input from On- and Off-bipolar cells. They contribute to at least four different circuits: they inhibit ganglion cells responding to homogenous stimuli with glycine (*uniformity detectors*), and excite three other ganglion cell types with glutamate, among them the aforementioned direction-selective ganglion cells.

All amacrine cells studied so far play a very specific role in one or more neural circuits. Whether this also holds for the remaining 30 or so types is unclear, not the least because systematic surveys such as those conducted for bipolar and ganglion cells are still lacking. However, it is unlikely that the 5-10 types studied in detail so far were, quite by chance, the most exciting ones – we expect many interesting insights into neural processing in general by studying the remaining types of amacrine cell. Advances in single-cell transcriptomics and anatomy based on large EM-datasets promise future progress and make it conceivable that this elusive class of retinal cells can soon be better understood. Central to this endeavour will be our understanding of connectivity, as the synaptic networks formed by amacrine, bipolar and ganglion cells – and, in particular among different types of amacrine cell – can be extraordinarily complex.

Outlook

Roughly once a decade, the retina is declared “solved”. One reason for this impression is that the retina is a comparatively well-characterised model system, perhaps suggesting that only a few details remain to be figured out. But it is this level of detail that allows one to keep asking deep questions, in pursuit of more general principles of sensory processing. One example is the rod circuit (for an overview, see Bloomfield and Dacheux, 2001), whose connectivity and function has been described in such exquisite detail that it is possible to study the effect of molecular networks in cell compartments in the broader context of rod vision (Grimes et al., 2010). More generally, it is only possible to study the principles of neuronal processing at the cellular and circuit level in a system that is generally understood. Not neglecting the idiosyncrasies of the retina – such as the spatial arrangement in the eye necessitating a thin and transparent tissue, or the apparent lack of true synaptic plasticity in the fully-developed adult retina – this system can be considered a viable blueprint for the circuits and computations in other parts of the brain.

One question that has been investigated in the retina to perhaps the greatest level of detail, is the question of cell types and classes. As we have here discussed at length, new technologies have allowed for considerable and rapid development in cell type identification, and it seems within reach to arrive at a complete atlas of the fundamental building blocks of this system, including their connectivity, and their genetic, physiological, anatomical and functional features. On the other hand, we observe an increasing number of cases where the traditional definition of a cell type becomes more fluid. Consider for example the JAM-B ganglion cell (Kim et al., 2008). Its most characteristic morphological property is that when the cell is located in the dorsal retina, its dendrites are asymmetric with respect to the soma, pointing downwards (towards the ventral retina). Interestingly, this asymmetry disappears in more ventral locations. Functional studies have shown that JAM-B cells are weakly direction selective in the dorsal retina (Kim et al., 2008), while their ventral counterparts are not, but rather respond antagonistically to colour stimuli (Joesch and Meister, 2016). It is nevertheless assumed that genetically, JAM-B cells are one type that varies morphologically and functionally, depending on its location. It remains to be seen whether this type of ganglion cell indeed delivers different information to the brain, depending on its position in the upper and the lower visual field. This would contribute to the increasing evidence that less visually oriented animals, like mice, have functionally specialized retinal regions (Baden et al., 2013; Bleckert et al., 2014).

We can also expect surprises regarding amacrine cells, due to their well-known morphological diversity and the fact that each amacrine cell type studied in detail has been shown to carry out a highly specialized, unique function. In addition, it has been shown that certain amacrine cell types can change their function depending on context (e.g. ambient luminance). This has been shown for the AII amacrine cell, which is the main hub of rod signals in dim light, and forms an integral part of a circuit reporting dark, approaching objects in bright light conditions (“looming detector”, Münch et al., 2009).

In summary, we have reviewed recent progress in the understanding of cell type diversity in the mouse retina and have highlighted exciting paths moving forward.

References

- Baden T., Berens P., Franke K., Román Rosón M., Bethge M., Euler T. (2016). The functional diversity of retinal ganglion cells in the mouse. *Nature* 529:345–350.
- Baden T., Schubert T., Chang L., Wei T., Zaichuk M., Wissinger B., Euler T. (2013). A tale of two retinal domains: near-optimal sampling of achromatic contrasts in natural scenes through asymmetric photoreceptor distribution. *Neuron* 80:1206–1217.
- Behrens C., Schubert T., Haverkamp S., Euler T. (2016). Connectivity map of bipolar cells and photoreceptors in the mouse retina. *eLife* doi: 10.7554/eLife.20041.
- Bleckert A., Schwartz GW, Turner MH, Rieke F., Wong ROL (2014). Visual space is represented by nonmatching topographies of distinct mouse retinal ganglion cell types. *Curr Biol* 24:310–315.
- Bloomfield SA, Dacheux RF (2001). Rod vision: Pathways and processing in the mammalian retina. *Prog Retin Eye Res* 20:351–384.
- Borst A., Euler T. (2011). Seeing things in motion: models, circuits, and mechanisms. *Neuron* 71:974–994.
- Briggman KL, Helmstaedter M., Denk W. (2011). Wiring specificity in the direction-selectivity circuit of the retina. *Nature* 471:183–188.
- Della Santina L., Kuo SP, Yoshimatsu T., Okawa H., Suzuki SC, Hoon M., Tsuboyama K., Rieke F., Wong ROL (2016). Glutamatergic Monopolar Interneurons Provide a Novel Pathway of Excitation in the Mouse Retina. *Curr Biol* 26(15):2070–2077.
- Ding H., Smith RG, Poleg-Polsky A., Diamond JS, Briggman KL (2016). Species-specific wiring for direction selectivity in the mammalian retina. *Nature* 535:105–110.
- Eggers ED, Lukasiewicz PD (2011). Multiple pathways of inhibition shape bipolar cell responses in the retina. *Vis Neurosci* 28:95–108.
- Euler T., Denk W. (2001). Dendritic processing. *Curr Opin Neurobiol* 11:415–422.
- Euler T., Detwiler PB, Denk W. (2002). Directionally selective calcium signals in dendrites of starburst amacrine cells. *Nature* 418:845–852.
- Euler T., Haverkamp S., Schubert T., Baden T. (2014). Retinal bipolar cells: elementary building blocks of vision. *Nat Rev Neurosci* 15:507–519.
- Franke K., Berens P., Schubert T., Bethge M., Euler T., Baden T. (2017). Balanced excitation and inhibition decorrelates visual feature representation in the mammalian inner retina. *Nature* 542:439–444.
- Ghosh KK, Bujan S., Haverkamp S., Feigenspan A., Wässle H. (2004). Types of Bipolar Cells in the Mouse Retina. *J Comp Neurol* 469:70–82.
- Gollisch T., Meister M. (2010). Eye smarter than scientists believed: neural computations in circuits of the retina. *Neuron* 65:150–164.
- Greene MJ, Kim JS, Seung HS (2016). Analogous Convergence of Sustained and Transient Inputs in Parallel On and Off Pathways for Retinal Motion Computation. *Cell Rep*:1892–1900.
- Grimes WN, Zhang J., Graydon CW, Kachar B., Diamond JS (2010). Retinal Parallel Processors: More than 100 Independent Microcircuits Operate within a Single Interneuron. *Neuron* 65:873–885.
- Hausse SE, Euler T., Detwiler PB, Denk W. (2007). A Dendrite-Autonomous Mechanism for Direction Selectivity in Retinal Starburst Amacrine Cells. *PLoS Biol* 5:e185.
- Haverkamp S., Wässle H. (2004). Characterization of an amacrine cell type of the mammalian retina immunoreactive for vesicular glutamate transporter 3. *J Comp Neurol* 468:251–263.
- Helmstaedter M., Briggman KL, Turaga SC, Jain V., Seung HS, Denk W. (2013). Connectomic reconstruction of the inner plexiform layer in the mouse retina. *Nature* 500:168–174.
- Joesch M., Meister M. (2016). A neuronal circuit for colour vision based on rod–cone opponency. *Nature*:1–15.
- Kim I-J, Zhang Y., Yamagata M., Meister M., Sanes JR (2008). Molecular identification of a retinal cell type that responds to upward motion. *Nature* 452:478–482.
- Kim JS, Greene MJ, Zlateski A., Lee K., Richardson M., Turaga SC, Purcaro M., Balkam M., Robinson A., Behabadi BF, Campos M., Denk W., Seung HS (2014). Space-time wiring specificity supports direction selectivity in the retina. *Nature* 509:331–336.
- Kolb H., Marshak DW (2003). The midget pathway of the primate retina. *Doc Ophthalmology* 106:67–81.
- Lee S., Chen L., Chen M., Ye M., Seal RP, Zhou ZJ (2014). An Unconventional Glutamatergic Circuit in the Retina Formed by vGluT3 Amacrine Cells. *Neuron* 84:708–715.
- Lee S., Zhang Y., Chen M., Zhou ZJ (2015). Segregated Glycine-Glutamate Co-transmission from vGluT3 Amacrine Cells to Contrast-Suppressed and Contrast-Enhanced Retinal Circuits. *Neuron* 90:27–34.
- Lin B., Masland RH (2006). Populations of wide-field amacrine cells in the mouse retina. *J Comp Neurol* 499:797–809.
- MacNeil MA, Masland RH (1998). Extreme diversity among amacrine cells: Implications for function. *Neuron* 20:971–982.
- Macosko EZ, Basu A., Satija R., Nemes J., Shekhar K., Goldman M., Tirosh I., Bialas AR, Kamitaki N., Martersteck EM, Trombetta JJ, Weitz DA, Sanes JR, Shalek AK, Regev A., McCarroll SA (2015). Highly Parallel Genome-wide Expression Profiling of Individual Cells Using Nanoliter Droplets. *Cell* 161:1202–1214.
- Masland RH (2012). The Neuronal Organization of the Retina. *Neuron* 76:266–280.
- Mataruga A., Kremmer E., Müller F. (2007). Type 3a and type 3b OFF cone bipolar cells provide for the alternative rod pathway in the mouse retina. *J Comp Neurol* 502:1123–1137.
- Morin LP, Studholme KM (2014). Retinofugal projections in the mouse. *J Comp Neurol* 522:3733–3753.
- Münch TA, da Silveira RA, Siegert S., Viney TJ, Awatramani GB, Roska B. (2009). Approach sensitivity in the retina processed by a multifunctional neural circuit. *Nat Neurosci* 12:1308–1316.
- Pang J-J, Gao F., Wu SM (2012). Ionotropic glutamate receptors mediate OFF responses in light-adapted ON bipolar cells. *Vision Res* 68:48–58.
- Robles E., Laurell E., Baier H. (2014). The retinal projectome reveals brain-area-specific visual representations generated by ganglion cell diversity. *Curr Biol* 24:2085–2096.
- Rousso DLL, Qiao M., Kagan RDD, Yamagata M., Palmiter RDD, Sanes JRR (2016). Two Pairs of ON and OFF Retinal Ganglion Cells Are Defined by Intersectional Patterns of Transcription Factor Expression. *Cell Rep*:1–15.
- Sanes JR, Masland RH (2015). The Types of Retinal Ganglion Cells: Current Status and Implications for Neuronal Classification. *Annu Rev Neurosci* 38:221–246.

