

Bernstein Centers for Computational Neuroscience

BCCN Newsletter



Aktuelle Publikationen

Kalzium-Imaging – Infrarotsehen



Wissenschaftler im Porträt

Jan Benda



Schwerpunktthema

Primatenforschung



Mitteilungen und Meldungen

Kurse an den BCCN – Preis für Exponat – Bernstein Symposium 2007

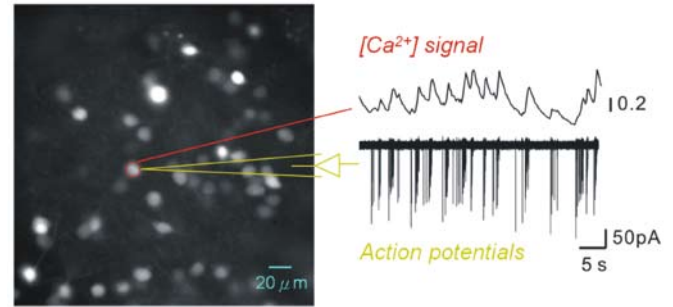


Nervenzellen beim Arbeiten zuschauen

Wissenschaftler verbessern Methode zur Beobachtung der Gehirnaktivität

Jeder Sinneseindruck und jede Information, die wir aufnehmen, wird im Gehirn in Form von elektrischen Impulsen der Nervenzellen verarbeitet. Um diese Prozesse zu verstehen, ist es schon lange ein Traum vieler Wissenschaftler, den einzelnen Nervenzellen beim Arbeiten zuschauen zu können. In den letzten Jahren hat sich das Kalzium-Imaging hierzu als leistungsfähiges Werkzeug entwickelt. Anhand eines Fluoreszenzsignales erlaubt die Methode die hochauflösende Detektion der Aktivität von einer großen Zahl von Neuronen gleichzeitig. Jede Methode kann aber nur dann gewinnbringend eingesetzt werden, wenn man ihre genauen Potentiale und ihre Fallstricke kennt. Wissenschaftler um Bei-Jung Lin und Detlev Schild vom Bernstein Zentrum für Computational Neuroscience und der Universität Göttingen haben mit einer detaillierten Analyse neuronaler Zellaktivität im Riechepithel der Kaulquappe hier wertvolle Aufklärungsarbeit geleistet. Nicht für jeden Zelltyp, so konnten die Wissenschaftler zeigen, eignet sich diese viel versprechende Methode gleichermaßen.

Die meisten Methoden zur Analyse neuronaler Aktivität im Gehirn haben entweder nur eine unzureichende räumliche und zeitliche Auflösung oder sie sind so aufwändig, dass sich nur sehr wenige Zellen gleichzeitig analysieren lassen. Genau in das Fenster zwischen zu grober und zu feiner Analyse fällt die Methode des Kalzium-Imaging. Die Kalzium-Konzentration einer Nervenzelle steigt an, wenn die Zelle einen elektrischen Impuls aussendet. Mit Hilfe eines Kalzium-Indikators kann dieser Anstieg direkt anhand einer Fluoreszenzfärbung erkannt werden. Kalzium aber hat in der Zelle mehrere Funktionen. Wie



Das Kalzium-Signal spiegelt in einigen Zelltypen des Riechepithels sehr genau die neuronale Aktivität (Aktionspotentiale) wider.

die Wissenschaftler um Schild zeigen konnten, muss daher nicht unbedingt jeder Kalziumanstieg auch ein Zeichen für einen elektrischen Impuls sein. Wie gut sich der Kalzium-Anstieg als Indikator für neuronale Aktivität nutzen lässt, hängt vom Zelltyp ab. Mit Hilfe elektrischer Ableitungen an Einzelzellen im Riechepithel konnten die Wissenschaftler die neuronale Aktivität der Zellen mit dem fluoreszierenden Kalzium-Signal vergleichen. In so genannten Mitral-Zellen, einem spezialisierten Zelltyp des Riechepithels, fanden sie eine klare Übereinstimmung der Kalzium-Konzentration und der neuronalen Aktivität. In Granula-Zellen hingegen lässt sich ein solcher Zusammenhang kaum etablieren.

Damit haben Schild und seine Kollegen die Voraussetzungen für eine detaillierte Analyse des Riechepithels und seiner Reaktion auf Gerüche geschaffen. Darüber hinaus ist ihre Arbeit ein wegweisender Schritt in der Methodik des Kalzium-Imaging. Während die meisten Wissenschaftler bisher von einem engen Zusammenhang zwischen der Kalziumkonzentration und der neuronalen Aktivität ausgegangen sind, zeigen Schild und seine Kollegen, dass dieser Zusammenhang für jeden zu untersuchenden Zelltyp neu getestet werden muss.

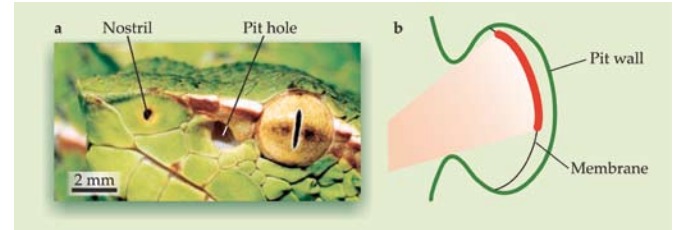
Quelle: Lin, B.-J., Chen, T.-W. & Schild, D. (2007). Cell type-specific relationships between spiking and $[Ca^{2+}]_i$ in neurons of the *Xenopus* tadpole olfactory bulb. *J Physiol.* 582:163-75.

Beutefang bei Dunkelheit – der sechste Sinn der Schlangen

Wissenschaftler ergründen, wie das Infrarotauge der Schlangen funktioniert

Bei völliger Dunkelheit können sie auf Jagd gehen und ihre warmblütige Beute äußerst präzise aufspüren – einige Schlangenarten verfügen über ein so genanntes Grubenorgan, mit dem sie Infrarotstrahlen wahrnehmen können. Es besteht aus einer freihängenden „Pitmembran“ mit wärmeempfindlichen Zellen in einer Vertiefung neben jedem Auge. Die Öffnung des Grubenorgans ist so groß, dass genügend Infrarotstrahlen die Membran erreichen und die Schlange auch Beutetiere, die sich rasch bewegen, schnell erkennen kann. Das aber hat auch einen Nachteil. Ähnlich wie bei einer Lochkamera, die mit großer Öffnung nur ein sehr verschwommenes Bild aufnehmen kann, ist auch das Abbild der Wärmeverteilung auf der Pitmembran sehr unscharf. Dass die Schlangen mit Hilfe des Grubenorgans ihre Beute trotzdem klar erkennen können, bezeichnet man als das Paradoxon des Infrarotsinns – das Organ scheint besser zu funktionieren, als physikalisch möglich. Diesem Paradoxon sind die Wissenschaftler Andreas Sichert, Paul Friedel und Leo van Hemmen am BCCN und der Technischen Universität München auf die Schliche gekommen.

Jeder Punkt auf der Oberfläche des Beutetiers der Wärme ausstrahlt, wird auf der Pitmembran durch die Öffnung des Grubenorgans als ein Fleck abgebildet, jede Kante verschwimmt. Die Information über das ursprüngliche Beuteobjekt ist aber komplett in dem verschwommenen Abbild auf der Pitmembran vorhanden. Jeder Punkt des rekonstruierten Bildes stellt sich als eine Linearkombination aus allen Messpunkten der Wärmeverteilung auf der Pitmembran dar. Die Wissenschaftler

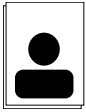


Das Grubenorgan liegt zwischen Auge und Nasenöffnung. Wie die schematische Skizze zeigt, wird ein Punkt des Inputs durch die große Öffnung des Grubenorgans auf der Pitmembran als Fleck abgebildet.

haben nun einen Algorithmus entwickelt, der es erlaubt, von der Überlagerung vieler Flecken und verschwommener Kanten auf das Ursprungsbild rückzuschließen. Eine „virtuelle Linse“, so nennen sie ihre Rekonstruktionsmethode. Diese Rekonstruktion des Ursprungsbildes entspricht genau den Rechenoperationen, die ein neuronales Feed-Forward-Netz ausführen kann. Damit ist gezeigt, dass das Gehirn der Schlange, zumindest theoretisch, eine solche Berechnung ausführen kann.

Indem die Wissenschaftler verschiedene Parameter variierten, stellten sie fest, dass die virtuelle Linse sehr empfindlich auf Messfehler der Membran reagiert. Voraussetzung für die Rekonstruktion des Bildes ist also, dass die Membran sehr verlässlich extrem kleine Unterschiede in der Wärmeverteilung wahrnehmen kann. Die Membran ist nur 15 Mikrometer dünn und hängt freischwebend im Grubenorgan, so dass sie von Luft isoliert ist. Wärmeempfindliche Zellen der Membran reagieren auf Temperaturunterschiede von nur wenigen Millikelvin. Wie diese Empfindlichkeit zustande kommt ist nun das nächste Rätsel, mit dem sich die Wissenschaftler um Sichert und van Hemmen befassen möchten. Noch ist das Grubenorgan bei Raumtemperatur jedem ungekühlten technischen System um etwa das 10-fache überlegen. Sollte es gelingen, ein hochsensitives Infrarotauge zu konstruieren, wären die Anwendungen beträchtlich. Könnten beispielsweise Autos mit einem ähnlichen System Fußgänger wahrnehmen, die nachts die Straße überqueren, wäre das für die Verkehrssicherheit ein enormer Fortschritt.

[Quelle: Sichert, A.B., Friedel, P., van Hemmen, J.L \(2006\). Snake's perspective on heat: reconstruction of input using an imperfect detection system. Phys Rev Lett. 97\(6\):068105](#)



Jan Benda

Die Rolle des Rauschens bei der sensorischen Signalverarbeitung

Der mit 1,25 Millionen Euro dotierte Bernstein-Preis des BMBF ist Teil des „Nationalen Netzwerks Computational Neuroscience“ und ermöglicht exzellenten Nachwuchswissenschaftlern den Aufbau einer selbständigen Nachwuchsgruppe. Der Preis wird jährlich vergeben, im Jahre 2007 an Jan Benda.

Jede Information über die Außenwelt, die ein Tier erhält, wird von den Sinnesorganen in neuronale Signale umgesetzt – Nervenzellen „feuern“ kurze, elektrische Impulse. Wie werden Informationen in dem räumlichen und zeitlichen Muster neuronaler Aktivität verschlüsselt und verarbeitet? Welche Rolle spielt dabei das Hintergrundrauschen – zufällige Fluktuationen der elektrischen Signale des Gehirns? Diese Fragen erforscht Jan Benda am Beispiel schwach-elektrischer Fische. „Für die Untersuchung der aktiven Rolle des Rauschens ist dieses System einfach perfekt“, sagt er. Benda hat an der Humboldt Universität bei Andreas Herz promoviert und in seinem anschließenden Forschungsaufenthalt an der Universität Ottawa, Kanada, bei Leonard Maler und Andre Longtin erstmals an schwach-elektrischen Fischen gearbeitet. Seit 2004 ist er wieder in Berlin, wo die Idee zu dem Forschungsprojekt reifte, das er nun im Rahmen des Bernstein-Preises in die Tat umsetzen kann. Zur Durchführung des Projektes wird er an die Ludwig-Maximilians-Universität München wechseln.