- Seung HS, Sümbül U. (2014). Neuronal Cell Types and Connectivity: Lessons from the Retina. *Neuron* 83:1262–1272.
- Shekhar K., Lapan SW, Whitney IE, Tran NM, Macosko EZ, Kowalczyk M., Adiconis X., Levin JZ, Nemesh J., Goldman M., McCarroll SA, Cepko CL, Regev A., Sanes JR (2016). Comprehensive Classification of Retinal Bipolar Neurons by Single-Cell Transcriptomics. *Cell* 166:1308–1323.e30.
- Sümbül U., Song S., McCulloch K., Becker M., Lin B., Sanes JR, Masland RH, Seung HS, Sumbul U. (2014). A genetic and computational approach to structurally classify neuronal types. *Nat Commun* 5:3512.
- Tartuferi F. (1887). Sull'anatomia della retina. *Int Monatschrift für Anat und Physiol*:421–441.
- Tien N-W, Kim T., Kerschensteiner D. (2016). Target-Specific Glycinergic Transmission from VGLUT3-Expressing Amacrine Cells Shapes Suppressive Contrast Responses in the Retina. *Cell Rep* 15:1369–1375.
- van Wyk M., Wässle H., Taylor WR (2009). Receptive field properties of ON- and OFF-ganglion cells in the mouse retina. *Vis Neurosci* 26:297–308.
- Wässle H., Puller C., Müller F., Haverkamp S. (2009). Cone contacts, mosaics, and territories of bipolar cells in the mouse retina. *J Neurosci* 29:106–117.
- Werblin FS (2010). Six different roles for crossover inhibition in the retina: correcting the nonlinearities of synaptic transmission. *Vis Neurosci* 27:1–8.
- Zhang Y., Kim I-J, Sanes JR, Meister M. (2012). The most numerous ganglion cell type of the mouse retina is a selective feature detector. *Proc. Natl. Acad. Sci. U.S.A.* 109:E2391-8.

Bionotes



Philipp Berens

Forschungsinstitut für Augenheilkunde /
Bernstein Center for Computational
Neuroscience / Centrum für Integrative
Neurowissenschaften
Otfried-Müller-Str. 25
72076 Tübingen
Tel: +49-7071-2988833
Mail: philipp.berens@uni-tuebingen.de

Philipp Berens has been a group leader for „Neural Data Science for Vision Research” at the Institute for Ophthalmic Research at the University of Tübingen since 2016 and is affiliated with the Bernstein Center for Computational Neuroscience and the Center for Integrative Neuroscience (CIN). He obtained his PhD from the International Max Planck Research School at the University of Tübingen for research conducted at the Max Planck Institute for Biological Cybernetics in Tübingen and Baylor College of Medicine in Houston, USA. He was a postdoctoral fellow at the Bernstein Center for Computational Neuroscience in Tübingen.



Thomas Euler

Forschungsinstitut für Augenheilkunde /
Bernstein Center for Computational
Neuroscience / Centrum für Integrative
Neurowissenschaften
Otfried-Müller-Str. 25
72076 Tübingen
Tel: +49-7071-2985028
Mail: thomas.euler@uni-tuebingen.de

Thomas Euler has been professor for „Ophthalmic Research” at the Institute for Ophthalmic Research and the Center for Integrative Neuroscience (CIN) at the University of Tübingen since 2009 and is affiliated with the Bernstein Center for Computational Neuroscience. He obtained his PhD from the University of Mainz and the Max-Planck Institute for Brain Research in Frankfurt, was a postdoctoral fellow at the Massachusetts General Hospital / Harvard Medical School in Boston, USA, and the Max-Planck Institute for Medical Research in Heidelberg, where he was later appointed group leader.

Article note: The authors thank Luke Rogerson for help with the English version of the text.

Forschungsförderung

Raffael Kalisch*, Michèle Wessa und Beat Lutz

DFG-Sonderforschungsbereich SFB1193 „Neurobiologie der Resilienz gegenüber stressinduzierter psychischer Dysfunktion: Mechanismen verstehen und Prävention fördern“

DOI 10.1515/nf-2017-0001

Zusammenfassung: Stressbedingte psychische Erkrankungen wie Angst, Depression, chronischer Schmerz oder Sucht können großes individuelles Leid sowie hohe gesellschaftliche und wirtschaftliche Folgekosten nach sich ziehen. Fortschritte in unserem Verständnis der zugrunde liegenden Krankheitsmechanismen und insbesondere in der Entwicklung neuer Therapien waren trotz großer Forschungsanstrengungen in den letzten Jahrzehnten nur begrenzt; stressbedingte Erkrankungen sind immer noch weit verbreitet. Wir glauben daher, dass es an der Zeit ist, pathophysiologische Forschung durch einen alternativen Ansatz zu ergänzen, der darin besteht, Schutzmechanismen zu untersuchen, die die Aufrechterhaltung der psychischen Gesundheit während und nach Lebenskrisen (z.B. potenziell traumatisierende Ereignisse, schwierige Lebensumstände oder Lebensumbrüche, körperliche Erkrankungen) unterstützen. Eine Fokussierung auf Resilienz anstatt auf Krankheit stellt einen Paradigmenwechsel in der psychischen Gesundheitsforschung dar und birgt

***Korrespondenzautor: Raffael Kalisch,** Rhine-Main Neuroscience Network (rmn2), Frankfurt und Mainz, Deutschland; Deutsches Resilienz-Zentrum (DRZ), Universitätsmedizin der Johannes Gutenberg-Universität Mainz, Mainz, Deutschland; Neuroimaging Center (NIC), Forschungszentrum Translationale Neurowissenschaften (FTN), Johannes Gutenberg-Universität Mainz, Mainz, Deutschland; Mail: rkalisch@uni-mainz.de

Michèle Wessa, Rhine-Main Neuroscience Network (rmn2), Frankfurt und Mainz, Deutschland; Deutsches Resilienz-Zentrum (DRZ), Universitätsmedizin der Johannes Gutenberg-Universität Mainz, Mainz, Deutschland; Abteilung für Klinische und Neuropsychologie, Institut für Psychologie, Johannes Gutenberg-Universität Mainz, Mainz, Deutschland; Mail: wessa@uni-mainz.de

Beat Lutz, Rhine-Main Neuroscience Network (rmn2), Frankfurt und Mainz, Deutschland; Deutsches Resilienz-Zentrum (DRZ), Universitätsmedizin der Johannes Gutenberg-Universität Mainz, Mainz, Deutschland; Institut für Physiologische Chemie, Universitätsmedizin der Johannes Gutenberg-Universität Mainz, Mainz, Deutschland; Mail: beat.lutz@uni-mainz.de

Chancen für die Entwicklung von Präventionsstrategien. Mit unserer SFB-Initiative möchten wir zu diesem Paradigmenwechsel beitragen, indem wir (i) eine kohärente Theorie für die neurobiologische Erforschung der Resilienz gegen stressbedingte psychische Störungen entwickeln (Ziel 1 des SFB), (ii) neurobiologische Resilienzmechanismen identifizieren und besser verstehen (Ziel 2) und (iii) die auf diese Weise gewonnenen Einsichten für neue oder verbesserte Präventionen nutzbar machen (Ziel 3).

Schlüsselwörter: Resilienz, Stress, Trauma, Angst, Depression, mentale Gesundheit

Das Problem

Jedes Jahr leiden auf der Welt etwa eine halbe Milliarde Menschen an einer psychischen Erkrankung wie Depression, Angst, Posttraumatische Belastungsstörung (PTBS) oder auch Sucht, die zumindest teilweise auf den Einfluss exogener oder endogener Stressoren zurückgeführt werden kann. Stressoren, die zur Auslösung und/oder Aufrechterhaltung stressbedingter psychischer Erkrankungen beitragen können, sind z. B. traumatisierende Ereignisse, chronisch schwierige Lebensumstände, wesentliche Lebensumbrüche oder körperliche Leiden (Vos et al., 2013). Nimmt man die stressbedingten psychischen Erkrankungen im weitesten Sinn zusammen, verursachen diese jährlich 100 Mio. „years lived with disability“ (YLDs), d. h. krankheitsbelastete Lebensjahre. Die Auswertung der Zahlen, die für das Jahr 2013 im Rahmen der „Global Burden of Disease“-Studie erhoben wurden, zeigen, dass die Depression gegenwärtig die zweitwichtigste Ursache für Gesundheitsbeeinträchtigungen ist; Angsterkrankungen rangieren an neunter Stelle (Vos et al., 2013). Hinter diesen nüchternen Zahlen verbirgt sich viel individuelles

Leid. Darüber hinaus lassen sich auch enorme volkswirtschaftliche Folgen feststellen. So werden die direkten und indirekten ökonomischen Kosten durch stressbedingte Erkrankungen in Europa auf jährlich 200 Mrd. € geschätzt (Olesen et al., 2012).

Die weite Verbreitung stressbedingter Erkrankungen ist keine Neuigkeit. Erstaunlicher erscheint uns, dass es uns trotz intensiver Forschungsanstrengungen – zuletzt auch unter starker Beteiligung der Neurowissenschaften – und trotz Verbesserungen in den Behandlungsmöglichkeiten in den letzten Jahrzehnten nicht gelungen ist, die Zahlen nennenswert zu reduzieren. Sie stagnieren auf hohem Niveau. Mehr noch: Krankenkassen berichten, dass Stresserkrankungen bei Krankschreibungen und Frühverrentungen eine immer dominierendere Rolle spielen. Auch jüngste Berichte über Stressbelastung bei Studenten (Herbst et al., 2016) könnten darauf hindeuten, dass sich das Problem eher noch verschärfen wird.

Was können wir tun?

In dieser Situation haben wir uns im Rhine-Main Neuroscience Network (rmn²) überlegt, was wir besser machen können. Wenn der traditionelle pathophysiologische Forschungsansatz, der versucht, Krankheitsmechanismen zu verstehen und Therapien zu entwickeln, bisher nicht zu durchschlagenden Erfolgen geführt hat, dann kann dies daran liegen, dass das menschliche Gehirn und der menschliche Geist derart komplex sind, dass wir einfach noch mehr und noch intensivere Forschung brauchen, um ihre Störungen zu verstehen und behandeln zu können. Vielleicht könnten wir aber auch einmal von einer anderen Seite an das Problem herangehen. Vielleicht können wir von denjenigen Menschen lernen, die starken Stressoren ausgesetzt sind, aber dennoch keine Stresserkrankungen entwickeln.