Schwach-elektrische Fische besitzen spezielle Organe, mit denen sie schnelle Folgen elektrischer Impulse aussenden und Elektrorezeptoren, mit denen sie ihr eigenes elektrisches Feld wahrnehmen. Auf diese Weise registrieren sie Beutetiere oder die Anwesenheit anderer elektrischer Fische, deren elektrisches



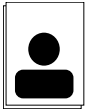
Jan Benda

Feld sich mit ihrem eigenen überlagert. Die Frequenz der Entladungen elektrischer Organe unterscheidet sich zwischen einzelnen Individuen

und liegt bei Weibchen etwas niedriger als bei Männchen. Wie die Überlagerung zweier Töne ähnlicher Frequenz, so führt auch die Überlagerung der elektrischen Felder zweier Fische zu einer so genannten „Schwebung“: Die Amplitude der Überlagerungswelle schwankt periodisch. Begegnen sich zwei Fische gleichen Geschlechts, so liegt diese Schwebungsfrequenz bei unter 30 Hertz, bei Fischen unterschiedlichen Geschlechts beträgt sie mehr als 100 Hertz. Damit unterscheiden die Fische, welchen Geschlechts ihr Gegenüber ist und senden die entsprechenden Kommunikationssignale.

Wie Informationen im Nervensystem kodiert und weitergegeben werden, beschäftigt die Neurowissenschaft schon seit Jahrzehnten. In einigen Fällen ist allein die Rate neuronaler Entladungen einer Nervenzelle ausschlaggebend, in anderen Fällen spielt das genaue Timing einzelner Impulse eine Rolle. Die Kodierung der Kommunikationssignale schwach-elektrischer Fische, so konnte Benda zeigen, beruht auf einem weiteren Prinzip. Hier kommt es auf die Synchronität an, mit der die etwa 10.000 Elektrorezeptoren feuern.

Begegnet ein männlicher Fisch einem anderen Männchen, sendet er Aggressionssignale, kurzzeitige Beschleunigungen der Signalfrequenz des elektrischen Organs um etwa 100 Hz, „kleine Chirps“ genannt. Die Amplitude der Schwebung steigt durch den kleinen Chirp schlagartig an (siehe Abb. S. 9). Rezeptorneurone feuern im Takt der Entladung ihres elektrischen Organs. Sie lassen dabei unterschiedliche Takte aus und feuern somit asynchron. Ihre Aktivität korreliert aber mit der Amplitude der Schwebung



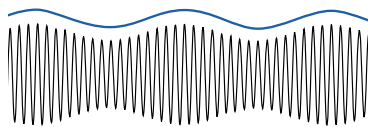
WISSENSCHAFTLER IM PORTRÄT

– je größer die Amplitude, desto mehr Impulse senden sie und desto synchroner werden auch ihre Signale untereinander. Wegen des extrem plötzlichen Anstiegs der Amplitude nach einem Chirp feuern sie ganz besonders stark und synchron.

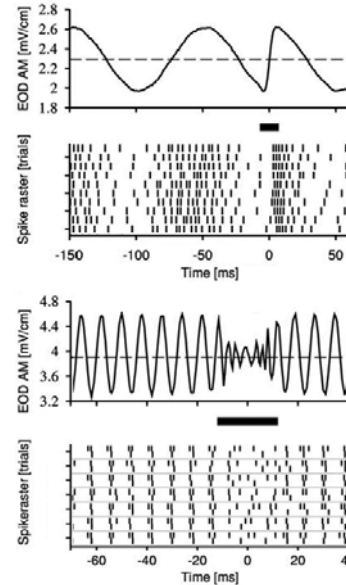
Begegnet ein Männchen einem Weibchen, schwankt die Amplitude der Schwebung viel schneller als bei der Begegnung zweier Männchen und die Rezeptorneurone feuern daher synchron. Das Männchen sendet Balzsignale, Beschleunigungen der Signalfrequenz um etwa 600 Hz, „große Chirps“ genannt. Große Chirps bringen die schnelle Schwebung reichlich durcheinander und Rezeptorzellen, die auf die Amplitude der Schwebung reagieren, werden aus dem Takt gebracht. Auf große Chirps antworten Neurone also mit einer Desynchronisation der Aktivität. „In beiden Fällen trägt der Level von Synchronität die Information – in einem Fall synchronisieren die Neurone in Antwort auf einen Chirp, im anderen Fall passiert genau das Gegenteil“, so Benda.

Angesichts eines solchen Synchronisations-Codes bekommt das Hintergrundrauschen des Nervensystems eine ganz spezielle Bedeutung. Die Stärke des Rauschens verändert die Synchronität der Neurone. „Bisher hat man im Hintergrundrauschen meist nichts weiter als eine systembedingte, unvermeidliche Störgröße gesehen. Es kann aber auch sein, dass durch ein Hintergrundrauschen die genauen Verarbeitungseigenschaften des Neurons eingestellt werden“, meint Benda. Möglicherweise,

so seine Idee, haben Neurone den Rauschpegel im Laufe der Evolution so angepasst, dass der Fisch besser auf Signale reagieren kann, die für ihn relevant sind – andere gehen im Rauschen unter.



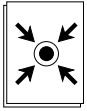
Die Überlagerung zweier elektrischer Felder führt zu einer periodischen Schwankung der Amplitude, einer „Schwebung“.



Synchronisation und Desynchronisation der Rezeptorneurone in Antwort auf kleine (oben) und große (unten) Chirps.

Bisher gibt es nur wenige experimentelle Studien, die sich mit der Rolle des Rauschens in Neuronen befassen – mit gutem Grund. „Es ist experimentell nicht möglich, in vielen Neuronen gleichzeitig das Rauschen zu ändern“, erklärt Benda.

Gerade die Untersuchungen an Elektrosensoren ermöglichen es aber, dieses Problem zu umgehen. Schwach-elektrische Fische haben neben Elektrosensoren, die auf das eigene Signal reagieren, auch solche, die das durch Muskelkontraktion erzeugte elektrische Feld eines Beutetieres wahrnehmen. „Interessanterweise unterscheiden sich die beiden Rezeptortypen sehr in der Stärke ihres Rauschens. Die verarbeitenden neuronalen Schaltkreise sind aber trotzdem sehr ähnlich aufgebaut. Diese beiden elektrosensorischen Systeme sind deshalb hervorragend für eine vergleichende experimentelle Studie der Rolle des Rauschens bei der sensorischen Informationsverarbeitung geeignet“, sagt Benda. Seine experimentellen Arbeiten werden zusätzlich durch theoretische Studien begleitet, die untersuchen, wie das Rauschen den neuronalen Code in Populationen von Neuronen formen kann. Bendas Arbeiten werden dazu beitragen, dass wir über die Funktion des neuronalen Hintergrundrauschens möglicherweise bald ganz anders denken.



Lernen vom Affen

Primatenforschung leistet einen entscheidenden Beitrag zum Verständnis des menschlichen Gehirns

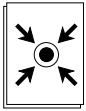
Die komplexen Leistungen des Gehirns zu verstehen ist eine große Herausforderung, die nur durch den gemeinsamen Einsatz theoretischer und experimenteller Ansätze bewältigt werden kann. In den Bernstein Zentren für Computational Neuroscience arbeiten daher Theoretiker und Experimentatoren Hand in Hand, um dieses Ziel zu erreichen. Basierend auf experimentellen Daten werden in Computermodellen Funktionen des Gehirns simuliert und quantitative Hypothesen erstellt, die dann wieder im Experiment getestet werden. Tierversuche sind dazu unumgänglich. Je nach Fragestellung werden unterschiedliche Tierarten herangezogen – von der Fliege und der Heuschrecke über die Maus bis hin zum Affen. Je näher die Fragestellung am Menschen, desto wichtiger sind auch Versuche an Affen, denn so sehr wir uns von anderen Primaten in unseren geistigen



Fähigkeiten unterscheiden – auf der Ebene grundlegender Hirnfunktionen, wie der visuellen Verarbeitung und der Steuerung der Motorik sind uns die Affen sehr ähnlich. Hier können Ergebnisse aus der Primatenforschung auf den Menschen übertragen werden, zu klinischen Anwendungen führen und zu technischen Entwicklungen beitragen.

Ein Beispiel: Ein Mensch sucht mit den Augen nach seiner Kaffeetasse, findet sie und greift danach – noch kann das keine Maschine, und die neuronalen Prinzipien, die diese erstaunliche Hirnleistung hervorbringen, sind noch wenig verstanden. Der Mensch muss sehen können, seine Wahrnehmung wird dabei von seiner Aufmerksamkeit gesteuert. Er richtet seine Augen auf die Tasse, er entscheidet, danach zu greifen und steuert die Motorik seines Armes. Welche Prinzipien diesen Gehirnleistungen zu Grunde liegen, wird in verschiedenen Forschungsarbeiten von BCCN-Wissenschaftlern untersucht. Anhand dieses Beispiels sollen hier sechs Forschungsprojekte vorgestellt werden, die unterschiedliche Aspekte des Vorgangs betreffen und bei denen Erkenntnisse aus Versuchen mit Primaten gewonnen werden.

Die Kaffeetasse sehen. Nur ein Bruchteil der Information, die auf die Netzhaut fällt, wird vom Gehirn bewusst wahrgenommen. Höhere kognitive Funktionen wie Aufmerksamkeit greifen in die Verarbeitung visueller Information ein. „Suchen wir eine Kaffeetasse, blenden wir andere visuelle Informationen aus“, erklärt Stefan Treue (BCCN Göttingen). Ihn und seine Kollegen interessiert, welche neuronalen Verschaltungen dem zu Grunde liegen. Lange Zeit glaubte man, dass Aufmerksamkeit nur in die obersten Verarbeitungsebenen des Sehprozesses eingreift – als Filter gewissermaßen, der nur relevante Informationen ins Bewusstsein lässt. In Experimenten an Primaten konnten Treue und sein Team zeigen, dass die Aufmerksamkeit bereits auf die untersten Bildverarbeitungsebenen wirkt und dort die Aktivität



SCHWERPUNKTTHEMA

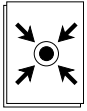
der Neurone modifiziert. Im wahrsten Sinne des Wortes schärft die Aufmerksamkeit die Sinne.

„Dass man Feedback-Signale hat, die von höheren Arealen kommen und Eigenschaften von Zellen in primären Arealen modulieren, ist ein entscheidendes Prinzip“, sagt Klaus Obermayer (BCCN Berlin), der sich mit der Analyse und Modellierung von Daten beschäftigt. In seiner Forschung geht es um verschiedene Aspekte solcher Feedback-Mechanismen und deren Beitrag zur visuellen Wahrnehmung – von der Aufmerksamkeit über Lernprozesse bis hin zu so genannten „Kontexteffekten“. „Die visuelle Verarbeitung in einem Bereich des Gesichtsfeldes wird auch von dem beeinflusst, was in anderen Bereichen des Gesichtsfeldes ist“, so Obermayer, „und solche Kontexteffekte haben eine erstaunliche Reichweite“. In theoretischen Modellen und in Zusammenarbeit mit Primatenforschern hat er untersucht, welche neuronalen Verschaltungen solchen Kontexteffekten zu Grunde liegen.