Resilienz als alternativer Forschungsansatz und Weg zur Krankheitsprävention

Dieses Phänomen der Resilienz ist in der soziologischen und psychologischen Literatur zu Stress und Stresserkrankungen seit den Berichten von Viktor Frankl und anderen Überlebenden des Holocausts bekannt, die schilderten, wie es ihnen und anderen gelang, trotz extremster Belastungen psychisch gesund zu bleiben. Anfang der Achtzi-

ger Jahre erregte die kalifornische Entwicklungspsychologin Emmy Werner Aufsehen mit den Ergebnissen ihrer Langzeitstudie an Mitgliedern des Geburtsjahrgangs 1955 auf der hawaiianischen Insel Kauai. Ziel der Studie war es zunächst gewesen, herauszufinden, wie die schwierigen Lebensumstände, die damals das Leben auf der Insel prägten, zu Verhaltensauffälligkeiten, Schulversagen, Kriminalität und psychischen Störungen führten. Emmy Werner fand jedoch überraschend viele Jugendliche, die trotz oft ungünstigster Voraussetzungen und schwerer Krisen zu gesunden und gut integrierten Erwachsenen aufwuchsen. Ihre berühmt gewordene Formulierung „vulnerable but invincible“ – verletzlich, aber unbesiegbar – motivierte eine Vielzahl sozialwissenschaftlicher und psychologischer Studien in den folgenden Jahrzehnten, die versuchten, die Faktoren und Mechanismen zu ergründen, die es Menschen erlauben, trotz Traumata, chronischen Stressoren oder anderen Widrigkeiten keine oder nur eine vorübergehende stressbedingte Erkrankung zu entwickeln.

Die Resilienzforschung versucht also im Gegensatz zur traditionellen Krankheitsforschung von den *Gesunden*, nicht von den Kranken, zu lernen. Die Grundidee ist: Wenn wir herausfinden, wie es manchen Menschen gelingt, trotz großer Beanspruchungen psychisch gesund zu bleiben, können wir dieses Wissen möglicherweise ausnutzen, um Kranken zu helfen, oder noch eher: Um die Entstehung von Stresserkrankungen bei Menschen zu unterbinden, die sich großen Beanspruchungen ausgesetzt sehen. Dieser Präventionsgedanke ist zentral für die perspektivische Ausrichtung unseres SFBs: Wir betrachten es als vorteilhaft, Krankheiten vorzubeugen, anstatt dann Heilungsversuche zu unternehmen, wenn eine Krankheit bereits weit fortgeschritten ist und schon viel individuelles Leid und hohe Kosten entstanden sind.

Neurowissenschaftliche Resilienzforschung

Eine besonders spannende Entwicklung hat sich in den letzten Jahren im Bereich der neurobiologischen Tierforschung ergeben. Diese gründet einerseits auf der Entwicklung von robusten und handhabbaren Stressparadigmen, die es erlauben, Nager über längere Zeit sozialen oder physischen Stressoren auszusetzen und einige Zeit danach zu messen, inwiefern diese dauerhafte Veränderungen in adaptiven Verhaltensweisen hervorrufen. So werden beispielsweise im „chronic social defeat“ oder CSD-Paradigma von Berton und Kollegen (Krishnan et al., 2007) Mäuse über zehn Tage täglich für längere Zeit in ei-

nen Käfig gesetzt, der von einem deutlich größeren und sehr aggressiven Artgenossen bewohnt wird. Die wiederholte „soziale Niederlage“, die der Neuankömmling dabei unvermeidlicher Weise erleidet, äußert sich noch Wochen später in vielen Tieren in Vermeidungsverhalten auch gegenüber „unschuldigen“ und unaggressiven Artgenossen und in einer generellen Dämpfung des Belohnungssystems. Die Tiere reagieren selbst auf intrinsisch belohnende Reize wie eine Zuckerlösung nur noch reduziert und weisen eine verminderte Neigung zur Selbststimulierung der Dopaminausschüttung auf. Darüber hinaus sind die Temperaturregulation, das Stresshormonsystem und das Herz-Kreislauf-System verändert. Mit diesen und anderen Stressparadigmen wird versucht, die Auswirkungen von Stressoren auf den menschlichen Organismus zu modellieren.

Andererseits hat sich bei der Arbeit mit diesen Paradigmen die für viele überraschende Einsicht ergeben, dass auch genetisch praktisch identische Tiere hohe interindividuelle Unterschiede in der langfristigen Reaktion auf die Stressoren zeigen. Ein Durchbruch für die Resilienzforschung im Tiermodell war die Beobachtung, dass im CSD-Paradigma ca. 40% der Tiere keine oder nur geringe dauerhafte Verhaltensänderungen aufwiesen und sich von nicht-gestressten Kontrolltieren nicht erkennbar unterschieden (Krishnan et al., 2007). Diese Entdeckung „resilienter“ Tiere war der Startpunkt für vielfältige neurobiologische Forschungsaktivitäten, die zum Ziel hatten und haben, Unterschiede in den Hirn- und Körperfunktionen zwischen resilienten und nicht-resilienten Tieren zu finden und idealerweise einen ursächlichen Zusammenhang zwischen Neurobiologie und resilientem Verhalten herzustellen.

Resilienz als Ergebnis eines dynamischen Anpassungsprozesses

Der translational angelegte SFB1193 „Neurobiologie der Resilienz“ versucht, das noch junge Pflänzchen der neurobiologischen Resilienzforschung im Tiermodell zu hegen und systematisch weiterzuentwickeln und darüber hinaus die ermutigenden Ergebnisse aus dieser Forschung für eine neurobiologische Resilienzforschung auch im Menschen nutzbar zu machen. Dabei hat sich ein Kernthema herauskristallisiert, das fundamentale Auswirkungen darauf hat, wie wir das Phänomen der Resilienz verstehen und beforschen.

Während Resilienz in der allgemeinen Öffentlichkeit weitgehend als eine wie auch immer geartete, geheimnis-

volle „Kraft“, eine feste, wesensmäßige Eigenschaft von Individuen verstanden wird, die ihnen in der Analogie eines Schutzpanzers Robustheit gegen Schicksalsschläge und allerhand andere Widrigkeiten verleiht, hat die Forschung interessanterweise bisher keine individuellen Merkmale oder Umstände identifizieren können, die es erlauben, mit befriedigender Wahrscheinlichkeit vorherzusagen, ob jemand unter Beanspruchung krank wird oder nicht. Soziale oder Persönlichkeitsfaktoren, wie sie im Mittelpunkt der sozio-psychologischen Forschung der letzten Jahrzehnte standen (beispielsweise die soziale Unterstützung, Optimismus oder eine hohe Selbstwirksamkeitserwartung) erklären nur wenige Prozentpunkte der langfristigen Unterschiede in der psychischen Gesundheit zwischen gestressten Menschen (Bonanno et al., 2015). Sie taugen daher nicht als Prädiktoren, genauso wenig wie es – zumindest bisher – Muster aus mehreren Faktoren oder auch Biomarker (z. B. Genotypen, Blutwerte) tun.

Wir haben bewusst entschieden, die Suche nach Biomarkern oder anderen Prädiktoren von Resilienz *nicht* in den Mittelpunkt des SFB1193 zu stellen. Grund ist, dass die Forschung zunehmend Hinweise darauf liefert, dass Resilienz eben gerade nicht als feststehende Eigenschaft zu verstehen ist, sondern dass die langfristige Aufrechterhaltung der psychischen Gesundheit vielmehr das Ergebnis eines komplexen dynamischen Prozesses ist, in dem Individuen auf der Basis ihrer Voreinstellungen oder Prädispositionen mit ihrer Umwelt in Wechselwirkung treten und – mehr noch – in dem sie sich häufig fundamental verändern. Der letzte Punkt ist besonders wichtig und ist beispielsweise dokumentiert in Befunden von spezifischen epigenetischen Veränderungen und veränderten Genexpressionsmustern in Soldaten, die nach kriegsbedingter Traumatisierung keine PTBS entwickelten (z. B. Breen et al., 2015); in gut belegten Berichten von psychologischen Wachstums- und Reifungsprozessen nach und während Traumatisierungen (Johnson und Boals, 2015); in dem Phänomen des Kompetenzerwerbs beim Durchstehen schwieriger Lebenssituationen (Luthar et al., 2000); oder auch in der interessanten Beobachtung, dass Menschen, die in ihrer Vergangenheit eine moderate Anzahl kritischer Lebensereignissen ausgesetzt waren, später im Durchschnitt psychisch gesünder sind als Menschen, die keine oder nur wenige solcher Lebensereignisse zu verkraften hatten – so als könne man anhand von Schwierigkeiten lernen, mit anderen Schwierigkeiten besser umzugehen (Seery et al., 2010).

Resilienz scheint also eher mit einem Prozess der erfolgreichen Adaptation an widrige Lebensumstände vergleichbar zu sein als mit einem festen Schutzpanzer. In diesem Zusammenhang ist es besonders aufschlussreich,

dass auch die neurobiologische Tierforschung adaptive Veränderungen in den Hirnsystemen, die durch Stressoren in ihrer Funktion betroffen sind, speziell bei denjenigen Individuen beobachtet hat, die wenige oder keine maladaptiven Verhaltensänderungen nach einer massiven Stresserfahrung zeigten. Die Tierforschung konnte in einigen Fällen sogar zeigen, dass diese neuronalen Anpassungen ursächlich für die Verhaltensstabilität der Tiere waren (z. B. Friedman et al., 2014). Also gewissermaßen: „äußere“ Stabilität durch „innere“ Flexibilität. Unter Berücksichtigung dieser Erkenntnisse ist es nicht erstaunlich, dass die Forschung bisher keine guten Resilienzprädiktoren identifizieren konnte: Ein komplexer Anpassungsprozess, der zudem ja von dem zeitlich, quantitativ und qualitativ meist unvorhersagbaren Auftreten von Stressoren wesentlich beeinflusst wird, lässt sich nur schwer vorhersagen.

Wir haben aus diesen Erwägungen entschieden, Resilienz rein operational als die *Aufrechterhaltung oder schnelle Wiederherstellung der psychischen Gesundheit während und nach Stressorexposition* zu definieren und uns das Ziel gesetzt, die Anpassungsprozesse – oder *Resilienzmechanismen* – zu identifizieren und zu verstehen, die diese Leistung des Organismus bedingen. Dies ist innerhalb der Resilienzforschung eine deutliche Verschiebung des Akzents weg von dem Versuch, prädiktive Faktoren zu finden hin zu einem dynamisch-mechanistischen Ansatz. Wir gehen dabei davon aus, dass sich die Effekte sozialer oder persönlichkeitspsychologischer und selbst genetischer, Resilienzfaktoren auf die langfristige Gesundheit durch neurale und/oder kognitive Prozesse vermitteln, eben die gesuchten Resilienzmechanismen. Dies haben wir versucht, in Abb. 1 zu verdeutlichen (s. a. Kalisch et al., 2015). Beispielsweise könnte der Einfluss der sozialen Unterstützung durch die Art und Weise erklärt werden, wie das Wissen um soziale Unterstützung den Prozess der emotional-kognitiven Bewertung von Stressoren verändert; oder der Einfluss einer resilienzförderlichen genetischen Ausstattung durch die genetisch teilweise determinierte Funktion des Belohnungssystems, welches in der Stressbewältigung eine zentrale Rolle zu spielen scheint. Spannender aber wäre es, herauszufinden, wie die Stressorbewertung selbst oder die Aktivität des Belohnungssystems zum Nicht-Krank-Werden beitragen.