Die Forschung an den neuronalen Grundlagen der Aufmerksamkeit hat sowohl medizinische als auch technologische Anwendungen. Um wirksame Behandlungsmethoden für Aufmerksamkeitsstörungen zu entwickeln, ist ein genaues Verständnis auch der unbeeinträchtigten Fähigkeiten eine wesentliche Voraussetzung. Darüber hinaus kann die Forschung an den Prinzipien der Aufmerksamkeit zur Entwicklung von maschinellen Sehen beitragen. Eine Maschine muss – wie der Mensch – selektieren, welche visuellen Informationen sie verarbeitet. Das Sehen ist damit ein dynamisches System, das seine begrenzten Verarbeitungsressourcen optimal der jeweiligen Situation anpassen kann. „Ich glaube, dass man effizientere Systeme bauen kann, sobald man diese Mechanismen der Anpassung verstanden hat“, sagt Obermayer.

Die Augen auf die Kaffeetasse richten. Um das Objekt unseres Interesses – die Kaffeetasse – scharf zu sehen, lenken unseren Blick darauf. Wie das Gehirn diese Augenbewegungen steuert, untersucht Ulrich Büttner (BCCN München). Auch wenn wir mit den Augen ein bewegtes Objekt verfolgen, schafft es das Auge, das Objekt auf der Netzhaut im Bereich des schärfsten Sehens, der Fovea, zu halten. Bei der Steuerung der Augenbewegung muss dabei die Bewegung des Objektes mit einbezogen und dessen Position vom Gehirn genau berechnet werden. Eine solche „Prädiktion“ basiert auf komplexen neuronalen Mechanismen. Würde die Regelung der motorischen Leistung lediglich über Rückkopplungsmechanismen erfolgen, die die Differenz zwischen Objektposition und Augenposition ausgleichen, käme es wegen der Reaktionszeit des Gehirns zu einer erheblichen Verzögerung und das Auge würde ständig dem Ziel hinterherhinken. Basierend auf Daten aus der Primatenforschung und bereits bekannten Verschaltungsstrukturen des Gehirns erarbeitet Büttner gemeinsam mit Ulrich Nuding (BCCN München) ein neuronales Modell zur Berechnung solcher Augenbewegungen.

An der Steuerung der Augenbewegung sind mehrere Hirnareale beteiligt. „Erst wenn diese Funktionen genau verstanden sind, kann man bei Erkrankungen Rückschlüsse darauf ziehen, wo genau die Läsion liegt, so dass eine gezielte medikamentöse Behandlung möglich wird“, so Büttner. Die Augenbewegung ist ein Spezialfall der Motorik. Verglichen mit der Bewegung eines Arms, die sehr viele Freiheitsgrade hat, ist die Augenbewegung recht einfach. Daher lassen sich fundamentale Prinzipien der Motorik an diesem Beispiel gut untersuchen. Grundlegende Mechanismen wie „Prädiktion“ in einer Maschine zu etablieren und ihr damit zu ermöglichen, ihre Bewegungssteuerung an bestimmte Bedingungen anzupassen, ist alles andere als trivial. „Die Leistung des Regelkreises sieht man erst, wenn man versucht hat, ihn nachzubauen“, sagt Nuding.



SCHWERPUNKTTHEMA

Merken und Entscheiden. Jeder Handlungsablauf involviert das Kurzzeitgedächtnis und die Fähigkeit zur Entscheidungsfindung. „Was suchte ich gerade? – ach ja, meine Kaffeetasse. Will ich jetzt danach greifen?“ – denkt der Mensch unbewusst. Diese Prozesse untersucht Christian Machens (BCCN München). In Experimenten, die in einem gemeinsamen Projekt mit Primatenforschern durchgeführt wurden, erhielten Rhesus-Affen nacheinander zwei Reize – in diesem Falle Vibrationsfrequenzen – und mussten sich dann entscheiden, welcher der schnellere war. Durch computergestützte Auswertung der Daten konnte Machens zeigen, dass die selben Neurone am Kurzzeitgedächtnis und an der Entscheidungsfindung beteiligt sind – zwei Prozesse, von denen man bis dahin geglaubt hatte, sie seien neuronal voneinander getrennt. Machens' Forschungsarbeiten gehören in den Bereich der Grundlagenforschung, mögliche Anwendungen liegen noch in weiter Ferne. „Ohne Grundlagenforschung ist angewandte Forschung nicht möglich, da man gar nicht wüsste, welche Fragen man angehen soll“, sagt Machens.

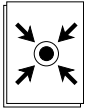
Nach der Kaffeetasse greifen. Wenn wir etwas sehen, können wir gezielt danach greifen. Die visuelle Information fließt in die Bewegungsplanung mit ein. Aber auch unsere Entscheidungen oder erlernte Regeln haben einen Einfluss – wir wissen, was eine Kaffeetasse ist und greifen nur zu, wenn wir trinken wollen. Prämotorischer Kortex und Parietalkortex heißen die Hirnregionen, in denen Entscheidungen und visuelle Informationen zu einer Bewegungsplanung verrechnet werden. Wie genau diese Verrechnung aussieht, untersucht Alexander Gail (BCCN Göttingen) an Rhesus-Affen. Bestimmte Neurone, so konnte er zeigen, „kennen“ erlernte Regeln und kodieren das Bewegungsziel dementsprechend.

Dieses Wissen über die Bewegungsplanung und –steuerung im Gehirn stellt eine grundlegende Voraussetzung für die

Neuroprothetik dar, ein großes neues Anwendungsgebiet, das sich in den letzten Jahren durch den Fortschritt in den Neurowissenschaften eröffnet hat. So genannte „Brain-Machine-Interfaces“ (BMI) sollen vollständig oder teilweise gelähmten Patienten ermöglichen, mittels ihrer Gehirnaktivität Prothesen anzusteuern oder einen Cursor auf einem Computerbildschirm zu bewegen. Während derzeitige Ansätze der Neuroprothetik meist direkt die motorische Steuerung abgreifen, konzentrieren sich die Arbeiten von Gail auf die Entschlüsselung von abstrakten Bewegungszielen aus der Hirnaktivität. Bei der Steuerung komplexer motorischer Bewegungen, wie zum Beispiel der Koordination von Arm- und Handbewegungen beim Greifen, können solche Signale wichtige Zusatzinformationen liefern.