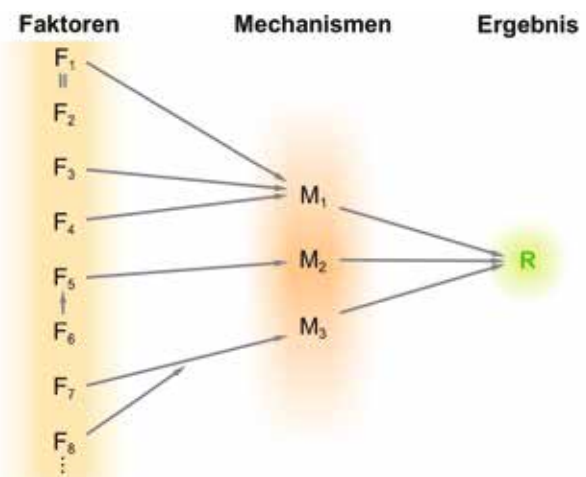


Abb. 1: Schematische Darstellung kausaler Zusammenhänge zwischen Resilienzfaktoren, Resilienzmechanismen und Resilienz. Resilienz wird hier verstanden als das Ergebnis eines dynamischen Prozesses der Anpassung an Stressoren, in dem es dem Individuum gelingt, seine psychische Gesundheit langfristig aufrechtzuerhalten. Dieses positive Endergebnis ist vereinfacht in der Variable R ausgedrückt. Übersichtsarbeiten zum Thema Resilienz enthalten oft lange Listen von Faktoren (F_i), wie z. B. soziale Unterstützung, sozioökonomischer Status, Lebensgeschichte, Persönlichkeit, Bewältigungsstil, genetischer Hintergrund etc., die das Ergebnis beeinflussen. Diese überlappen jedoch häufig konzeptuell (F₁ ist ähnlich oder identisch zu F₂, F₁ bis F₄ konvergieren in einem gemeinsamen Wirkmechanismus) oder sie mögen statistisch interagieren (F₅ vermittelt die Effekte von F₆, F₈ moderiert die Effekte von F₇). Wir postulieren, dass letztendlich einige gemeinsame kognitive und/oder neurale Mechanismen (M_i) die Effekte dieser Faktoren vermitteln.

Aufbau und Struktur des SFB1193

Unsere drei Hauptziele bilden sich in Aufbau und Struktur des Sonderforschungsbereichs ab: (i) die Resilienzforschung konzeptuell-theoretisch weiterzuentwickeln und in diesem Zusammenhang eine umfassende neurobiologisch fundierte Theorie der Resilienz zu erarbeiten; (ii) neurobiologische und neuro-kognitive Resilienzmechanismen zu identifizieren und zu verstehen; und (iii) dieses Wissen für die Entwicklung neuer oder verbesserter Präventionsstrategien zu nutzen.

Der neurobiologische Ansatz erfordert zwingend eine starke tierexperimentelle Komponente, die sich in elf der 17 Teilprojekte sowie in einem Zentralprojekt wiederfindet, das u. a. zur Aufgabe hat, bestehende Tiermodelle kritisch zu überprüfen und zu optimieren und neue Modelle zu entwickeln sowie für die einzelnen Teilprojekte eine zentrale Verhaltenscharakterisierung der Versuchstiere nach strengen standardisierten Verfahren vorzunehmen.

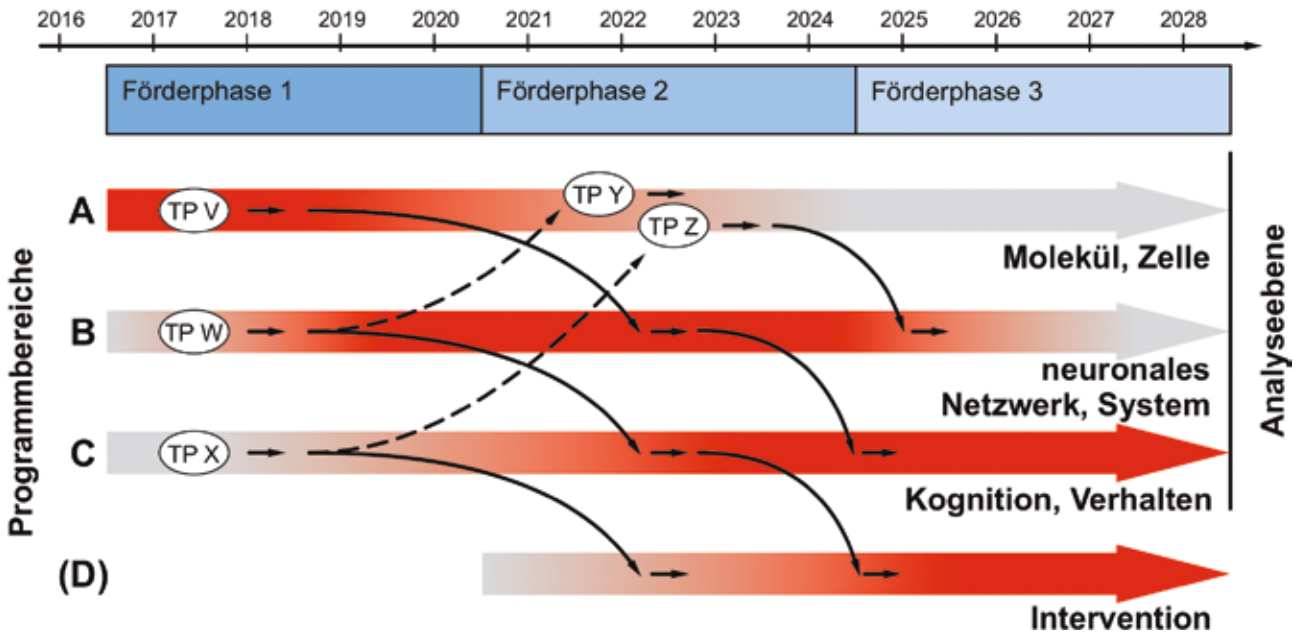


Abb. 2: Struktur und Perspektive des DFG-Sonderforschungsbereichs SFB1193 „Neurobiologie der Resilienz“ Beispielhaft sind fünf Teilprojekte TP V bis TP Z gezeigt. Wir erwarten, dass Ergebnisse aus der jeweils kleinteiligeren Analyseebene im Verlauf der Förderung Experimente auf einer integrativeren Analyseebene inspirieren, um schließlich in interventionellen „proof of principle“-Studien zu münden (durchgezogene Pfeile). Durchbrochene Pfeile stellen erhoffte Fälle einer „Back translation“ von Ergebnissen aus einer integrativeren Analyseebene (beispielsweise aus einem Humanmodell) in eine kleinteiligere Analyseebene (beispielsweise in ein Tiermodell) dar.

Das Methodenspektrum in diesen Tierprojekten beinhaltet beispielsweise Epigenetik, Proteomik, Molekulargenetik, Pharmakologie, Elektrophysiologie, Optogenetik, Calcium-Imaging und Kleintier-Magnetresonanztomografie (MRT). In den neun Teilprojekten mit Humanforschungskomponente (darunter drei translationale Nager-Mensch-Projekte) werden u. a. Methoden der MRT, Magnetenzephalografie (MEG), Positronen-Emissions-Tomografie (PET), Elektroenzephalografie (EEG), Transkraniale Magnetstimulation (TMS), transkraniale Gleichstromstimulation (tDCS) und Humanpharmakologie eingesetzt. Die dem Thema geschuldete notwendige Verhaltensrelevanz aller neurowissenschaftlichen Untersuchungen wird dadurch garantiert, dass neurobiologische oder neuro-kognitive Parameter stets zum Verhalten des Versuchstiers oder des Probanden in Bezug gesetzt werden. Ein humanes Zentralprojekt charakterisiert darüber hinaus 1200 Individuen in einer großangelegten mehrjährigen Längsschnittstudie extensiv und wiederholt bezüglich ihrer Stressorexposition und ihrer Resilienz und einer großen Anzahl genetischer, biologischer und (neuro)psychologischer Parameter. Diese Probanden gehen zum Teil in humane Teilprojekte ein.

In ihrer Gesamtheit decken die Teilprojekte verschiedene Analyseebenen ab, die für ein umfassendes Verständnis der Resilienz – und damit auch im Hinblick auf

das erste SFB-Ziel einer theoretischen Vereinheitlichung – erforderlich sind. Im Programmteil A stehen molekulare und zelluläre Resilienzmechanismen im Vordergrund, im Programmteil B Mechanismen auf der Netzwerk- und Systemebene, im Programmteil C neuro-kognitive Mechanismen. Dabei ist unsere Absicht, neue Erkenntnisse aus einer kleinteiligen Analyseebene im Verlauf des SFBs auf die jeweils höhere, integrativere Analyseebene zu heben (s. Abb. 2). Hierfür ist der zwingende Bezug zum Verhalten als einigende Klammer aller Projekte eine wesentliche Grundvoraussetzung (insb. die Verwendung gemeinsamer standardisierter Resilienz-Paradigmen in den Tierprojekten). Auch hat uns diese Absicht bewogen, von Anfang an sowohl molekular-zelluläre Expertise als auch Expertise in den systemischen Neurowissenschaften in den SFB einzubinden.

Ab einer möglichen zweiten Förderphase soll dann die Überführung von Erkenntnissen aus der experimentellen Forschung in die anwendungsorientierte Forschung – in Form von „proof-of-concept“-Studien – vorbereitet werden. Zu diesem Zweck sind bereits jetzt auch klinische Forscher Teil des Konsortiums.

Die interdisziplinäre und translationale Natur des SFB1193 spiegelt sich auch in der Vielzahl der beteiligten Institutionen (die Universitäten Frankfurt und Mainz, das Max-Planck-Institut für Hirnforschung in Frankfurt

und das Institut für Molekularbiologie in Mainz) und im SFB-Sprecher-Team wieder, das aus dem Biochemiker und Verhaltensgenetiker Beat Lutz (Sprecher), dem Systemneurowissenschaftler Raffael Kalisch und der kognitiven Neurowissenschaftlerin und klinischen Psychologin Michèle Wessa (Stellvertreterin) besteht und um ein Steuerungsteam aus den Neurophysiologen Jochen Roeper und Sevil Duvarci (Universitätsklinikum Frankfurt), der transnationalen Psychiaterin Marianne Müller (Universitätsmedizin Mainz) und dem kognitiven Neurowissenschaftler Christian Fiebach (Universität Frankfurt) ergänzt wird.