In elektrophysiologischen Experimenten an Primaten wird an den Elektroden nicht nur die Aktivität einzelner Zellen registriert,





SCHWERPUNKTTHEMA

sondern auch die Aktivität größerer Gruppen von Nervenzellen. Diese verschiedenen Signaltypen kann man elektronisch voneinander trennen. „Wir interessieren uns dafür, wie diese Signale zusammenhängen und welche Informationen man aus den verschiedenen Signaltypen auslesen kann“, so beschreibt Ad Aertsen das Forschungsziel der BMI-Gruppe am BCCN Freiburg. Für die Neuroprothetik bekommen ihre Resultate eine unmittelbare Bedeutung. Gemeinsam mit Carsten Mehring und Kollegen (BCCN Freiburg) hat er erstmals gezeigt, dass sich aus so genannten „lokalen Feldpotentialen“ – Populationssignalen von Zellen aus einem Bereich von etwa 100 µm Durchmesser – die Bewegung eines Arms erstaunlich gut vorhersagen lässt. Während eine Elektrode das Signal einer einzelnen Zelle verlieren kann, lassen sich lokale Feldpotentiale über Monate hinweg stabil messen – ein entscheidender Vorteil in der klinischen Anwendung. „Bis zu einer routinemäßigen Anwendung von BMI wird es aber sicherlich noch über zehn Jahre dauern. Das ‚proof of principle‘, dass BMI funktionieren kann, ist aber bereits erbracht“, sagt Aertsen.

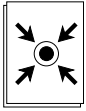
Am Beginn jeder Anwendung steht die Grundlagenforschung. „Als man anfing, die Steuerung der Motorik zu untersuchen, hat kein Mensch an Neuroprothetik gedacht“, sagt Treue. Gleiches gilt für Hirnschrittmacher: Über viele Jahre musste solides Grundlagenwissen mit Hilfe von umfangreichen Experimenten, klinischen Untersuchungen und Datenanalysen aufgebaut werden – heute helfen Hirnschrittmacher vielen Patienten, die an Bewegungsstörungen wie etwa Parkinson leiden.

Primatenforschung – wie und warum? Neurowissenschaftler haben sowohl eine Verantwortung gegenüber zukünftigen Patienten, denen durch neue Erkenntnisse geholfen werden kann, als auch gegenüber dem Versuchstier. Daher steht vor jedem Tierexperiment die Frage, ob der mögliche Wissenszuwachs das

betreffende Experiment rechtfertigt. Ein verantwortungsbewusstes Handeln gegenüber dem Tier erfordert, dass kein einziges überflüssiges Experiment gemacht wird und dass alle Versuche möglichst schonend durchgeführt werden. Dies ist nicht nur das Bestreben der Wissenschaftler, es wird auch für jeden Tierversuch von den Behörden geprüft. Wissenschaftler in den Bernstein-Zentren arbeiten außerdem daran, die Methoden der Datenauswertung weiter zu optimieren, damit aus jedem Experiment die größtmögliche Information gewonnen werden kann. „Um das maximale aus den Daten herauszuholen ist die Computational Neuroscience gefragt“, sagt Machens.

Mit bildgebenden Verfahren wie der Kernspintomographie oder Methoden wie der Elektroenzephalographie lässt sich die Gehirnaktivität des Menschen direkt beobachten. Wo immer es geht, werden solche „nicht-invasiven“ Methoden angewendet. Allerdings erlauben diese Methoden auch auf absehbare Zeit nicht, die für viele Fragestellungen nötige hohe zeitliche und räumliche Auflösung zu erreichen, und somit invasive Experimente ganz zu ersetzen. Nur mit Hilfe von elektrischen Ableitungen lässt sich das Verhalten einzelner Zellen im Gehirn messen. Durch die Weiterentwicklung mathematischer Analyseverfahren, unter anderem an den BCCN, wird aber die Genauigkeit der nicht-invasiven Methoden verbessert.

Die Zahl der Primatenexperimente möglichst gering zu halten heißt auch, die Experimente bis ins letzte Detail zu planen. Jedes Experiment zur neuronalen Ableitung der Gehirnaktivität im Affen beginnt mit psychophysischen Experimenten am Menschen, aus denen sich eine klar definierte Hypothese über die neuronalen Grundlagen eines Verhaltens ableiten lässt. Anschließend werden Affen trainiert, die entsprechenden Aufgaben verlässlich durchzuführen und erst wenn sie das können, beginnt das eigentliche Experiment. Meist beschäftigt



SCHWERPUNKTTHEMA

sich ein Wissenschaftler so über mehrere Jahre hinweg mit nur einem oder zwei Affen, so dass die Zahl der Primaten, an denen Ableitungen im Gehirn durchgeführt werden, sehr klein ist.

Bevor mit den Ableitungen begonnen werden kann, muss jedem Versuchstier unter Vollnarkose eine kleine wieder-verschließbare Öffnung in die Schädeldecke eingesetzt werden. Dadurch können dann später feine Elektroden mit Spitzen von 2-5 µm Durchmesser wenige Millimeter in das Gehirn eingeführt werden, um die Aktivität der Neurone zu messen. In der versuchsfreien Zeit wird die Kammer verschlossen und der Affe bewegt sich frei mit seinen Artgenossen im Gehege. Für den Affen sind die Elektroden nicht spürbar, denn sein Gehirn, wie das des Menschen, verfügt über keine Schmerzrezeptoren und das Verfahren ist so schonend, dass es viele Male wiederholt werden kann, ohne dass das Gehirngewebe dabei zerstört wird. Diese Methodik erlaubt es, die Aktivität einzelner oder kleiner Gruppen von Zellen in der Großhirnrinde präzise zu erfassen, während das Tier komplexe und genau definierte Verhaltensaufgaben durchführt. Ähnliche Verfahren werden auch beim Menschen angewandt, so zum Beispiel bei Epilepsie-Patienten, bei denen mit Hilfe von elektrophysiologischen Messungen der Epilepsieherd lokalisiert werden muss.