Internationales Resilienz-Symposium

In Zusammenarbeit mit dem Deutschen Resilienz-Zentrum in Mainz (DRZ) und der International Resilience Alliance (intresa) veranstaltet der SFB1193 ein jährliches Symposium zur Resilienzforschung, das eine wichtige Lücke im Veranstaltungskalender schließt und sich bereits jetzt zu einem zentralen Treffpunkt für die internationale Gemeinde der Resilienzforscher entwickelt hat. Das nächste Symposium findet vom 27. bis 29. September 2017 in Mainz statt (<http://www.german-resilience-center.uni-mainz.de/events/>).

Kontakt: Sabrina Meister, Institut für Physiologische Chemie, Universitätsmedizin Mainz, Duesbergweg 6, 55128 Mainz, Mail: sabrina.meister@uni-mainz.de

Literatur

- Vos T., et al. (2015). Global, regional, and national incidence, prevalence, and years lived with disability for 301 acute and chronic diseases and injuries in 188 countries, 1990–2013: a systematic analysis for the Global Burden of Disease Study 2013. *The Lancet* 386: 743–800
- Olesen J., et al. (2012). The economic cost of brain disorders in Europe. *Eur J Neurol* 19: 155–162
- Herbst U., Voeth M., Eidhoff A.T., Müller M., Stief S. (2016). Studierendenstress in Deutschland – eine empirische Untersuchung. AOK-Bundesverband.
- Krishnan V., et al. (2007). Molecular Adaptations Underlying Susceptibility and Resistance to Social Defeat in Brain Reward Regions. *Cell* 131: 391–404
- Bonanno G.A., Romero S.A., Klein S.I. (2015). The Temporal Elements of Psychological Resilience: An Integrative Framework for the Study of Individuals, Families, and Communities. *Psychol Inq* 26: 139–169

- Breen M.S., et al. (2015). Gene networks specific for innate immunity define post-traumatic stress disorder. *Mol Psychiatry* 20: 1538–45
- Johnson S.F., Boals A. (2015). Refining our ability to measure posttraumatic growth. *Psychol Trauma Theory Res Pract Policy* 7: 422–429
- Luthar S.S., Cicchetti D., Becker B. (2000). The construct of resilience: a critical evaluation and guidelines for future work. *Child Dev* 71: 543–562
- Seery M.D., Holman E.A., Silver R.C. (2010). Whatever does not kill us: Cumulative lifetime adversity, vulnerability, and resilience. *J Pers Soc Psychol* 99: 1025–1041
- Friedman A.K., et al. (2014). Enhancing depression mechanisms in midbrain dopamine neurons achieves homeostatic resilience. *Science* 344: 313–319
- Kalisch R., Müller M.B., Tüscher O. (2015). A conceptual framework for the neurobiological study of resilience. *Behav Brain Sci* 38: e92.

Autoreninformationen



Raffael Kalisch

Rhine-Main Neuroscience Network (rmn2), Frankfurt und Mainz, Deutschland; Deutsches Resilienz-Zentrum (DRZ), Universitätsmedizin der Johannes Gutenberg-Universität Mainz, Mainz, Deutschland; Neuroimaging Center (NIC), Forschungszentrum Translationale Neurowissenschaften (FTN), Johannes Gutenberg-Universität Mainz, Mainz, Deutschland
Mail: rkalisch@uni-mainz.de



Michèle Wessa

Rhine-Main Neuroscience Network (rmn2), Frankfurt und Mainz, Deutschland; Deutsches Resilienz-Zentrum (DRZ), Universitätsmedizin der Johannes Gutenberg-Universität Mainz, Mainz, Deutschland; Abteilung für Klinische und Neuropsychologie, Institut für Psychologie, Johannes Gutenberg-Universität Mainz, Mainz, Deutschland
Mail: wessa@uni-mainz.de



Beat Lutz

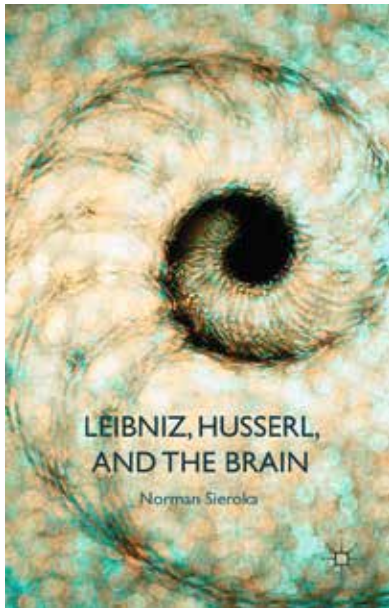
Rhine-Main Neuroscience Network (rmn2), Frankfurt und Mainz, Deutschland; Deutsches Resilienz-Zentrum (DRZ), Universitätsmedizin der Johannes Gutenberg-Universität Mainz, Mainz, Deutschland; Institut für Physiologische Chemie, Universitätsmedizin der Johannes Gutenberg-Universität Mainz, Mainz, Deutschland
Mail: beat.lutz@uni-mainz.de

Rezension

Norman Sieroka: *Leibniz, Husserl, and the Brain*

Besprochen von **André Rupp**, Sektion Biomagnetismus, Universität Heidelberg, E-Mail: andre.rupp@uni-heidelberg.de

DOI 10.1515/nf-2017-0002



Das Buch behandelt Zusammenhänge zwischen der Wahrnehmung von Zeit und der auditorischen Reizverarbeitung. Der Autor, Norman Sieroka, ist habilitierter Philosoph und wurde im Bereich der auditorischen Grundlagenforschung promoviert; beides merkt man dem Buch an: Es bietet einen verständlichen Überblick über aktuelle Standpunkte der Wahrnehmungsphilosophie, bleibt dabei aber nie rein abstrakt, sondern bietet fortlaufend Bezüge zu konkreten neueren Forschungsergebnissen, vor allem im Bereich der Tonhöhenwahrnehmung.

Durch die Metapher einer „stereoscopic vision“ möchte Sieroka aufzeigen, wie man im Spannungsfeld von Philosophie, Psychophysik und Neurophysiologie interdisziplinäre Verbindungen knüpfen kann, ohne die genannten Disziplinen gegeneinander auszuspielen. Die Untersuchung struktureller Wahrnehmungseigenschaften sowohl aus philosophisch-phänomenologischem als auch aus physikalisch-physiologischem Blickwinkel ermöglicht so eine bislang nicht vorhandene Tiefenschärfe. Die auf Bregman zurückgehende „auditory scene analysis“ stellt hier ein wichtiges Bindeglied dar, was nicht verwundert, zumal sich Sieroka auf philosophischer Seite stark auf die Phänomenologie Husserls bezieht, welcher man eine gewisse Nähe zur Gestaltpsychologie nachsagen darf. Neu

ist in diesen Kontext hingegen die Anwendung auf das Hören. Sieroka schlägt ferner die Brücke zur Neurophysiologie, insbesondere zu Fristons „dynamical causal model“ sowie zu verwandten Ansätzen aus dem Bereich der Theorie dynamischer Systeme.

Gerade durch den Fokus auf *strukturelle* Ähnlichkeiten wird ein Bogen zwischen neurowissenschaftlichen und philosophischen Denkansätzen gespannt. Dabei steht die Frage im Zentrum, inwiefern eine Analyse der Wahrnehmung in Anlehnung an Husserl Strukturen aufdeckt, die neurowissenschaftlichen Modellen ähneln. Im Fall der Hörwahrnehmung geht es bei einer solchen phänomenologischen Untersuchung vor allem um Verknüpfungen zwischen Lautheit, Dauer, Klangfarbe, Tonhöhe und Lokalisation, die ein Klangereignis perzeptuell erst konstituieren.

Den zunächst vage anmutenden Begriff der Strukturanalogie vergleicht Sieroka mit Konzepten der Mathematik und bezieht sich auf neurophysiologischer bzw. -psychologischer Seite insbesondere auf Ahissars „reverse hierarchy model“. Darüber hinaus werden allgemeinere Verarbeitungsschritte behandelt, die sowohl in der reverse hierarchy theory als auch in der phänomenologischen Untersuchung eine wichtige Rolle spielen: Standardbildung, Assoziation verwandter Zustände, „deviant detection“ und „generation of prediction“. Solche Strukturanalogien bilden die Grundlage für ein „surrogate reasoning“, wobei strukturelle Eigenschaften neuronaler Aktivität genutzt werden, um den Übergang zu strukturellen Eigenschaften subliminaler Wahrnehmung phänomenologisch zu untersuchen. Die Gewandtheit, mit der Sieroka das Verhältnis zwischen subliminaler und bewusster Wahrnehmung im Sinne eines Phasenübergangs höherer Ordnung präzisiert und interpretiert, lässt seine Vertrautheit mit der theoretischen Physik deutlich erkennen. So erklärt Sieroka beispielsweise mit Blick auf die Diskussion des Libet-Experiments anhand von Strukturanalogien sowie einem Phasenübergang die zeitlichen Verhältnisse, die zwischen dem Auftreten eines Bereitschaftspotenzials und der erinnerten Entscheidung, die Hand zu bewegen, herrschen.

Überhaupt spielt Zeit als grundlegende Dimension eine zentrale Rolle in Sierokas Buch: Erstens als physikalische Zeit, in welcher sich der Mensch als physisches Wesen bewegt und in der neuronale Aktivität gemessen werden kann, und zweitens als erlebte Zeit, welche der Mensch phänomenal erfährt, wenn er beispielsweise Töne anhand ihrer Dauer unterscheidet. Auch hier argumentiert Sieroka mittels Strukturanalogien und stellt zum

Ende des Buches eine eigene Theorie zum Verhältnis von subjektiver und objektiver Zeit vor. Mit zahlreichen Belegen aus der dem Autor wohlvertrauten Psychoakustik und Neurophysiologie wird das Hören als jene Sinnesmodalität beschrieben, die am engsten mit der zeitlichen Dimension verknüpft ist: Von Rhythmus, Tonhöhe und Klangfarbe bis hin zur Lokalisation von Tönen im Raum – all diese Wahrnehmungseigenschaften sind fundamental mit zeitlicher Regularität verbunden. Somit stellt sich die Frage nach den zugrunde liegenden Integrationsmechanismen und deren physiologischer phänomenologischer Beschreibung. Es ist nur folgerichtig, wenn der Autor Modelle der Tonhöhenwahrnehmung im Kontext elektrophysiologischer Studien diskutiert, wo die zeitliche Auflösung besonders hoch ist und sich strukturelle Ähnlichkeiten zu Phänomenen des „temporal pitch“ zeigen.