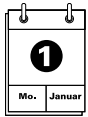
Wissenschaftler an den Bernstein Zentren tragen mit ihrem Know-how in der Datenanalyse, Computersimulation und mathematischen Modellierung dazu bei, klar definierte Hypothesen aufzustellen, Tierexperimente optimal durchführen und auszuwerten, und Ergebnisse für biomedizinische Anwendungen zügig verfügbar zu machen. Die enge Verbindung von Theorie, Experiment und Klinik unterstützt sie dabei, ihrer gesellschaftlichen Verantwortung auch im Sinne des Tier-schutzes gerecht zu werden.

Ansprechpartner:

- Prof. Dr. Ad Aertsen
Institut für Biologie III
Albert-Ludwigs-Universität
Schänzlestraße 1
79104 Freiburg
- Prof. Dr. Ulrich Büttner
Neurologische Klinik und
Poliklinik,
Klinikum der Universität
München - Großhadern,
Ludwig-Maximilians-
Universität
Marchioninistraße 15
81377 München
- Dr. Alexander Gail
Deutsches Primatenzentrum
Kellnerweg 4
37077 Göttingen
- Dr. Christian Machens
Biologie II, Neurobiologie
Ludwig-Maximilians-
Universität
Großhaderner Str. 2
82152 München
- Prof. Dr. Klaus Obermayer
Technische Universität Berlin,
Fakultät IV - Elektrotechnik
und Informatik
Sekretariat FR 2-1
Franklinstr. 28/29
10587 Berlin
- Prof. Dr. Stefan Treue
Deutsches Primatenzentrum
Kellnerweg 4
37077 Göttingen

Quellen:

- Brozovic M*, Gail A*, Andersen, RA (2007). Gain mechanisms for contextually guided visuomotor transformations. *Journal of Neuroscience*, 27(39): 10588-10596. [* both authors contributed equally]
- Gail A, Andersen RA (2006). Neural dynamics in monkey parietal reach region reflect context-specific sensorimotor transformations. *J Neurosci*. 26(37):9376-84.
- Machens CK, Romo R, Brody CD (2005). Flexible control of mutual inhibition: a neural model of two-interval discrimination. *Science* 307(5712):1121-4.
- Mehring C, Rickert J, Vaadia E, Cardoso de Oliveira S, Aertsen A, Rotter S (2003). Inference of hand movements from local field potentials in monkey motor cortex. *Nat Neurosci* 6(12):1253-4.
- Pistohl T, Ball T, Schulze-Bonhage A, Aertsen A, Mehring C (2007). Prediction of Arm Movement Trajectories from ECoG-Recordings in Humans. *J Neurosci Meth*. (in press)
- Rickert J, Cardoso de Oliveira S, Vaadia E, Aertsen A, Rotter S, Mehring C (2005). Encoding of movement direction in different frequency ranges of motor cortical field potentials. *J Neurosci* 25: 8815-8824
- Schwabe L, Obermayer K, Angelucci A, Bressloff PC (2006). The role of feedback in shaping the extra-classical receptive field of cortical neurons: a recurrent network model. *J Neurosci*. 26(36):9117-29.
- Schwabe L and Obermayer K. (2005). Adaptivity of Tuning Functions in a Generic Recurrent Network Model of a Cortical Hypercolumn. *J. Neurosci*. 25, 3323-3332.
- Womelsdorf T, Anton-Erxleben K, Pieper F, Treue S (2006). Dynamic shifts of visual receptive fields in cortical area MT by spatial attention. *Nat Neurosci*. 9(9):1156-60.



MITTEILUNGEN UND MELDUNGEN

“Advanced Course” ab 2008 in Freiburg

Die internationale Sommerschule „Advanced Course in Computational Neuroscience“ (ACCN) wird 2008 bis 2010 am Bernstein Zentrum für Computational Neuroscience Freiburg stattfinden. Diese Entscheidung gab das wissenschaftliche Direktorium der Sommerschule am Ende des diesjährigen Kurses in Arcachon (Frankreich) bekannt.

Seit 1996 bietet der ACCN 30 handverlesenen Doktoranden und Postdocs aus der ganzen Welt eine vierwöchige Fortbildung in den Neurowissenschaften, bestehend aus Vorlesungen, Tutorien und einem eigenen Forschungsprojekt. Das explizite Ziel des Kurses ist es, experimentelle Neurowissenschaftler und Mediziner zusammen mit „Theoretikern“ aus der Mathematik und Physik und Ingenieuren und Informatikern in das interdisziplinäre Feld der Computational Neuroscience einzuführen.

Das Ergebnis sind nicht selten auch über den Kurs hinaus andauernde Kollaborationen zwischen Teilnehmern und Dozenten. Damit hat der Kurs einen erheblichen Einfluss auf die Entwicklung des Forschungsgebietes. Bisherige Tagungsorte waren Kreta, Trieste, Obidos (Portugal) and Arcachon. Die Entscheidung für Freiburg dokumentiert die internationale Sichtbarkeit und Anerkennung der Computational Neuroscience am Standort Deutschland.

Weitere Informationen:
<http://www.neuroinf.org/courses/courses.shtml>

“CNS”-Kurs in Göttingen

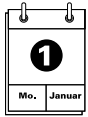
Zum fünften Mal zog es auch dieses Jahr wieder junge Wissenschaftler aus Deutschland und anderen europäischen Ländern nach Göttingen, um vom 18. bis zum 23. September am Max-Planck-Institut für Dynamik und Selbstorganisation in die neuesten Entwicklungen auf dem Gebiet der Theoretischen Hirnforschung eingeführt zu werden. Der von dem Medizintechnik-Unternehmen Otto Bock HealthCare unterstützte Kurs ist Teil der Aktivitäten des Göttinger Bernstein Center for Computational Neuroscience.

Weitere Informationen:
<http://www.bccn-goettingen.de/events-1/cns-course>

Preis für Exponat zur Hirnfunktion

Komplexe Themen aus Naturwissenschaft und Technik für junge Menschen anschaulich erfahrbar machen – das war das Anliegen der Landesstiftung Baden-Württemberg, als sie den Wettbewerb „ExpoNaTe“ ausgeschrieben. Ein Exponat zur Funktion des Gehirns, das von Mitgliedern des BCCN Freiburg konzipiert und vom Wissenschaftsmuseum Science House umgesetzt wurde, erhielt einen mit 3.000 Euro dotierten Anerkennungspreis. Thema des Exponats ist die funktionelle Gliederung der Großhirnrinde. Bereiche der Großhirnrinde sind jeweils auf bestimmte Funktionen spezialisiert. Das Exponat läßt den Benutzer selbst erkunden, wo diese Stellen für ausgewählten Hirnfunktionen liegen. Bei Berührung von bestimmten Punkten wird auf einem Bildschirm die entsprechende Funktion angezeigt.

Weitere Informationen: <http://www.bccn.uni-freiburg.de/news/news-events/hirnexponatpreis>



Bernstein Symposium 2007

Das „Bernstein Symposium für Computational Neuroscience“ hat mittlerweile Tradition. Schon zum dritten Mal trafen sich auch dieses Jahr Wissenschaftler der vier Bernstein Zentren, um in Posterpräsentationen und Vorträgen ihre Ergebnisse vorzustellen und zu präsentieren. Erstmals mit dabei waren dieses Jahr die neuen Mitglieder des Nationalen Netzwerks Computational Neuroscience (NNCN). Mit fünf „Bernstein-Gruppen“ und elf Bernstein-Partnerprojekten ist das Nationale Netzwerk im letzten Jahr stark angewachsen. Auf der diesjährigen Tagung, die vom Bernstein-Zentrum in Göttingen ausgetragen wurde, waren rund 200 Teilnehmer versammelt. Geladen waren auch renommierte Experten aus dem Ausland, die im Rahmen der „Bernstein

Lecures“ das Symposium bereicherten. Wie auch im vergangenen Jahr, fanden im Rahmen des Symposiums ein Satelliten-Workshop „Kommunikation mit der Öffentlichkeit“ statt und ein Seminar, in dem sich Doktoranden und junge Postdocs austauschen konnten.

Ein Höhepunkt des Symposiums war die Verleihung des Bernstein-Preises durch Ministerialdirektor Dr. Peter Lange vom BMBF. Der international ausgeschriebene, mit 1,25 Millionen Euro dotierte Preis für Nachwuchswissenschaftler in der Computational Neuroscience wurde zum zweiten Mal vergeben und ging dieses Jahr an Jan Benda (siehe Seite 8).

Weitere Informationen:

<http://bccn.neuroinf.de/meetings/symposium-2007>



Teilnehmer des Bernstein-Symposiums 2007

Koordinatoren der Bernstein Zentren

Prof. Dr. Ad Aertsen
Albert-Ludwigs-University Freiburg
Institute for Biology III
Schänzlestraße 1
D – 79104 Freiburg
Email: aertsen@biologie.uni-freiburg.de
URL: www.bccn-freiburg.de

Prof. Dr. Ulrich Büttner
Ludwig-Maximilians-Universität Munich
Department of Neurology
Marchionistraße 15
D – 81377 Munich
Email: Ulrich.Buettner@med.uni-muenchen.de
URL: www.bccn-muenchen.de

Prof. Dr. Theo Geisel
Max Planck Institute for Dynamics and Self-Organization
Bunsenstraße 10
D – 37073 Göttingen
Email: geisel@ds.mpg.de
URL: www.bccn-goettingen.de

Prof. Dr. Andreas V. M. Herz
Humboldt-University Berlin
Department of Biology
Invalidenstraße 43
D – 10115 Berlin
Email: a.herz@biologie.hu-berlin.de
URL: www.bccn-berlin.de

Impressum

Herausgeber:
Bernstein Centers for Computational Neuroscience
Berlin – Freiburg – Göttingen – Munich
<http://www.bernstein-centers.de>

Text, Redaktion:
Katrin Weigmann, mail@k-weigmann.de

Koordination:
Tobias Niemann, Simone Cardoso de Oliveira,
Margret Franke, Isolde von Bülow

Gestaltung:
newmediamen, Berlin / Katrin Weigmann

Druck: Elch Graphics, Berlin

Die Bernstein Zentren für Computational Neuroscience werden vom Bundesministerium für Bildung und Forschung (BMBF) gefördert und sind ein zentrales Element des „Nationalen Netzwerks Computational Neuroscience“. Die Fördermaßnahme soll die Bündelung wissenschaftlicher Kompetenz am Standort Deutschland ermöglichen sowie klinische und technologische Anwendungen theoretischer Ergebnisse im Bereich der Neurowissenschaften vorantreiben.

Titelbild: Der Populationscode von Rezeptorneuronen in schwach-elektrischen Fischen. Die Aktivität der Neurone schwankt mit der „Schwebung“ des elektrischen Feldes (siehe Artikel zu Jan Benda, S. 6)

GEFÖRDERT VOM



Bundesministerium
für Bildung
und Forschung