Die Stärke des Buches liegt in der souveränen Verknüpfung von Inhalten aus der philosophischen Phänomenologie, der Hörforschung und der Neurophysiologie. Dass eine solche Verzahnung möglich ist, ohne die Eigenständigkeit und Innovationsfähigkeit der einzelnen Bereiche in Frage zu stellen, belegt nicht nur Sierokas eigener Lebenslauf, sondern auch dieses äußerst anregende und anspruchsvolle Buch.

Norman Sieroka: Leibniz, Husserl, and the Brain

Gebundene Ausgabe: 314 Seiten, 6 Abb.

Palgrave Macmillan; Auflage: 2015

ISBN: 978-1137454553

USD 100

Nachrichten



DOI 10.1515/nf-2017-0012

Who is who im Vorstand der Neurowissenschaftlichen Gesellschaft – die neuen Vorstandsmitglieder stellen sich vor



Prof. Dr. med. Ricarda Diem
Sektionssprecherin
„Klinische Neurowissenschaften“

Werdegang:

1990 – 1996	Medizinstudium an den Universitäten Mainz und Memphis, USA
1997	Promotion am Institut für Pharmakologie der Univ. Mainz
1997 – 2005	Facharztausbildung Neurologie an den Universitäten Würzburg, Tübingen, Göttingen
2002 – 2003	Habilitationsstipendium der Medizinischen Fakultät Göttingen
2004	Helmut-Bauer-Nachwuchspreis für MS-Forschung
2005	Sobek-Nachwuchspreise für MS-Forschung
2006	Habilitationspreis der Medizinischen Fakultät Göttingen
2005 – 2011	Oberarztstätigkeiten an den Neurologischen Kliniken der Universitäten Göttingen und des Saarlandes
seit 2011	Oberarztstätigkeit an der Neurologischen Klinik der Medizinischen Fakultät Heidelberg, Sprecherin HeiCuMed Neurowissenschaften
2016	Förderpreis „MyLab“ der Gemeinnützigen Hertie-Stiftung
seit 2016	Sprecherin der DFG Forschergruppe 2289
aktuell	Ruf an die Universität Münster auf eine W3-Professur für Neuroimmunologie

Wissenschaftliche Schwerpunkte: Mechanismen der Neurodegeneration unter entzündlichen Bedingungen; Entwicklung neuroprotektiver Therapien der Multiplen Sklerose mit Durchführung translationaler Studien; Diagnostik und Vorbeugung neurodegenerativer Schäden bei der akuten Optikusneuritis.

Projekte zu den Themen Neurodegeneration und -protektion bei der Multiplen Sklerose, dabei Spektrum von grundlagennahen Laborarbeiten bis hin zu klinischen Studien der Phasen II und III. Förderungen durch die Deutsche Forschungsgemeinschaft, die Gemeinnützige Hertie-Stiftung, die EU, das Bundesministerium für Bildung und Forschung. Seit 2014 Ko-Leiterin einer BMBF geförderten, Untersucher-initiierten 12-zentrigen, randomisierten, placebo-kontrollierten klinischen Phase III-Studie zum Einsatz von Erythropoietin bei akuter Optikusneuritis („TONE“). Seit 2016 Sprecherin der DFG-Forschergruppe 2289 „Kalzium-Homöostase

bei Neuroinflammation und -degeneration: Neue Ansätze für die Therapie der Multiplen Sklerose?“.

Adresse:

Prof. Dr. med. Ricarda Diem, Neurologische Klinik, Medizinische Fakultät, Universität Heidelberg, Im Neuenheimer Feld 400, 69120 Heidelberg, Tel: 06221-567640
Mail: ricarda.diem@med.uni-heidelberg.de
Web: <http://www.klinikum.uni-heidelberg.de/Diem.123836.0.html>
<http://www.for2289.de>



Prof. Dr. Benedikt Grothe
Sektionssprecher
„Systemische Neurowissenschaften“

Werdegang:

1983 – 1988	Dipl. Biol., LMU, Munich
1988 – 1991	PhD Dissertation (Dr.rer.nat., Faculty of Biology, LMU) Munich
1990 – 1991	Curator (tenured), Natural History Museum Munich
1991	Postdoc, University of Texas at Austin (George D. Pollak)
1992 – 1993	Postdoc, New York University, Center for Neural Sciences (Dan. H. Sanes)
1994 – 1998	Assistent/Oberassistent (equivalent to Ass. Prof.), Zoologisches Institut, LMU
1996	Habilitation (Zoology), Privatdozent (indep. lecturer) for Zoology, LMU Munich
1999 – 2003	Research Group Leader, Max Planck Institute of Neurobiology, Martinsried
2003 – present	Professor of Neurobiology, Department Biology II, LMU
2004 – 2007	Acting Director (Chair), Department Biology II, LMU
2005 – present	Founder and Spokesman, Munich Center for Neurosciences (MCN ^{LMU})
2006 – present	Director, Graduate School of Systemic Neurosciences (GSN ^{LMU})
2009 – 2011	Dean, Faculty of Biology
2010 – present	Coordinator/Spokesman, DFG Collaborative Research Center 870 “Assembly and Function of Neuronal Circuits”
2014 – present	Fellow of the Max Planck Society

Wissenschaftliche Schwerpunkte: Structure and function of neuronal circuits processing spatio-temporal information, their evolution and development. Methods in the lab include: comparative electrophysiology *in vitro* and *in vivo*, pharmacology, laser uncaging, optogenetics, comparative anatomy and immunohistochemistry, animal and human psychophysics. >100 publications in the area of systemic and auditory neuroscience.

Adresse:

Prof. Dr. Benedikt Grothe, Chair of Neurobiology, Program Director, Graduate School of Systemic Neurosciences, Ludwig-Maximilians-Universität München (LMU), Department Biology II, Großhaderner Str. 2, 82152 Planegg-Martinsried, and Max Planck Institute of Neurobiology, Am Klopferspitz 18, D – 82152 Planegg-Martinsried, Tel.: 089 2180 74 302

Mail: grothe@lmu.de



Prof. Dr. Hanspeter A. Mallot
Sektionssprecher
„Kognitive Neurowissenschaften“

Werdegang:

1977 – 1983 Studium der Biologie und der Mathematik, Johannes-Gutenberg-Universität Mainz, Diplom in Biologie

1986 Promotion zum Dr. rer. nat., Fakultät für Biologie, Univ. Mainz (Prof. Dr. Werner von Seelen)

1986 – 1987 Postdoctoral Fellow, Massachusetts Institute of Technology, Cambridge, MA, USA (Prof. Dr. Tomaso Poggio)

1987 – 1989 Wissenschaftlicher Mitarbeiter, Institut für Biophysik, Universität Mainz

1989 – 1994 Hochschulassistent, Institut für Neuroinformatik, Ruhr-Universität Bochum

1994 Olympus Preis (Deutsche Arbeitsgemeinschaft für Mustererkennung)

1994 Habilitation für „Biologische Informationsverarbeitung“ an der Fakultät für Biologie der Ruhr-Universität Bochum (Prof. Dr. Klaus-Peter Hoffmann)

1994 – 2000 Wissenschaftlicher Mitarbeiter am Max-Planck-Institut für biologische Kybernetik Tübingen

1997 – 1998 Fellow am Wissenschaftskolleg zu Berlin

1998 – 2000 President of the European Neural Network Society (ENNS)

seit 2000 Ordentlicher Professor für Kognitive Neurowissenschaft, Institut für Neurobiologie, Eberhard-Karls-Universität

2000 – 2004 Sprecher des Graduiertenkollegs „Kognitive Neurobiologie“ (GRK 778) Tübingen

2004 – 2006 Vorsitzender der Gesellschaft für Kognitionswissenschaft (GK)

2004 – 2008 Mitglied des DFG Fachkollegiums „Neurowissenschaft“

Wissenschaftliche Schwerpunkte: **Visuelle Wahrnehmung und Computational Vision** insbesondere in Bezug auf die Wahrnehmung von Eigenbewegungen aus dem optischen Fluss (Vektion, Beschleunigungswahrnehmung) und die Verarbeitung stereoskopischer Bildinformationen. Darüber hinaus bilden Studien zum visuellen Arbeitsgedächtnis in Wechselwirkung mit Augen- und Blickbewegungen einen weiteren Schwerpunkt.

Raumkognition. Hier interessieren wir uns für die Ortserkennung sowie für verschiedene Arten des räumlichen Gedächtnisses, insbesondere für Wechselwirkungen zwischen räumlichem Arbeits- und Langzeitgedächtnis. Kognitive Modelle zum Ortsgedächtnis basieren auf der Idee der Graphenrepräsentation. Die Modelle dienen der Analyse von Verhaltensdaten und werden anhand von Anwendungen in der Roboternavigation überprüft. Ein weiterer Schwerpunkt ist die Rolle von Ortsnamen bei Navigationsaufgaben.

Adresse:

Prof. Dr. Hanspeter A. Mallot, Lehrstuhl Kognitive Neurowissenschaft, Institut für Neurobiologie, Fachbereich Biologie Eberhard-Karls-Universität Tübingen, Auf der Morgenstelle 28, 72076 Tübingen, Tel.: 07071 2978830

Mail: hanspeter.mallot@uni-tuebingen.de

Homepage: www.cog.uni-tuebingen.de



Prof. Dr. Angelika Richter
Sektionssprecherin
„Neuropharmakologie/-toxikologie“

Werdegang:

1983 – 1989 Studium der Veterinärmedizin an der Freien Universität Berlin

1989 – 2002 wissenschaftliche Mitarbeiterin/Assistentin am Institut für Pharmakologie, Toxikologie und Pharmazie der Tierärztlichen Hochschule Hannover (Prof. W. Löscher); Forschungsaufenthalte an der School of Biological Sciences (Manchester, UK)

1990 Promotion (Dr. med. vet.) an der Tierärztlichen Hochschule Hannover

1998 Habilitation (Pharmakologie und Toxikologie) an der Tierärztlichen Hochschule Hannover und Fachtierarztanerkennung für Pharmakologie und Toxikologie

1998 Gustav-Rosenberger-Forschungspreis (Preis für Nachwuchswissenschaftler)

2001 Ehrevoller Ruf auf eine Professur (Pharmakologie und Toxikologie) an der LMU

2002 – 2012 Professorin (C3), Institut für Pharmakologie und Toxikologie, FB Veterinärmedizin, Freie Universität Berlin

2008 Oppenheim-Forschungspreis für Dystonie-Forschung

Seit 2012 W3 Professorin, Institut für Pharmakologie, Pharmazie und Toxikologie, VMF, Universität Leipzig

Wissenschaftliche Schwerpunkte: Im Vordergrund steht die Erforschung der Pathophysiologie und neuer Therapieansätze für Bewegungsstörungen (Dystonien, Dyskinesien, Morbus Parkinson), die den Basalganglienerkrankungen zugeordnet werden, sowie die Phänotypisierung von genetisch veränderten Tieren als Tiermodelle für neurologische Erkrankungen. Methodisch setzen wir vielfältige Verhaltenstests zur Beurteilung von Motorik, Sensomotorik, Kognition und Angstverhalten ein. Pharmakologische Untersuchungen schließen Mikroinjektionstechniken am frei beweglichen Tier ein. Für pathophysiologische Untersuchungen verwenden wir neurochemische (z. B. *In-vivo*-Mikrodialyse), immunhistochemische (morphometrische Untersuchungen, Stereologie), molekularbiologische Methoden sowie *In-vivo*-Optogenetik.

Adresse:

Prof. Dr. Angelika Richter, Universität Leipzig, Institut für Pharmakologie, Pharmazie und Toxikologie, Veterinärmedizinische Fakultät (VMF), An den Tierkliniken 15, 04103 Leipzig, Telefon: 0341 97 38131
 Mail: angelika.richter@vetmed.uni-leipzig.de
 Homepage: <http://pharmakologie.vetmed.uni-leipzig.de>



Prof. Dr. rer. nat. Petra Wahle
 Sektionssprecherin
 „Entwicklungsneurobiologie/
 Neurogenetik“

Werdegang:

1978 – 1984 Studium der Biologie an der Universität Göttingen, Diplomarbeit am MPI für Biophysikalische Chemie, Göttingen, Abt. Neurobiologie (Prof. O.D. Creutzfeldt); wissenschaftlicher Betreuer: PD Dr. K. Albus
 1984 – 1987 Doktorarbeit am MPI für Biophysikalische Chemie, Göttingen, Abt. Neurobiologie (Prof. O.D. Creutzfeldt); wissenschaftlicher Betreuer: PD Dr. K. Albus
 1984 – 1989 Forschungsförderung durch MPG und Spanischen Forschungsrat
 1987 Otto-Hahn-Medaille der Max-Planck-Gesellschaft
 1988 – 1989 PostDoc an der Rockefeller University, Department Neurobiology, Prof. T. Wiesel, New York, USA, und an der Yale University, Department Ophthalmology, Prof. C. Barnstable, New Haven, USA
 1989 – 1992 wiss. Mitarbeiterin der Abt. Neurobiologie am MPI für Biophysikalische Chemie, Göttingen, Aufbau einer Arbeitsgruppe
 1991 – 1996 Heisenberg-Stipendiatin der DFG
 1993 – 1996 Leitung einer selbstständigen Arbeitsgruppe am LS Allg. Zoologie und Neurobiologie, Fakultät für Biologie und Biotechnologie, Ruhr-Universität Bochum
 1994 Habilitation für die Fachgebiete Zoologie und Neurobiologie
 1994 Klaus-Marquardt-Preis der RUB für die Habilitationsschrift

Seit Nov. 1996 C3 Professur für Entwicklungsneurobiologie an der Fakultät für Biologie und Biotechnologie, Ruhr-Universität Bochum

Wissenschaftliche Schwerpunkte: Ontogenese telenzephaler Zentren bei Säugetieren. Entwicklung des Sehsystems, Rolle neuronaler / sensorischer Aktivität für die neurochemische und strukturelle Reifung insbes. der Hirnrinde; Schwerpunkt auf der Analyse kortikaler Interneuronentypen und der Pyramidalzellen, Rolle von Glutamatrezeptoren, Neurotrophen und Zytokinen. Charakterisierung des neurotrophen Peptids Y-P30.

Adresse:

Prof. Dr. rer. nat. Petra Wahle, AG Entwicklungsneurobiologie, Fakultät für Biologie & Biotechnologie, Ruhr-Universität, ND 6/72, 44780 Bochum, Tel.: 0234 3224367
 Mail: petra.wahle@rub.de



Prof. Dr. Christian Wegener
 Sektionssprecher
 „Verhaltensneurowissenschaften“

Werdegang:

1990 – 1996 Studium der Biologie an der Universität Konstanz und der Friedrich-Schiller-Universität Jena
 1996 – 2000 Promotionsarbeit am Institut für Allgemeine Zoologie und Tierphysiologie der Friedrich-Schiller-Universität Jena (bei Manfred Eckert)
 1996 DAAD-Promotionsstipendium für einen Aufenthalt im Department of Zoology, Universität Stockholm, Schweden (bei Dick R. Nässel)
 1997 Preis der Biologisch-Pharmazeutischen Fakultät der Friedrich-Schiller-Universität Jena für die Diplomarbeit
 2000 Wissenschaftlicher Angestellter am Institut für Allgemeine Zoologie und Tierphysiologie der Friedrich-Schiller-Universität Jena
 2000 – 2003 Postdoktorand im Human Frontiers Science Projekt: “How the circadian clock sends signals to the rest of the brain”, Department of Zoology, Universität Stockholm, Schweden (bei Dick R. Nässel)
 2001 Dissertationspreis der Biologisch-Pharmazeutischen Fakultät der Friedrich-Schiller-Universität Jena
 2003 – 2008 Unabhängiger Emmy-Noether Nachwuchsgruppenleiter am FB Biologie, Tierphysiologie-Neurobiologie, Philipps-Universität Marburg
 2006 EMBO short-term fellow an der Faculty of Biological Sciences, Universität Leeds, UK (bei Elwyn Isaac)
 2008 – 2011 Nachwuchsgruppenleiter am FB Biologie, Tierphysiologie-Neurobiologie, Philipps-Universität Marburg

2010 Habilitation und Erlangung der Venia legendi für das Fach Neurobiologie und Tierphysiologie an der Philipps-Universität Marburg

Seit 2011 W2-Professur für Neurogenetik, LS Neurobiologie und Genetik, Biozentrum, Universität Würzburg

Wissenschaftliche Schwerpunkte: Circadiane Kontrolle verhaltensrelevanter peptiderger Systeme; Peptidomik und Architektur neuropeptiderger Systeme; Funktion von Hirn-Darm Peptiden für Verhalten und Metabolismus; Peptidprozessierung

Adresse:
Prof. Dr. Christian Wegener, Neurobiologie und Genetik, Biozentrum
Universität Würzburg, Am Hubland, 97074 Würzburg,
Tel.: 0931 31 85380
Mail: christian.wegener@biozentrum.uni-wuerzburg.de
Homepage: http://www.neurogenetics.biozentrum.uni-wuerzburg.de/forschung/ag_wegener/

Wahl zum Vorstand der Neurowissenschaftlichen Gesellschaft e. V. für die Amtsperiode 2017 – 2019

Zum Stichtag 31. Januar 2017 wurden 672 Wahlzettel eingesandt, davon 9 unfrankiert oder ohne Absender. Das entspricht einer Wahlbeteiligung von 31,3%. Davon waren 606 Wahlzettel gültig, 57 mussten als ungültig gewertet werden, 9 waren unfrankiert oder ohne Absender und sind nicht in das Abstimmungsergebnis eingegangen. Die ordnungsgemäße Durchführung der Wahl wurde vom Wahlleiter, Prof. Dr. Frank Kirchhoff, Homburg / Saar, bestätigt.

Präsident	Prof. Dr. Eckhard Friauf (Kaiserslautern) Ja: 581 Nein: 13 Enthaltungen: 12
Vizepräsident	Prof. Dr. Albert Christian Ludolph (Ulm) Ja: 534 Nein: 45 Enthaltungen: 27
Generalsekretär	Prof. Dr. Christian Steinhäuser (Bonn) Ja: 576 Nein: 11 Enthaltungen: 19
Schatzmeister	Prof. Dr. Ansgar Büschges (Köln) Ja: 577 Nein: 10 Enthaltungen: 19

Sektionssprecher

Computational Neuroscience	Prof. Dr. Stefan Rotter (Freiburg) Prof. Dr. Florentin Wörgötter (Göttingen)	62 33
Entwicklungsneurobiologie/Neurogenetik	Prof. Dr. Kerstin Kriegelstein (Freiburg) Prof. Dr. Petra Wahle (Bochum)	42 81
Klinische Neurowissenschaften	Prof. Dr. Ricarda Diem (Heidelberg) Prof. Dr. Frauke Zipp (Mainz)	76 48
Kognitive Neurowissenschaften	Prof. Dr. Hanspeter A. Mallot (Tübingen) Prof. Dr. Melanie Wilke (Göttingen)	58 47
Molekulare Neurobiologie	Prof. Dr. Ilona C. Grunwald Kadow (München) Prof. Dr. Matthias Kneussel (Hamburg)	52 88
Neuropharmakologie/-toxikologie	Prof. Dr. Jochen Klein (Frankfurt) Prof. Dr. Angelika Richter (Leipzig)	26 43
Systemneurobiologie	Prof. Dr. Benedikt Grothe (Martinsried) Prof. Dr. Claudia Grothe (Hannover) Prof. Dr. Tobias Moser (Göttingen)	99 30 67
Verhaltensneurowissenschaften	Prof. Dr. Martin Göpfert (Göttingen) Prof. Dr. Christian Wegener (Würzburg)	49 52
Zelluläre Neurowissenschaften	Prof. Dr. Johann Helmut Brandstätter (Erlangen) Prof. Dr. Christine R. Rose (Düsseldorf)	99 131

Somit setzt sich der Vorstand der Amtsperiode 2017 – 2019 wie folgt zusammen:

Präsident

Prof. Dr. Eckhard Friauf (Kaiserslautern)

Entwicklungsneurobiologie/ Neurogenetik

Prof. Dr. Petra Wahle (Bochum)

Systemneurobiologie

Prof. Dr. Benedikt Grothe (Martinsried)

Vizepräsident

Prof. Dr. Albert Christian Ludolph (Ulm)

Klinische Neurowissenschaften

Prof. Dr. Ricarda Diem (Heidelberg)

Verhaltensneurowissenschaften

Prof. Dr. Christian Wegener (Würzburg)

Generalsekretär

Prof. Dr. Christian Steinhäuser (Bonn)

Kognitive Neurowissenschaften

Prof. Dr. Hanspeter A. Mallot (Tübingen)

Zelluläre Neurowissenschaften

Prof. Dr. Christine R. Rose (Düsseldorf)

Schatzmeister

Prof. Dr. Ansgar Büschges (Köln)

Molekulare Neurobiologie

Prof. Dr. Matthias Kneussel (Hamburg)

Sektionssprecher

Computational Neuroscience

Prof. Dr. Stefan Rotter (Freiburg)

Neuropharmakologie/-toxikologie

Prof. Dr. Angelika Richter (Leipzig)

Forschungspreise der Neurowissenschaftlichen Gesellschaft 2017

Schilling Forschungspreis der Neurowissenschaftlichen Gesellschaft 2017

Der Schilling Forschungspreis der Neurowissenschaftlichen Gesellschaft 2017 wird an David Oswald, Institut für Neurophysiologie an der Charité – Universitätsmedizin Berlin verliehen.

Chemische Synapsen sind zentrale Einheiten der Informationsweiterleitung zwischen Nervenzellen. Dass Synapsen durch Modifizierung ihrer Stärke Informationen speichern können, bildet die Grundlage für weitverbreitete Plastizitäts- und Gedächtnistheorien. David Oswald erhält den Schilling Forschungspreis der Neurowissenschaftlichen Gesellschaft 2017 für seinen signifikanten Beitrag, den er zur Erforschung des molekularen Aufbaus von Synapsen geleistet hat, um darüber hinaus eine Zeitleiste der entwicklungsbedingten Synapsenentstehung in *Drosophila* zu zeichnen. Durch die Nutzung einer Kombination aus *in vivo* live imaging, hochaufgelöster Mikroskopie, Biochemie, Elektrophysiologie und Genetik konnte er in diesem Zusammenhang unter anderem einen molekularen Schalter, der fragile Synapsen in stabile Gebilde transferiert, identifizieren sowie Mechanismen proteinbasierter transsynaptischer Kommunikation erforschen. Basierend auf Arbeiten von David Oswald, die zu einem neuronalen Netzwerkmodell geführt haben, das sowohl das modalitätsspezifische Ablegen als auch den Abruf von positiven und negativen Gedächtnissen in *Drosophila* erlaubt, beschäftigt sich seine Arbeitsgruppe aktuell damit, die hier durch den Schilling Forschungspreis ausgezeichneten

Erkenntnisse zur synaptischen Entstehung direkt in den Kontext gedächtnis- und motivationsrelevanter Plastizität zu setzen.

David Oswald promovierte an der Universität Göttingen und forschte während dieser Zeit sowohl in Göttingen als auch an der Universität Würzburg und der Charité – Universitätsmedizin Berlin. Danach verbrachte er einige Jahre an der University of Oxford. Seine Arbeitsgruppe ist nun in Berlin angesiedelt.

Dieser mit 20.000 € dotierte Preis wird von der Hermann und Lilly Schilling-Stiftung gestiftet und durch die Neurowissenschaftliche Gesellschaft e. V. für herausragende Leistungen auf dem Gebiet der Hirnforschung verliehen. Der Förderpreis soll junge Wissenschaftler/innen bis zu einem Alter von 35 Jahren unterstützen.



David Oswald

FEI Technologiepreis der Neurowissenschaftlichen Gesellschaft 2017

Der FEI Technologiepreis der Neurowissenschaftlichen Gesellschaft 2017 wird an Philipp Berens, Forschungsinstitut für Augenheilkunde der Universität Tübingen, verliehen.

In seiner Forschung nutzt Philipp Berens Methoden des maschinellen Lernens und der Statistik, um zu verstehen, wie die Funktion der Zelltypen der Netzhaut aus ihrer Anatomie, Biophysik und Konnektivität entsteht und wie sich diese in degenerativen Erkrankungen der Netzhaut verändert. Dazu arbeitet seine Arbeitsgruppe an der Schnittstelle zwischen Wissenschaftlern, die theoretische und algorithmische Fortschritte zum Ziel haben, und experimentell arbeitenden Arbeitsgruppen, die hochdimensionale Datensätze erfassen. Diese Datensätze umfassen unterschiedliche Datenmodalitäten wie 2-Photonen-Imaging, hochauflösende Elektronenmikroskopie und Einzelzelltranskriptomik. Die Arbeitsgruppe von Berens versucht, die gewonnenen Erkenntnisse für ein möglichst umfassendes Verständnis der Netzhaut zu nutzen.

Philipp Berens ist seit 2016 Leiter der Arbeitsgruppe „Neural Data Science for Vision Research“ am Forschungsinstitut für Augenheilkunde der Universität Tübingen.

Dieser Preis wird alle zwei Jahre durch die Neurowissenschaftliche Gesellschaft e. V. für herausragende Arbeit

auf dem Gebiet der Entwicklung neuer Technologien in der Hirnforschung verliehen. Der von Firma FEI Munich GmbH gestiftete Förderpreis von 2.500 € soll junge WissenschaftlerInnen bis zu einem Alter von 35 Jahren unterstützen.



Philipp Berens

Ort für beide Preisverleihungen war die Göttinger Tagung der Neurowissenschaftlichen Gesellschaft. Die Preisträger hielten dort einen Vortrag über ihre Arbeit.

Fortbildungsprogramme der Neurowissenschaftlichen Gesellschaft 2017/2018

Die Mitarbeit der Mitglieder ist gefragt

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

Für die Methodenkurse stellt die NWG 125 € pro teilnehmenden NWG-Mitglied und 62,50 € pro teilnehmenden Nicht-Mitglied bis zu einer maximalen Höhe von 2.500 € pro Kurs zur Verfügung. Die Lehrerfortbildungsveranstaltungen werden mit einem Betrag in Höhe von maximal 250 € pro Veranstaltung unterstützt.

Beide Programme werden mit einem gedruckten Plakat bzw. gedruckten Flyern im Spätsommer des Vorjahres angekündigt. Das Lehrerfortbildungsprogramm erstreckt sich über ein Schuljahr, also von September 2017 bis Juni 2018, das Methodenkursprogramm über das Kalenderjahr 2018.

Einsendeschluss für Angebote ist Montag, der 3. Juli 2017.

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

Weitere Informationen:

Methodenkurse 2017: http://nwg-info.de/aktivitaeten/kurse_workshops/2017

Lehrerfortbildungen 2016/2017: <http://nwg-info.de/de/aktivitaeten/lehrerfortbildung/2017>

Ausblick

Folgende Beiträge werden für das nächste Sonderheft von Neuroforum zum Thema „Schmerz“ vorbereitet:

Rohini Kuner

Strukturelle und funktionale Plastizität des Rückenmarks bei chronischem Schmerz

Carla Nau

Natriumkanäle bei Schmerz

Herta Flor

Fehladaptation von Veränderungen im Gehirn bei chronischem Schmerz

Alexander Groh

Schmerzverarbeitung und Schmerzmodulation im thalamokortikalen System

Stefan Lechner

Neue Einsichten in die spinalen und peripheren Signalwege der Schmerzentscheidung

Sigrid Elsenbruch

Viszeraler Schmerz – eine biopsychologische Perspektive

Preview

The following contributions are in preparation for the next special issue on “Pain” of Neuroforum:

Rohini Kuner

Spinal structural and functional plasticity in chronic pain

Carla Nau

Sodium channels in pain

Herta Flor

Maladaptive changes in the brain in chronic pain

Alexander Groh

Pain processing and pain modulation in the thalamocortical system

Stefan Lechner

An update on the spinal and peripheral pathways of pain signaling

Sigrid Elsenbruch

Visceral pain – a biopsychological perspective

Neurowissenschaftliche Gesellschaft e.V.

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./E-Mail

Privatadresse

Straße

PLZ, Ort

Tel.

Datum/Unterschrift des neuen Mitglieds

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

Datum/Unterschrift

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

Datum/Unterschrift

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

13092 Berlin

Ich optiere für folgende 2 Sektionen: (bitte ankreuzen)

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

Ich bin Student ja nein
(Bescheinigung anbei)

Ich bin weiblich männlich

Jahresbeitrag:

(bitte ankreuzen)

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

Überweisung:

Bankverbindung: Berliner Bank AG,
IBAN: DE39 1007 0848 0463 8664 05
BIC: DEUTDEBD110

Einzug über VISA-Kreditkarte:

Einzug über EUROcard:

Kartenummer _____

Exp. Date _____

Betrag _____

Name _____

Unterschrift _____

Bankeinzugsermächtigung:

Ich ermächtige die Neurowissenschaftliche Gesellschaft e.V. von meinem Konto

bei der Bank _____

IBAN _____

BIC _____

einmal jährlich den Mitgliedsbeitrag in Höhe von € _____ einzuziehen

Ort, Datum _____

Unterschrift _____

Kontoinhaber _____

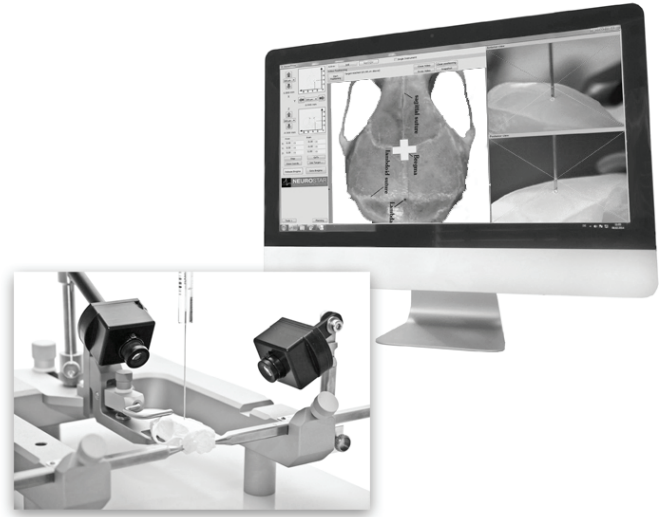
Anschrift _____

Drill and Injection Robot



- High Throughput Drill & Inject
- Multiple Animal Procedures
- Multisite Injections
- No Tool Exchange

Smart BregmaFinder



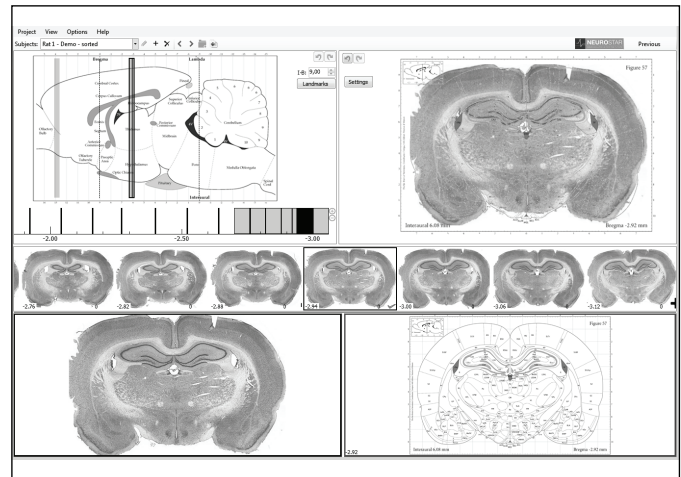
- Bregma Detection
- Camera-Driven Positioning
- Experiment Monitoring
- Video Streaming

Glass Capillary Injector



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

HistoMatch



- Histology Slice Digitization
- Smart Atlas Matching
- Intuitive Slice Manipulation
- Easy and High Throughput